



人类海马亚区的连接结构及功能机制的MRI研究进展

孙丽丽^{1,2}, 任鹏¹, 李志鹏^{1,2}, 李斯场^{1,2}, 刘秋逸^{1,2}, 梁夏^{2*}

1. 哈尔滨工业大学生命科学与技术学院, 哈尔滨 150001;

2. 哈尔滨工业大学空间环境与物质科学研究院, 哈尔滨 150001

* 联系人, E-mail: xia.liang@hit.edu.cn

2021-07-01 收稿, 2021-09-02 修回, 2021-09-02 接受, 2021-09-06 网络版发表

国家自然科学基金(82072000)资助

摘要 海马是大脑中最为重要的区域之一, 主要参与和负责学习、记忆等功能. 近年来, 海马各个亚区的结构和功能愈发地受到人们的关注. 研究发现, 利用高分辨率结构和功能磁共振成像技术能够获得海马各个亚区较为明确的解剖结构及功能连接, 不同的海马亚区能够分别执行模式分离(pattern separation)和/或模式完成(pattern completion)等基本计算过程, 且具有功能特异性. 另一方面, 研究发现, 许多神经精神疾病(如阿尔茨海默病等)与海马内各亚区及其特定环路的异常变化有关. 本文以海马亚区的解剖结构及功能连接为基础, 沿着海马内经典的三突触回路(DG→CA3→CA1), 回顾了近年来海马亚区相关的研究成果. 以动物海马方面的相关研究为切入点, 重点阐述了人类海马内各亚区及相关的海马外皮层所具备的功能, 及其与常见的神经系统退行性疾病之间的关系, 同时提出当前存在的一些问题及未来的研究方向.

关键词 海马亚区, 三突触回路, 功能连接, 模式分离/模式完成, 磁共振成像

海马(hippocampus)是一种异质结构, 位于颞叶内侧, 似弓形, 后缘止于胼胝体压部, 是学习和记忆形成的关键结构. 它是组成大脑边缘系统的一部分, 因其弯曲形状与海马相似而得名. 来自人类和动物的大量解剖学和组织学证据表明, 海马主要由两个复杂的结构组成: 齿状回(dentate gyrus, DG)和CA(cornu ammonis)区. 其中, 根据细胞的形态、连接以及发育上的差异, CA区被进一步划分为CA1~4亚区. 此外, 下托(subiculum, SUB)通常也被认为是海马的一部分^[1]. 这些亚区以内侧向或外侧向的方式完成海马的折叠, 而每个亚区在海马结构的回路中都扮演着特定的角色. 研究这些亚区的局部活动及功能连接, 有助于我们深入探索海马亚区的功能特异性及其与不同类型神经系统退行性疾病之间的关联. 这将有希望与认知相关疾病的预

防、诊断及治疗提供新的靶点, 具有十分重要的意义^[2-5].

高分辨率磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术的日益普及提高了手动和自动技术在活体人脑内分割海马亚区的可能性及准确性, 使我们能够更为详细地对海马结构进行研究^[6,7]. 具体地讲, 3Tesla MRI提供的毫米级分辨率能够分辨富含白质的海马沟. 这是将齿状回、CA区和下托分开的标志, 具有较高的可靠性^[8]. 但在此分辨率下, 部分海马亚区由于体积过于微小, 导致其不能够被准确地分割出来. 目前的研究表明, 在7Tesla MRI上自动分割海马亚区与相邻感兴趣的区域(region of interest, ROI)是可行的. 自动分割方法导致的误差可以与使用相同分割方案的手动评估方法所引起的误差相媲美, 在某些情况下甚至可以更低^[9].

引用格式: 孙丽丽, 任鹏, 李志鹏, 等. 人类海马亚区的连接结构及功能机制的MRI研究进展. 科学通报, 2021, 66: 4510-4523

Sun L L, Ren P, Li Z P, et al. Advances in the MRI study of connectivity structure and functional mechanism of hippocampal subregions in humans (in Chinese). Chin Sci Bull, 2021, 66: 4510-4523, doi: [10.1360/TB-2021-0446](https://doi.org/10.1360/TB-2021-0446)

例如,在最近的研究中,Wisse等人^[10]基于已有的方案和广泛的解剖图谱,提出了一种新的海马亚区分割方案.分割结果表明,利用7Tesla MRI可以在活体人脑内沿着海马结构描绘出SUB、CA1、CA2、CA3、CA4和DG,这种海马亚区的分割方法具有较高的准确性.此外,当CA2亚区和CA3亚区被分割在一起时,分割的可重复性要比单独的结构高一些,所以为了便于进一步分析,许多研究者会将CA2亚区和CA3亚区组合成CA2/3混合区域. DG和CA4亚区的组合方式也与其类似^[11]. 这些研究表明,基于高分辨率MRI技术已经可以实现对海马的主要亚区进行较为准确的分割,这使得在活体人脑中研究海马亚区的连接结构、功能意义及其与神经精神疾病的潜在关系成为可能.

近年来,关于海马亚区结构与功能的研究已经取得了重大进展,然而我们对人类海马连接基础和功能机制的理解目前还处于起步阶段. 本文主要回顾了近年来关于海马亚区及相关的海马外皮层的研究成果,并以人类海马亚区的功能研究为重点,首先介绍了海马亚区的结构及功能连接. 然后,着重说明了近年来国际上不同的研究组在该领域的工作,并以啮齿类动物海马方面的相关研究为切入点,重点关注随着MRI技术的发展,人类海马亚区的研究进展,主要包括模式分离和模式完成这两种基本的神经计算机制在海马结构中的应用以及海马各个亚区和相关的海马外皮层与常见的神经系统退行性疾病之间的关系等方面的研究. 最后,讨论当前该领域研究所面临的挑战,并对将来可能的研究方向进行展望.

1 海马亚区及外皮层的结构与功能连接

海马的各个亚区并非独立存在,而是通过海马内不同的回路紧密地连接在一起. 在这些回路中,经典的三突触通路(tri-synaptic pathway)是最具研究价值且研究时间最久的回路. 三突触通路的主要输入是通过内嗅皮层(entorhinal cortex, EC)来完成的,一方面,EC作为海马外皮层,与海马是截然不同的结构;另一方面,EC作为海马三突触回路的主要输入结构,又与海马有着密不可分的关系. 在三突触通路中,EC主要支配DG,然后通过 mossy纤维连接至CA3亚区,接下来CA3亚区通过schaffer侧支突触与CA1亚区相连,这就是三突触通路的主要路径(DG→CA3→CA1)^[12]. 海马亚区结构如图1所示,CA3亚区主要接受3种兴奋性输入: (1) 来自DG颗粒细胞的mossy纤维输入^[13,14]; (2) 来自EC第二

层的perforant path输入^[15]; (3) 来自CA3亚区神经元自身的循环侧支(recurrent collateral)输入^[1]. 相比之下,CA1亚区的特征是它的双重输入^[16]: (1) 来自CA3亚区的schaffer侧支突触输入; (2) 来自EC第3层的perforant path输入. 从这里起,海马内的连接通常被认为是通过CA区到下托之间的单向通路,而下托则是海马传出投射的主要区域^[1,17,18].

研究者经常使用静息状态功能磁共振成像(resting state functional magnetic resonance imaging, rsfMRI)技术来描述人脑中不同区域之间的功能连接(functional connectivity, FC)模式. 虽然静息状态功能磁共振成像下的功能连接经常反映解剖路径,但其统计相关性并不局限于基础解剖学,还具有反映大脑区域之间潜在功能关系的额外作用^[19,20]. 近年来,神经学家愈发关注人脑中海马的结构及功能连接之间的关系,通过了解它们之间潜在的功能连接,继而探索海马亚区和相关海马外皮层的主要功能^[21~23].

在关于海马亚区相互连接的研究中发现,虽然它们彼此之间的活动高度相关,但亚区与亚区之间也会表现出独特的结构和功能连接模式. 例如,Beaujoin等人^[24]使用超高场MRI(11.7 T)对人死后海马亚区的解剖连接进行了多模态分析,在将海马分割成头(head)、体(body)、尾(tail)三部分之后,利用结构MRI对其进行扫描. 结果显示,人类海马不同部分的亚区与其同一部分相关亚区具有较强的解剖连接(例如, DG/CA4的头部与CA3/2的头部之间具有较强的解剖连接),而与海马较远部分的相关亚区解剖连接较低(例如, DG/CA4的头部与CA3/2的尾部之间解剖连接较弱或者没有连接). Dalton等人^[25]在此基础上,对海马每个亚区的每个部分如何与其他亚区的不同部分相互作用进行研究, fMRI结果表明,海马亚区不同部分之间的FC模式与先前在解剖学上的连接结果大体一致.

