

认知地图的神经环路基础*

王 琳^{1,2)} 王 亮^{1,2)**}

⁽¹⁾中国科学院心理健康重点实验室(中国科学院心理研究所), 北京 100101; 中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心, 上海 200031;

⁽²⁾中国科学院大学心理系, 北京 100049)

摘要 空间记忆是人类认识世界和改造世界的基本认知能力, 与我们的生活息息相关. 无论是寻找常用的生活物件, 如钥匙和手机, 还是外出上班、购物和约会, 都依赖我们对周围环境的记忆. 截止到目前已有大量研究从不同水平探讨大脑如何表征其周围环境, 但仍然有很多未解的问题. 本文系统综述了基于脑成像和神经电生理技术开展的空间记忆研究进展. 通过梳理以往研究中有关生物体在构建认知地图的神经结构和神经活动规律, 提出了海马结构和新皮层对空间记忆的编码环路和表征机制, 并在此基础上对未来研究进行了展望.

关键词 空间记忆, 认知地图, 海马结构, 神经环路, 神经振荡

学科分类号 Q189

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0016

空间记忆是生物体对外在环境形成内在表征的认知过程. 如大鼠在迷宫里寻找食物, 人类在日常生活中寻找某些物体, 外出上班、购物、约会等都需要空间记忆的参与. 大量研究证实生物体在记忆不同位置及其空间关联时, 常常依赖于两种空间参照系: 自我参照系和客体参照系. 自我参照系是生物体依赖身体(比如眼睛、头和躯体)作为参照物来确定物体或者目的地的位置, 比如大鼠在岔路口右转找到食物或者人类经常使用固定转弯序列找到目的地, 因此有时自我参照系形成的空间表征也称为路线表征. 客体参照系是指生物体依赖于物体或者外在环境做参照物, 比如大鼠通过环境线索或者形成环境的认知地图来确定目标的位置, 有时也称为地图表征^[1-4]. 研究发现, 空间记忆的损伤是许多神经精神疾病的早期临床症状. 相比健康人群, 精神分裂症和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者在发病早期存在地图表征的认知损伤, 不能够在两种参照系之间进行灵活地转换^[5-8]. 这提示了空间记忆特别是地图表征的缺陷有可能是脑疾病的重要的行为标记. 另一方面, 生物调控技术, 比如认知调控、电刺激调控、基因调控有可能为疾病治疗提供新的途径. 研究发现, 出租车司机的驾

驶年龄越长, 他们的后部海马皮层越厚, 表明行为训练可以促进皮层可塑性^[9]. 临床研究还发现, 通过微电流刺激内嗅皮层, 被试的空间记忆表现显著提高^[10]. 而近期通过光遗传研究发现特定频率(40 Hz)的闪光刺激能暂时减少小鼠脑中的AD致病蛋白(β 淀粉样蛋白)的沉积^[11]. 最新研究发现, 引起AD的Tau蛋白会在帮助空间定位的网格细胞内积累, 导致网格细胞受损或死亡, 从而导致空间记忆受损^[12], 该研究首次将网格细胞与AD联系起来, 为AD的神经调控治疗提供了新思路. 这些研究一定程度上提示神经调控能够改善空间记忆, 但是不同调控手段如何改变人类高级认知功能(如地图表征)尚不清楚. 疾病早期临床症状和后期干预效果表明, 理解认知地图的神经和生理机制具有重要意义, 可以为疾病的早期临床诊断和治疗方案的

* 国家自然科学基金(81371631, 81422024)、中组部青年千人计划(Y5CX092009)、中科院百人计划(Y3CX022003)和北京市科技新星计划(Z141110001814068)资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 010-64888632, E-mail: lwang@psych.ac.cn

收稿日期: 2017-01-11, 接受日期: 2017-02-27

探索提供科学依据。

近 40 多年大量动物和人类的空间记忆实验研究取得了重大进展,然而我们对人类空间记忆的神经基础和环路机制的理解目前还处于起步阶段,还未见对其有较系统的阐述。本研究关注空间记忆的核心问题“大脑如何表征周围环境”,综述了基于脑成像和电生理技术开展的空间记忆研究。通过梳理以往研究中有关生物体在构建认知地图的神经结构和神经活动规律,提出了海马结构和新皮层对空间记忆的编码环路和表征机制,并在此基础上对未来研究进行了展望。

1 认知地图的海马说

自从托尔曼^[13]在 1948 年提出人类能够通过形成内在的认知地图来表征环境,大量研究在试图寻找这种认知地图的神经结构,而 1971 年在海马发现的位置细胞(place cell)给予了这一假说直接的生理证据,认为海马是编码认知地图的核心脑区^[14]。

1.1 海马编码空间环境的位置信息

研究者发现在大鼠自由运动时,海马的位置细胞编码空间位置信息。这类细胞对环境中的特定区域表现出较高的放电频率,而对环境中的大部分位置的放电频率较低。尽管海马通过位置细胞的活动能够表征周围的环境,但是这并不意味着动物在导航时是通过位置细胞的放电来定位目标距离。在动物觅食过程中,位置细胞的相位迁移(theta procession)用于编码到达目标的精确距离信息^[15-16]。相位迁移是指在靠近并经过感受野的移动过程中,位置细胞放电的相位信息表达了有关目标位置的距离信息。研究发现,动物与位置感受野的距离与其位置细胞的 theta 相位存在负相关。也就是说,当动物在运动中越靠近位置感受野,位置细胞放电时刻对应 theta 频段局部场电位的相位越提前。

研究者还在猴子的海马发现了空间视野细胞(spatial view cell),这类细胞提供了客体参照系下的朝向信息^[17]。空间视野细胞是指当猴子看向环境中的小部分视野范围时,海马中的特定细胞会持续地放电,与当前位置无关。此外,人类电生理研究也表明海马对我们认知地图构建的意义。研究者记录了植入电极的癫痫病人完成虚拟现实任务的脑电信号^[18]。他们发现海马区存在位置细胞,这些细胞能够编码特定的空间位置。而旁海马的空间视野细胞能够对空间的地标场景做出反应,额叶和颞叶也

