



# 清醒时的再激活可预测人类的记忆

Bernhard P. Staresina<sup>a,b,1</sup>, Arjen Alink<sup>a</sup>, Nikolaus Kriegeskorte<sup>a</sup>, and Richard N. Henson<sup>a</sup>

<sup>a</sup>英国剑桥大学医学研究委员会认知与脑科学组, 剑桥 CB2 7EF; 以及<sup>b</sup> 斯坦福大学心理学系, 斯坦福, 加利福尼亚州 94305

由加利福尼亚州戴维斯加利福尼亚大学心理学系的安德鲁-P-约纳里纳斯 (Andrew P. Yonelinas) 编辑, 并于 2013 年 11 月 12 日被编辑委员会接受 (2013 年 6 月 24 日收到审稿)。

新经验如何转化为记忆? 最近的研究结果表明, 与最初任务表现有关的大脑区域的激活会在学习后的休息期间重新出现, 这表明“离线活动”可能对这种转化很重要。然而, 目前还不清楚这种离线活动是否确实反映了个体学习经验的重新激活, 特定事件的重新激活量是否与后来的记忆表现直接相关, 以及哪些脑区支持这种特定事件的重新激活。在这里, 我们使用功能磁共振成像技术来评估特定事件的再激活是否会在人脑学习后的活跃延迟期自发发生。通过表象相似性分析, 我们发现单个学习事件的成功回忆可以通过其在延迟期的内源性再激活程度来预测。在颞叶内侧, 我们在内侧皮层观察到了这种重新激活。在颞叶内侧以外, 在后脾皮层发现了针对特定事件的再激活。这些数据表明, 离线再激活可能是超越初始学习过程、增强外显记忆的一种关键机制。这些结果为系统研究人类外显记忆的再激活和巩固开辟了一条独特的途径。

间被重新激活这一观点。也就是说, 尽管实验证明, 对个别事件的重新激活 (通过呈现与独特学习材料相关的声音) 会增强日后对这些事件的记忆 (8, 9), 但这种针对特定事件的重新激活是否会自发发生, 以及哪些脑区可能参与了这种重新激活, 都是一个悬而未决的问题。另一方面, 啮齿类动物的研究为离线期离散学习内容的内源性再激活提供了令人信服的证据。例如, 海马区位细胞在最初的体验过程中共同激活, 而在学习后的睡眠过程中, 这些区位细胞有再次共同激活的趋势, 这一重大发现引起了

**E** 形象记忆, 即我们在头脑中重温过去事件和经历的能力, 是人类思维的一个基本特性。虽然人类的记忆研究主要集中在记忆范例的学习 (编码) 和测试 (检索) 部分, 但对这两个阶段之间的过程却知之甚少。记录学习后睡眠期间大脑活动的实验发现, 清醒状态下执行任务时参与活动的区域会在睡眠期间重新出现 (1, 2)。此外, 研究还发现, 在睡眠中从外部恢复学习情境 (呈现编码时存在的嗅觉刺激) 可提高睡眠后的记忆表现 (3)。然而, 虽然睡眠对记忆的有益作用是毋庸置疑的 (最近的综述见参考文献 4 和 5), 但睡眠不太可能是记忆固化的唯一状态。事实上, 最近对人类进行的功能磁共振成像 (fMRI) 研究表明, 在离线清醒期间也能观察到特定任务区域的激活, 而且这些特定任务区域的学习后激活量与以后的行为表现相关。 (6、7)。

尽管这些数据表明, 休息期间特定任务区域的激活与后期记忆表现有关, 但缺乏直接证据证明个体经验在这些离线期

在随后的研究中（11、12），这种现象也出现在清醒休息期间（10）。除了海马体之外，最近还发现外侧内侧皮层的细胞会在物体被放置的位置（在没有当前物体信息的情况下）以特定的方式发射信号（13）。事实上，这些 "痕迹细胞 "并没有参与最初的体验，而是反映了体验的历史，这可能使它们特别适合支持离线重新激活个体的学习体验。

在这项 fMRI 研究中，我们检查了在编码和检索之间的间歇期自发发生的体素激活模式，并评估了它们与单个编码事件期间发生的激活模式的相似性。关键的问题是，这种重新激活的程度对于后来记住的事件与后来遗忘的事件是否有所不同，从而将重新激活的程度与后来的记忆表现直接联系起来。在编码过程中，参与者会预先收到随机和独特的对象-场景对。在再认过程中，使用了一种提示-回忆测试，允许将每个对象-场景试验标记为回忆（R）或遗忘（F）。重要的是，在编码和检索之间，参与者进行了 2 分钟的分心任务，在此期间对奇数/偶数进行判断（图 1）。根据上述在啮齿类动物海马（HIPP）和内侧皮层（ErC）区域观察到的再激活信号，对这2分钟延迟期进行了关键分析，重点关注这些区域的再激活。

## 成果

行为结果该范式产生的 R 和 F 试验分布均衡[47% 和 53%， $t(19) = 1.19$ ， $P > 0.2$ ]。在给出 R 反应后，当提示描述配对联想时（方法），97%（ $\pm 5\%$ ）的描述是准确的。

作者贡献：B.P.S.和R.N.H.设计研究；B.P.S.执行研究；A.A.和N.K.贡献新试剂/分析工具；B.P.S.和 A.A.分析数据；B.P.S.和R.N.H.撰写论文。

作者声明没有利益冲突。

本文为 PNAS 直接投稿。A.P.Y. 是编辑委员会邀请的客座编辑。

<sup>1</sup>收信人：Bernhard.staresina@stanford. 电子邮件：bernhard.staresina@stanford.edu.