除此之外,每个海马亚区与相邻ROI之间也具有不同的功能连接模式,比如,内嗅皮层与下托相关;鼻周皮质(perirhinal cortex, PRC)与下托相关;海马旁后皮质(parahippocampal cortex, PHC)与CA1亚区相关^[25,26]. 有报道称,在极少数对海马亚区不同部位功能连接的研究中,CA1亚区和下托的前部(anterior portion)对PRC表现出优先的功能连接,而后部(posterior portion)对PHC表现出优先的功能连接^[27,28]. 而Dalton等人^[25]对海马亚区与邻近ROI之间的功能连接进行研究所得到的纵轴分析结果更是验证了这一观点,海马亚区之间及

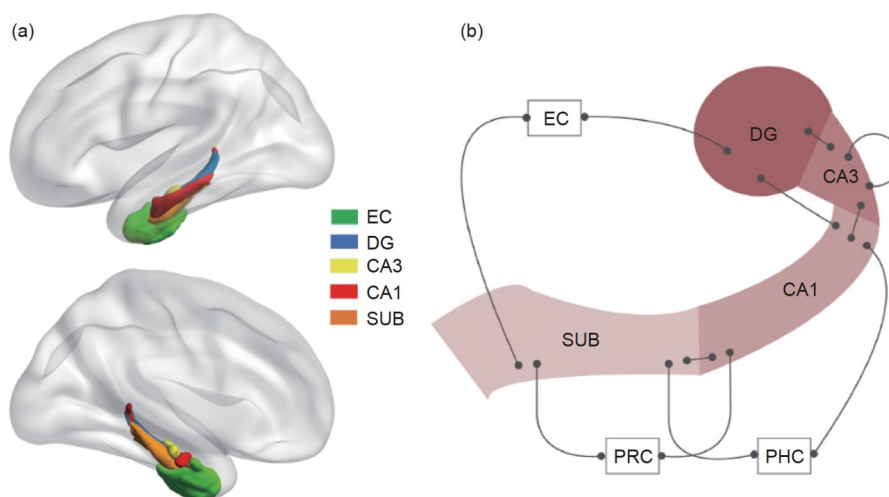


图1 (网络版彩色)海马亚区的空间解剖结构及其与相邻脑区的功能连接图。(a) 左侧海马结构的空问模型示意图(内侧和外侧视角), 包括内嗅皮层(entorhinal cortex, EC)、齿状回(dentate gyrus, DG)、CA区(cornu ammonis)以及下托(subiculum, SUB)。(b) 海马亚区与相邻脑区的功能连接示意图, 相邻脑区包括内嗅皮层(entorhinal cortex, EC)、鼻周皮层(perirhinal cortex, PRC)和海马旁后皮质(parahippocampal cortex, PHC), 末端有实心圆点的黑色实线表示两个脑区的活动具有相关性, 其中, 圆点的位置与实际解剖位置无关

Figure 1 (Color online) Spatial anatomical structure and functional connectivity among hippocampal subfields. (a) Spatial anatomical structure of the left hippocampus (medial and lateral perspective), including entorhinal cortex (EC), dentate gyrus (DG), cornu ammonis (CA) and subiculum (SUB). (b) Functional connectivity among hippocampal subfields and adjacent regions which including entorhinal cortex (EC), perirhinal cortex (PRC) and parahippocampal cortex (PHC). The black line with a solid dot indicates that the brain activity of the two regions is correlated, and the position of the dot is independent of the actual anatomical position

其与相邻脑区的功能连接如图1(b)所示。

2 海马亚区及外皮层的功能阐述

海马结构主要负责参与形成新的记忆、相互独立地储存记忆、从部分线索中提取记忆以及将存储的记忆灵活地应用到新的情景中。关于海马在学习记忆过程中的具体作用机制有很多计算模型假设, 例如, 强化学习模型、认知地图模型以及预测表征模型等^[29~31]。其中, 模式分离和模式完成作为记忆形成和提取过程中的两个关键计算过程被公认为是海马的重要功能之一。模式完成一词由Marr^[32]首先提出, 其主要作用是通过自动关联网, 将部分或退化的输入线索进行补全, 即在面对噪声或部分感觉输入时能够进行准确的概括。与模式完成过程相平衡的是模式分离过程, 模式分离能够最大程度地降低干扰。因此, 海马结构通过模式完成和模式分离过程的平衡对具有相同或相似特征的事物进行区别和联合表征, 这使二者成为支持情景学习记忆的基本计算过程, 与很多其他学习记忆相关的计算模型存在紧密的联系。例如, 海马体可以基于模式分离和模式整合, 对相似事物进行模式分离形成不同的表征, 或针对事物的多个特征形成多特征联合表征, 从

而通过与纹状体系统的交互作用, 进一步建立事物与其对应价值之间的联系, 为支持强化学习提供有利于价值学习的表征基础^[33,34]。此外, 研究表明, 模式分离和模式整合也支持海马体对空间位置的特异性表征、重置(remapping)、路径整合(path integration)等认知地图理论中的重要性质和过程^[35~38]。近年来, 基于动物和人的研究在海马的模式分离和模式完成过程的神经机制方面取得了很多新的进展, 尤其是很多研究开始发现, 海马各个亚区在这两个过程中发挥不同的作用。因此, 本文将从内嗅皮层开始, 沿着经典的“三突触”回路(DG→CA3→CA1), 首先回顾以往动物方面的相关研究, 然后以此为切入点, 重点关注高分辨率MRI技术下的人类海马亚区及相邻ROI的功能, 尤其是在模式分离和整合过程中的不同作用规律及机制。

2.1 内嗅皮层

内嗅皮层是位于大脑内侧颞叶(medial temporal lobe, MTL)的一个关键区域。在大鼠中, 内嗅皮层常分为外侧内嗅皮层(lateral entorhinal cortex, LEC)和内侧内嗅皮层(medial entorhinal cortex, MEC)两个部分。基于啮齿类动物的研究表明, LEC和MEC之间存在功

能性分离,前者更多地参与表征物体信息,而后者则更多地参与空间信息等方面的表征^[39-41]。另一方面,LEC和MEC之间的功能分离性也体现在它们与颞叶的其他部分(主要包括PRC和PHC)不同的连接模式上^[42]。其中,LEC主要接受来自PRC的输入,而MEC的大部分输入则来自PHC。海马的皮层输入一般被分为两个信息处理路径,即内容(是什么)和环境(在哪里)。PRC→LEC路径主要传递回忆和辨别物体所需的局部感觉线索(即内容),而PHC→MEC路径则主要传递导航和空间辨别所需的整体引导线索(即环境)^[39-41]。

EC在海马和其他新皮质的交流过程中起中介作用,主要负责将皮层感觉信息传递到海马区。多年来,研究发现,人类EC表现出的功能连接与在啮齿类动物和非人灵长类动物上观察到的基本一致,EC不仅与海马外皮层之间形成不同的功能连接模式,也会连接到海马的不同部分^[5,43-45]。其中,Maass等人^[27]和Schroder等人^[46]基于超高分辨率fMRI(7 T)技术对整个大脑皮层的功能连接进行了研究,并仔细观察了更为复杂的人类EC的功能。结果发现,PRC与内嗅皮层前外侧区域(anterior lateral entorhinal cortex, al-EC)和PHC与内嗅皮层后内侧区域(posterior-medial entorhinal cortex, pm-EC)表现出优先的功能连接,且这两个区域与海马下托区域的近侧和远侧依次表现出不同的连接。而PRC和PHC与海马下托之间的连接不仅遵循近-远梯度,也遵循前-后梯度。这是第一次基于人类EC和新皮质与海马亚区的功能连接,对EC进行详细的分区。除此之外,EC在记忆编码和记忆巩固过程中起着非常重要的作用。Takehara-Nishiuchi发现^[47],在学习过程中,内嗅皮层神经元和海马区域神经元之间的突触连接迅速增强,以编码新的记忆。随后的记忆巩固过程涉及海马中记忆神经元的重新激活,进而激活EC中原始神经元以及EC和内侧前额/前扣带回皮质(medial prefrontal/anterior cingulate cortex, mPFC/ACC)中的新神经元,这一过程加强了EC和mPFC/ACC之间的联系。最后在记忆检索过程中,EC会根据记忆的时长选择性地激活海马中的神经元或mPFC/ACC中的神经元。虽然EC和海马的相互作用对最初记忆的编码是必不可少的,但在不需要海马的情况下,EC也能够执行记忆检索过程。

