



# Universidad Autónoma de Tlaxcala

Posgrado en Ciencias Biológicas

Nombre de la Tesis

Participación de la memoria episódica en la formación y el mantenimiento del vínculo de pareja en el topillo de la pradera macho: Implicaciones ecológicas y relevancia traslacional en el estudio de las manifestaciones clínicas y sub-clínicas de la esquizofrenia

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

P r e s e n t a

Nombre del Alumno  
Jesús Enrique Basurto Alvarado

Director  
Dr. Kurt Leroy Hoffman

Tlaxcala, Tlax.

Marzo, 2025





# Universidad Autónoma de Tlaxcala

Posgrado en Ciencias Biológicas

Nombre de la Tesis

Participación de la memoria episódica en la formación y el mantenimiento del vínculo de pareja en el topillo de la pradera macho: Implicaciones ecológicas y relevancia traslacional en el estudio de las manifestaciones clínicas y sub-clínicas de la esquizofrenia

## T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

P r e s e n t a

**Nombre del Alumno**

Jesús Enrique Basurto Alavarado

**Comité Tutorial**

Director

Dr. Kurt Leroy Hoffman

Tutoras

Dra. Verónica Reyes Meza

Dra. Bibiana C. Montoya Loaiza

Tlaxcala, Tlax.

Marzo, 2025

## **Hoja de financiamiento**

El presente trabajo no recibió financiamiento adicional a la beca de posgrado SNP-CONAHCyT otorgada a Jesús Enrique Basurto Alvarado (CVU 671901, número de beca 787540) a fin de realizar los estudios de doctorado. Esta beca fue posible gracias a que el Doctorado en Ciencias Biológicas (Posgrado en Ciencias Biológicas del Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta, Universidad Autónoma de Tlaxcala) está registrado en el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCyT).



**COORDINACIÓN DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE TLAXCALA  
P R E S E N T E**

Los abajo firmantes, miembros del jurado evaluador del proyecto de tesis que **Jesús Enrique Basurto Alvarado** realiza para la obtención del grado de **Doctor en Ciencias Biológicas**, expresamos que, habiendo revisado la versión final del documento de tesis, damos la aprobación para que ésta sea impresa y defendida en el examen correspondiente. El título que llevará es **“Participación de la memoria episódica en la formación y el mantenimiento del vínculo de pareja en el topillo de la pradera macho: Implicaciones ecológicas y relevancia traslacional en el estudio de las manifestaciones clínicas y sub-clínicas de la esquizofrenia”**.

Sin otro particular, aprovechamos para enviarle un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E  
TLAXCALA, TLAX., A 14 DE ENERO DEL 2025

DR. OSCAR GONZÁLEZ FLORES

DRA. VERÓNICA REYES MEZA

DR. JORGE VÁZQUEZ PÉREZ

DRA. ESMERALDA GARCÍA TORRES

DR. HUGO CANO RAMÍREZ



*Universidad Autónoma de Tlaxcala*  
CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN REPRODUCCIÓN ANIMAL  
(C.I.R.A.)

**COMITÉ ACADÉMICO**

**POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

Sirva este medio para describir el proceso de revisión de la tesis realizada por el estudiante **Jesús Enrique Basurto Alvarado** titulada “Participación de la memoria episódica en la formación y el mantenimiento del vínculo de pareja en el topillo de la pradera macho: Implicaciones ecológicas y relevancia traslacional en el estudio de las manifestaciones clínicas y sub-clínicas de la esquizofrenia” para optar por su grado de **Doctor en Ciencias Biológicas**.

El documento de la tesis de Jesús Enrique Basurto Alvarado fue revisado por mí como director de tesis antes de presentarse en cada examen tutorial y, posteriormente a los exámenes tutorales, los miembros de su comité tutorial realizaron también sus respectivas observaciones. De manera que el documento, llevó un proceso de revisión por varios profesores expertos en el tema. En el mes de febrero, el documento final de la tesis fue procesado con el programa del Turnitin marcando una similitud del 3%. Las similitudes refieren principalmente a fuentes de internet encontradas en el glosario que están debidamente citadas, mientras que un 1% refleja coincidencias menores de publicaciones que de igual manera se encuentran debidamente citadas. Otras similitudes corresponden a lenguaje común por lo que esta similitud no podría ser considerada como plagio.

Por lo anterior, confirmo que **el estudiante no incurrió en ninguna práctica no deseable** en la escritura de la tesis.

Sin más por el momento, reciban atentos saludos.

**CORDIALMENTE**

**Tlaxcala, Tlax., a 26 de febrero de 2025.**

**Dr. Kurt Leroy Hoffman**

**Director de tesis**

Panotla, Tlaxcala, Tlax. 90140 México  
Tel: (246) 46 2 17 27

## **Agradecimientos**

Agradezco al Posgrado en Ciencias Biológicas del Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta, Universidad Autónoma de Tlaxcala por las facilidades otorgadas durante los estudios de doctorado. Por ejemplo, los trámites administrativos para conseguir la beca CONAHCyT, los espacios y amenidades otorgadas durante y la conclusión de los estudios, los recursos humanos de la institución (investigadores, docentes, administrativos y personal de imagen) que permitieron el desarrollo del proyecto de doctorado, etcétera. Particularmente agradezco a la Dra. Estela Cuevas Romero por sus valiosos comentarios y guía académica, a la Dra. Rosa Angélica Lucio por su interés sincero como consejera académica, a la Dra. Leticia Nicolás Toledo por su guía académica; también, a los investigadores y docentes que dedicaron tiempo a mi formación académica impartiendo las diferentes clases, entre ellos Dr. Amando Bautista, Dr. Aníbal Díaz de la Vega y Dra. Emilia Meneses, entre otros.

Agradezco al apoyo financiero recibido por parte del CONAHCyT, beca de posgrado SNP-CONAHCyT otorgada a Jesús Enrique Basurto Alvarado (CVU 671901, número de beca 787540) a fin de realizar los estudios de doctorado.

Agradezco a los miembros del Comité Tutorial. A Dr. Kurt Leroy Hoffman, director de tesis, por sus enriquecedores comentarios, valiosa mentoría, las múltiples sugerencias que me ayudaron a desarrollarme académicamente, por la confianza depositada en sentido académico que me permitió tomar decisiones informadas en durante el proyecto, valoro profundamente el tiempo invertido en mi desarrollo académico, gracias. A la Dra. Bibiana Carolina Montoya Loaiza por sus excelentes comentarios realizados en cada uno de los exámenes tutorales, en especial en la parte estadística, sin los cuales no se habrían obtenido los productos del proyecto. A la Dra. Verónica Reyes Meza por sus muy puntuales y enriquecedores comentarios realizados en cada uno de los exámenes tutorales, los cuales incrementaron sustancialmente la calidad del proyecto. Muchas gracias por su disponibilidad académica y personal, valoro y agradezco mucho el tiempo, energías y recursos que invirtió en mi desarrollo académico.

Agradezco al Centro de Investigación en Reproducción Animal (CIRA) por las facilidades otorgadas a fin de realizar los experimentos de la presente tesis. Particularmente al Dr. Oscar Gonzáles Flores por la mentoría y acompañamiento académico, así como por otorgarme las facilidades necesarias para realizar los experimentos y realizar el trabajo de laboratorio dentro de las instalaciones del CIRA Panotla.