存在神经元编码每次导航的目标,且有效地联结空间位置、目标和场景等导航信息。

1.2 海马编码了空间环境的认知地图

动物和人类的导航研究发现,生物体能同时使用自我参照系和客体参照系定位目标位置,分别依赖纹状体的动作-反应系统和海马的位置学习系统完成^[19-23]。早期研究者常常使用十字迷宫任务来研究大鼠的空间学习和记忆^[24]。通常在这类范式的学习阶段,大鼠从迷宫南侧入口出发找到迷宫西侧的食物。随后的探测阶段,起点位置发生改变,大鼠不知道此时它们是从迷宫北侧出发。如果大鼠在迷宫东侧寻找食物,说明他们通过固定的行为反应来学习食物位置,比如看见路口左转。相对应的这种自我参照系的空间表征在纹状体出现激活。如果大鼠在迷宫西侧寻找食物,说明他们通过食物在环境中的固定位置来确定目的地,这种客体参照系的空间表征在海马出现激活^[24]。这种动作-反应学习和位置学习的双系统假说在人类研究中得到了验证^[19,22-23,25]。采用脑成像技术,研究者发现成年大学生完成八臂迷宫任务时,反应学习和位置学习策略分别激活了纹状体和海马^[3,26]。近来,研究者提出人类的空间记忆学习表现为由动作-反应系统和位置系统构成的连续体,二者具有不同的权重^[23]。当个体在学习阶段赋予动作反应系统更多的权重时,表现为纹状体更强的激活,且在测试时更多提取了自我参照系的路线知识。当个体在学习阶段赋予位置系统更多的权重时,海马出现更强的激活,且在测试时表现出更依赖客体参照系的地图表征。这些空间记忆的研究不仅表明生物体构建认知地图依赖海马,并且生物体具备同时使用路线知识和地图知识学习环境的能力。

路线知识的存在对于认知地图的构建有重要意义。研究者发现当动物行驶过一个固定的行为轨迹后,位置细胞会按照类似的放电序列依次重复放电,这种现象叫做回放(replay)^[27]。回放可能反应了海马的固化机制^[28-29],并且有可能涉及认知地图的积极学习和保持^[28]。研究者发现,当一个行为轨迹的发生频率较低时,这个行为轨迹的序列回放更经常发生^[30],并且个体有时会回放一些没有经历过的轨迹,常常表现为环境中的捷径序列。因此,回放现象可能不仅仅是经验的简单复制,还反映了在环境中所有可能通达的轨迹,使得动物能够计划从来没有走过的新颖路线。进一步的研究表明,海马协调或者整合序列信息以形成认知地图^[31]。

2 认知地图的内嗅皮层说

近来的研究更倾向于认为在导航过程中, 是内嗅皮层(entorhinal cortex, EC)而非海马负责构建认知地图。最初这种质疑来源于研究者发现, 当海马被人为抑制后, 动物的导航行为表现显著地从91%下降到了70%, 动物仍然保留了部分的空间表征能力。研究者提出这种保留的认知加工可能是由其他非海马的脑区负责^[32], 并且后续研究也证实这个脑区是内嗅皮层, 因为内嗅皮层具有极其重要的整合空间信息的能力^[33]。

研究者首先在内嗅皮层发现了网格细胞(grid cells)^[34], 该细胞能够编码整个环境。网格细胞对环境的位置放电, 动物利用网格细胞能够将周围的环境表征成精细的网格模式。网格细胞最初发现于内嗅皮层, 随后在前下托(presubiculum)和旁下托(parasubiculum)中也发现了这类细胞的存在^[35]。近来研究提示网格细胞在对环境进行表征时, 可能需要对齐环境的边界信息^[36-37]。两项研究几乎同时发现, 网格细胞的形状似乎受到了环境边界的“外力”挤压或切割而发生变形, 这种环境边界对网格细胞的影响可能与边界细胞有关^[37-38], 因为在紧邻这些网格细胞的位置发现了边界细胞(boundary cell)^[39]。边界细胞首先发现于旁海马, 是用于编码相对于环境边界的特定距离信息^[40]。人类脑成像研究证实, 健康大学生被试群体在环境中对目标物体定位时, 个体的内嗅皮层存在网格状的神经活动模式, 对环境进行表征^[41]。此外, 人类电生理学研究也发现癫痫病人在虚拟环境中完成空间记忆任务时, 内嗅皮层表现出类似网状的放电模式^[42], 用于表征整个环境的空间属性。

内嗅皮层能够构建认知地图不仅仅依赖于网格细胞, 还依赖于头向细胞(head-direction cell)、速度细胞(speed cell)以及整合二者的联合细胞(conjunctive cell)。头向细胞指只要大鼠将头朝向了环境中的特定方向时, 这些细胞会放电, 不依赖于当前所在的位置。近来研究者在内嗅皮层的第三、四层发现了头向细胞和网格细胞, 还有很多细胞显示出对网格细胞和头向细胞的联合反应, 被称为联合细胞。并且头向细胞、网格细胞和联合细胞都受到了动物运动速度的调节^[15]。动物的速度细胞首先发现于内嗅皮层, 这些细胞的放电率随着运动速度变快而增加^[43]。认知地图的内嗅皮层假说提出, 在生物体运动过程中, 深层的内嗅皮层区(第三、四

层)首先对朝向、速度和位置信息进行整合。这些整合后的信息被第二层内嗅皮层的网格细胞用于形成更为抽象的空间表征。随后, 网格细胞经空间表征输入到海马的位置细胞。在这种理论观点下, 海马的位置细胞只是接受来自内嗅皮层的客体参照系表征, 真正的认知地图是在内嗅皮层构建的^[44]。但是目前, 关于位置、朝向和速度信息是如何整合的尚不清楚。

内嗅皮层假说还进一步强调了海马对内嗅皮层的反馈机制, 这种反馈作用与位置细胞的编码特异性有关^[33, 45-46]。位置细胞能够编码场景相关的属性, 包括非空间信息如颜色、任务类型和动物的目标等^[47-53]。这可能提示了海马的主要功能不是提供空间位置, 而是联结与地图相关的其他信息^[15, 34]。进一步将动物研究和人类研究联系起来, 该假说强调了海马在情境记忆中的作用, 海马通过位置表征结合了事件相关的非空间属性和位置相关的空间属性。由于海马表征存在场景特异性^[15, 34, 46], 在编码阶段, 海马联结了内嗅皮层传来的路径整合信息以及地标或者场景特征, 并将这种联合信息直接或者通过下托投射到内嗅皮层, 因此海马的反馈投射能够调节内嗅皮层路径整合的精度, 这与路径整合自身存在误差有关。在运动中, 内嗅皮层的路径整合需要时时更新当前位置相对于起点位置的速度和朝向信息, 因此随着导航时间和距离增强, 路径整合得到的更新表征存在的误差会越来越大。而海马的这种联结表征能够提供基点或锚, 用于重置内嗅皮层的路径整合在运动中形成的误差。通过这种反馈机制, 内嗅皮层的路径整合就得到了重新校正并保证了在每次测试中的稳定性。这种强调海马对内嗅皮层有影响的证据是, 研究者发现在海马没有激活后, 网格细胞的活动变得不稳定, 几分钟后空间结构表征也完全被破坏了^[33, 45]。