2.2 DG

在情景记忆系统中,一个最基本的特性就是能够最小化相似情节之间的干扰^[32,48]。换句话说,我们生活

中的许多事件具有相似的特征(例如,每天在同一个停车场停车),尽管事件之间存在不同程度的重叠,但我们仍然能够回忆起特定的记忆(例如,昨天的停车位和今天的停车位)。此时,海马就表现出了模式分离的作用。模式分离是一种潜在的神经计算机制,能够通过非重叠(正交化)的方式减少重叠事件的干扰,使海马能够存储类似事件或经历的不同记忆^[49-51]。如果一个人不能进行这种记忆辨别,那么再编码的新信息就会覆盖之前存储的类似信息,从而导致灾难性的干扰。

长期以来,关于海马的理论模型一直认为DG可能是神经元进行模式分离的主要区域。早期小鼠电生理实验研究结果表明,小鼠探索环境的微小改变可以引起DG颗粒细胞之间的相关活动模式发生显著变化^[52]。此外,Neunuebel和Knierim^[4]通过追踪大鼠DG区域的单细胞神经活动如何随所测试环境中不同程度的空间线索扭曲而变化,为DG的模式分离功能提供了有力的实验证据。实验中,大鼠被训练沿着一个圆形轨道搜寻食物,轨道上既存在气味和纹理形式的局部空间线索,也存在位于远端的视觉空间线索。在动物熟悉实验环境后,研究人员利用“双旋转任务”参数化地操纵空间线索之间的冲突程度,即局部和远端线索以相等角度但相反的方向旋转(相对偏移量总计为45°、90°、135°或180°)。结果发现,与CA3亚区相比,当局部和全局空间线索出现冲突时,DG区域表现出高度不相关的活动模式,这与DG负责模式分离作用的计算模型一致。

DG是成年后大脑仍然保持神经发生(neurogenesis)的少数几个区域之一,也是成年后海马各亚区中唯一具有神经发生功能的结构。基于计算神经模型的研究提出,DG亚区可以形成新的DG颗粒细胞这一现象可能与DG的模式分离功能存在一定的关联。例如,通过对DG神经发生过程进行计算模拟,Aimone等人^[53,54]发现,DG中未成熟神经元数量的变化可以使其对不同时间发生的输入事件进行模式分离。Nakashiba等人^[55]通过采用一种转基因小鼠,抑制了其DG区域中成熟颗粒细胞(granule cells, GCs)的输出,发现这些小鼠表现出增强或正常的模式分离功能,而当DG中的新生颗粒细胞被去除后,小鼠的模式分离功能出现明显损伤。此外,这些突变小鼠在快速模式完成方面表现出缺陷。这项研究与基于计算神经模型的DG研究结果一致,实验证实了新生的DG颗粒细胞能够介导模式分离过程,表明DG的神经发生功能可能是其可以进行模式分离的神经生理基础。

虽然早有证据表明,动物模型中的海马DG区域能够表现出模式分离的作用^[50],但是却没有直接的证据证明人类海马中的DG亚区是否具有同样的作用.直到最近,Bakker等人^[56]利用高分辨率fMRI技术对不同实验任务下的18名健康被试的大脑活动进行检测,包括新物体、重复物体以及“诱饵”物体(与展示物体仅有略微不同)3种类型的实验任务.这项研究将类似“诱饵”物体的活动水平作为标准,来推断一个区域是表现出模式分离还是模式完成.结果发现,相比于其他亚区及海马外皮层,“诱饵”物体出现时DG/CA3区域的活动与新物体出现时的活动高度相似,与重复物体出现时的活动显著不同,它更多地是将其视为一个全新的物体,继而发挥模式分离的作用.Newmark等人^[57]采用具有不同面部特征的人脸照片作为刺激,要求被试对每次试验中的两种刺激进行编码,并在短暂的延迟后进行判断.这两种面部特征要么具有重叠的刺激(同一个体的两个不同的面部表情),要么具有非重叠的刺激(不同个体的两个不同的面部表情).然后使用高分辨率fMRI技术检测不同实验条件下海马亚区的激活情况.结果发现,无论是编码期间还是延迟期间,重叠刺激表征时DG/CA3区域的激活程度均高于非重叠刺激表征,这说明,模式分离可能有助于编码和分离重叠的相似刺激.此外,Yassa等人^[58]使用高分辨率fMRI技术对人类海马亚区和与年龄相关的神经认知变化之间的关系进行了研究,并采用记忆相似性任务分别对年轻组与健康老年组的模式分离能力进行测试.结果发现,在模式分离的试验中,年轻组与健康老年组的海马DG/CA3区域的活动水平表现出不同程度的增强.然而值得注意的是,以上研究均将CA3亚区和DG亚区组合成DG/CA3混合区域,将其作为一个整体进行分析,因而并不能提供直接的证据来证明DG区域是否可以单独支持模式分离计算过程.最近,Berron等人^[2]使用7 T超高分辨率fMRI技术将海马DG亚区与其他亚区进行了细致的区分,并结合需要高标准模式分离的记忆任务实验进行了多变量模式分析,以此来评估DG区域是否可以独立支持模式分离计算过程.结果发现,与其他区域相比,在高度相似的场景中DG亚区的重叠较少,具有明显不同的神经表征,从而证实了人类海马的DG亚区在模式分离中发挥独特的作用.除此之外,Baker等人^[59]发现了一例罕见的病例,MRI结果显示,这位患者的海马双侧发生了缺血性损伤(主要影响DG亚区),他们测试了该患者在记忆相似性任务(mnemonic similarity task, MST)中

的辨别能力,并以相同任务下的健康被试作为对照组.结果发现,该名患者在面对“诱饵”图片时的诱饵辨别指数(lure discrimination index, LDI)得分接近于零(LDI得分可以评估被试在MST中的表现,被认为是模式分离的判断指标),而对照组中却并不明显.这说明,海马DG区域的损伤会严重影响模式分离过程.这些研究为DG亚区可以单独支持模式分离过程提供了有力的证据.

2.3 CA3

基于早期动物模型的研究数据,Leutgeb等人^[52]提出,在记忆过程中海马各亚区具有功能特异性,其中CA3亚区能够发挥模式完成的作用.我们从海马的解剖连接中了解到,CA3亚区的兴奋性输入主要有3处来源,分别是DG、EC以及CA3亚区自身神经元的投射.其中,对来自DG和EC的输入,CA3亚区能够表现出模式完成的作用^[4,60,61].

然而,Vazdarjanova和Guzowski^[62]却提出与之不同观点:CA3亚区不仅能够执行模式完成过程,还具有模式分离的作用.他们将3个月的小鼠依次暴露于两个相似的环境(A/A')中,然后将不同组的小鼠依次暴露在相同环境(A/A)中两次,以及暴露在两个完全不同的环境(A/B)中作为对照组,并利用即刻早期基因脑成像方法观察在不同环境中CA3亚区的表现.该方法可以比较大体相隔30 min的两次神经元激活过程.结果发现,暴露在同一环境中的小鼠两次激活CA3和CA1,且具有类似的高度重叠;暴露在相似环境中的CA3和CA1均被激活,且都减少了重叠,但是CA3的重叠程度大于CA1;相反,暴露在不同环境中的CA1和CA3均具有低重叠,但与CA1相比,CA3的重叠度甚至更低.这说明,当原始环境发生轻微改变时,CA3亚区能够执行模式完成过程,但处于完全不同的环境中时,CA3亚区更多表现出模式分离的作用.

另一方面,CA3区域中的这两种基本计算机制可能也体现在记忆编码和检索过程中.早期的动物实验研究表明,CA3亚区在记忆的编码和提取过程中具有非常重要的作用^[52].CA3亚区的传入信息主要来自内嗅皮层的perforant path以及DG介导的mossy纤维.Lee和Kesner^[63]使用简单的导航试验测试了这两种输入之间可能的功能分离.结果发现,DG到CA3亚区连接的损伤会导致编码记忆受损,但记忆的提取并不受影响;相反,从内嗅皮层到CA3亚区连接的损伤会导致记忆提

取过程受损,但并不影响记忆编码过程。记忆建构理论认为,模式分离有助于对相似事件的不同特征进行编码,以形成对相似事件独特的新记忆;模式完成则使用部分信息作为回忆线索,通过检测相似来提取和恢复记忆。因此,CA3与DG及EC皮层的环路连接在记忆编码和提取中表现出的功能分离,反映了CA3可能具有模式分离和模式整合的双重计算功能,且可能分别参与了记忆形成和提取的不同阶段。