本文的辅助信息见 [www.pnas.org/lookup/suppl/doi:10.1073/pnas.1311989110/-/DCSupplemental](http://www.pnas.org/lookup/suppl/doi:10.1073/pnas.1311989110/-/DCSupplemental)。

## 重要意义

新信息是如何转化为记忆痕迹的？在这里，我们使用功能神经成像技术来评估新事件的表征在我们第一次经历它们之后会发生什么变化。我们发现，内侧颞叶的一个特定部位--众所周知对完整记忆至关重要的脑区--会自发地重新激活这些事件，即使我们在从事与之无关的活动时也是如此。事实上，这种自动重新激活的程度似乎与以后的记忆表现直接相关。这一发现表明，我们现在可以研究在初始学习阶段之后的 "离线 "时期对特定经历的记忆过程的动态变化。

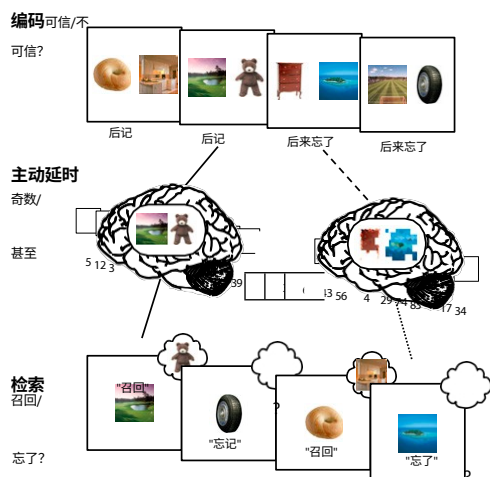


图 1. 实验范式。在编码过程中，参与者会预先收到独特的物体-场景对（4 秒钟），并指出每个组合是可信的还是不可信的。在编码后的活动延迟期，参与者进行自定步调的奇数/偶数判断任务（2 分钟）。成功学习与失败学习的重新激活程度不同。在检索过程中，参与者会看到一个物体或场景提示，并指出他们是否回忆起了相应的配对联想（6 秒）。

这表明参与者的 R 反应确实反映了真实的回忆。关于临界延迟时间，可能存在的一个问题是，被试积极地排练了学习材料，这将不利于编码代表在离线期间内生/自发地重新激活。尽管我们使用了一个引人入胜的奇数/偶数任务来试图防止有意的排练，但参与者还是意识到了随后的记忆测试，因此可能会调整他们的延迟任务表现，以便对学习材料进行隐蔽练习，尤其是当他们在六次学习-延迟-测试过程中了解到这些任务时。然而，有几种观点反对这种有意预演的可能性。各次测试的平均反应时间（RT）为 1.28 秒（ $\pm 0.17$ ），但没有证据表明各次测试的成绩发生了变化（图 S1）。奇数/偶数判断的准确率也是如此，在各次运行中保持不变，总体平均值为 97%（ $\pm 2\%$ ）。此外，在对各次运行和参与者进行汇总时，特定运行的延迟期成绩（奇数/偶数 RT 或准确率）与该运行的回忆成绩之间没有相关性。这些分析详见 SI 文本。为了进一步反驳我们的成像结果可能是有意隐蔽排练的结果，我们又进行了一项行为研究，明确询问参与者是否在延迟期间对学习材料进行了心理排练。如 SI 文本所述，没有任何参与者声称他们利用延迟期（或编码与延迟期之间的过渡）来练习物体/场景刺激（表 S1）。总之，这些结果表明，受试者完全投入到了延迟任务中，并没有为了暗中排练学习材料而调整自己的表现。

关于我们先验的 MTL 感兴趣区域[海马（HIPP）和内侧皮层（ErC）]中编码模式的离线再激活这一主要问题，我们使用了表征相似性分析（RSA）（16）。具体而言，我们分别将特定区域在特定编码试验中的跨象素激活模式与 120 个延迟期体积（重复时间 = 1 秒）相关联，从而获得了每个编码试验在整个延迟期的“再激活指数”（见图 S5）。

分析方法示意图）。在第二项分析中，将每位被试在 R 与 F 试验中的再激活指数（所有 120 个延迟量的平均值）输入重复测量方差分析，其中包括区域（HIPP、ErC）和记忆（R、F）因子。显著的交互作用 [ $F(1,19) = 9.87, P = (1,19) 0.005$ ] 反映了这样一个事实，即虽然没有证据表明在 HIPP 中，R 试验与 F 试验的再激活差异 [ $t(19) = 0.03, P = 0.489$ ]，在 ErC 中，R 试验与 F 试验的再激活差异显著增加 [ $t(19) = 2.43, P = 0.013$ ]（图 2）。在对 ErC 反应激活进行方差分析时，如果将整个延迟时间（1-120 卷）作为一个因子，则 R 和 F 的主效应仅为 [ $2(19) = 2.43, P = 0.013$ ]（图 2）。

fMRI 结果：延迟期的特定事件再激活总体而言，物体/场景编码任务在沿腹侧视觉流的预期外侧区域（如外侧枕复合体（LOC）和海马旁位置区（PPA））以及 MTL 中引起了强烈的激活，并且在 MTL 区域（包括海马）以及更高阶的物体和场景处理区域观察到了“后续记忆效应”，这也是之前关于后续记忆效应的单变量激活研究的预期结果。这些单变量结果在 SI 文本（图 S2-S4）中有详细描述（关于检索数据的完整描述，请参见参考文献 15）。

记忆[ $F(1,19) = 5.92, P = 0.025$ ]没有主效应[ $F(8.09,154) = 1.47, P = 0.170$ ]，也没有记忆  $\times$  时间的交互效应[ $F(10.8,205) = 1.26, P = 0.253$ ] (图 S6)。

再激活是否反映了编码效应的延续？首先，我们希望确保在 ErC 中观察到的效应反映的是真正的离线再激活，而不仅仅是编码的残余激活效应（类似于研究阶段的 "回响" 或 "呼应" 效应）。这种带入效应可能来自两种情况：(i) 在编码过程中，R 试验可能比 F 试验引起更大的血氧水平依赖性 (BOLD) 激活，或 (ii) R 试验可能在编码运行中系统性地出现得较晚，这样，延迟期激活与 R 试验比 F 试验更相似，原因仅仅是时间上的接近。