3 认知地图的脑网络说

在介绍了构建认知地图的核心脑区后, 本部分介绍认知地图的神经结构网络及其神经活动规律。

3.1 认知地图的神经环路基础

为了理解人类空间记忆的神经环路及其作用机制, 本部分总结以往研究的发现, 提出人类在构建和使用认知地图所依赖的三个功能环路: 认知地图的输入和表征环路、动作输出环路以及目标相关的奖励环路(图1a)。

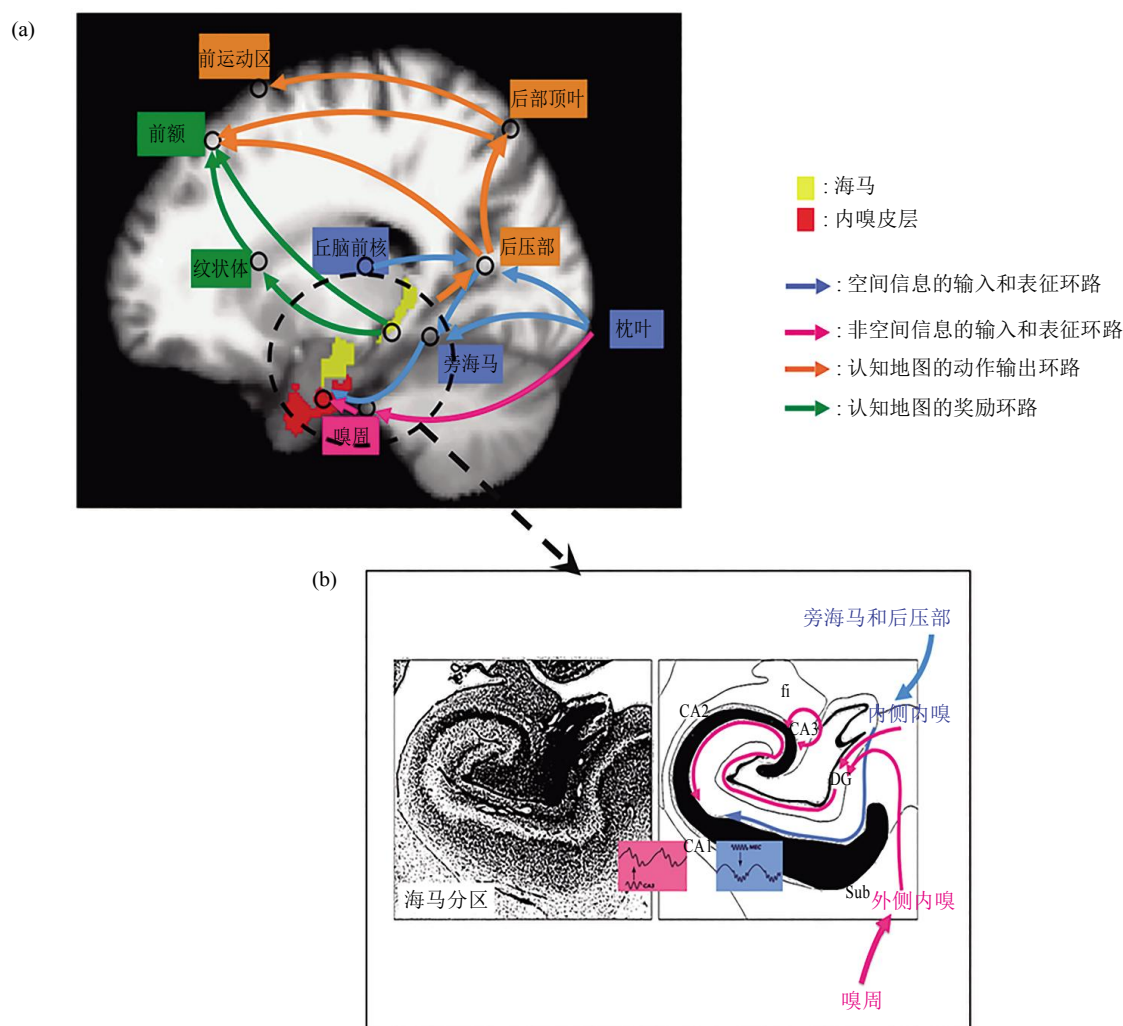


Fig. 1 Functional circuits of cognitive map at the core of hippocampal formation

图 1 以海马结构为核心的认知地图功能环路

(a) 海马结构参与认知地图构建的三条环路：第一条功能环路指外部信息经皮层投射到海马，用于构建内在表征，包括了传输空间信息(蓝色)和非空间信息的两条环路(紫色)。前者由枕叶输入的视觉信息、丘脑前核输入的运动、朝向信息经后压部和旁海马整合，最终通过内侧内嗅皮层输入到海马。后者指新皮层编码的事件和项目信息通过嗅周皮层传入外侧内嗅皮层，最终在海马整合事件和情景信息。第二条通路是客体表征转换为动作输出的环路(橙色)，是海马和内嗅的表征通过后压部投射到后部顶叶，指导前额叶和前运动区引导的动作行为。第三条通路是目标奖励环路(绿色)，由海马联合腹侧纹状体共同表征了与目标奖励相关的行为反应。(b) 左图呈现经尼氏染色得到的人类冠状面海马切片，右图显示了海马的不同亚区表达不同功能环路的信息。由旁海马和后压部传入的空间信息经内侧内嗅区整合，得到的地图表征直接传输到海马 CA1。对大鼠的电生理研究发现，内侧内嗅区的高频 γ 常常锁定在 CA1 的 θ 振荡的波谷。由嗅周皮层传入的非空间信息经外侧内嗅区进一步传输到海马 DG 和海马 CA3，经过整合后的事件和场景的联合表征传输到海马 CA1。电生理研究也发现，CA3 的低频 γ 常常锁定在 CA1 的 θ 振荡的下降沿。

3.1.1 输入和表征环路

地图构建依赖新皮层的层级投射关系将感知觉信息输入到海马, 最终由海马结构表征认知地图. 海马结构包括了海马子区 CA1、CA2 和 CA3、齿状回(dentate gyrus, DG)、下托(subiculum)、前后下托(postsubiculum)和内嗅皮层. 海马 - 皮层环路的第一个阶段是, 来自额叶、顶叶和颞叶新皮层的不同感觉通道的空间信息通过双向纤维投射传到嗅周和旁海马. 随后, 嗅周和旁海马的联合网络对多通道的感觉信息进行整合, 再将信息传入到内嗅皮层, 这是第二个阶段. 最终, 内嗅皮层将高度整合的新皮层信息以漏斗状集中投射海马^[54]. 根据感知觉输入的信息类型不同, 该环路可分为两条通路. 一条通路是当环境中的单个项目或者事件信息经嗅周(perirhinal cortex, PHC)传入外侧内嗅区(lateral entorhinal cortex, LEC), 再传入 DG 和 CA3 进行整合, 最终将有关项目和位置的联合信息传入 CA1. 另一条通路加工空间信息, 起源于由枕叶位置区(occipital place cortex, OPA)输入的外在场景信息和丘脑前核(anterior thalamus nucleus, ATN)输入的运动和头向信息, 经旁海马和后压部皮层(retrosplenial cortex, RSC)传入内侧内嗅区(medial entorhinal cortex, MEC), 得到客体参照系的表征直接传入 CA1^[55-57]. 研究者根据 LEC 和 MEC 对空间信息编码的不同, 指出 LEC 到海马是 what 通路, 主要编码了物体相关的信息; 而 MEC 到海马是 where 通路, 主要编码了依赖于路径整合的运动和位置信息^[56, 58-59].