最近,基于人脑成像的研究也发现了CA3亚区参与模式分离与模式完成的实验证据。一方面,在一项高分辨率fMRI的研究中,Grande等人^[61]分析了30名健康被试在执行多元素事件任务时的fMRI数据,并计算了关联事件之间的统计相关性,以期从行为和神经活动两方面来评估人类情景记忆中的整体记忆(即对情景记忆包含的多元素事件进行全面的回忆)。研究发现,在涉及闭环事件回忆期间(需要更多的整体记忆),CA3亚区的活动增强,且与整体回忆程度具有显著的相关性。这说明,海马CA3亚区通过模式完成很大程度上参与了人类情景记忆中的整体记忆。在模式分离方面,我们在讨论DG亚区的模式分离功能时所回顾的大多人类fMRI研究都是针对DG/CA3混合区域的研究,为证明CA3参与模式分离计算过程提供了一定的证据。但未来研究仍需进一步对CA3亚区进行单独研究,从而为人脑CA3亚区是否以及如何独立参与模式分离功能提供更为直接、系统的证据。

2.4 CA1

CA1亚区通常被认为是海马的核心计算区域,它不仅具有双重输入机制(来自CA3亚区的schaffer侧支输入和来自EC的perforant path输入),还是经典三突触回路的主要输出,投射区域包括SUB、EC、前额叶皮质以及其他神经区域^[64,65]。研究表明,CA1亚区的损伤和CA3亚区的损伤对记忆的影响不同,这可能与CA1和CA3亚区具有不同的输入投射有关。例如,EC到CA1亚区的perforant path输入不经过CA3亚区,而且CA3亚区也存在一些输出绕过了CA1亚区^[66]。

基于已有的动物实验数据,Guzowski等人^[67]采用神经生理记录方法和即刻早期基因成像方法对不同环境背景下小鼠海马亚区的变化进行研究。结果发现,相比于CA3亚区的S型曲线,CA1区域的感觉输入和输出之间的神经反应则呈线性变化(即 $\Delta\text{Output}=\Delta\text{input}$),也就是说,在辨别记忆信息时CA1神经元活动一般呈现

输入输出线性函数。目前,我们仍然不能完全明确CA1神经元在模式分离和模式完成过程中的作用,但是Bakker等人^[56]利用高分辨率fMRI技术在CA1区域观察到了与模式完成倾向一致的活动。Lacy等人^[68]的研究结果也发现,虽然输入变化增加时,CA1亚区似乎以一种线性的方式作出反应,但是CA1亚区确实表现出类似模式分离的活动。

另外有观点认为,CA1亚区是执行时间模式分离过程和连续型学习的关键区域。时间模式分离过程,有时也称为时间距离效应,即在记忆中,区分时间上相隔较远的内容时出现的错误比时间上相邻的内容更少。这种情况可能是因为时间上相隔较近的事件具有更多的干扰因素^[69]。基于这些发现,Gilbert等人^[70]利用八臂迷宫在一种连续型学习范式中测试了小鼠的时间顺序记忆,并对小鼠海马亚区损伤前后的行为数据进行分析。结果发现,CA1亚区损伤的小鼠在时间上相隔较近的事件分离时随机进行,相隔较远时分离情况略好于前者。这说明,CA1亚区受损会降低时间模式分离的效率,这可能是因为损伤的CA1亚区不能降低连续发生的事件导致的干扰,而这种时间上干扰的增加削弱了大脑记住特定事件顺序的能力。此外,Hunsaker等人^[71]也使用八臂迷宫对小鼠进行连续性学习任务的训练,并对小鼠损伤前后海马亚区对时间连续性任务的影响进行评估。结果表明,无论从哪个位置开始,背侧CA1亚区损伤的小鼠都会在整合序列的过程中随机出错,并且似乎不记得序列顺序,可见CA1亚区所介导的学习记忆过程似乎具有特殊的时间依赖性,使CA1亚区能够促进长时间延迟记忆(即巩固过程)的形成。

虽然在动物模型中CA1亚区已经表现出模式分离的作用,但在人类海马中CA1亚区的作用尚未有明确的定论。为此Hanert等人^[72]采用记忆相似性任务分别对14位短暂性全面性遗忘症(一种罕见的海马系统自限性功能障碍疾病,MRI结果显示,此病病变局限于CA1亚区的特异性损伤)患者的模式分离能力进行测试。结果发现,在遗忘期间,患者在模式分离和认知记忆方面均存在严重缺陷;然而在遗忘症恢复后期,患者在模式分离方面的损伤却低于认知记忆方面,模式分离功能的恢复明显早于认知记忆,可见短暂的CA1亚区功能障碍就能使模式分离功能受损。这说明,海马CA1对人类的模式分离能力至关重要。

另一方面,在最近的一项高分辨率人类脑成像研究中,Dimsdale-Zucker等人^[73]使用表征相似性分析方

法来评估在相同(或不同)空间和情景内容下不同被回忆物体之间所引起的体素模式相似性,并对CA1亚区与CA3亚区在识别回忆过程中不同的神经表征机制进行了探讨.结果发现,在CA1亚区中,回忆相同情景内容(相同视频)试验之间的活动模式比不同情景内容(不同视频)试验之间的活动模式更相似;在CA3/2DG亚区中,回忆相同情景内容试验之间的活动模式相似性明显低于不同情景内容试验之间的活动模式相似性.这表明,CA1亚区能够体现事件之间整体上的规律(模式完成),而CA3/2DG则是夸大了相同情景内容中具有竞争性事件之间的差异(模式分离).虽然CA1亚区和CA3亚区在回忆不同内容信息方面存在显著差异,但在支持情节记忆方面,二者却发挥着互补的作用.正是这些亚区之间的差异和互补特征使我们能够将自身的经历分解成连贯的片段,同时又保留了回忆的具体细节.

2.5 下托

长期以来,下托一直被认为是海马结构的主要连接之一,作为CA1亚区和内嗅皮层之间的关键过渡区,与内嗅皮层和其他皮层区域之间具有双向连接^[17,74].CA1亚区和内嗅皮层能够表征各种不同的信息(时间、空间等),而下托作为二者之间的过渡区域,能够接受CA1亚区突触的直接输入,并将其再投射到不同的皮层和皮层下区域.这种“过渡型”投射模式表明,下托在海马结构的输出中起至关重要的作用^[75].

确定CA1亚区到下托的传递信息类型和传递部位,下托如何执行其固有的计算机制以及下托到下游区域的传递信息类型和传递部位,都将有助于我们全面地了解下托的网络机制.下托锥体细胞具有异质性,还能够表现出不同形式的突触可塑性并形成循环回路,这些特性使下托具有复杂的空间表征.这表明,下托并不是简单地将海马信息直接传递到目标区域,而是作为一个独特的计算单元发挥作用,修改并整合来自上游区域的输入,之后再投射到多个大脑区域^[75,76].然而,个别的下托神经元只能投射到其中一个或几个目标区域,这种广泛且具体的投射模式增加了下托向特定区域传递不同类型信息的可能性.有学者提出,下托作为边缘记忆系统的组成部分,主要负责记忆提取^[77]和空间编码^[78,79].O'Mara^[18]认为,在下托区域可能存在着解剖学上的功能分离:即下托的背侧部分主要与空间、运动和记忆等信息的处理有关,而腹侧部分在抑

制下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)方面起主要的调节作用.

Hodgetts等人^[3]利用高分辨率功能磁共振成像技术进行一项感知异常任务,这项任务要求被试从多个角度辨别高度相似的场景、面孔和物体.ROI分析结果发现,比起面部或物体识别,下托在场景辨别过程中表现出优先反应.这表明,下托能够在辨别复杂场景方面起到独特的作用.此外,Nash等人^[80]采用一项连续性记忆相似性任务对48名健康成年人进行测试,同时检测其海马亚区和全脑水平的激活情况.结果发现,海马中下托的激活模式与模式分离过程的激活基本一致.尽管下托的具体功能仍然存在争议,但目前它被公认为是海马的主要输出结构,也有学者将其视为海马系统得以运行的心脏^[17,75].

虽然模式分离和模式完成并不局限于海马结构内,但是却最常用于海马亚区及海马外皮层中,这两个基本计算过程对学习和记忆过程来说至关重要.上述基于海马亚区功能方面的研究表明,虽然海马各个亚区都会参与模式分离或模式完成过程,但部分亚区的功能仍然存在些许争议(例如,CA1和CA3亚区能够同时支持模式分离和模式完成两个似乎相反的过程)^[4,56,73],其原因可能是由于不同研究者设计的实验方案或编码任务具有不同的优先元素所导致的.比如,当涉及空间导航方面的任务时,因为区分不同的空间对正确导航和随后的记忆表现至关重要,所以CA1或CA3亚区更多地被推向正交化来减少重叠事件的干扰(模式分离).但是如果构建一个正交化需求较低的任务时,我们可能更期望CA1或CA3亚区在相同环境中表现出的相似性高于不同环境中的相似性(模式完成).另一方面,在经典的三突触回路(DG→CA3→CA1)中总是牵涉模式分离和模式完成过程,那么,海马结构中“模式分离”到“模式完成”的过渡是否与经典的三突触回路的路径保持一致?目前,我们需要更多的证据来检验这些假设成立与否,以期研究海马各个亚区在学习与记忆中的功能机制开辟新的思路.