为了控制情景 i，我们进行了与上述相同的再激活分析，但在得出 R 和 F 试验的再激活指数时，我们将编码期间每个试验的 BOLD 激活水平进行了协整（详见方法）。结果显示，R 试验与 F 试验的再激活增加仍然显著 [ $t(19) = 2.47, P = 0.012$ ]。此外，我们还发现在编码过程中，R 试验与 F 试验的平均 BOLD 激活没有差异[R 试验，-0.05；F 试验，0.06； $t(19) = 0.79, P = 0.438$ ]。为了确保我们有足够的力量检测出针对这种差异，我们对检索数据进行了同样的 BOLD 激活比较，发现相对于 F 试验，R 试验的 ErC 激活明显增加 [R 试验，1.42；F 试验，0.81； $t(19) = 3.18, P = 0.005$ ]。这些结果共同表明，ErC 在延迟期编码模式的重新激活与该区域在编码期间的 BOLD 激活水平无关。

为了控制情景 ii，我们评估了 R 试验与 F 试验在研究开始前的平均时间点与延迟期开始时的平均时间点是否存在差异。在组别水平上没有观察到这种差异[平均时间

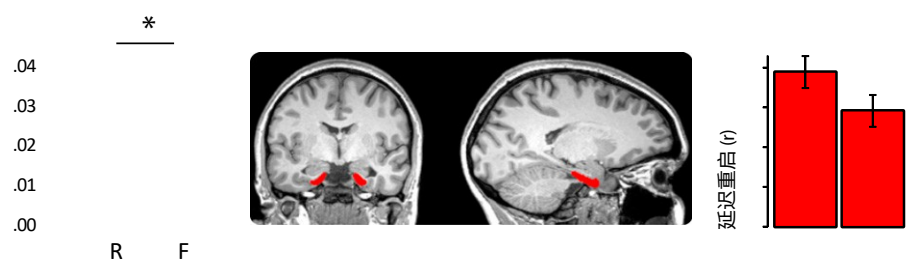


图 2.内侧皮层 (ErC) 的离线再激活。(左图) 为一名参与者手绘的兴趣区 (ROIs)。(右图) 编码表征的再激活对于后来回忆起的 (R)比遗忘(F)试验。条形图表示条件差异的平均值  $\pm$  SE。\* $P = 0.013$ ，单尾配对  $t$  检验。

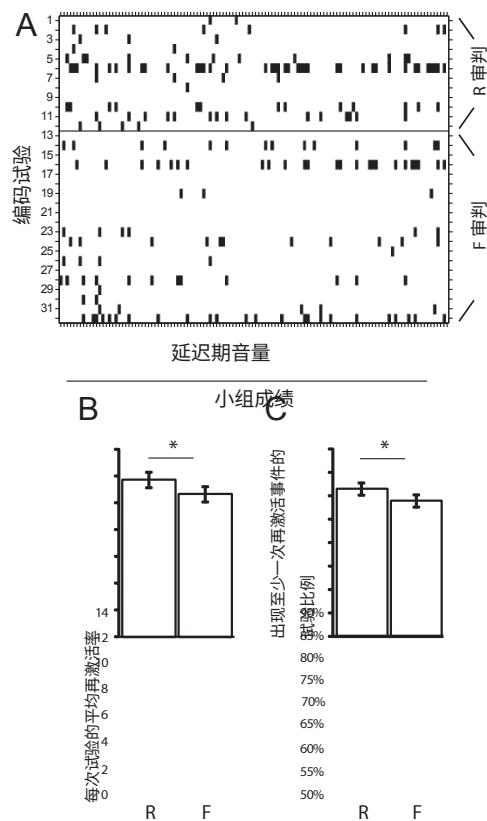
相对于 R 试验和 F 试验的延迟时间, 两者的距离分别为 91.8 秒和 95.8 秒,  $t(19) = 1.32$ ,  $P = 0.202$ 。我们进一步量化了 R 和 F 试验在不同参与者中的序列位置分布 (任何给定运行的 1-32) (图 S7)。同样, 在重复测量方差分析 (包括记忆 (R、F) 和序列位置 (1-32)) 中也证实, R 试验在列表的开头或结尾出现的频率更高, 并不存在系统性偏差: 记忆、序列位置或它们之间的交互作用都没有影响 (所有  $F < 1.6$ ,  $P > 0.1$ )。如果将序列位置因子调整为两个水平, 分别取运行的第一和最后四分之一 (试验编号 1-8 和 25-32) 的 R 和 F 试验的平均发生率, 即最能反映潜在的先验效应和后验效应的片段, 结果也是如此 (所有  $F < 2.37$ ,  $P > 0.1$ )。

最后, 在对每个试验的时间进行协整后, R 试验的 ErC 再激活增加仍然显著。

在得出 R 和 F 试验的再激活指数时, 与延迟期开始时的距离 [ $t(19) = 1.78$ ,  $P = 0.046$ ]。此外, 在对编码试验的前半部分和后半部分分别进行再激活分析时, 也得到了相同的结果: 在以记忆 (R、F) 和一半 (第一、第二) 为因素对 ErC 再激活值进行的重复测量方差分析中, 记忆有主效应 [ $F(1,19) = 5.04$ ,  $P = 0.037$ ], 但记忆  $\times$  一半没有交互作用 ( $F(1,19) = 0.43$ ,  $P = 0.522$ )。

离散再激活事件的证据? 上述分析

结果表明, 在整个延迟期间, ErC 的激活模式与 R 试验的特定事件编码模式更相似, 而与 F 试验的编码模式更相似。接下来, 我们开始评估这种持续增长是否可能包括离散的再激活事件或 "爆发", 在这些事件或 "爆发" 中, 个别研究试验的再激活相对于某些基线测量值更为强烈。为了得出每个试验的这种再激活基线测量值, 我们计算了一个 "假再激活" 指数, 方法是将给定试验的编码模式与所有其他运行的延迟时间量相关联。例如, 为了得出第 3 次运行中第 1 次试验的假性再激活指数, 我们将该试验的编码模式与其他五次运行 (本例中为第 1、2、4、5 和 6 次运行) 中每次运行的每个卷的激活模式相关联。鉴于每个延迟期由 120 个音量组成, 这就为我们提供了 600 个相关值的分布情况, 在这些情况下, 预期不会出现真正的再激活。这些假再激活值的平均值为: R 试验 0.004, F 试验 0.005, 差异不大 [ $t(19) = 0.53$ ,  $P = 0.60$ ]。回到获得当前试验的实际运行 (本例中为运行 3), 然后将 120 个实际再活化值中的每个值与假参照分布进行比较, 从而将给定试验的每个再活化指数转换为 Z 值。然后, 离散再活化事件被定义为 Z 值大于 2 (对应于  $P$  值小于 0.05), 反映了相对于特定试验噪声 ("假") 估计值的局部再活化峰值。这一过程揭示了每个编码试验的整个延迟期中离散再激活事件的潜在序列 (图 3A)。结果显示, R 试验与 F 试验的再激活事件在以下两个方