3.1.2 动作输出环路

此功能通路负责将抽象的客体参照系表征转换为身体运动的动作表征格式, 该环路的枢纽脑区是扣带回的后压部和后部顶叶(posterior parietal cortex, PPC). 首先, 后压部皮层的解剖位置使得该区能够在内侧颞叶的客体参照信息和顶叶的自我参照信息之间进行信息传输. 后压部不仅与海马存在直接的 GABA 能神经元投射^[60-61], 并且能够接受来自于内嗅、下托和前下托部的直接投射^[15, 62], 保证了客体参照系的空间表征能够传入后压部皮层. 同时, 后压部皮层自身能够同时编码自我参照系和客体参照系的空间表征, 还负责编码环境中位置保持永恒不变的地标项目^[63-65], 并对视觉和触觉通道传入的信息进行抽象地^[66]、全方位地整合^[67], 这表明后压部能够参与客体参照系表征; 后压部皮层也能够编码序列动作信息, 对路线中每个决策点的正确

身体转向做出准备反应^[68-70]. 最后, 后压部皮层还连接了后部顶叶, 而后部顶叶能够将内嗅的客体参照系表征换为控制身体动作的相应形式^[71]. 此外, 后压部皮层与背外侧前额相连接, 后者能够提供关键的工作记忆输入以帮助完成这种参照系的转化^[72-73]. 有关后部顶叶在视空间加工中的功能, 研究发现该区至少同时参与了三条通路的信息传输: 与前额叶通路表征空间工作记忆^[74-75]; 与前运动区构成 how 通路表征近距离空间的抓握等动作^[76-78]; 与内侧颞叶构成 where 通路表征远距离的空间位置^[79-82].

3.1.3 奖励环路

空间记忆也涉及学习和奖励环路, 主要依赖纹状体 - 海马 - 前额叶脑区. 研究发现海马神经元编码空间信息的同时, 腹侧纹状体(或称伏隔核, nucleus accumbens, NAcc)的神经元负责编码目标预期和奖励相关的信息^[83-86]. 在线加工阶段, 伏隔核的神经元通过 theta 相位迁移锁定那些能够得到奖励的海马神经元, 并联合这些海马细胞对位置 - 奖励的关联表征进行标记^[87-88]. 在离线阶段, 伏隔核的神经元和海马神经元同步回放行驶过的轨迹序列, 对关联表征进行固化^[86]. 这提示腹隔核主导了空间记忆的奖励机制. 伏隔核能够接受来自腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)多巴胺神经元的投射^[89-90], 是大脑多种目标行为的奖励系统. 在空间学习中, 伏隔核和海马与内侧前额叶(medial prefrontal cortex, mPFC)都存在直接投射, 而内侧前额叶能够编码导航目标^[91], 这意味着腹侧纹状体和海马的空间 - 奖励联合表征有可能受到内侧前额叶的反馈调控, 通过前额叶自上而下的目标引导了空间学习和记忆的信息传输^[92-94].

3.2 认知地图的神经活动模式

从动态的神经放电活动来讲, 海马或内嗅皮层和新皮层在构建认知地图的信息网络包括两部分: 一部分是海马结构和新皮层的全局网络, 另一部分是海马结构内部的局部网络, 即海马亚区和内嗅皮层的信息交互通路.

3.2.1 海马结构和新皮层的全局网络

海马结构和新皮层的神经元群放电所携带的信息集是全脑的皮层信息交流的基石. 每个信息集可以被看作是一个单独的信息, 由特定的皮层区激发形成, 随后传到该区能够投射的全脑范围内的脑区. 皮层对外在刺激做出响应, 神经元在不同时间放电可能涉及不同的编码机制. 早期(<50 ms)放电

的神经元主要依赖于放电时刻编码(spike-time coding). 这种编码能够在精确的时刻对外在刺激做出反应, 并启动全脑范围内的整体信息交换. 如果该阶段没有神经元响应, 可能导致信息整合的失败, 最终产生错误的行为反应. 而较后期(>50~80 ms)放电的神经元主要依赖于放电率编码(firing-rate coding). 这类神经元在更宽时间范围内发放大量的脉冲, 单独脉冲发放的时刻存在更大变异. 而这种变异允许不同脑区的感觉输入的整合和反馈, 最终预测动物的行为反应^[95]. 两个阶段神经元的编码, 能够解释旁海马场景区(parahippocampal place area, PPA)的 gamma(50~150 Hz)振荡的放电模式. 人类电生理发现 PPA 在 80 ms 内能够识别出场景和非场景信息. 在 170 ms, 该区能够分离场景中的建筑物和非建筑物. 而在大于 600 ms 后, 该区和后压部共同参与了物体在客体参照系的空间位置表征. 该研究表明旁海马和顶叶之间的 gamma 振荡能够动态编码场景以形成客体参照系的空间表征^[96-97].

海马与新皮层之间的信息交互还包括相位同步化(phase synchronization)和频间耦合. 海马与新皮层之间常常通过 theta(6~12 Hz)振荡形成信息交互网络, 这种网络能够编码空间信息. 研究发现癫痫病人在学习走虚拟迷宫的过程中, 额叶和颞叶皮层都出现显著的高振幅的 theta 波慢波振荡^[98]. 而且在积极空间巡航时, 额叶、顶叶和颞叶的 theta 波振幅增加, 并且与海马的 theta 波活动显著相关. 而海马和内侧前额还存在相位同步化现象^[99-100]. 研究发现, 在完成空间记忆任务时, 大鼠内有大约 40% 的内侧前额叶神经元的峰值最大相位稳定地先于 CA1 的 theta 相位 50 ms, 表明 CA1 和内侧前额叶通过 theta 相位同步来调节空间记忆^[100]. 此外, 研究报告发现旁海马、前额、楔前叶之间存在 1~4 Hz 的低频共振, 能够特异地编码环境的空间信息^[101].