3 海马亚区及外皮层在不同脑疾病中的作用

海马参与了许多不同的疾病过程,但仅在极少数情况下,海马才是病理损伤的唯一部位.海马病理学与多种神经系统退行性疾病有关,包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森综合征(Parkinson's disease, PD)以及癫痫等.那么,这些与学习、记忆、认

知相关的神经疾病与海马及海马外皮层具有怎样的关联? 不同的海马亚区或特定的海马回路是否能够为此类神经疾病的诊断提供新的参考? 目前, 已经有许多研究利用结构MRI技术和高分辨率fMRI技术对以上问题进行了探讨。

3.1 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病, 又称老年性痴呆, 是一种以进行性认知功能障碍和记忆衰退为特点的中枢神经系统退行性疾病。基于结构MRI的研究表明, 海马萎缩是验证阿尔茨海默病最有效、最容易获得和使用最广泛的生物标志物之一^[81]。最近的研究发现, 在AD发生发展过程中, 海马各个亚区会受到不同程度的影响, 对AD具有不同的易感性。Liang等人^[82]采用rsfMRI技术来评估正常老年大鼠(24~26个月)不同海马亚区之间的功能连接模式, 并以一组青年大鼠(6~8个月)作为对照组, 验证了CA1亚区和CA3亚区FC的改变是否能预测与年龄相关的记忆缺陷。结果发现, CA1亚区和CA3亚区的FC普遍下降, 而且CA3亚区与海马回路之间的FC对空间学习能力的影响是通过CA1亚区与前额叶边缘下皮层之间的FC介导的。简言之, 该研究揭示了海马不同亚区在认知衰老过程中的差异性变化。此外, Bennett等人^[83]使用结构磁共振成像技术来评估正常被试和轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者的海马及海马外皮层的体积。结果发现, 与正常被试相比, MCI患者的海马及海马外皮层的体积明显减少, 尤其在DG/CA3、内嗅皮层等区域最为突出。然而研究发现, 在AD患者中, 下托和前下托的萎缩可能是阿尔茨海默病最早的海马解剖标志^[84]。海马的传入神经元和传出神经元是AD患者陈述性记忆丧失的基础。Robinson等人^[85]发现, 从EC传出的perforant pathway突触损伤是导致老年性痴呆的主要因素之一, 而下托作为海马的主要输出结构, 是受AD影响最早的区域^[86]。Parker等人^[87]对400余名AD被试进行研究发现, 在 β -淀粉样蛋白阳性组中, 与其他亚区相比, 前下托的体积相对较小。这表明, 海马亚区体积与大脑 β 淀粉样蛋白沉积之间存在密切关联。

内嗅皮层是阿尔茨海默病中恶化最早的脑区之一, 也是衰老过程中受损较为严重的脑区之一。先前关于啮齿类动物的研究表明, LEC和PRC之间的通路更容易受到年龄相关功能障碍的影响^[88~90]。而且最近有学者发现, LEC的体积与复杂的物体认知过程与遗忘型

轻度认知障碍(通常被认为是AD的前一阶段)之前的认知衰退有关^[91]。除此之外, Leal和Yassa^[12]也提出, LEC→PRC通路是衰老和AD中tau病理发生最早的部位之一。虽然老年人(包括健忘症患者)可以识别重复的刺激, 但却很难区分高度相似的物体, 这就突显了分离一般认知回忆和记忆辨别的重要性。当物体和空间记忆被直接比较时, 相对于年轻人而言, 老年人的物体辨别能力比空间辨别能力受到的损害更大, 这被认为是PRC→LEC通路受损的证据。

3.2 帕金森综合征

帕金森综合征, 又名震颤麻痹, 也是非常常见的神经系统退行性疾病^[92]。认知障碍是帕金森病的一个重要特征。虽然帕金森病患者的认知功能障碍出现在多个领域, 但情景记忆障碍是最常见的症状之一, 它可以对PD患者的生活质量产生实质性的影响。近年来的很多研究表明, PD患者的记忆受损与海马萎缩密切相关^[93,94], 而且各个海马亚区在PD中的异常模式也表现出一定的异质性^[95]。例如, 路易体(Lewy-body)的生成是PD的病理性特征之一, 但路易体病理并不是均匀地分布在整個海马区, 而是在CA1亚区和CA2亚区内较为突出, 相比之下, DG和CA3亚区几乎没有路易体病变^[96]。虽然CA1亚区和CA2亚区内都会发生路易体病变, 但最近的一项研究发现, 相比于CA2亚区, CA1亚区的路易体病变程度可以预测路易体痴呆患者死前的情景记忆损伤程度^[97]。最近, La等人^[98]利用7 T MRI对PD患者的海马亚区进行扫描, 进一步分析PD患者情景记忆损伤的神经解剖学基础。结果表明, CA1亚区可能是情景记忆损伤的最佳预测因子。

Foo等人^[99]首先对PD-NCI(无认知功能障碍)患者和PD-MCI(轻度认知功能障碍)患者的海马体积进行记录, 然后纵向考察了从PD-NCI到PD-MCI转换期间患者(PD认知转换)海马的各个亚区体积萎缩模式。结果发现, 与PD-NCI患者相比, PD-MCI患者的CA1亚区体积减小。这说明, CA1亚区的体积萎缩可能会加剧PD-MCI患者的认知衰退。除此之外, 与PD认知稳定型患者相比, PD认知转换型患者的DG/CA4、CA2/3等亚区具有更大的病理变化。这说明, DG/CA4、CA2/3等区域的体积萎缩可以作为PD-NCI向PD-MCI转化的早期指标和潜在的生物标志物, 进而加剧认知功能损伤。在另一项研究中, 有视觉障碍PD患者的DG/CA4、CA2/3的萎缩程度更高, 而且会延伸到下托^[100]。

3.3 其他疾病

除了上述的神经系统退行性疾病之外, Coras等人^[101]还研究了不同类型的颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)患者的陈述性记忆损伤程度. 结果发现, 与DG/CA4、CA3等区域相比, CA1亚区的作用较小. Chen等人^[102]为了探索创伤后应激障碍(posttraumatic stress disorder, PTSD)与海马各个亚区体积之间的关系, 结合MRI技术对280余名PTSD患者的12个海马亚区体积进行研究. 结果发现, PTSD患者具有较小的CA1亚区. 此外, Vaculik等人^[103]还研究了典型的三叉神经痛(trigeminal neuralgia, TN)与海马亚区体积变化的关系. MRI结果表明, 相比于健康对照组, TN患者的DG、CA1亚区以及CA4亚区的体积显著减小. Cao等人^[104]利用MRI技术对双向情感障碍(bipolar disorder, BD)与海马亚区体积之间的关系进行了探索. 结果发现, 与健康对照组相比, BD患者的海马亚区体积缩小, 其中BD I型患者的海马体积缩小尤为严重, 尤其是在SUB和右侧CA1亚区.

4 问题与展望

随着高分辨率MRI成像技术的飞速发展, 对人类海马各个亚区以及海马外皮层的结构与功能的研究已经取得了重要进展, 但同时也仍然存在诸多亟待解决的问题.

第一, 目前已有许多研究发现, 不同的海马亚区彼此之间以及与邻近的皮层区域之间均具有不同的功能连接模式, 甚至同一亚区的不同部位与其他亚区或相邻脑区之间也存在着不同的功能连接模式. 例如, Dalton等人^[25]利用静息态fMRI技术对海马及海马外皮层之间的功能连接进行研究发现, CA1亚区前部与PRC相关, 而后部与PHC和RSC相关, 提示不仅海马亚区之间具有功能特异性, 海马亚区自身可能也表现出一定程度的功能分化作用(沿海马纵轴). 而建立和理解海马亚区连接模式与功能分化之间的具体联系和机制, 例如海马的功能分化作用是否依赖于解剖结构上的距离, 其功能连接模式在不同认知任务执行过程和大脑病理状态下如何调节变化, 还需要更多进一步的研究.

第二, 尽管基于已有的MRI技术, 已经可以实现对海马的主要亚区进行较为准确的分割, 但是由于CA2亚区和CA4亚区的体积过于微小, 所以为了便于进一步分析, 大多将CA2亚区和CA3亚区组合成CA2/3混合

区域, 将DG和CA4亚区组合成DG/CA4混合区域. 虽然Hitti和Siegelbaum^[105]基于小鼠的行为学和解剖学结果提出, CA2亚区是社会认知记忆处理的关键区域, 但是目前并没有明确的研究结果说明人类海马混合区域中的两个脑区是否具有完全相同的结构或功能. 因此, 如何利用高分辨率MRI技术获取更为准确的海马亚区分割方案, 并在此基础上进一步分析人类海马混合区域中两个脑区结构和功能的不同之处, 是我们下一步需要探索的重点问题.