面都有所增加: (i) 每个试验的平均再激活事件数 (11.7 对 10.6); (ii) 显示至少一个再激活事件的单个试验的比例 (81% 对 79%) [ $t(19)$  均  $> 1.85$ ,  $P < 0.05$ ] (图 3B)。同样, 在 HIPP 中也没有观察到 R 试验和 F 试验在这些指标上的差异 [ $t(19) < 0.28$ ,  $P > 0.38$ ]。

请注意, 这种对离散再激活事件的分析允许多个编码试验在同一延迟期时间点出现再激活。因此, 在延迟期时间点  $t$  上的激活模式 (例如: 100 个 ErC 体素) 可能是以下情况的产物虽然在目前的 fMRI 空间分辨率水平上无法解决, 但这两种情况都会导致多个编码事件在同一 BOLD 容量中显示出相对的再激活增加。



图 3. 离散再激活事件。(A) 一个延迟期的结果, 说明 R 试验在以下方面的增加: (i) 每个试验的平均再激活事件数; (ii) 显示至少一个再激活事件的单个试验的比例。垂直线表示重新激活事件。水平线分隔了后来回忆起的编码试验 (R 试验, 本次运行 12 次) 和后来遗忘的编码试验 (F 试验, 本次运行 20 次)。(B 和 C) 参与者的平均结果。误差条表示条件差异的 SE。\* $P < 0.05$ , 单尾配对  $t$  检验。

最后, 为了进一步证实这些结果, 我们进行了另一项补充分析, 其中重新激活事件的定义可以说更为简单, 即相关值与当前运行的总体平均值相差大于 1.5 SDs (即不首先推导出其他运行的假重新激活)。出现了相同的模式: 在总体再激活事件数 (8.91 vs. 7.89) 以及显示至少一次再激活事件的试验数 (76% vs. 73%) 方面, R 试验与 F 试验的 ErC (而非 HIPP) 均有明显增加 [ $t(19) > 2.04$ ,  $P < 0.05$ ]。

MTL 之外的再激活。最后, 我们进行了一项探索性的探照灯分析 (17), 以了解在我们先验的感兴趣区域之外, 是否有任何脑区在 R 试验中的再激活程度相对于 F 试验有所增加。以每个参与者的本机空间中的每个体素为中心, 形成一个球体 (半径为 3 个体素), 并按照上一节所述方法得出再激活指数。得出的再活化图按照 SPM8 中提供的蒙特利尔神经研究所标准模板进行归一化处理。通过全脑配对  $t$  检验比较 R 试验与 F 试验的图谱, 阈值为  $P < 0.001$ , 未校正 (最小 10 个连续体素)。如图 4 所示, 该分析只发现了一个位于左侧后脾皮层 (RsC) 的区域。

## 讨论

这些结果表明, 人类的记忆表现与学习后脱机活跃期个别学习事件的自发重新激活有关。尽管之前的研究已经观察到, 在学习后的离线期, 参与学习任务的大脑区域会重新联机 (6) 或增加与海马体的功能耦合 (7), 但单个学习事件的表征是否会在离线期重新出现, 以及事件记忆是否与这种重新激活相关, 仍是一个未知数。

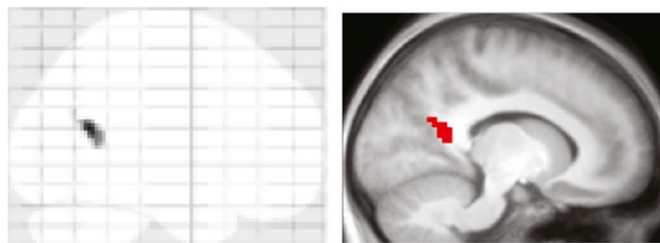


图 4.后脾皮层 (RsC) 的再激活。(左图) 探照灯分析得出的重要集群的最大强度投影。(右图) 群集叠加在各部分的平均解剖图像上。  
参与者 (MNI 切片坐标:  $x = -12$ )。

对于我们观察到的再激活效应,有什么其他解释吗?一种担心是,与 F 试验相比,R 试验可能在时间上更接近于延迟期,这样,在延迟期和 R 试验之间,缓慢变化的全局认知、生理和/或扫描状态更加相似(即,在数据中引起时间自相关性)。然而,在我们的数据中,有几个因素否定了这种可能性。首先,在编码数据中,R 试验不存在再现效应,而且在剔除每个试验与延迟期的时间接近性后,也会得到相同的条件差异。此外,编码和延迟期之间的任何非特异性相似性都会随着时间的推移而逐渐降低,但在延迟期开始和结束时,R 试验和 F 试验并没有不同的再激活效应(图 S6)。此外,任何与实际再激活无关的虚假相关性预计都会在整个大脑中出现,这与我们在 ErC 和脾后皮层(即使阈值降低)观察到的高度区域特异性效应不同(图 S8)。