### **Agradecimientos a título personal**

Agradezco a Jehová, Juana, Mario, Linda, Alberto, Nancy, Naomi, Enrique, Emma, Juanita, Miguel, Misael, Carlos, Hugo, Familia Palacios, Jesús, Familia Barrios y todos mis amigos de la congregación Tizatlán.



## Resumen

Los síntomas asociados a la esquizofrenia pueden manifestarse en las personas en un grado clínico (pacientes diagnosticados) o sub-clínico (dentro de la población general), lo cual se conoce como continuo de la esquizofrenia. Como parte de este continuo se observan déficits cognitivos (*e.g.*, déficits en la memoria episódica) y alteraciones en el desempeño social (*e.g.*, baja habilidad para formar y mantener un vínculo de pareja duradero), siendo más afectados los varones. Algunos autores argumentan que los déficits cognitivos pueden subyacer al bajo desempeño social. Sin embargo, no se han realizado experimentos formales que apoyen esta idea.

En la presente tesis se revisó la evidencia disponible para proponer que los déficits en la memoria episódica pueden condicionar de manera negativa la habilidad de los varones para formar y/o mantener un vínculo de pareja en el contexto del continuo de la esquizofrenia. Para probar esta idea desde un enfoque comparativo se utilizó el topillo de la pradera (*Microtus ochrogaster*) macho. Debido a que en este roedor se hipotetiza que dos componentes de la memoria episódica (la memoria social y la memoria socio-espacial) pueden influir de manera positiva sobre la formación y el mantenimiento del vínculo de pareja, respectivamente.

En primer lugar, de ser válida la propuesta general, que la memoria episódica influye en la formación/mantenimiento del vínculo de pareja, se esperaría que una manipulación experimental (*i.e.*, administración repetida de antagonistas del receptor NMDA como ketamina, PCP y MK-801) que induzca déficits en la memoria social asociados a la esquizofrenia en roedores y humanos, podría disminuir la habilidad para formar un vínculo de pareja en el topillo de la pradera macho. Por lo tanto, se administró MK-801 (0.2 mg/kg, diario por 7 días) a topillos macho durante su pre-adulthood (45 días de edad). En la etapa adulta (69 días de edad) se evaluó su memoria social y la formación del vínculo de pareja. Se observó una disminución en la capacidad de la memoria social, la cual predijo la baja habilidad de los individuos para formar el vínculo. Estos resultados son relevantes en el contexto ecológico de los machos de la especie, pues la memoria social podría facilitar la formación de un vínculo afiliativo con un hembra. Además, estos resultados apoyan la hipótesis general, pues se

observó que la baja capacidad de la memoria social influye de manera negativa en la habilidad de los individuos para formar un vínculo de pareja en el contexto de la esquizofrenia.

En segundo lugar, de ser válida la propuesta general, se esperaría que la capacidad de la memoria episódica influya de manera positiva en la habilidad para mantener un vínculo de pareja duradero. En topillos de la pradera macho que permanecieron por más de un periodo reproductivo con una hembra se evaluaron distintos componentes de la memoria episódica (memoria social, memoria socio-espacial, memoria de objetos y memoria objeto-espacial), así como su habilidad para mantener un vínculo de pareja. Los resultados confirmaron la hipótesis general, pues se encontró que la variabilidad natural en la memoria socio-espacial –pero no en otro componente de la memoria episódica– se asoció de manera positiva con el mantenimiento del vínculo de pareja. Esto es relevante en el contexto ecológico de la especie, pues la memoria socio-espacial podría favorecer la ejecución reproductiva del macho (*i.e.*, una mejor memoria socio-espacial puede favorecer la protección de la pareja detectando a los competidores que invaden el territorio). Además, aquellos machos que se reprodujeron exitosamente con su pareja tienden a mantener un vínculo duradero con su pareja, también presentan una alta capacidad de la memoria episódica (*i.e.*, memoria socio-espacial y objeto-espacial). De manera similar, en humanos sanos la reproducción incrementa la cognición (*e.g.*, memoria de trabajo) y favorecer la expresión de conducta afiliativa entre los miembros de una pareja de larga duración. En contraste, los topillos no reproductivos mostraron déficits en la memoria episódica y tienden a no mantener un vínculo de pareja, estas características cognitivo-conductuales reflejan el “fenotipo vulnerable” observado en algunos varones en el continuo de la esquizofrenia (*i.e.*, los varones muestran déficits prominentes en su memoria episódica, desempeño social y tasa reproductiva).

En conclusión, al identificar la posible participación de la memoria episódica durante las interacciones sociales que son ecológicamente relevantes para el topillo de la pradera macho, como la formación y el mantenimiento del vínculo de pareja, se podría entender de manera traslacional cómo la capacidad cognitiva de los varones con esquizofrenia y/o esquizotipia puede influir en el bajo desempeño social observado en situaciones sociales cotidianas.

## **Palabras clave**

Memoria episódica, cognición, vínculo de pareja, conducta afiliativa, esquizofrenia, esquizotipia, topillo de la pradera.

## Glosario de términos

De manera general, se utilizaron los términos en inglés que son empleados en la literatura y se tradujo la definición. Para obtener las definiciones, en la mayoría de los casos, se realizó una búsqueda en plataformas electrónicas especializadas (*e.g.*, *ScienceDirect® Topics*: <https://www.sciencedirect.com/topics>). En otros casos, la definición fue tomada de una publicación científica. Finalmente, cuando se determinó necesario, algunas de las definiciones fueron complementadas con base en lo encontrado en la literatura a fin de contextualizar adecuadamente la definición.

**Animal modelo.** Un organismo viviente que posee especializaciones (*e.g.*, conductuales) particulares que permiten poner a prueba una hipótesis. Por ejemplo, el topillo de la pradera es un animal modelo seleccionado para estudiar los sustratos biológicos de vínculos afiliativos y su extrapolación a los humanos, debido a que este roedor forma un vínculo de pareja duradero como parte de su repertorio conductual en condiciones naturales, seminaturales y de laboratorio.

(Insel 2007, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.10.001>)

**Esquizotipia.** Se conceptualiza como una susceptibilidad dimensional o taxonómica dirigida a procesos anómalos (*e.g.*, percepción, pensamiento, cognición) asociados a la esquizofrenia.

(<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/schizotypy>)

**Memoria episódica.** Refiere a la habilidad de formar, almacenar y recordar de manera consciente las representaciones mentales de eventos pasados incluidos los detalles contextuales (*e.g.*, temporalidad) asociados a esos eventos.

(<https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/episodic-memory>)

**Modelo animal** (de un trastorno neuropsiquiátrico). Un organismo viviente que es usado para estudiar las relaciones entre el cerebro y la conducta bajo condiciones controladas, con el fin

último de aportar información y probar las predicciones sobre estas relaciones en humanos y/o otras especies además de la estudiada.

(van der Staay 2006, <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.01.006>)

**Morbilidad.** Refiere a la tasa de complicaciones y problemas de salud (síntomas y signos) asociados a una condición particular que afectan a los individuos (reflejando factores como la severidad, alteraciones adicionales y ontogenia) en una determinada población.