海马和新皮层(比如前额叶)还可以通过频间耦合来编码和提取空间记忆. 空间记忆中广泛研究的频间耦合是 theta 相位调制 gamma 幅值的耦合(theta phase-gamma amplitude coupling). 其准确的定义是 gamma 振荡总是稳定地出现在 theta 振荡的某个特定相位^[102]. 有关海马的 theta-gamma 耦合与记忆的早期研究是一项颞叶癫痫病人的颅内电生理研究. 在一个词汇再认范式中, 当被试成功回忆先前学习过的词汇时, theta 相位和 45 Hz 的 gamma

功率的耦合显著性增强. 这个发现表明在特定 theta 相位引入 gamma 振荡有助于与学习经验的提取^[103]. 此外, 在老鼠和大鼠自由运动的过程中, 通过记录了海马和新皮层(前额叶、躯体感觉区运动皮层、初级躯体感觉皮层以及后扣带回等)脑区的 gamma 活动, 研究发现 5%~40% 新皮层神经元的 gamma 振荡受到海马的 theta 振荡相位调制. 这表明了海马不仅能调制与海马有直接投射的前额叶皮层, 还能够调制与海马有多突触连接的初级躯体感觉皮层^[104].

3.2.2 海马结构内部的局部网络

对动物研究已经发现, 海马的 CA1 区能够同时接受来自内嗅和 CA3 传入的空间信息^[105], 当二者都对 CA1 细胞进行空间调制时, 两种空间调制有何不同? 研究发现, 内嗅皮层和 CA1 之间存在高频 gamma(55~95 Hz)的振荡同步性, 用于编码客体参照系相关的空间表征, 而在 CA1 和 CA3 之间存在低频的 gamma(24~40 Hz)振荡同步性^[106-108], 用于编码自我参照系相关的空间表征(图 1b).

一种观点认为 CA1 与 CA3 和 MEC 分别通过低频 gamma 和高频 gamma 同步活动反映了 CA1 的路线编码和地图编码. 这种观点认为 MEC 存在网格细胞, 编码抽象的认知地图并表现出更多的空间调制特性的放电, 因此内嗅更有可能编码客体参照系认知地图的神经信息. 而 CA3 存在回返性侧支(schaffer collaterals)能够将序列信息进行短暂编码和保持. 研究者^[109]发现, CA3 区的位置细胞比 CA1 区的位置细胞的整体反应更加互相耦合, 这是由于 CA3 不仅可以输入 CA1, 并且能够投射到 CA3 自身, 能够更好地整合序列信息保持路线信息.

另一种解释是两条通路分别反映了记忆编码和提取. 这种假设认为 CA1 到 CA3 的低频 gamma 耦合与先前的学习经验有关. CA3 被认为是记忆提取的关键脑区. 如果 CA3 的反应显示当前输入与已存储的认知地图非常匹配时, 这时 CA3 对 CA1 的输入占主导, 并且 CA3 到 CA1 的输入会强化之前学过的地图. 如果 CA3 的反应没有与认知地图匹配时, 输入的信息被认为是新信息, MEC 到 CA1 的输入会占主导, CA1 的反应是学习一个新环境. 有关这种假设的进一步证据是研究发现高频 gamma 和低频 gamma 分别发生在 CA1 的不同 theta 相位. 与 MEC 同步的高频 gamma 振荡出现在 CA1 的 theta 相位的波谷, 与 CA3 同步的低频

gamma 振荡出现在 CA1 的 theta 相位的下降沿. 已有研究证实长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 不会出现在波峰和下降沿^[110]. 所以当 CA3 通过低频 gamma 提取相关的地图表征, 这保证了 LTP 不会复写 CA3 已经再认的认知地图. 同时也保证了如果 CA3 判断没有匹配的地图之后, MEC 可以重新编码当前的输入学习新地图. 高频 gamma 振荡一方面负责将内嗅传来的新皮层信息传输到海马, 另一方面, 海马在编码新记忆时同样需要评估当前的感觉信息.

4 展 望

过去 10 年间, 随着内嗅皮层网格细胞的发现, 有关认知地图的研究已经越来越精细, 但是仍然有很多问题不明. 首先, 认知地图构建依赖于海马和内嗅皮层, 但二者在导航中各自扮演的角色还不清楚. 随着对网格细胞研究的逐渐深入, 越来越多的研究者倾向于认为内嗅皮层构建了抽象的空间地图, 而海马更多扮演了联结学习的功能, 编码了场景相关的情景记忆. 但是近来脑成像研究发现海马加工地图的偏侧化, 并且前后部海马分别涉及不同的学习功能, 研究者发现后部海马更多表征有关导航过程中的路径信息, 而前部海马更多参与空间学习. 当研究者发现刺激内嗅而非刺激海马改善了空间记忆时, 该结论需要更谨慎地对待, 因为刺激前部海马对改进学习记忆是否也有效果需要后续研究验证. 其次, 当前绝大多数海马和内嗅皮层构建认知地图的研究来自啮齿类动物. 由于啮齿类动物比人类有更好的运动能力, 而人类相比啮齿类有更完善的视觉加工能力, 对这些动物研究的结论, 比如海马和内嗅皮层在认知地图扮演的作用, 是否适用于人类还需进一步验证. 最后, 当前电生理研究的发现较多是基于任务阶段神经元同步放电, 属于相关研究, 缺少因果研究成果. 光遗传技术和神经调控为真正理解认知地图的生理和行为的内在机理提供了可能, 为未来临床推广电刺激和行为训练等改善空间记忆能力提供可靠证据.