另一种可能是,模式再激活的增加事实上,R 试验的延迟时间可能反映了延迟时间与 R 试验之间的共性,而不是特定事件的表征。例如,我们可以想象 R 试验(而不是 F 试验)在编码期间与某种注意状态相关联,而活跃的延迟期会使参与者再次处于相同的注意状态。然而,假性再激活分析(图 S5B)控制了这种解释和相关解释。重申一下,在假性再激活分析中,我们将给定试验的编码模式与所有其他运行的延迟时间量相关联。因此,如果 R 试验和延迟期任务的一般特征之间存在任何类型的相似性来驱动我们的再激活指数,那么这些相似性应该在不同的运行中得到保留,因此 R 试验的假再激活也应该大于 F 试验。正如“结果”中所报告的,情况并非如此。事实上,记忆(R、F)和再激活(真实、假)之间存在着显著的交互作用,这反映出在真实分析中,R 与 F 试验的再激活指数差异明显大于假分析[ $F(1,19) = 5.94, P = 0.025$ ]。另一个可能导致编码和延迟期相似性的(不必要的)因素是,编码基线试验和延迟期任务使用了相同的奇数/偶数任务。

例如,如果某个编码试验之后是一个包含数字序列“8-97-42”的基线试验,那么在延迟期间再次出现相同的数字序列(或其中的一部分)可能会导致对相邻编码试验的隐性再

激活,这与在离线期间潜意识中出现与研究项目相关的声音会增强日后对这些项目的记忆的发现类似(8)。然而,上述假性再激活分析将再次控制这种可能性--例如,如果第 1 次运行中的第 1 次试验之后是长时间的基线试验,那么其中一些数字在其他运行的延迟期再次出现的可能性也会增加。此外,如 [SI 文本](#) 中详述的,没有证据表明,第 1 次运行中的第 1 个数字与第 2 次运行中的第 2 个数字有重叠。

某一运行的编码和延迟阶段与记忆成绩有关。

我们将结果解释为内驱力重新激活的关键在于，我们假定被试在延迟期间并没有主动排练学习材料。虽然理论上重放和隐蔽检索之间的区别很微妙，但我们的对照分析却否定了这种有意的排练策略：不仅延迟期的表现（RT 和准确率）和 ErC 重新激活在各次运行中保持不变（表明参与者并没有调整他们的表现以更好地适应主动排练），而且在后续的行为研究中，没有一个接受测试的参与者声称他们排练了学习材料（SI 文本）。

最后，0.04 ~ 0.04 的相关值有多大意义（图 3）。

2) 首先，当然很难直接解释相关性。

（考虑到典型的诱发 BOLD 反应包括与基线相比 ~1% 的信号变化）。更重要的是，我们在这里获得的再激活值是在

与之前比较编码和检索之间 MTL 激活模式的研究中报告的相关值非常吻合[例如，参考文献 18 中成功回忆时的相关值为 0.06~0.06]。18 或 ~0.04。19，或比较不同的 MTL 激活模式。20) ]。另一个问题涉及离线反应的程度。

我们所观察到的激活效应是否确实与以后的记忆表现有关。也就是说，除了通常在编码时观察到的后续记忆效应（SME）（21-23）之外，这种效应还能起多大作用（见 SI 文本，[编码和延迟期数据的单变量分析](#)，关于当前范式中的后续记忆效应）？首先，SME 和离线再激活都只是相关性的，从理论上讲，我们没有理由认为其中一种对以后的记忆表现比另一种更有因果关系。正如有人可能会说，离线再激活反映的是成功编码的后遗症一样，我们也可以设想，成功编码只是“标记”了哪些学习事件将在随后的休息时间内被再激活，而正是这种再激活将工作记忆表征转换成了长时记忆。无论如何，最近的研究表明，在实验中（暗中）重新激活活跃延迟期的单个学习事件，可以增强对这些事件的回忆（8），这表明离线重新激活确实具有重要的功能意义。尽管如此，我们也注意到，2 分钟的延迟时间相对较短，因此还需要进一步研究，才能将我们的结论推广到学习和测试之间更长的延迟时间。不过，几乎没有证据表明，一旦超过工作记忆/预演能力，记忆信号就会随延迟时间的长短而变化。例如，有研究表明，在 MTL 中，随后的记忆效果与 30 分钟后还是 48 小时后测试记忆无关（24）。

乍看之下，我们可能会感到惊讶，因为我们没有观察到在啮齿类动物模型中，海马区的重放现象非常突出（10，25），因此可以认为海马区存在重新激活效应。然而，海马区内重放的瞬时性和区域特异性[重放往往按时间顺序发生（25），通常在 CA1 或 CA3 亚区观察到（26）]可能会妨碍用 fMRI 检测此类事件。此外，在人类颅内记录中，HIPP 和 ErC 中都观察到了波纹事件（与重放密切相关）（综述见参考文献 27）（28），但有趣的是，学习后小睡期间波纹事件的数量只与 ErC 波纹的后期记忆表现相关，而与 HIPP 波纹无关（29）。因此，我

们之所以没有观察到 HIPP 重新激活效应，是因为这里使用的传统 fMRI 的时空分辨率太低，无法检测到 HIPP 中的此类事件，还是因为与记忆相关的离线重新激活在人类的 ErC 中表现得更为明显，这仍然是一个未决问题。最后，由于研究与测试之间的延迟时间相对较短，我们检测 HIPP 效应的能力可能有所下降--虽然我们确实观察到了随后的



HIPP 在编码过程中的记忆效应（补充资料）和检索过程中的成功回忆效应（15）。

在我们的研究范式中，是什么使 ErC 在揭示再激活效应方面发挥了重要作用？除了 ErC 网格细胞在空间导航中的关键作用（30-32）之外，该区域还存在编码探索阶段单个物体刺激的物体细胞和编码物体过去位置的痕迹细胞（13）。当然，将这些信号直接映射到人脑是很困难的，尤其是出于方法论的考虑。尽管如此，在 fMRI 体素的分辨率下，我们观察到的信号--神经发射在 BOLD 信号中的表达程度--很可能是来自这两种细胞类型的信号的混合。虽然还没有证明痕迹细胞是否有相应的对象细胞（即每个对象细胞都有一个相关的痕迹细胞），但这种配对，尤其是相邻细胞之间的配对，会表现为同一体素内编码和延迟期的相关性增强，就像这里观察到的那样。