(<https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/morbidity>;

<https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/morbidity>)

**Nosología.** La clasificación científica de las enfermedades y/o trastornos.

(<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/nosology>)

**Psicosis o trastornos del espectro psicótico.** Es una condición que afecta la salud mental y es caracterizada por la pérdida del contacto con la realidad, que resulta en ideas delirantes, alucinaciones y otros síntomas. Los episodios psicóticos comúnmente ocurren en trastornos neuropsiquiátricos como la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno esquizoide y el trastorno bipolar.

(<https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/psychosis>)

**Resiliencia.** Capacidad de un sistema dinámico (*e.g.*, un organismo viviente) de resistir o recuperarse de una perturbación.

(Wright y cols. 2013, [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3661-4\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3661-4_2))

**Táctica reproductiva alternativa.** Variación consistente en la conducta reproductiva (*e.g.*, cópula, cuidado parental) de los machos y las hembras de una determinada especie.

(Schradin 2019, [https://doi.org/10.1007/978-3-319-47829-6\\_322-1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-47829-6_322-1))

**Trastorno neuropsiquiátrico.** Es una condición neurológica compleja y parcialmente entendida que afecta la estructura cerebral, los circuitos sinápticos y la neurotransmisión. Se

caracteriza por anormalidades (*e.g.*, funcionales) en diferentes regiones cerebrales, reducción en la neurogénesis, alteraciones en la plasticidad neural y un incremento en la expresión de genes susceptibles.

(<https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/neuropsychiatric-disorder>)

**Vínculo de pareja.** En los mamíferos es un elemento de la estructura social en el cual un macho y una hembra adultos forman una asociación cercana (o preferencia social-sexual-espacial) y de larga duración.

(<https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/pair-bonding>)

**Vulnerabilidad** (psicológica). Susceptibilidad de un individuo a desarrollar consecuencias no deseadas, negativas o patologías.

(Wright y cols. 2013, [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3661-4\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3661-4_2))

## Índice

1. Introducción general	1
2. Objetivos	17
3. Hipótesis y predicciones	18
4. Capítulo I. Chronic MK-801 administration provokes persistent deficits in social memory in the prairie vole ( <i>Microtus ochrogaster</i> ): A potential animal model for social deficits of schizophrenia.	19
5. Capítulo II. Episodic memory and reproductive condition could independently influence the pair bond maintenance in the male prairie vole ( <i>Microtus ochrogaster</i> ): Ecological implications and translational relevance in the study of sub-clinical manifestations of schizophrenia.	26
6. Discusión general	56
7. Conclusiones generales	69
8. Perspectivas	71
9. Referencias	72

## 1. Introducción general

### 1.1. Continuo de la esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno neuropsiquiátrico (ver Glosario) complejo cuya etiología no es del todo conocida (Swerdlow 2011). Presenta un síndrome puntual (conjunto de síntomas y signos) que afecta de manera significativa la conducta, emociones y cognición de las personas que lo padecen. Los síntomas clínicos de la esquizofrenia se agrupan en: síntomas positivos (*i.e.*, alucinaciones, ideas delirantes, leguaje y comportamiento desorganizado), síntomas negativos (*i.e.*, aplanamiento afectivo, anhedonia, alogia y abulia) y déficits cognitivos (*e.g.*, déficits en la memoria episódica y memoria de trabajo) (American Psychiatric Association 2000, 2013). Por otro lado, la esquizofrenia presenta una disfunción neural distribuida, la cual incluye distintas alteraciones (*i.e.*, genéticas, epigenéticas, moleculares, estructurales, neuroquímicas y funcionales) en más de veinte regiones cerebrales (*e.g.*, hipocampo, amígdala, corteza prefrontal) (Swerdlow 2011). Finalmente, las personas que padecen esquizofrenia presentan alteraciones funcionales (*i.e.*, bajo desempeño laboral, académico y social), baja calidad de vida y distrés (*e.g.*, Barch y Ceaser 2012).

Una persona suele ser diagnosticada formalmente con esquizofrenia tras observar en ella al menos uno de los síntomas positivos que son claves para el diagnóstico (*i.e.*, ideas delirantes, alucinaciones, leguaje desorganizado) acompañado por otro síntoma clínico como el comportamiento desorganizado o alguno otro de los síntomas negativos presentes de manera significativa a lo largo del día por un periodo de un mes (American Psychiatric Association 2013, pp. 99). Sin embargo, la morbilidad (ver Glosario) de los síntomas asociados a la esquizofrenia no se presenta de manera discreta o dicotómica, sino como un continuo a lo largo de la población (van Os y cols. 2009, DeRosse y Karlsgodt 2015). Es decir, no se observan solo dos grupos en los extremos de una distribución (*i.e.*, síntomas presentes en un sujeto clínico *vs.* síntomas ausentes en un sujeto sano), sino que existen personas dentro de la población general que presentan manifestaciones sutiles, no clínicas de la esquizofrenia (*i.e.*, sujeto con esquizotipia (ver Glosario) que manifiesta un espectro de síntomas sub-clínicos. De hecho, los datos demográficos señalan que alrededor del 1% de la población humana mundial



padece los síntomas clínicos de la esquizofrenia (Mueser y McGurk 2004). Mientras que, aproximadamente el 7 % de la población general presenta experiencias psicóticas o síntomas sub-clínicos asociados a la esquizofrenia (Nuevo y cols. 2012). En algunos casos, las experiencias psicóticas se pueden distinguir de los síntomas clínicos de la esquizofrenia debido a su menor severidad y frecuencia (*e.g.*, pensamiento mágico *vs.* ideas delirantes, respectivamente), aunque en otros casos suelen ser indistinguibles (DeRosse y Karlsgodt 2015). Por lo tanto, el concepto de *continuo de la esquizofrenia* implica que los mismos síntomas observados en pacientes (síntomas en grado clínico) pueden ser observados o tienen una contraparte que se expresa en la población general (en un grado sub-clínico o como rasgos de la personalidad, *i.e.*, esquizotipia) (van Os y cols. 2009, DeRosse y Karlsgodt 2015).

La esquizotipia no representa una entidad nosológica (ver Glosario), sino que es definida como una forma de la personalidad que resulta de una predisposición a desarrollar los síntomas de la esquizofrenia; o bien, una forma de la personalidad cuyos rasgos son los síntomas sub-clínicos de la esquizofrenia (Modenato y Draganski 2015). La esquizotipia con sus tres dimensiones: positiva (*positive schizotypy*), negativa (*negative schizotypy*) y desorganizada (*disorganized schizotypy*) sobrelapa el espectro de los síntomas –positivos, negativos y cognitivos– de la esquizofrenia (Wuthrich y Bates 2006). Además, la evidencia señala que existe un sobrelapamiento en las alteraciones neurobiológicas observadas entre la esquizofrenia y la esquizotipia (*e.g.*, alteraciones funcionales en regiones como el hipocampo, la amígdala, el cerebelo, etcétera, Modenato y Draganski 2015). Por lo tanto, el continuo de la esquizofrenia aplica tanto a las manifestaciones clínicas como a los posibles mecanismos fisiopatológicos.

En la siguiente sección se describen las características de una alteración cognitiva y una alteración en el desempeño social que son comunes en el continuo de la esquizofrenia, las cuales son de interés para la presente tesis.