参 考 文 献

- [1] Burgess N. Spatial memory: how egocentric and allocentric combine. *Trends Cogn Sci*, 2006, **10**(12): 551–557
- [2] Doeller C F, King J A, Burgess N. Parallel striatal and hippocampal systems for landmarks and boundaries in spatial memory. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(15): 5915–5920
- [3] Iaria G, Petrides M, Dagher A, *et al.* Cognitive strategies dependent on the hippocampus and caudate nucleus in human navigation: variability and change with practice. *J Neurosci*, 2003, **23** (13): 5945–5952
- [4] Igloi K, Zaoui M, Berthoz A, *et al.* Sequential egocentric strategy is acquired as early as allocentric strategy: parallel acquisition of these two navigation strategies. *Hippocampus*, 2009, **19**(12): 1199–1211
- [5] Kunz L, Schroder T N, Lee H, *et al.* Reduced grid-cell-like representations in adults at genetic risk for Alzheimer's disease. *Science*, 2015, **350**(6259): 430–433
- [6] Landgraf S, Krebs M O, Olie J P, *et al.* Real world referencing and schizophrenia: are we experiencing the same reality? *Neuropsychologia*, 2010, **48**(10): 2922–2930
- [7] Serino S, Cipresso P, Morganti F, *et al.* The role of egocentric and allocentric abilities in Alzheimer's disease: a systematic review. *Ageing Res Rev*, 2014, **16**: 32–44
- [8] Serino S, Morganti F, Di Stefano F, *et al.* Detecting early egocentric and allocentric impairments deficits in Alzheimer's disease: an experimental study with virtual reality. *Front Aging Neurosci*, 2015(7): 32–44
- [9] Maguire E A, Gadian D G, Johnsrude I S, *et al.* Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**(8): 4398–4403
- [10] Suthana N, Haneef Z, Stern J, *et al.* Memory enhancement and deep-brain stimulation of the entorhinal area. *The New England Journal of Medicine*, 2012, **366**(6): 502–510
- [11] Jeffery K J, Page H J, Stringer S M. Optimal cue combination and landmark-stability learning in the head direction system. *The Journal of Physiology*, 2016(594): 6527–6534
- [12] Fu H, Rodriguez G A, Herman M, *et al.* Tau pathology induces excitatory neuron loss, grid cell dysfunction, and spatial memory deficits reminiscent of early Alzheimer's disease. *Neuron*, 2017, **93**(3): 533–541 e535
- [13] Tolman E C. Cognitive maps in rats and men. *Psychol Rev*, 1948, **55**(4): 189–208
- [14] O'Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research*, 1971, **34**(1): 171–175
- [15] Bechtel W. Investigating neural representations: the tale of place cells. *Synthese*, 2016, **193**(5): 1287–1321
- [16] O'Keefe J, Burgess N. Geometric determinants of the place fields of hippocampal neurons. *Nature*, 1996, **381**(6581): 425–428
- [17] Rolls E T. Spatial view cells and the representation of place in the primate hippocampus. *Hippocampus*, 1999, **9**(4): 467–480.
- [18] Ekstrom A D, Kahana M J, Caplan J B, *et al.* Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature*, 2003, **425** (6954): 184–187
- [19] Bohbot V D, Iaria G, Petrides M. Hippocampal function and spatial memory: evidence from functional neuroimaging in healthy participants and performance of patients with medial temporal lobe resections. *Neuropsychology*, 2004, **18**(3): 418–425
- [20] Packard M G, McGaugh J L. Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and

- response learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 1996, **65**(1): 65–72
- [21] Iaria G, Chen J K, Guariglia C, *et al.* Retrosplenial and hippocampal brain regions in human navigation: complementary functional contributions to the formation and use of cognitive maps. *Eur J Neurosci*, 2007, **25**(3): 890–899
- [22] Iaria G, Petrides M, Dagher A, *et al.* Cognitive strategies dependent on the hippocampus and caudate nucleus in human navigation: variability and change with practice. *The Journal of Neuroscience : the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2003, **23**(13): 5945–5952
- [23] Marchette S A, Bakker A, Shelton A L. Cognitive mappers to creatures of habit: differential engagement of place and response learning mechanisms predicts human navigational behavior. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2011, **31**(43): 15264–15268
- [24] Petrides M. Specialized systems for the processing of mnemonic information within the primate frontal cortex. *Philos T Roy Soc B*, 1996, **351**(1346): 1455–1461
- [25] Bohbot V D, Lerch J, Thorndyraft B, *et al.* Gray matter differences correlate with spontaneous strategies in a human virtual navigation task. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 2007, **27**(38): 10078–10083
- [26] Iaria G, Chen J K, Guariglia C, *et al.* Retrosplenial and hippocampal brain regions in human navigation: complementary functional contributions to the formation and use of cognitive maps. *Eur J Neurosci*, 2007, **25**(3): 890–899
- [27] Wilson M A, McNaughton B L. Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. *Science*, 1993, **261**(5124): 1055–1058
- [28] Foster D J, Wilson M A. Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state. *Nature*, 2006, **440**(7084): 680–683
- [29] Diba K, Buzsaki G. Forward and reverse hippocampal place-cell sequences during ripples. *Nat Neurosci*, 2007, **10**(10): 1241–1242
- [30] Gupta A S, Van Der Meer M A, Touretzky D S, *et al.* Hippocampal replay is not a simple function of experience. *Neuron*, 2010, **65**(5): 695–705
- [31] Tse D, Langston R F, Kakeyama M, *et al.* Schemas and memory consolidation. *Science*, 2007, **316**(5821): 76–82
- [32] Colgin L L, Leutgeb S, Jezek K, *et al.* Attractor-map versus autoassociation based attractor dynamics in the hippocampal network. *J Neurophysiol*, 2010, **104**(1): 35–50
- [33] Hafting T, Fyhn M, Bonnevie T, *et al.* Hippocampus-independent phase precession in entorhinal grid cells. *Nature*, 2008, **453**(7199): 1248–1252
- [34] Hafting T, Fyhn M, Molden S, *et al.* Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, 2005, **436**(7052): 801–806
- [35] Boccara C N, Sargolini F, Thoresen V H, *et al.* Grid cells in pre- and parasubiculum. *Nat Neurosci*, 2010, **13**(8): 987–994
- [36] Krupic J, Bauza M, Burton S, *et al.* Grid cell symmetry is shaped by environmental geometry. *Nature*, 2015, **518**(7538): 232–U199
- [37] Stensola T, Stensola H, Moser M B, *et al.* Shearing-induced asymmetry in entorhinal grid cells. *Nature*, 2015, **518**(7538): 207–U425
- [38] Jeffery K J. Distorting the metric fabric of the cognitive map. *Trends Cogn Sci*, 2015, **19**(6): 300–301
- [39] Solstad T, Boccara C N, Kropff E, *et al.* Representation of geometric borders in the entorhinal cortex. *Science*, 2008, **322**(5909): 1865–1868
- [40] Lever C, Burton S, Jeewajee A, *et al.* Boundary vector cells in the subiculum of the hippocampal formation. *J Neurosci*, 2009, **29**(31): 9771–9777
- [41] Doeller C F, Barry C, Burgess N. Evidence for grid cells in a human memory network. *Nature*, 2010, **463**(7281): 657–U687
- [42] Jacobs J, Weidemann C T, Miller J F, *et al.* Direct recordings of grid-like neuronal activity in human spatial navigation. *Nat Neurosci*, 2013, **16**(9): 1188–1190
- [43] Kropff E, Carmichael J E, Moser M B, *et al.* Speed cells in the medial entorhinal cortex. *Nature*, 2015, **523**(7561): 419–U478
- [44] Sargolini F, Fyhn M, Hafting T, *et al.* Conjunctive representation of position, direction, and velocity in entorhinal cortex. *Science*, 2006, **312**(5774): 758–762
- [45] Bonnevie T, Dunn B, Fyhn M, *et al.* Grid cells require excitatory drive from the hippocampus. *Nat Neurosci*, 2013, **16**(3): 309–317
- [46] McNaughton B L, Battaglia F P, Jensen O, *et al.* Path integration and the neural basis of the 'cognitive map'. *Nat Rev Neurosci*, 2006, **7**(8): 663–678
- [47] Moita M A P, Rosis S, Zhou Y, *et al.* Putting fear in its place: remapping of hippocampal place cells during fear conditioning. *Journal of Neuroscience*, 2004, **24**(31): 7015–7023
- [48] Zinyuk L, Kubik S, Kaminsky Y, *et al.* Understanding hippocampal activity by using purposeful behavior: place navigation induces place cell discharge in both task-relevant and task-irrelevant spatial reference frames. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**(7): 3771–3776
- [49] Wills T J, Lever C, Cacucci F, *et al.* Attractor dynamics in the hippocampal representation of the local environment. *Science*, 2005, **308**(5723): 873–876
- [50] Markus E J. Interactions between location and task affect the spatial and directional firing of hippocampal neurons (vol 15, pg 7079, 1995). *Journal of Neuroscience*, 1996, **16**(9): Cp3–Cp3
- [51] Markus E J, Qin Y L, Leonard B, *et al.* Interactions between location and task affect the spatial and directional firing of hippocampal-neurons. *Journal of Neuroscience*, 1995, **15**(11): 7079–7094
- [52] Okeefe J, Burgess N. Geometric determinants of the place fields of hippocampal neurons. *Nature*, 1996, **381**(6581): 425–428
- [53] Quirk G J, Muller R U, Kubie J L. The firing of hippocampal place cells in the dark depends on the rats recent experience. *Journal of Neuroscience*, 1990, **10**(6): 2008–2017
- [54] Lavenex P, Amaral D G. Hippocampal-neocortical interaction: A hierarchy of associativity. *Hippocampus*, 2000, **10**(4): 420–430
- [55] Julian J B, Ryan J, Hamilton R H, *et al.* The occipital place area is causally involved in representing environmental boundaries during navigation. *Curr Biol*, 2016, **26**(8): 1104–1109