此外，还发现非人灵长类动物的 ErC 细胞能在物体和地点的延迟期间，它们都能保持信息（33）。虽然这些细胞是在短时记忆范式中发现的，但它们在人类较长的延迟期和没有主动排练的情况下也可能发挥类似的功能（[SI 文本和表 S1](#)）。从这个意义上说，我们的刺激材料（包括物体和场景对）可能特别适合引起 ErC 的参与。也就是说，物体和场景信息都会汇聚到 ErC 上（34-36），因此该区域在重新激活整个物体-场景研究事件中处于有利地位（37）。使用不同刺激类型进行的进一步研究将揭示 ErC 重新激活效应的潜在领域普遍性。此外，检验我们所观察到的再激活效应是否专门适用于联想记忆（如本文所评估的），或者非联想记忆的表达方式是否在类似程度上受益于离线再激活，也将是非常有趣的。

当我们将重新激活分析扩展到 MTL 之外时，我们发现我们观察到 R 试验与 F 试验重新激活不同的唯一其他区域（尽管我们的大脑覆盖范围有限）（[图 S8C](#)）是后脾皮层（RsC）。迄今为止，唯一一项在外部重新激活学习材料的同时进行 fMRI 的研究（尽管是在慢波睡眠期间进行的，并且重新激活的是整体学习情境而非单个事件）显示，同一 RsC 区域的信号有所增加（3, 38）。这一发现表明，RsC--已被报道在许多与记忆相关的过程中起作用（39）--也可能在离线维持/重新激活学习情节中起关键作用，这可能是由它与髓丘脑和 ErC 的强连接性所介导的（40）。虽然这一观点也与该区域在系统巩固中的作用（41, 42）相一致，但系统巩固的早期迹象是否可能在学习阶段结束后的离线期就已可观察到（43），仍有待确定。

总之，我们已经证明，再活化过程发生--在清醒状态下，ErC 和 RsC 中的后学习期与单个学习事件的后期记忆有直接关系。这一发现为系统研究人脑中情节记忆的再激活和巩固铺平了道路。

## 方法

Staresina et al.

参与者。20 名（11 名女性）视力正常或矫正视力正常的右撇子英语母语者参加了实验（平均年龄 25 岁；22-32 岁不等）。实验以剑桥大学心理研究委员会认可的方式获得了知情同意，并为参与者支付了参与费用。

实验设计。刺激材料由 384 幅彩色图片（44 幅）组成，其中一半（192 幅）描绘物体，一半描绘场景（另外 16 幅用于练习）。实验包括六次运行，每次运行包含三个区块：编码区块、延迟期和检索区块（图 1）。扫描在三个区块中连续进行，运行之间有短暂的未扫描间歇。目前的分析侧重于编码和延迟期数据。在每个编码区块中，参与者会看到 32 个独特的物体-场景配对。对

物体和场景在不同参与者之间随机出现。物体和场景图片分别显示在屏幕中心左右各一个  $250 \times 250$  像素的框内。在一半的试验中（16 次，随机抽取），物体出现在屏幕中心的左边，场景出现在右边，另一半试验的顺序则相反。试验持续时间为 4 秒钟，在最后的 0.5 秒钟内，这对图片会被一个固定的十字架取代（仍记录反应），提醒参与者很快会出现另一个试验。编码任务是通过按下按钮来显示给定的物体-场景对是可信的还是不可信的，即在现实生活中或自然界中可能出现的（45）。“似是而非”用食指回答，“似非而是”用中指回答。在不同的参与者中，左手和右手的使用是平衡的（但手指的位置保持不变）。物体场景编码试验与主动基线任务（14）混合进行。这里显示的是 0 到 100 之间的随机数字，参与者按食指键表示偶数，按中指键表示奇数。一旦做出反应，就会显示另一个随机数字。每个数字的反应时间都是自定的，我们鼓励参与者在不影响准确性的前提下尽可能快地完成这项任务。每个编码块持续约 3 分钟。

在最后一次编码试验之后，参与者会看到一个持续 16 秒的过渡屏幕（包括一个进度条），提醒他们即将进入延迟期。插入这一过渡是为了让血液动力学反应恢复到基线水平。在延迟期间，受试者再次进行上述奇数/偶数任务，时间为 2 分钟。任务完成后，电脑屏幕会向参与者报告奇数/偶数反应的准确性，以鼓励他们提高准确性。

在延迟时间结束时，另一个 16 秒的过渡屏幕会提醒参与者即将进入检索区块。每个检索区块由 32 次试验组成，每次试验持续 6 秒钟。在给定的试验中，受试者会看到上一个编码区块中特定对象-场景配对中的对象或场景，并被要求指出他们是否记得相应的配对关联（“记得”，食指）或不记得（“忘记”，中指）。一半的线索（16 个）是物体图片，另一半是场景图片。为了确保受试者在确实回忆起正确的配对联想时做出回忆反应，我们要求受试者口头描述 10% 的回忆反应后，再对目标进行检索（有关检索阶段的更多详情，请参阅参考文献 15）。检索区块持续时间为 6 分钟。

磁共振成像扫描详情。扫描在 3-T 西门子 Tim Trio MRI 系统上进行，使用 32 通道全头线圈。采用梯度回波、回波平面脉冲序列采集功能数据（TR = 1,000 ms，回波时间 = 30 ms，16 个平行于海马轴的水平切片，降序切片采集， $3 \times 3 \times 3$  mm 体素大小，0.75 mm 切片间隙，每次运行 702 个容积采集）。为保证磁场稳定，每次运行的前七卷被舍弃。采集高分辨率（ $1 \times 1 \times 1$  毫米）T1 加权（磁化预处理梯度回波快速采集，MP-RAGE）图像用于解剖学观察。使用泡沫衬垫以减少头部运动。视觉刺激被投射到通过镜子观看的屏幕上，并通过放置在受试者双手下方 *的* 磁性兼容按钮盒收集反应。总体而言，主动基线任务（“奇数/偶数任务”）（14）持续的时间为主要任务持续时间的 50%（编码期间为 64 卷，检索期间为 96 卷）。编码/检索试验的顺序和基线试验的不同次数是伪随机的，并针对快速事件相关 fMRI 进行了优化（使用 “optseq” 算法）（46）。有关基线时间表的详细信息，[请参见图 S9](#)。

fMRI 分析。数据使用 SPM8 ([www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/)) 进行分析。在预处理过程中，对图像进行切片获取时间差异校正，然后对所有运行进行运动校正。在大规模单变量一般线性模型（以及头部运动、低频扫描仪漂移和每次运行的平均信号等干扰回归因子）中对给定运行的所有事件进行建模。每个编码和检索试验都被建模为一个单独的脉冲回归器，并与一个典型的血液动力学再响应函数相卷积。特定运行中的其他事件，包括 *(i)* 编码和延迟之间的过渡阶段，*(ii)* 延迟和检索之间的过渡阶段，以及 *(iii)* 延迟期本身，均使用每个卷的非卷积函数建模。也就是说