## 1.2. Alteraciones de interés observadas en el continuo de la esquizofrenia

*Déficits en la memoria episódica.* Las personas diagnosticadas con esquizofrenia, así como las personas con esquizotipia presentan déficits en la memoria episódica (Danion y cols. 2007,

Barch y Ceaser 2012, DeRosse y Karlsgodt 2015, Sahakyan y cols. 2019). De hecho, los déficits en las funciones ejecutivas, la memoria de trabajo y la memoria episódica son las alteraciones cognitivas más prominentes y frecuentemente observadas en pacientes con esquizofrenia (Barch y Ceaser 2012, Haut y cols. 2015, Berna y cols. 2016). De manera interesante, los déficits en la memoria episódica son más prominentes en varones. Pues se ha evidenciado que tanto los varones diagnosticados con esquizofrenia, así como aquellos que presentan esquizotipia muestran una menor capacidad de la memoria episódica en comparación con mujeres diagnosticadas con esquizofrenia y mujeres con rasgos esquizotípicos, respectivamente (Torniainen y cols. 2011).

La memoria episódica (ver Glosario) es un sistema de memoria que permite a los mamíferos, incluido el ser humano, recordar detalles (*i.e.*, qué, dónde y cuándo ocurrió) de eventos pasados (Danion y cols. 2007, Sugar y Moser 2019). Se propone que existen dos procesos independientes que subyacen la capacidad para recordar eventos pasados: el recuerdo consciente y la familiaridad. El recuerdo consciente (recuerdo de información contextual) permite emitir un juicio donde el reconocimiento fue producto de recordar “activamente”, mientras que la familiaridad implica el “conocer” o “sentir” que un estímulo es familiar, sin recordarlo de forma consciente (Achim y Lepage 2003). Se ha reportado en diferentes estudios que los pacientes con esquizofrenia muestran déficits en el recuerdo consciente, pero no en la familiaridad (*e.g.*, Achim y Lepage 2003). De manera similar, solo las personas con esquizotipia negativa, pero no aquellas con esquizotipia positiva, presentan déficits en el recuerdo consciente (Sahakyan y cols. 2019).

*Baja habilidad para formar y/o mantener un vínculo de pareja duradero.* Se ha evidenciado que las personas diagnosticadas con esquizofrenia muestran tasas más bajas de matrimonio y tasas más altas de divorcio en comparación con la población general (Thara y Srinivasan 1997, Schwartz y cols. 2000, Salokangas y cols. 2003). Además, una alta tasa de soltería es prevalente desde fases previas al diagnóstico clínico y hasta etapas avanzadas del trastorno (Agerbo y cols. 2004). Por lo tanto, es posible que los pacientes clínicos presenten alteraciones para formar, así como para mantener un vínculo de pareja duradero.

Por otro lado, en una persona con esquizofrenia la soltería (antes del diagnóstico formal) es un factor que se asocia con el primer episodio psicótico (Harris y cols. 2005, Ramírez y cols. 2010). Mientras que después del diagnóstico formal, la soltería predice una mayor severidad de los síntomas negativos y un menor funcionamiento durante las interacciones sociales (Harris y cols. 2005, Harvey y cols. 2012, Porcelli y cols. 2020). Además, las personas con esquizotipia negativa, pero no aquellas con esquizotipia positiva, muestran una disminución en la cercanía de las relaciones sociales y una menor probabilidad de casarse (Kwapil y cols. 2013). Por lo tanto, la evidencia anterior es consistente con la idea que la baja habilidad para formar y/o mantener un vínculo de pareja duradero es parte del continuo de la esquizofrenia. Finalmente, la baja habilidad para formar y/o mantener un vínculo de pareja en el contexto del continuo de la esquizofrenia afecta principalmente a los varones (Thara y Srinivasan 1997, Agerbo y cols. 2004, American Psychiatric Association 2013).

### 1.3. Posible relación entre la memoria episódica y el vínculo de pareja en el continuo de la esquizofrenia

En resumen, en el contexto del continuo de la esquizofrenia se observan tanto alteraciones cognitivas (déficits en la memoria episódica), como un pobre desempeño social en situaciones cotidianas (baja habilidad para formar y/o mantener un vínculo de pareja). Es interesante que estas alteraciones se presenten de manera concomitante y que afecten principalmente a varones. Por lo tanto, ¿es posible que existan relaciones causales entre estas alteraciones? Algunos autores (Agerbo y cols., 2004, Pinkham y Penn 2006, Danion y cols., 2007, Mano y cols., 2011, Javed y Charles 2018, Lee y cols., 2018) argumentan que los déficits cognitivos de la esquizofrenia subyacen el bajo desempeño social, lo cual incluye a la baja habilidad para formar y/o mantener un vínculo de pareja. Sin embargo, no se han realizado experimentos formales para probar estos argumentos e identificar la naturaleza de estas relaciones. Entonces, en la presente tesis se revisó la evidencia disponible para proponer una hipótesis sobre cómo los déficits en la memoria episódica podrían influir en la baja habilidad para formar y/o mantener un vínculo de pareja observada en varones en el contexto de la esquizofrenia.

De acuerdo con DeRosse y Karlsgodt (2015), estudiar los síntomas clínicos de la esquizofrenia permite identificar factores asociados con la vulnerabilidad (ver Glosario). Mientras que estudiar las manifestaciones sub-clínicas favorece la identificación de factores asociados con la resiliencia (ver Glosario). En este sentido, la evidencia sugiere que entre el 75 y el 90% de las experiencias psicóticas son transitorias y desaparecen con el tiempo, aunque el resto puede ser persistente y desarrollarse en manifestaciones clínicas asociadas a la esquizofrenia (van Os y cols. 2009). Además, algunos pacientes con esquizotipia negativa, pero no todos, pueden desarrollar los síntomas clínicos de la esquizofrenia (*e.g.*, Keefe y cols. 2006). Entonces, dada la variabilidad interindividual a desarrollar síntomas clínicos de la esquizofrenia, ¿qué factores pueden contribuir a la vulnerabilidad y resiliencia?

Keefe y cols. (2006) determinaron cómo la capacidad cognitiva puede predecir la vulnerabilidad o resiliencia a los síntomas clínicos de la esquizofrenia. Para ello compararon la capacidad neurocognitiva (*i.e.*, puntuación media de atención, fluidez verbal, memoria episódica, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y velocidad motriz) entre personas sanas (“grupo control”), personas con esquizotipia negativa que no desarrollaron síntomas clínicos (“grupo resiliente”), personas con esquizotipia negativa que sí desarrollaron síntomas clínicos (“grupo vulnerable”) y personas con esquizofrenia (“grupo clínico”). Estos autores encontraron que la capacidad neurocognitiva del “grupo vulnerable” y del “grupo clínico” fue más baja en comparación con los sujetos del “grupo resiliente”; además, la capacidad neurocognitiva del “grupo resiliente” fue alta y no difirió en comparación con la del “grupo control”. Con base en este y otros estudios, DeRosse y Karlsgodt (2015) propusieron que la capacidad cognitiva predice de manera negativa la severidad de los síntomas en el contexto del continuo de la esquizofrenia. Es decir, una alta capacidad cognitiva puede representar un factor de resiliencia que protege a los individuos de desarrollar las alteraciones clínicas asociadas a la esquizofrenia. De manera contraria, una baja capacidad cognitiva puede favorecer la vulnerabilidad a desarrollar las manifestaciones clínicas asociadas con la esquizofrenia. Considerando esta evidencia, se propone que los déficits en la memoria episódica podrían influir de manera negativa sobre la habilidad para formar y/o mantener un vínculo de pareja observada en varones en el contexto del continuo de la esquizofrenia. Entonces, se buscó en la literatura trabajos que evaluaran esta relación.