第三, 虽然目前我们已经了解了海马亚区的许多功能, 但是有些结论只在大鼠实验中得到了验证. Hodge等人^[106]将人脑和鼠脑大脑皮层的单细胞转录数据进行比较, 结果发现, 二者的细胞类型同源性很高, 但也存在着显著的差异. 那么, 鼠脑中得到的实验结论是否可以应用于人脑, 这需要更多的实验对此进行验证. 明确人脑和鼠脑之间的关联及差异, 能够使我们更加深入细致地理解海马亚区的解剖结构和功能活动规律.

第四, 尽管现有的研究表明, 几种常见的神经系统退行性疾病与海马及海马外皮层的异常变化存在一定的关联, 但是对于不同神经疾病下海马亚区的变化趋势和萎缩程度仍然没有统一的结论. 例如, Carlesimo等人^[84]利用MRI技术研究阿尔茨海默病患者的海马亚区, 结果发现, 相比于其他亚区, CA1亚区的体积并未发生异常变化. 但是Li等人^[107]的研究却发现, CA1亚区的体积发生了明显萎缩. 因此, 如何有效结合海马亚区的手动及自动分割技术对海马的结构和功能来说十分重要, 同时如何正确理解神经精神疾病的病理生理机制与海马不同亚区之间的关系也是目前该领域的一个重要课题.

5 总结

综上所述, 结构磁共振成像技术使我们能够较为准确地构建海马的解剖结构, 而功能磁共振技术的发展不仅可以反映海马中的解剖路径(如经典的“三突触”回路), 还可以用来描述海马内不同亚区及海马外皮层之间潜在的功能连接. 对海马亚区功能方面的研究, 一方面揭示了海马各个亚区之间的差异及关联, 一方面也加深了我们对海马的学习记忆模式和不同认知功能等重要问题的理解. 此外, 研究发现, 海马中各亚区以及亚区之间所构成的回路与不同类型的神经系统退行性疾病(如阿尔茨海默病、帕金森综合征等)之间具有

紧密的联系。这为此类神经疾病的病理生理机制提供了新的启示,并在此基础上建立描述这些神经疾病的

海马内生物标记物,为病人的早期诊断和恢复治疗等过程提供重要的辅助工具。

参考文献

- Andersen P. The Hippocampus Book. Oxford: Oxford University Press, 2007. 832
- Berron D, Schütze H, Maass A, et al. Strong evidence for pattern separation in human dentate gyrus. *J Neurosci*, 2016, 36: 7569–7579
- Hodgetts C J, Voets N L, Thomas A G, et al. Ultra-high-field fMRI reveals a role for the subiculum in scene perceptual discrimination. *J Neurosci*, 2017, 37: 3150–3159
- Neunuebel J P, Knierim J J. CA3 retrieves coherent representations from degraded input: Direct evidence for CA3 pattern completion and dentate gyrus pattern separation. *Neuron*, 2014, 81: 416–427
- van Strien N M, Cappaert N L M, Witter M P. The anatomy of memory: An interactive overview of the parahippocampal-hippocampal network. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10: 272–282
- Caldairou B, Bernhardt B C, Kulaga-Yoskovitz J, et al. A surface patch-based segmentation method for hippocampal subfields, medical image computing and computer-assisted intervention. In: MICCAI 2016: Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, 2016. 379–387
- Wisse L E M, Kuijf H J, Honingh A M, et al. Automated hippocampal subfield segmentation at 7 T MRI. *Am J Neuroradiol*, 2016, 37: 1050–1057
- Winterburn J L, Pruessner J C, Chavez S, et al. A novel *in vivo* atlas of human hippocampal subfields using high-resolution 3 T magnetic resonance imaging. *NeuroImage*, 2013, 74: 254–265
- Berron D, Vieweg P, Hochkeppeler A, et al. A protocol for manual segmentation of medial temporal lobe subregions in 7 Tesla MRI. *NeuroImage-Clin*, 2017, 15: 466–482
- Wisse L E M, Gerritsen L, Zwanenburg J J M, et al. Subfields of the hippocampal formation at 7 T MRI: *In vivo* volumetric assessment. *NeuroImage*, 2012, 61: 1043–1049
- Hanert A, Rave J, Granert O, et al. Hippocampal dentate gyrus atrophy predicts pattern separation impairment in patients with LGI1 encephalitis. *Neuroscience*, 2019, 400: 120–131
- Leal S L, Yassa M A. Integrating new findings and examining clinical applications of pattern separation. *Nat Neurosci*, 2018, 21: 163–173
- Blackstad T W, Brink K, Hem J, et al. Distribution of hippocampal mossy fibers in the rat. An experimental study with silver impregnation methods. *J Comp Neurol*, 1970, 138: 433–449
- Swanson L W, Wyss J M, Cowan W M. An autoradiographic study of the organization of intrahippocampal association pathways in the rat. *J Comp Neurol*, 1978, 181: 681–715
- Witter M P. Organization of the entorhinal-hippocampal system: A review of current anatomical data. *Hippocampus*, 1993, 3: 33–44
- Kesner R P, Rolls E T. A computational theory of hippocampal function, and tests of the theory: New developments. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 48: 92–147
- Aggleton J P, Christiansen K. The subiculum: The heart of the extended hippocampal system. *Prog Brain Res*, 2015, 219: 65–82
- O'Mara S. The subiculum: What it does, what it might do, and what neuroanatomy has yet to tell us. *J Anat*, 2005, 207: 271–282
- Honey C J, Thivierge J P, Sporns O. Can structure predict function in the human brain? *NeuroImage*, 2010, 52: 766–776
- Honda Y, Furuta T, Kaneko T, et al. Patterns of axonal collateralization of single layer V cortical projection neurons in the rat presubiculum. *J Comp Neurol*, 2011, 519: 1395–1412
- Kuehn E, Dinse J, Jakobsen E, et al. Body topography parcellates human sensory and motor cortex. *Cereb Cortex*, 2017, 27: 3790–3805
- Carey D, Krishnan S, Callaghan M F, et al. Functional and quantitative MRI mapping of somatomotor representations of human supralaryngeal vocal. *Cereb Cortex*, 2017, 27: 265–278
- Glasser M F, Coalson T S, Robinson E C, et al. A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature*, 2016, 536: 171–178
- Beaujoin J, Palomero-Gallagher N, Boumezeur F, et al. Post-mortem inference of the human hippocampal connectivity and microstructure using ultra-high field diffusion MRI at 11.7 T. *Brain Struct Funct*, 2018, 223: 2157–2179
- Dalton M A, McCormick C, Maguire E A. Differences in functional connectivity along the anterior-posterior axis of human hippocampal subfields. *NeuroImage*, 2019, 192: 38–51
- Shah P, Bassett D S, Wisse L E M, et al. Mapping the structural and functional network architecture of the medial temporal lobe using 7 T MRI. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39: 851–865
- Maass A, Berron D, Libby L A, et al. Functional subregions of the human entorhinal cortex. *Elife*, 2015, 4: e06426
- Libby L A, Ekstrom A D, Ragland J D, et al. Differential connectivity of perirhinal and parahippocampal cortices within human hippocampal