，在临界延迟期，没有先验的（实验控制的）时间来预期重新激活反应的开始。因此，默认的假设是，任何所需的延迟期体积都可能反映神经再激活事件触发的心率变异峰值反应。所有事件的贝塔值都转化为 t 值。从 beta 值到 t 值的转换是通过将每个像素 *的* beta 参数估计值除以拟合一级一般线性模型后该像素残余误差项的 SE 来完成的。

对于相关分析而言,这种转换的好处在于降低了噪声体素的权重,提高了模式信息分析的灵敏度(16,47)。但请注意,结果并不取决于这种转换(S/文本,再激活对照分析)。进入GLM的回波平面成像数据没有进行平滑或归一化处理。

编码事件的延迟期再激活通过代表相似性分析(RSA)进行量化(16)。每个编码试验的体素激活模式(皮尔逊相关系数)与120个延迟期体素的激活模式相关,从而得到一个32(编码试验)×120(延迟期体素)的再激活指数矩阵(图S5A)。在进行t检验或方差分析之前,对再激活指数进行Fisher z转换。对于自由度(df)超过一个的方差分析因子,我们使用了格林豪斯-盖泽尔(Greenhouse-Geisser)df修正误差的非球面性。R和F试验的测量结果是通过平均加权R和F试验的次数在六次运行中合并得出的。

我们根据单个结构图像(图2),使用手绘的参与者特异性ROI分析HIPP和ErC中的数据。解剖学划分是根据Insausti等人(48)和Pruessner等人(49)的方法进行的。左右半球ROI合并进行分析。请注意,没有对数据进行空间平滑处理,以确保区域间的信号重叠最小。解剖扫描中体素的平均数量

HIPP为179(范围137-253),ErC为101(范围73-153)。鉴于我们有一个明确的先验假设,即记忆将受益于离线再激活的增加,因此通过对我们感兴趣的区域进行单尾配对样本t检验,对R试验和F试验进行了直接比较。

为了在单个参与者和运行水平上共同剔除某些不感兴趣的因素,我们设计了一个一般线性模型,其中因变量是编码试验的32个再激活指数。预测因子分别为:(i)R试验(32×1向量,R试验为1,F试验为0);(ii)F试验(32×1向量,R试验为0,F试验为1);(iii)需要控制的(以平均值为中心的)协变量(例如,每个试验的序列位置);(iv)常量项。前两个回归因子的参数估计值分别反映了R试验和F试验对观察到的再激活指数的平均贡献,然后再考虑其他可能的因素,如序列位置、特定试验的BOLD激活或编码期间的可信度判断。

致谢。我们感谢Elisa Cooper在数据采集方面的帮助和Anthony Wagner的支持。这项工作得到了亨利-惠康爵士博士后奖学金(授予B.P.S.)、英国医学研究理事会计划MC-A060-5PR10(授予R.N.H.)和MC-A060-5PR20(授予N.K.)、欧洲研究理事会启动基金(授予N.K.)以及荷兰科学研究组织(NWO)825.10.023号Rubicon基金(授予A.A.)的支持。

- Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, Tononi G (2004) Local sleep and learning. *自然* 430(6995):78-81.
- Maquet P 等人 (2000 年) 人类快速动眼期睡眠中大脑激活的经验依赖性变化. *Nat Neurosci* 3(8):831-836.
- Rasch B, Born J (2007) Maintaining memories by reactivation. *Curr Opin Neurobiol* 17(6):698-703.
- Diekelmann S, Born J (2010) 睡眠的记忆功能. *Nat Rev Neurosci* 11(2): 114-126.
- Walker MP, Stickgold R (2006) Sleep, memory, and plasticity. *Annu Rev Psychol* 57: 139-166.
- Peigneux P, et al. (2006) Active wakefulness 期间记忆相关大脑活动的离线持续性. *PLoS Biol* 4(4):e100.
- Tambini A, Ketz N, Davachi L (2010) 休息时大脑相关性的增强与近期经历的记忆有关. *神经元* 65 (2) : 280-290.
- Oudiette D, Antony JW, Creery JD, Paller KA (2013) 清醒和睡眠状态下的记忆再激活在决定哪些记忆能够持续方面的作用. *J Neurosci* 33(15):6672-6678.
- Rudoy JD, Voss JL, Westerberg CE, Paller KA (2009) 通过在睡眠中重新激活记忆来强化个体记忆. *科学* 326 (5956) : 1079-1079.
- Wilson MA, McNaughton BL (1994) Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *科学* 265 (5172) : 676-679.
- Carr MF, Jadhav SP, Frank LM (2011) 清醒状态下的海马回放: 记忆巩固和检索的潜在基质. *Nat Neurosci* 14(2):147-153.
- Jadhav SP, Kemere C, German PW, Frank LM (2012) 清醒时海马锐波涟漪支持空间记忆. *科学* 336 (6087) : 1454-1458.
- Tsao A, Moser M-B, Moser EI (2013) Traces of experience in the lateral entorhinal cortex. *Curr Biol* 23(5):399-405.
- Stark CE, Squire LR (2001) When zero is not zero: fMRI 中模棱两可的基线条件问题. *Proc Natl Acad Sci USA* 98(22):12760-12766.
- Staresina BP, Cooper E, Henson RN (2013) 内侧颞叶的可逆信息流: 海马在记忆重塑过程中连接皮层模块. *J Neurosci* 33 (35) : 14184-14192.
- Kriegeskorte N, Mur M, Bandettini P (2008) Representational similarity analysis - connecting the branches of systems neuroscience. *Front Syst Neurosci* 2:4.
- Kriegeskorte N (2011) Pattern-information analysis: from stimulus decoding to computational-model testing. *神经影像* 56 (2) : 411-421.
- Staresina BP, Henson RN, Kriegeskorte N, Alink A (2012) Episodic reinstatement in the medial temporal lobe. *J Neurosci* 32 (50) : 18150-18156.
- Ritchey M, Wing EA, Labar KS, Cabeza R (2013) 编码和检索之间的神经相似性通过海马相互作用与记忆相关. *Cereb Cortex* 23(12): 2818-2828.
- LaRocque KF, et al. (2013) 人类内侧颞叶的整体相似性和模式分离可预测后续记忆. *J Neurosci* 33(13):5466-5474.