Desde un contexto no patológico, se ha evidenciado en humanos que la memoria puede influenciar las decisiones sociales y guiar el funcionamiento social en situaciones cotidianas, aunque pocos estudios han explorado cuál es la función de la memoria episódica durante las interacciones sociales (Murty y cols. 2016). En un trabajo publicado por FeldmanHall y cols. (2021) se evaluó si las personas sanas tomaban decisiones sociales que resulten ventajosas (*i.e.*, interactuar con individuos generosos y evitar a individuos egoistas) con base en la capacidad para recordar experiencias pasadas (*i.e.*, memoria social y memoria socio-contextual, dos componentes de la memoria episódica). Los autores encontraron que tomar una decisión social “ventajosa” dependía de la capacidad de los sujetos para asociar la identidad de otra persona con detalles de una interacción previa (memoria socio-contextual). Entonces, aquellos individuos con una baja memoria socio-contextual no fueron capaces de tomar decisiones sociales que les resulten en una ventaja. Esta evidencia sugiere que la capacidad de la memoria episódica puede influir de manera adaptativa en las interacciones sociales en humanos sanos.

Por otro lado, desde un contexto patológico, la evidencia proveniente de diferentes estudios sugiere que los déficits en la memoria episódica afectan de manera negativa el funcionamiento social de los pacientes con esquizofrenia (Danion y cols. 2007, Lepage y cols. 2015, Berna y cols. 2016). Es decir, a menor capacidad de la memoria episódica se puede predecir una mayor disfunción social. El estudio de Lee y cols. (2018) apoya esta idea, en este trabajo se determinó la capacidad de dos componentes de la memoria episódica (la memoria social y la memoria socio-contextual) y se infirió la habilidad para interactuar socialmente de los pacientes con esquizofrenia y las personas con esquizotipia. Se encontró que la capacidad de la memoria social (capacidad para recordar la identidad de una persona) se asoció de manera positiva con la habilidad para procesar emociones, lo cual puede favorecer el desempeño social en situaciones cotidianas. Además, se encontró que la memoria socio-contextual (capacidad para asociar la identidad de una persona con ciertos detalles de la interacción social, *i.e.*, identidad de la persona + actividad que realizó durante la interacción) se asoció de manera positiva con la habilidad para procesar emociones, así como con la habilidad para

entender las relaciones sociales, los cuales son indicadores del funcionamiento social en situaciones cotidianas. Entonces, en el contexto del continuo de la esquizofrenia, la memoria social y la memoria socio-contextual podrían determinar la habilidad de los varones para interactuar socialmente, lo cual puede influir directamente en la probabilidad para formar y/o mantener un vínculo de pareja duradero.

De hecho, en diferentes estudios se ha determinado que el funcionamiento social predice la habilidad para formar y/o mantener un vínculo de pareja en el contexto del continuo de la esquizofrenia. En humanos, el estado civil puede utilizarse para inferir la existencia de un vínculo de pareja (*i.e.*, vínculo ausente: soltero/no casado; vínculo presente: casado/en una relación; vínculo disuelto: divorciado). Por ejemplo, Porcelli y cols. (2020) mostraron que el funcionamiento social (evaluado por medio de ítems que específicamente analizan las interacciones sociales de los pacientes con sus familiares, amigos y otras figuras importantes) de las personas con esquizofrenia está relacionado con el estado civil. Los individuos casados o en una relación mostraron una menor disfunción social, por el contrario, los individuos que permanecían solteros o no se casaban mostraron una mayor disfunción social. De manera similar, Nuevo y cols. (2012) encontraron que las personas con esquizotipia que experimentaron un mayor número de síntomas psicóticos (evaluados por la *Composite International Diagnostic Interview*) tenían menos probabilidades de casarse y más probabilidades de separarse. También, las personas con un mayor número de síntomas psicóticos tenían un menor desempeño social y funcional (*i.e.*, académico y laboral). Además, que la capacidad cognitiva fue un predictor del funcionamiento social. Por lo tanto, la evidencia sugiere la siguiente relación: a menor desempeño social es menor la habilidad para formar y/o mantener un vínculo de pareja duradero.

Finalmente, en pacientes con esquizofrenia se ha evidenciado que el bajo desempeño social está claramente asociado con la capacidad en las habilidades interpersonales (*e.g.*, duración del contacto visual y diálogo durante una interacción social), más que como una consecuencia directa de los síntomas negativos (Bellack y cols. 1990). Además, la cognición social (*i.e.*, habilidad para identificar la emoción que es expresada por un rostro humano), pero no la habilidad intelectual en general (*i.e.*, IQ), predice de manera significativa los déficits en las habilidades interpersonales observadas en personas con esquizofrenia (Pinkham y Penn 2006).

Entonces, la evidencia sugiere que la disfunción social observada en la esquizofrenia, lo cual incluye la baja habilidad para formar y/o mantener un vínculo de pareja, puede ser condicionada por los déficits cognitivos, pero no es una consecuencia directa de los síntomas negativos.

Tomando en conjunto la evidencia anterior, en la presente tesis se hipotetizó que, en el contexto del continuo de la esquizofrenia, los déficits en la memoria episódica pueden condicionar negativamente la habilidad de los varones para formar y/o mantener un vínculo de pareja. Entonces, los varones con síntomas clínicos de la esquizofrenia y/o varones con esquizotipia negativa tendrán más posibilidades de permanecer solteros, no casarse o separarse (lo cual indica una baja habilidad para formar y/o mantener un vínculo de pareja) debido, en cierta medida, a su baja capacidad de los distintos componentes de la memoria episódica para recordar detalles de eventos pasados. Pues los déficits puntuales en la memoria social y socio-contextual favorecerán que los varones sean poco capaces de recordar detalles específicos sobre interacciones sociales previas con una pareja potencial o una pareja establecida. En consecuencia, las interacciones sociales cotidianas serán “sub-óptimas”, haciendo menos probable que se establezca o mantenga el vínculo de pareja a lo largo del tiempo.

#### 1.4. El topillo de la pradera macho como modelo para probar la relación entre la memoria episódica y el vínculo de pareja en el continuo de la esquizofrenia

El Instituto Nacional de Salud Mental (*National Institute of Mental Health*) de Estados Unidos propuso la iniciativa RDoC (*Research Domain Criteria*), a fin de estudiar los trastornos neuropsiquiátricos basándose en dimensiones conductuales y neurobiológicas objetivas y no en síntomas subjetivos ([www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc](http://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc)). La iniciativa RDoC es un marco de trabajo que incorpora el uso de modelos animales de trastornos neuropsiquiátricos (ver Glosario) cuando investiga ciertos aspectos (*e.g.*, conductuales) en pacientes humanos, debido a las similitudes genéticas, neuroquímicas y conductuales observadas entre los humanos y las especies de animales modelo (ver Glosario; *e.g.*, moscas de la fruta, peces cebra, roedores y primates) (Cuthbert 2014, Modenato y Draganski 2015). Por lo tanto, en la

presente tesis se pondrá a prueba la hipótesis general (ver Sección 1.3) desde un enfoque comparativo, donde se utilizará como animal modelo al topillo de la pradera macho debido a las razones que se describen a continuación.