- subregions revealed by high-resolution functional imaging. *J Neurosci*, 2012, 32: 6550–6560
- 29 Gluck M A, Meeter M, Myers C E. Computational models of the hippocampal region: Linking incremental learning and episodic memory. *Trends Cogn Sci*, 2003, 7: 269–276
- 30 Whittington J C R, Muller T H, Mark S, et al. The tolmán-eichenbaum machine: Unifying space and relational memory through generalization in the hippocampal formation. *Cell*, 2020, 183: 1249–1263.e23
- 31 Stachenfeld K L, Botvinick M M, Gershman S J. The hippocampus as a predictive map (vol 20, pg 1643, 2017). *Nat Neurosci*, 2018, 21: 895
- 32 Marr D. Simple memory: A theory for archicortex. *Phil Trans R Soc Lond B*, 1971, 262: 23–81
- 33 Ballard I C, Wagner A D, McClure S M. Hippocampal pattern separation supports reinforcement learning. *Nat Commun*, 2019, 10: 1073
- 34 Palombo D J, Hayes S M, Reid A G, et al. Hippocampal contributions to value-based learning: Converging evidence from fMRI and amnesia. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2019, 19: 523–536
- 35 Grieves R M, Duvelle É, Wood E R, et al. Field repetition and local mapping in the hippocampus and the medial entorhinal cortex. *J Neurophysiol*, 2017, 118: 2378–2388
- 36 Leutgeb S, Leutgeb J K. Pattern separation, pattern completion, and new neuronal codes within a continuous CA3 map. *Learn Mem*, 2007, 14: 745–757
- 37 Kyle C T, Stokes J D, Lieberman J S, et al. Successful retrieval of competing spatial environments in humans involves hippocampal pattern separation mechanisms. *Elife*, 2015, 4: e10499
- 38 Rolls E T. The mechanisms for pattern completion and pattern separation in the hippocampus. *Front Syst Neurosci*, 2013, 7: 74
- 39 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. *Phil Trans R Soc B*, 2014, 369: 20130369
- 40 Eichenbaum H, Sauvage M, Fortin N, et al. Towards a functional organization of episodic memory in the medial temporal lobe. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012, 36: 1597–1608
- 41 Knierim J J, Neunuebel J P. Tracking the flow of hippocampal computation: Pattern separation, pattern completion, and attractor dynamics. *Neurobiol Learn Mem*, 2016, 129: 38–49
- 42 Lavenex P, Amaral D G. Hippocampal-neocortical interaction: A hierarchy of associativity. *Hippocampus*, 2000, 10: 420–430
- 43 Witter M P, Wouterlood F G, Naber P A, et al. Anatomical organization of the parahippocampal-hippocampal network. *Ann New York Acad Sci*, 2000, 911: 1–24
- 44 Witter M P, Amaral D G. Entorhinal cortex of the monkey: V. Projections to the dentate gyrus, hippocampus, and subicular complex. *J Comp Neurol*, 1991, 307: 437–459
- 45 Moser E I, Moser M B. Grid cells and neural coding in high-end cortices. *Neuron*, 2013, 80: 765–774
- 46 Schröder T N, Haak K V, Jimenez N I Z, et al. Functional topography of the human entorhinal cortex. *Elife*, 2015, 4: e06738
- 47 Takehara-Nishiuchi K. Entorhinal cortex and consolidated memory. *Neurosci Res*, 2014, 84: 27–33
- 48 Squire L R, Stark C E L, Clark R E. The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci*, 2004, 27: 279–306
- 49 Treves A, Rolls E T. Computational analysis of the role of the hippocampus in memory. *Hippocampus*, 1994, 4: 374–391
- 50 Yassa M A, Stark C E L. Pattern separation in the hippocampus. *Trends Neurosci*, 2011, 34: 515–525
- 51 McClelland J L, McNaughton B L, O'Reilly R C. Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: Insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol Rev*, 1995, 102: 419–457
- 52 Leutgeb J K, Leutgeb S, Moser M B, et al. Pattern separation in the dentate gyrus and CA3 of the hippocampus. *Science*, 2007, 315: 961–966
- 53 Aimone J B, Gage F H. Modeling new neuron function: A history of using computational neuroscience to study adult neurogenesis. *Eur J Neurosci*, 2011, 33: 1160–1169
- 54 Aimone J B, Wiles J, Gage F H. Potential role for adult neurogenesis in the encoding of time in new memories. *Nat Neurosci*, 2006, 9: 723–727
- 55 Nakashiba T, Cushman J D, Pelkey K A, et al. Young dentate granule cells mediate pattern separation, whereas old granule cells facilitate pattern completion. *Cell*, 2012, 149: 188–201
- 56 Bakker A, Kirwan C B, Miller M, et al. Pattern separation in the human hippocampal CA3 and dentate gyrus. *Science*, 2008, 319: 1640–1642
- 57 Newmark R E, Schon K, Ross R S, et al. Contributions of the hippocampal subfields and entorhinal cortex to disambiguation during working memory. *Hippocampus*, 2013, 23: 467–475
- 58 Yassa M A, Lacy J W, Stark S M, et al. Pattern separation deficits associated with increased hippocampal CA3 and dentate gyrus activity in nondemented older adults. *Hippocampus*, 2011, 21: 968–979
- 59 Baker S, Vieweg P, Gao F, et al. The human dentate gyrus plays a necessary role in discriminating new memories. *Curr Biol*, 2016, 26: 2629–2634
- 60 Neunuebel J P, Yoganarasimha D, Rao G, et al. Conflicts between local and global spatial frameworks dissociate neural representations of the lateral and medial entorhinal cortex. *J Neurosci*, 2013, 33: 9246–9258

- 61 Grande X, Berron D, Horner A J, et al. Holistic recollection via pattern completion involves hippocampal subfield CA3. *J Neurosci*, 2019, 39: 8100–8111
- 62 Vazdarjanova A, Guzowski J F. Differences in hippocampal neuronal population responses to modifications of an environmental context: Evidence for distinct, yet complementary, functions of CA3 and CA1 ensembles. *J Neurosci*, 2004, 24: 6489–6496
- 63 Lee I, Kesner R P. Encoding versus retrieval of spatial memory: Double dissociation between the dentate gyrus and the perforant path inputs into CA3 in the dorsal hippocampus. *Hippocampus*, 2004, 14: 66–76
- 64 Amaral D G, Witter M P. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: A review of anatomical data. *Neuroscience*, 1989, 31: 571–591
- 65 Kumaran D, Maguire E A. Which computational mechanisms operate in the hippocampus during novelty detection? *Hippocampus*, 2007, 17: 735–748
- 66 Swanson L W, Cowan W M. An autoradiographic study of the organization of the efferent connections of the hippocampal formation in the rat. *J Comp Neurol*, 1977, 172: 49–84
- 67 Guzowski J F, Knierim J J, Moser E I. Ensemble dynamics of hippocampal regions CA3 and CA1. *Neuron*, 2004, 44: 581–584
- 68 Lacy J W, Yassa M A, Stark S M, et al. Distinct pattern separation related transfer functions in human CA3/dentate and CA1 revealed using high-resolution fMRI and variable mnemonic similarity. *Learn Mem*, 2011, 18: 15–18
- 69 Chiba A A, Kesner R P, Reynolds A M. Memory for spatial location as a function of temporal lag in rats: Role of hippocampus and medial prefrontal cortex. *Behav Neural Biol*, 1994, 61: 123–131
- 70 Gilbert P E, Kesner R P, Lee I. Dissociating hippocampal subregions: A double dissociation between dentate gyrus and CA1. *Hippocampus*, 2001, 11: 626–636
- 71 Hunsaker M R, Lee B, Kesner R P. Evaluating the temporal context of episodic memory: the role of CA3 and CA1. *Behav Brain Res*, 2008, 188: 310–315
- 72 Hanert A, Pedersen A, Bartsch T. Transient hippocampal CA1 lesions in humans impair pattern separation performance. *Hippocampus*, 2019, 29: 736–747
- 73 Dimsdale-Zucker H R, Ritchey M, Ekstrom A D, et al. CA1 and CA3 differentially support spontaneous retrieval of episodic contexts within human hippocampal subfields. *Nat Commun*, 2018, 9: 294
- 74 Witter M P, Groenewegen H J. The subiculum: Cytoarchitecturally a simple structure, but hodologically complex. *Prog Brain Res*, 1990, 83: 47–58
- 75 Matsumoto N, Kitanishi T, Mizuseki K. The subiculum: Unique hippocampal hub and more. *Neurosci Res*, 2019, 143: 1–12
- 76 Cembrowski M S, Wang L, Lemire A L, et al. The subiculum is a patchwork of discrete subregions. *Elife*, 2018, 7: e37701
- 77 Gabrieli J D, Brewer J B, Desmond J E, et al. Separate neural bases of two fundamental memory processes in the human medial temporal lobe. *Science*, 1997, 276: 264–266
- 78 Hampson R E, Hedberg T, Deadwyler S A. Differential information processing by hippocampal and subicular neurons. *Parahippocampal Reg*, 2000, 911: 151–165
- 79 Sharp P E, Green C. Spatial correlates of firing patterns of single cells in the subiculum of the freely moving rat. *J Neurosci*, 1994, 14: 2339–2356
- 80 Nash M I, Hodges C B, Muncy N M, et al. Pattern separation beyond the hippocampus: A high-resolution whole-brain investigation of mnemonic discrimination in healthy adults. *Hippocampus*, 2021, 31: 408–421
- 81 Braak H, Braak E. Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*, 1996, 94: 3–12
- 82 Liang X, Hsu L M, Lu H, et al. Functional connectivity of hippocampal CA3 predicts neurocognitive aging via CA1-frontal circuit. *Cereb Cortex*, 2020, 30: 4297–4305
- 83 Bennett I J, Stark S M, Stark C E L. Recognition memory dysfunction relates to hippocampal subfield volume: A study of cognitively normal and mildly impaired older adults. *J Gerontol Ser B-Psychol Sci Soc Sci*, 2019, 74: 1132–1141
- 84 Carlesimo G A, Piras F, Orfei M D, et al. Atrophy of presubiculum and subiculum is the earliest hippocampal anatomical marker of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement-Diagn Assess Dis Monit*, 2015, 1: 24–32
- 85 Robinson J L, Molina-Porcel L, Corrada M M, et al. Perforant path synaptic loss correlates with cognitive impairment and Alzheimer's disease in the oldest-old. *Brain*, 2014, 137: 2578–2587
- 86 Hsu P J, Shou H, Benzinger T, et al. Amyloid burden in cognitively normal elderly is associated with preferential hippocampal subfield volume loss. *J Alzheimer Dis*, 2015, 45: 27–33
- 87 Parker T D, Cash D M, Lane C A S, et al. Hippocampal subfield volumes and pre-clinical Alzheimer's disease in 408 cognitively normal adults born in 1946. *PLoS One*, 2019, 14: e0224030
- 88 Burke S N, Maurer A P, Nematollahi S, et al. Advanced age dissociates dual functions of the perirhinal cortex. *J Neurosci*, 2014, 34: 467–480
- 89 Burke S N, Wallace J L, Hartzell A L, et al. Age-associated deficits in pattern separation functions of the perirhinal cortex: A cross-species