Staresina et al.

- Davachi L (2006) Item, context and relational episodic encoding in humans. *Curr Opin Neurobiol* 16(6):693-700.
- Paller KA, Wagner AD (2002) Observing the transformation of experience into memory. *Trends Cogn Sci* 6(2):93-102.
- Sanquist TF, Rohrbaugh JW, Syndulko K, Lindsley DB (1980 年) 处理水平的皮层电极标志: 知觉分析和识别记忆. *Psychophysiology* 17(6):568-576.
- Uncapher MR, Rugg MD (2005) 外显记忆的编码和持久性: 功能性磁共振成像研究. *J Neurosci* 25(31):7260-7267.
- Lee AK, Wilson MA (2002) 慢波睡眠时海马体对连续经验的记忆. *神经元* 36 (6) : 1183-1194.

26. Skaggs WE, McNaughton BL (1996) Replay of neuronal firing sequences in rat hip- pocampus during sleep following spatial experience. *科学》* 271 (5257) : 1870-1873。
27. Girardeau G, Zugaro M (2011) Hippocampal ripples and memory consolidation. *Curr Opin Neurobiol* 21(3):452-459.
28. Staba RJ, Wilson CL, Bragin A, Fried I, Engel J, Jr. (2002) Quantitative analysis of high- f r e q u e n c y oscillations (80-500 Hz) recorded in human epileptic hippocampus and entorhinal cortex. *J Neurophysiol* 88 (4) : 1743-1752。
29. Axmacher N, Elger CE, Fell J (2008) Ripples in the medial temporal lobe are relevant for human memory consolidation. *Brain* 131(Pt 7):1806-1817.
30. Doeller CF, Barry C, Burgess N (2010) Evidence for grid cells in a human memory network. *自然》* 463 (7281) : 657-661。
31. Fyhn M, Molden S, Witter MP, Moser EI, Moser M-B (2004) 空间表征在内侧皮层。 *科学》* 305 (5688) : 1258-1264。
32. Killian NJ, Jutras MJ, Buffalo EA (2012) A map of visual space in the primate en- torhinal cortex. *自然》* 491 (7426) : 761-764。
33. Suzuki WA, Miller EK, Desimone R (1997) Macaque entorhinal cortex 中的物体和地点记忆。 *J Neurophysiol* 78(2):1062-1081。
34. Burwell RD (2000) The parahippocampal region: 皮层与皮层的连接。 *Ann N Y Acad Sci* 911 (1) : 25-42。
35. Suzuki WA, Amaral DG (1994) Topographic organization of the reciprocal connections between the monkey entorhinal cortex and the perirhinal and parahippocampal cortices. *J Neurosci* 14(3 Pt 2):1856-1877.
36. S u z u k i WA, Amaral DG (1994) 猿猴的边缘皮层和海马旁皮层: 皮层传入。 *J Comp Neurol* 350 (4) : 497-533。
37. Schultz H, Sommer T, Peters J (2012) 人类内侧皮层中域敏感功能亚区的直接证据。 *J Neurosci* 32(14):4716-4723。
38. Rasch B, Büchel C, Gais S, Born J (2007) 慢波睡眠中的气味线索促使陈述性记忆巩固。 *科学》* 315 (5817) : 1426-1429。
39. Vann SD, Aggleton JP, Maguire EA (2009) What does the retrosplenial cortex do? *Nat Rev Neurosci* 10 (11) : 792-802。
40. Aggleton JP, Wright NF, Vann SD, Saunders RC (2012) 内侧颞叶向猕猴后脾皮层的投射。 *海马* 22 (9) : 1883-1900。
41. Frankland PW, Bontempi B (2005) The organization of recent and remote memories. *Nat Rev Neurosci* 6(2):119-130.
42. Maviel T, Durkin TP, Menzaghi F, Bontempi B (2004) Sites of neocortical reorganization critical for remote spatial memory. *科学》* 305 (5680) : 96-99。
43. Ben-Yakov A, Dudai Y (2011) Constructing realistic engrams: 海马体和背侧纹状体的刺激后活动可预测随后的外显记忆。 *J Neurosci* 31(24):9032-9042。
44. Konkle T, Brady TF, Alvarez GA, Oliva A (2010) 场景记忆比你想象的更细致: 类别在视觉长期记忆中的作用。 *Psychol Sci* 21(11): 1551-1556。
45. Staresina BP, Davachi L (2006) Differential encoding mechanisms for subsequent as- sociative recognition and free recall. *J Neurosci* 26 (36) : 9162-9172。
46. Dale AM (1999) Optimal experimental design for event-related fMRI. *Hum Brain Mapp* 8(2-3):109-114.
47. Misaki M, Kim Y, Bandettini PA, Kriegeskorte N (2010) Comparison of multivariate classifiers and response normalizations for pattern-information fMRI. *Neuroimage* 53(1):103-118.
48. Insausti R 等人 (1998 年) 对人类内耳、耳周和颞极皮层的 MR 容量分析。 *AJNR Am J Neuroradiol* 19(4):659-671。
49. Pruessner JC 等人 (2002 年) 从高分辨率磁共振图像中得出颞极、边缘、内侧和海马旁皮层的体积: 考虑副沟的可变性。 *Cereb Cortex* 12(12):1342-1353。