El topillo de la pradera (*Microtus ochrogaster*) es una especie de roedor de tamaño pequeño (los adultos pesan entre 35 y 45 g). En condiciones naturales habita desde el medio oeste de Estados Unidos hasta las praderas canadienses (Getz y Carter 1996). Este roedor se reproduce y adapta fácilmente al cautiverio en condiciones de laboratorio, de manera similar a otras especies de roedores como la rata y el ratón de laboratorio (Mallory y Dieterich 1976). En condiciones naturales, semi-naturales y de laboratorio, se ha documentado que dos individuos adultos del sexo opuesto pueden desplegar una serie de conductas afiliativas (*i.e.*, preferencia a la pareja, defensa del territorio, defensa de la pareja y cuidado biparental de la progenie) que se asocian con el vínculo de pareja monógamo (Getz y Hofmann 1986, Aragona y Wang 2009, Young y cols. 2011, Resendez y Aragona 2013). Por lo tanto, el topillo de la pradera se ha utilizado de manera extensiva a fin de entender la participación de ciertos factores biológicos (*e.g.*, mecanismos neurobiológicos, endocrinos y genéticos) sobre la regulación de la formación del vínculo de pareja y su extrapolación al humano (van der Staay 2006, Lieberwirth y Wang 2014). De hecho, el topillo de la pradera se ha utilizado como modelo animal para estudiar las alteraciones en los vínculos sociales asociadas a trastornos neuropsiquiátricos como el autismo y la depresión (Young y cols. 2011).

Sin embargo, el topillo de la pradera macho no se ha utilizado para modelar los síntomas de la esquizofrenia humana, ni para estudiar cómo la memoria episódica puede influir en la formación y/o mantenimiento del vínculo de pareja en varones en el contexto del continuo de la esquizofrenia. De hecho, utilizar al topillo de la pradera podría resultar ventajoso en comparación con los roedores de laboratorio (*i.e.*, la rata y el ratón) que se utilizan de manera tradicional para modelar los síntomas de la esquizofrenia, puesto que estas dos últimas especies son promiscuas y no forman de manera natural un vínculo de pareja (*e.g.*, Clutton-Brock 1989). Por lo tanto, no se podría evaluar en estos animales si la memoria episódica tiene una relación biológicamente relevante durante los procesos de la formación y el mantenimiento del vínculo. De forma contraria, se ha propuesto que el topillo de la pradera macho utiliza su memoria para “tomar decisiones” sociales en función de las contingencias



ecológicas y “decide” formar/mantener un vínculo de pareja con una determinada hembra (Ophir 2017). Es decir, para los machos de esta especie su memoria episódica podría tener una función adaptativa, modulando las interacciones sociales, incluida su habilidad para formar y/o mantener un vínculo de pareja.

El Dr. Alexander G. Ophir (2017) propone que la memoria (*i.e.*, memoria social, memoria espacial y memoria socio-espacial) les permite a los machos “estimar” su contexto socio-espacio-temporal, con lo cual los individuos podrían “asignar” cierto “valor social” al establecimiento y/o mantenimiento del vínculo de pareja a fin de maximizar su éxito reproductivo. Considerando el contexto ecológico, esta propuesta señala que los machos monógamos deberían ser capaces de monitorear la actividad de su pareja, además de la de sus conespecíficos vecinos (*i.e.*, machos competidores, hembras que representen una amenaza o potencial pareja), a fin de cuidar de la pareja o excluir competidores/amenazas, respectivamente. Esta estrategia podría incrementar el éxito reproductivo del macho, asegurando la paternidad de la progenie pues estaría reduciendo la posibilidad que otros machos copulen con su pareja. O bien, el macho aseguraría que su progenie sobreviva pues reduciría las posibilidades de sufrir infanticidio por conespecíficos fuera de la pareja. Por el contrario, los machos que no adopten la monogamia deberán ser capaces de “navegar” por territorios amplios a fin de maximizar su éxito reproductivo al encontrar un mayor número de oportunidades para copular de manera promiscua. Entonces, esta propuesta señala que la decisión adaptativa de los machos para adoptar una táctica reproductiva alternativa (ver Glosario; *i.e.*, monogamia o promiscuidad) debe ser “determinada” con base en la información de las asociaciones con el uso del espacio (memoria espacial), distinguiendo entre vecinos (memoria social) y monitoreando la distribución espacial de esos vecinos (memoria socio-espacial) (Ophir 2017). Además, la evidencia sugiere que dos componentes de la memoria episódica (memoria social y socio-espacial) pueden tener una –hipotética– participación puntual ya sea en la formación o el mantenimiento del vínculo de pareja en el topillo de la pradera macho, tal como se describe a continuación.

Con base en el modelo teórico de Young y cols. (2005), la memoria social podría influir de manera positiva en la habilidad del macho para formar un vínculo de pareja con una hembra.

En esta especie, la formación del vínculo de pareja es marcada por las primeras interacciones sociales entre el macho y la hembra recién emparejados (Blocker y Ophir 2016), así como por la cópula (Young y cols. 2011). Entonces, a fin de evaluar la formación del vínculo de pareja en el topillo de la pradera macho se utiliza un protocolo experimental donde el macho cohabita de manera libre (es decir, tiene acceso a copular con una hembra receptiva) con una potencial pareja por 24 h, luego para determinar la existencia de un vínculo de pareja se evalúa la preferencia a la pareja del macho (comparando el tiempo que permanece inmóvil el macho con la hembra de su pareja en relación con el tiempo que permanece inmóvil en la cercanía de otra hembra receptiva que representa una potencial pareja) (Aragona y Wang 2009). Se ha reportado que los machos solteros son capaces de identificar a diferentes machos, pero no a diferentes hembras (Zheng y cols. 2013), mientras que los machos que recientemente formaron un vínculo de pareja son capaces de discriminar entre distintas hembras (Parker y cols. 2011, Blocker y Ophir 2015). Por lo tanto, se ha sugerido que la memoria social permite al macho adecuarse a los “requerimientos sociales” del contexto ecológico en función de la etapa reproductiva que marca la formación del vínculo de pareja. Es decir, antes de formar un vínculo con una hembra, los machos deberían ser capaces de recordar la identidad de otros machos adultos (que representan una competencia intra-sexual por las hembras disponibles para formar una pareja) utilizando su memoria social (compare con Zheng y cols. 2013, Blocker y Ophir 2015). Sin embargo, cuando los machos hayan formado un vínculo de pareja necesitarían la memoria social para discriminar entre distintas hembras (Blocker y Ophir 2015). Entonces, la memoria social permitiría identificar y discriminar de forma efectiva a la pareja (con quien copularon) del resto de las hembras, a fin de desplegar conductas afiliativas (*e.g.*, preferencia a la pareja) o agresivas (*e.g.*, defensa de la pareja) que promuevan la estabilidad del vínculo de pareja recién formado (Hammock y Young 2005, Young y cols. 2011). Lo anterior, confirma la definición de la memoria social: la capacidad cognitiva que permite a los individuos distinguir entre los conespecíficos a fin de adecuar apropiadamente su conducta lo cual es esencial para el funcionamiento social de una pareja (Gabor y cols. 2012). De hecho, la memoria social ha sido considerada un requisito cognitivo para el establecimiento del vínculo de pareja (Young y cols. 2005) y la monogamia social (Blocker y Ophir 2015) en el topillo de la pradera macho. Sin embargo, no se ha investigado formalmente

la participación de la memoria social en los procesos iniciales de la formación del vínculo de pareja en el topillo de la pradera macho, ni mucho menos si esta posible relación es relevante al humano en el contexto de la esquizofrenia.