- [56] Knierim J J. The hippocampus. *Curr Biol*, 2015, **25** (23): R1116–R1121
- [57] Kravitz D J, Saleem K S, Baker C I, *et al.* A new neural framework for visuospatial processing. *Nat Rev Neurosci*, 2011, **12** (4): 217–230
- [58] Deshmukh S S, Johnson J L, Knierim J J. Perirhinal cortex represents nonspatial, but not spatial, information in rats foraging in the presence of objects: comparison with lateral entorhinal cortex. *Hippocampus*, 2012, **22**(10): 2045–2058
- [59] Hargreaves E L, Rao G, Lee I, *et al.* Major dissociation between medial and lateral entorhinal input to dorsal hippocampus. *Science*, 2005, **308**(5729): 1792–1794
- [60] Jinno S, Klausberger T, Marton L F, *et al.* Neuronal diversity in GABAergic long-range projections from the hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 2007, **27**(33): 8790–8804
- [61] Miyashita T, Rockland K S. GABAergic projections from the hippocampus to the retrosplenial cortex in the rat. *Eur J Neurosci*, 2007, **26**(5): 1193–1204
- [62] Vann S D, Aggleton J P, Maguire E A. What does the retrosplenial cortex do? *Nat Rev Neurosci*, 2009, **10**(11): 792–U750
- [63] Auger S D, Maguire E A. Assessing the mechanism of response in the retrosplenial cortex of good and poor navigators. *Cortex*, 2013, **49**(10): 2904–2913
- [64] Auger S D, Mullally S L, Maguire E A. Retrosplenial cortex codes for permanent landmarks. *Plos One*, 2012, **7**(8): e43620
- [65] Auger S D, Zeidman P, Maguire E A. A central role for the retrosplenial cortex in *de novo* environmental learning. *Elife*, 2015, **4**: e09031
- [66] Wolbers T, Klatzky R L, Loomis J M, *et al.* Modality-independent coding of spatial layout in the human brain. *Curr Biol*, 2011, **21**(11): 984–989
- [67] Park S, Chun M M, Johnson M K. Refreshing and integrating visual scenes in scene-selective cortex. *J Cognitive Neurosci*, 2010, **22**(12): 2813–2822
- [68] Alexander A S, Nitz D A. Retrosplenial cortex maps the conjunction of internal and external spaces. *Nat Neurosci*, 2015, **18**(8): 1143
- [69] Nitz D A. Spaces within spaces: rat parietal cortex neurons register position across three reference frames. *Nat Neurosci*, 2012, **15**(10): 1365–1367
- [70] Sato N, Sakata H, Tanaka Y L, *et al.* Navigation-associated medial parietal neurons in monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**(45): 17001–17006
- [71] Whitlock J R, Sutherland R J, Witter M P, *et al.* Navigating from hippocampus to parietal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(39): 14755–14762
- [72] Epstein R A. Parahippocampal and retrosplenial contributions to human spatial navigation. *Trends Cogn Sci*, 2008, **12**(10): 388–396
- [73] Evans T, Bicanski A, Bush D, *et al.* How environment and self-motion combine in neural representations of space. *J Physiol-London*, 2016, **594**(22): 6535–6546
- [74] Courtney S M, Petit L, Maisog J M, *et al.* An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex. *Science*, 1998, **279**(5355): 1347–1351
- [75] Curtis C E. Prefrontal and parietal contributions to spatial working memory. *Neuroscience*, 2006, **139**(1): 173–180
- [76] Colby C L, Duhamel J R. Heterogeneity of extrastriate visual areas and multiple parietal areas in the macaque monkey. *Neuropsychologia*, 1991, **29**(6): 517–537
- [77] Duhamel J R, Colby C L, Goldberg M E. Ventral intraparietal area of the macaque: congruent visual and somatic response properties. *J Neurophysiol*, 1998, **79**(1): 126–136
- [78] Fattori P, Gamberini M, Kutz D F, *et al.* 'Arm-reaching' neurons in the parietal area V6A of the macaque monkey. *Eur J Neurosci*, 2001, **13**(12): 2309–2313
- [79] Bartsch T, Schonfeld R, Muller F J, *et al.* Focal lesions of human hippocampal CA1 neurons in transient global amnesia impair place memory. *Science*, 2010, **328**(5984): 1412–1415
- [80] Hassabis D, Chu C, Rees G, *et al.* Decoding neuronal ensembles in the human hippocampus. *Curr Biol*, 2009, **19**(7): 546–554
- [81] Omara S M, Rolls E T, Berthoz A, *et al.* Neurons responding to whole-body motion in the primate hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 1994, **14**(11): 6511–6523
- [82] Robertson R G, Rolls E T, Georges-Francois P, *et al.* Head direction cells in the primate pre-subiculum. *Hippocampus*, 1999, **9** (3): 206–219
- [83] Khamassi M, Humphries M D. Integrating cortico-limbic-basal ganglia architectures for learning model-based and model-free navigation strategies. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2012, **6**: 79
- [84] Khamassi M, Mulder A B, Tabuchi E, *et al.* Anticipatory reward signals in ventral striatal neurons of behaving rats. *Eur J Neurosci*, 2008, **28**(9): 1849–1866
- [85] Mcdannald M A, Lucantonio F, Burke K A, *et al.* Ventral striatum and orbitofrontal cortex are both required for model-based, but not model-free, reinforcement learning. *Journal of Neuroscience*, 2011, **31**(7): 2700–2705
- [86] Lansink C S, Goltstein P M, Lankelma J V, *et al.* Hippocampus leads ventral striatum in replay of place-reward information. *Plos Biol*, 2009, **7**(8): e1000173
- [87] Van Der Meer M a A, Redish A D. Theta phase precession in rat ventral striatum links place and reward information. *Journal of Neuroscience*, 2011, **31**(8): 2843–2854
- [88] Van Der Meer M a A, Redish A D. Ventral striatum: a critical look at models of learning and evaluation. *Curr Opin Neurobiol*, 2011, **21**(3): 387–392
- [89] Haber S N, Fudge J L, Mcfarland N R. Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2000, **20**(6): 2369–2382
- [90] Luo A H, Tahsili-Fahadan P, Wise R A, *et al.* Linking context with reward: a functional circuit from hippocampal CA3 to ventral tegmental area. *Science*, 2011, **333**(6040): 353–357
- [91] Hok V, Save E, Lenck-Santini P P, *et al.* Coding for spatial goals in