- p>consensus.
- [Behav Neurosci](#)
- , 2011, 125: 836–847
- 90 Ryan L, Cardoza J A, Barense M D, et al. Age-related impairment in a complex object discrimination task that engages perirhinal cortex. [Hippocampus](#), 2012, 22: 1978–1989
- 91 Yeung L K, Olsen R K, Bild-Enkin H E P, et al. Anterolateral entorhinal cortex volume predicted by altered intra-item configural processing. [J Neurosci](#), 2017, 37: 5527–5538
- 92 Hanganu A, Bedetti C, Degroot C, et al. Mild cognitive impairment is linked with faster rate of cortical thinning in patients with Parkinson’s disease longitudinally. [Brain](#), 2014, 137: 1120–1129
- 93 Kandiah N, Zainal N H, Narasimhalu K, et al. Hippocampal volume and white matter disease in the prediction of dementia in Parkinson’s disease. [Parkinsonism Relat Disord](#), 2014, 20: 1203–1208
- 94 Calabresi P, Castrioto A, Di Filippo M, et al. New experimental and clinical links between the hippocampus and the dopaminergic system in Parkinson’s disease. [Lancet Neurol](#), 2013, 12: 811–821
- 95 Beyer M K, Bronnick K S, Hwang K S, et al. Verbal memory is associated with structural hippocampal changes in newly diagnosed Parkinson’s disease. [J Neurol Neurosurg Psychiatry](#), 2013, 84: 23–28
- 96 Churchyard A, Lees A J. The relationship between dementia and direct involvement of the hippocampus and amygdala in Parkinson’s disease. [Neurology](#), 1997, 49: 1570–1576
- 97 Adamowicz D H, Roy S, Salmon D P, et al. Hippocampal α -synuclein in dementia with lewy bodies contributes to memory impairment and is consistent with spread of pathology. [J Neurosci](#), 2017, 37: 1675–1684
- 98 La C, Linortner P, Bernstein J D, et al. Hippocampal CA1 subfield predicts episodic memory impairment in Parkinson’s disease. [NeuroImage-Clin](#), 2019, 23: 101824
- 99 Foo H, Mak E, Chander R J, et al. Associations of hippocampal subfields in the progression of cognitive decline related to Parkinson’s disease. [NeuroImage-Clin](#), 2017, 14: 37–42
- 100 Pereira J B, Junqué C, Bartrés-Faz D, et al. Regional vulnerability of hippocampal subfields and memory deficits in Parkinson’s disease. [Hippocampus](#), 2013, 23: 720–728
- 101 Coras R, Pauli E, Li J, et al. Differential influence of hippocampal subfields to memory formation: Insights from patients with temporal lobe epilepsy. [Brain](#), 2014, 137: 1945–1957
- 102 Chen L W, Sun D, Davis S L, et al. Smaller hippocampal CA1 subfield volume in posttraumatic stress disorder. [Depress Anxiety](#), 2018, 35: 1018–1029
- 103 Vaculik M F, Noorani A, Hung P S P, et al. Selective hippocampal subfield volume reductions in classic trigeminal neuralgia. [NeuroImage-Clin](#), 2019, 23: 101911
- 104 Cao B, Passos I C, Mwangi B, et al. Hippocampal subfield volumes in mood disorders. [Mol Psychiatry](#), 2017, 22: 1352–1358
- 105 Hitti F L, Siegelbaum S A. The hippocampal CA2 region is essential for social memory. [Nature](#), 2014, 508: 88–92
- 106 Hodge R D, Bakken T E, Miller J A, et al. Conserved cell types with divergent features in human versus mouse cortex. [Nature](#), 2019, 573: 61–68
- 107 Li Y D, Dong H B, Xie G M, et al. Discriminative analysis of mild Alzheimer’s disease and normal aging using volume of hippocampal subfields and hippocampal mean diffusivity. [Am J Alzheimers Dis Other Dement](#), 2013, 28: 627–633

Summary for “人类海马亚区的连接结构及功能机制的MRI研究进展”

Advances in the MRI study of connectivity structure and functional mechanism of hippocampal subregions in humans

Lili Sun^{1,2}, Peng Ren¹, Zhipeng Li^{1,2}, Siyang Li^{1,2}, Qiuyi Liu^{1,2} & Xia Liang^{2*}

¹ School of Life Science and Technology, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001, China;

² Laboratory for Space Environment and Physical Sciences, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001, China

* Corresponding author, E-mail: xia.liang@hit.edu.cn

The hippocampus, a structure critical for learning and memory, consists of anatomical heterogeneous subfields, including the dentate gyrus (DG), cornu ammonis (CA) 1–4, and subiculum (SUB). Evidences from studies on rodents and non-human primates have shown that the hippocampal subfields are richly connected, especially through the canonical tri-synaptic pathway to project incoming information from the cortex via the entorhinal cortex (EC) to innervate the DG, and from here, intra-hippocampal connectivity is considered to follow a unidirectional pathway through the CA regions to the SUB, which is the primary region of efferent projection from the hippocampus. However, given their lower spatial resolution, it has been a challenge to map the hippocampal subfields *in-vivo* in the human brain, including their anatomical/functional connectivity and functional specificity. Recent developments in high-resolution structural and functional magnetic resonance imaging (MRI) techniques have allowed for detailed parcellation of the hippocampal subfields in humans and have provided new insights into their structure and function. In this review, we first briefly introduce the anatomical structure of the hippocampal subfields along the tri-synaptic pathway. We then review recent findings regarding the delineated patterns of anatomical and functional connectivity among the hippocampal subfields and neighboring cortical areas using high-resolution structural and functional MRI. In general, patterns of FC between hippocampal subfields and adjoining cortical regions of interest (ROIs) align well with the canonical intra-hippocampal anatomical circuitry (DG→CA3→CA1→SUB). Next, we discuss functional and computational mechanisms that could be subserved by different hippocampal subfields, with a special focus on two fundamental functional/computational processes: Pattern separation and pattern completion. Here, we start by introducing important findings from rodent studies regarding pattern separation/pattern completion functions in hippocampal subregions and adjacent cortical areas, and then review recent studies using high-resolution functional MRI to explore functional mechanisms of hippocampal subregions in humans, which suggests that hippocampal subfields (specifically the CA3/DG) are biased toward pattern separation while CA1 may be biased toward pattern completion during holistic recollection, representing global contextual regularities across items. Finally, there are amounts of evidence suggests that many neurological and psychiatric diseases disorders (e.g., Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease) are related to the abnormal changes of subregions and their specific circuits in the hippocampus, which could offer a novel avenue to elucidate pathological mechanisms underlying these neuropsychiatric disorders, and uncover an imaging-based biomarker for early diagnosis and monitoring underlying these neurological diseases. We therefore discuss recent studies on how hippocampal subfields and neighboring cortical areas dysfunction in common neurodegenerative diseases regarding the high-resolution structural and functional MRI, which suggests atrophy of subiculum and presubiculum may be the earliest anatomical marker of Alzheimer’s disease and CA1 may be the best predictor of episodic memory impairment in Parkinson’s disease patients. Finally, we also raise several challenges and key issues which need to be addressed in the future.

hippocampal subfields, tri-synaptic pathway, functional connectivity, pattern separation/pattern completion, magnetic resonance imaging

doi: [10.1360/TB-2021-0446](https://doi.org/10.1360/TB-2021-0446)