Por otro lado, de acuerdo con las propuestas teóricas de Phelps y cols. (2010) y Ophir (2017) la capacidad de la memoria socio-espacial podría predecir de manera positiva la habilidad del topillo de la pradera macho para mantener un vínculo de pareja duradero. Un vínculo duradero implicaría que el macho y la hembra de la pareja hayan cohabitado por más de un periodo reproductivo, es decir, más de 21 días. La hipótesis que vincula la memoria socio-espacial con el vínculo de pareja parte de la evidencia que muestra cómo las diferencias naturales en la expresión del receptor 1a a vasopresina (V1aR) en regiones cerebrales asociadas al procesamiento de la memoria socio-espacial (*e.g.*, corteza retrosplenial) se asocian con la “adopción” de la monogamia y/o la promiscuidad en el macho (Ophir y cols. 2008, Okhovat y cols. 2015). Por ejemplo, el estudio de Okhovat y cols. (2015) muestra que, tras un periodo de cohabitación de 21 días con una hembra, los machos que presentaron una mayor expresión del V1aR en la corteza retrosplenial adoptaron la monogamia. En estos individuos, el mantenimiento de un vínculo de pareja fue evidente, pues prefirieron copular solo con su pareja hembra, ocupar un territorio pequeño en función de una hembra y no invadieron los territorios de otros machos a fin de buscar cópulas extra-pareja. De manera contraria, este mismo trabajo mostró cómo los machos que expresaron una menor densidad del V1aR en la corteza retrosplenial adoptaron la promiscuidad. Por lo tanto, en estos individuos no fue evidente el mantenimiento de un vínculo de pareja, pues prefirieron copular con más de una hembra, ocuparon territorios más grandes que sobrelapaban los territorios de otros machos con pareja, presumiblemente para buscar más oportunidades de copular con otras hembras.

La hipótesis de Ophir y colaboradores propone que la densidad del V1aR en la corteza retrosplenial se asocia de forma positiva con la capacidad de la memoria socio-espacial del macho. Entonces, los machos con una mayor densidad del V1aR en la corteza retrosplenial tendrían una “mayor” capacidad de memoria socio-espacial, lo que incrementaría su habilidad para detectar a los machos vecinos que intenten invadir su territorio. Por lo tanto, estos machos serían capaces de defender su territorio y su pareja, maximizando la posibilidad de

monopolizar la cópula con la pareja. Lo cual sería un claro indicador de un vínculo de pareja y por ende la adopción de la monogamia social. De manera contraria, los machos con una menor densidad del V1aR en la corteza retrosplenial presentarían una “menor” capacidad de la memoria socio-espacial, con ello estos machos serían menos eficientes para asociar las ubicaciones espaciales o territorios donde interactuaron de manera agresiva con otros machos. Lo cual facilitaría la invasión territorial, y con ello, también se incrementarían las posibilidades de copular de manera promiscua (Ophir y cols., 2008, Phelps y cols. 2010, Okhovat y cols., 2015, Robinson 2015, Ophir 2017).

Por lo tanto, en el presente estudio se propone que la variabilidad natural en la capacidad de la memoria socio-espacial predice la habilidad del macho para mantener un vínculo de pareja duradero. Estos resultados son relevantes en el contexto ecológico de la especie, pero también podrán ser discutidos en el contexto del continuo de la esquizofrenia.

#### 1.5. Influencia de la memoria social en la formación de un vínculo de pareja en el contexto de la esquizofrenia

La hipótesis general de la presente tesis propone, en el contexto del continuo de la esquizofrenia, que la capacidad de la memoria episódica determina la habilidad de los varones para mantener un vínculo de pareja (ver Sección 1.3). De ser válido este supuesto, se puede esperar que una manipulación experimental episódica (*i.e.*, administración crónica de antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA)) que induzca déficits en la memoria podría, por consecuencia, reducir la habilidad para formar un vínculo de pareja (*i.e.*, bajo índice de preferencia relativa a la pareja).

En humanos sanos y roedores de laboratorio, una manipulación experimental que permite inducir déficits en la memoria episódica asociados a la esquizofrenia es la administración repetida de antagonistas del receptor NMDA (*i.e.*, ketamina, fenciclidina (o PCP por sus siglas en inglés) y dizocilpina también conocida como MK-801). En humanos, la hipofunción del receptor NMDA guarda una estrecha relación con los mecanismos fisiopatológicos que subyacen los síntomas de la esquizofrenia (Uno y Coyle 2019). Una línea de evidencia que apoya esta teoría implica que en voluntarios sanos se precipita un síndrome psicótico (*i.e.*,

alteraciones conductuales, emocionales y cognitivas) indistinguible de los síntomas de la esquizofrenia tras la administración aguda (*e.g.*, Honey y cols. 2005) o crónica (*e.g.*, Cheng y cols. 2018) de ketamina. De hecho, el consumo crónico de ketamina con fines recreativos precipita déficits en diferentes sistemas de memoria, particularmente la memoria episódica; además, estas alteraciones cognitivas son persistentes, pues no cesan después del consumo de esta droga recreativa (Morgan y Curran 2006). Por otro lado, la administración crónica de MK-801 representa una manipulación experimental que permite inducir en roedores déficits cognitivos asociados a la esquizofrenia (Li y cols. 2011, Neill y cols. 2014, Unal y cols. 2018). Por ejemplo, la administración crónica de MK-801, un antagonista selectivo del receptor NMDA, en la rata macho redujo de manera persistente la capacidad de la memoria episódica para reconocer objetos novedosos (memoria de objetos) y asociar las características de los objetos con la ubicación espacial que estos ocupan (memoria objeto-espacial) (Li y cols. 2011, Unal y cols. 2018). Entonces, la administración crónica de antagonistas del receptor NMDA, ketamina en humanos y MK-801 en roedores, representa una manipulación farmacológica para inducir déficits persistentes en la memoria episódica que se asocian con la esquizofrenia.

Con base en esta evidencia, se puede predecir que la administración crónica de MK-801 inducirá déficits en la memoria social del topillo de la pradera macho. Siendo que la memoria social podría influir en la habilidad del macho para formar del vínculo de pareja (ver Sección 1.4). Consecuentemente, la baja capacidad de la memoria social –inducida por MK-801– puede influir de manera negativa en la formación del vínculo de pareja. Estos resultados apoyarían la hipótesis general que propone que la capacidad de la memoria episódica subyace la habilidad de los varones para formar un vínculo de pareja en el contexto del continuo de la esquizofrenia (ver Sección 1.3).