- the prelimbic/infralimbic area of the rat frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**(12): 4602–4607
- [92] Fouquet C, Babayan B M, Watilliaux A, *et al.* Complementary roles of the hippocampus and the dorsomedial striatum during spatial and sequence-based navigation behavior. *Plos One*, 2013, **8**(6): e67232
- [93] Spiers H J, Maguire E A. Thoughts, behaviour, and brain dynamics during navigation in the real world. *NeuroImage*, 2006, **31** (4): 1826–1840
- [94] Johnson A, Redish A D. Neural ensembles in CA3 transiently encode paths forward of the animal at a decision point. *Journal of Neuroscience*, 2007, **27**(45): 12176–12189
- [95] Luczak A, Menaughton B L, Harris K D. Packet-based communication in the cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, 2015, **16**(12): 745–755
- [96] Bastin J, Committeri G, Kahane P, *et al.* Timing of posterior parahippocampal gyrus activity reveals multiple scene processing stages. *Hum Brain Mapp*, 2013, **34**(6): 1357–1370
- [97] Bastin J, Vidal J R, Bouvier S, *et al.* Temporal components in the parahippocampal place area revealed by human intracerebral recordings. *J Neurosci*, 2013, **33**(24): 10123–10131
- [98] Kahana M J, Sekuler R, Caplan J B, *et al.* Human theta oscillations exhibit task dependence during virtual maze navigation. *Nature*, 1999, **399**(6738): 781–784
- [99] Hyman J M, Zilli E A, Paley A M, *et al.* Medial prefrontal cortex cells show dynamic modulation with the hippocampal theta rhythm dependent on behavior. *Hippocampus*, 2005, **15**(6): 739–749
- [100] Siapas A G, Lubenov E V, Wilson M A. Prefrontal phase locking to hippocampal theta oscillations. *Neuron*, 2005, **46**(1): 141–151
- [101] Watrous A J, Lee D J, Izadi A, *et al.* A comparative study of human and rat hippocampal low-frequency oscillations during spatial navigation. *Hippocampus*, 2013, **23**(8): 656–661
- [102] Colgin L L. Theta-gamma coupling in the entorhinal-hippocampal system. *Current Opinion in Neurobiology*, 2015, **31**: 45–50
- [103] Mormann F, Fell J, Axmacher N, *et al.* Phase/amplitude reset and theta-gamma interaction in the human medial temporal lobe during a continuous word recognition memory task. *Hippocampus*, 2005, **15**(7): 890–900
- [104] Sirota A, Montgomery S, Fujisawa S, *et al.* Entrainment of neocortical neurons and gamma oscillations by the hippocampal theta rhythm. *Neuron*, 2008, **60**(4): 683–697
- [105] Knierim J J, Neunuebel J P, Deshmukh S S. Functional correlates of the lateral and medial entorhinal cortex: objects, path integration and local-global reference frames. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological Sciences*, 2014, **369**(1635): 20130369
- [106] Cabral H O, Vinck M, Fouquet C, *et al.* Oscillatory dynamics and place field maps reflect hippocampal ensemble processing of sequence and place memory under NMDA receptor control. *Neuron*, 2014, **81**(2): 402–415
- [107] Colgin L L. Mechanisms and functions of theta rhythms. *Annual Review of Neuroscience*, 2013, **36**: 295–312
- [108] Colgin L L, Denninger T, Fyhn M, *et al.* Frequency of gamma oscillations routes flow of information in the hippocampus. *Nature*, 2009, **462**(7271): 353–U119
- [109] Lee A K, Wilson M A. Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep. *Neuron*, 2002, **36** (6): 1183–1194
- [110] Hasselmo M E, Bodelon C, Wyble B P. A proposed function for hippocampal theta rhythm: separate phases of encoding and retrieval enhance reversal of prior learning. *Neural Computation*, 2002, **14**(4): 793–817

Neural Circuit Basis of Cognitive Map*

WANG Lin^{1,2)}, WANG Liang^{1,2)**}

⁽¹⁾CAS Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Beijing 100101, China;

CAS Center for Excellence in Brain Science and Intelligence Technology (CEBSIT), Shanghai 200031, China;

⁽²⁾Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract Spatial memory is one of basic cognitive abilities for human to explore the world. It is ubiquitous in our thinking and speaking about our living environment. We essentially rely on spatial knowledge about the external environment not only when finding the objects (*e.g.*, keys and cell phones), but also when shopping, working or dating. Given that spatial memory plays fundamental and important roles in daily life, it is vital to characterize how the brain represents the environment. Using fMRI and electrophysiological techniques to date, many studies have investigated spatial memory processing and neural mechanisms of hippocampus formation and neocortex. In this review, we focus on the key questions about how the brain constructs the cognitive map and which neural circuits are involved for this processing. Future studies to explore neural basis of human spatial memory will need to be highly interdisciplinary and integrative, and may contribute to the diagnosis and intervention of cognitive disorders.

Key words spatial memory, cognitive map, hippocampal formation, neural circuit, neural oscillation

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0016

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81371631, 81422024), The Thousand Youth Talents Plan (Y5CX092009), The Hundred Talent Program of Chinese Academy of Sciences (Y3CX022003) and The Beijing Nova Program (Z141110001814068).

**Corresponding author.

Tel: 86-10-64888632, E-mail: lwang@psych.ac.cn

Received: January 11, 2017 Accepted: February 27, 2017