#### 1.6. Influencia de la memoria socio-espacial en el mantenimiento de un vínculo de pareja duradero en el contexto de la esquizotipia

De ser válida la hipótesis general de la presente tesis (ver Sección 1.3), se puede esperar que la variabilidad natural en la capacidad de la memoria episódica (*i.e.*, índice de respuesta a la

familiaridad o novedad social, socio-espacial, de objetos y objeto-espacial) en el topillo de la pradera macho podría correlacionarse de manera positiva con la habilidad de cada individuo para mantener un vínculo de pareja duradero (*i.e.*, índice de preferencia relativa a la pareja).

#### 1.7. Influencia de la reproducción sobre la memoria socio-espacial y el mantenimiento de un vínculo de pareja duradero en el contexto de la esquizotipia

Se ha evidenciado que tanto personas con rasgos esquizotípicos, así como personas diagnosticadas con esquizofrenia presentan una disminución en la tasa de fertilidad; siendo los varones más afectados en comparación con las mujeres (Bundy y cols. 2011). Entonces, la baja tasa de fertilidad, al igual que los déficits en la memoria episódica y la baja habilidad para formar y/o mantener un vínculo de pareja, son alteraciones asociadas al continuo de la esquizofrenia.

De manera interesante, en varones sanos los eventos reproductivos asociados a la paternidad favorecen el fortalecimiento del vínculo de pareja (Barbaro y cols., 2016). También en varones sanos, se ha reportado que la paternidad incrementa la capacidad cognitiva, particularmente la capacidad de la memoria de trabajo (Pieters y cols., 2021). Entonces, en varones con esquizotipia negativa ¿cómo influirá la tasa de reproducción a la memoria episódica y la habilidad para mantener un vínculo de pareja duradero?

El topillo de la pradera macho puede representar un animal modelo para estudiar este fenómeno desde un enfoque comparativo. En el estudio de Curtis (2010) se evidenció que los eventos reproductivos (*i.e.*, el avance de la gestación y la cópula) influyen la consolidación del vínculo de pareja en el topillo de la pradera macho, ya que los machos cuya pareja se encontraba gestante mostraron una mayor preferencia a la pareja en comparación con los machos cuya pareja no estaba gestante. Además, la evidencia sugiere que los eventos reproductivos asociados a la paternidad podrían incrementar la capacidad de la memoria episódica. En otro roedor monógamo, el ratón de California (*Peromyscus californicus*), se ha reportado que machos que se convirtieron en padres tienen una mayor capacidad de la memoria espacial en comparación con machos vírgenes (Franssen y cols. 2011).

Por lo tanto, surgen las siguientes preguntas de investigación: i) ¿cómo influye la condición reproductiva sobre la habilidad del topillo de la pradera macho para mantener un vínculo de pareja de larga duración?, ii) ¿cómo influye la condición reproductiva del macho sobre su capacidad cognitiva (*i.e.*, memoria social, memoria socio-espacial, memoria de objetos y memoria objeto espacial) ?, y iii) ¿puede influir la condición reproductiva del macho sobre su capacidad cognitiva y por consecuencia determinar su habilidad para mantener un vínculo de pareja de larga duración, o bien, la condición reproductiva actuará de manera independiente sobre la capacidad cognitiva y la habilidad para mantener un vínculo de pareja en el topillo de la pradera macho?

## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivo general**

Determinar cómo se relaciona la capacidad de la memoria episódica con la habilidad para formar y mantener un vínculo de pareja duradero en el topillo de la pradera macho.

### **2.2. Objetivos específicos**

- a. Determinar cómo se relaciona la *memoria social* con la *formación* del vínculo de pareja en el topillo de la pradera macho.
- b. Determinar cómo se relaciona la *memoria socio-espacial* con el *mantenimiento* de un vínculo de pareja duradero en el topillo de la pradera macho.
- c. Determinar cómo influye la condición reproductiva sobre la memoria socio-espacial y el mantenimiento de un vínculo de pareja duradero en el topillo de la pradera macho.



### 3. Hipótesis y predicciones

**Primera hipótesis:** La capacidad de la *memoria social* determina la *formación* del vínculo de pareja en el topillo de la pradera macho.

**Predicción:** Los topillos de la pradera macho con un mayor radio de discriminación social (un índice cuantitativo de la memoria social) presentarán puntuaciones más altas en el índice de preferencia relativa a la pareja (un índice cuantitativo del vínculo de pareja).

(Ver Sección 1.5)

**Segunda hipótesis:** La capacidad de la *memoria socio-espacial* determina el *mantenimiento* de un vínculo de pareja duradero.

**Predicción:** Los topillos de la pradera macho con un mayor índice de respuesta a la novedad socio-espacial (un índice cuantitativo de la memoria socio-espacial) presentarán puntuaciones más altas en el índice de preferencia relativa a la pareja (un índice cuantitativo del vínculo de pareja).

(Ver Sección 1.6)

**Tercera hipótesis:** La condición reproductiva modifica de forma positiva los rasgos cognitivos (*i.e.*, memoria socio-espacial) y conductuales (*i.e.*, mantenimiento del vínculo de pareja) de los machos.

**Predicciones:**

- a. Topillos macho reproductivos mostrarán un índice de respuesta a la novedad socio-espacial más alto en comparación con machos no reproductivos.
- b. Topillos macho reproductivos presentarán puntuaciones más altas en el índice de preferencia relativa a la pareja en comparación con machos no reproductivos.

(Ver Sección 1.7)

#### 4. Capítulo I

Chronic MK-801 administration provokes persistent deficits in social memory in the prairie vole (*Microtus ochrogaster*): A potential animal model for social deficits of schizophrenia.

Manuscrito publicado en la revista *Behavioural Brain Research*.

<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.114948>

## Resumen

El topillo de la pradera (*Microtus ochrogaster*) es una especie de roedor que ha sido utilizada de manera extensiva para estudiar los aspectos biológicos de la formación de los vínculos sociales de largo plazo. A pesar de ello, esta especie no ha sido estudiada en el contexto de la esquizofrenia, a fin de modelar los déficits en los vínculos sociales asociados este trastorno. Basándose en otros estudios en roedores que muestran cómo la administración sub-crónica de un antagonista del receptor NMDA induce de manera persistente ciertas características conductuales y neurobiológicas asociadas a la esquizofrenia, se administró MK-801 (0.2 mg/kg al día, vía intraperitoneal, durante un periodo de 7 días) o solución fisiológica (0.9% NaCl) a topillos de la pradera macho (45 días de edad, vírgenes). A los 69 días de edad, cada uno de estos machos se aparejó con una hembra virgen. Luego de un periodo de 24 horas, por medio de la prueba de preferencia a la pareja se evaluó la investigación social desplegada por cada macho a su pareja o una hembra desconocida que representa una potencial pareja. Adicionalmente, durante esta prueba cuya duración es de tres horas, se analizó el despliegue del contacto afiliativo dirigido por parte del macho a cada hembra durante las dos últimas horas de la prueba. De manera contraria a los machos tratados con solución salina, el grupo de individuos tratados con MK-801 no investigaron de manera preferencial a la hembra desconocida, indicando un posible déficit en la memoria social. A pesar de que los machos de ambos grupos permanecieron por más tiempo con su pareja hembra en comparación con la hembra desconocida, los análisis de regresión revelan que los déficits en la memoria social predicen la baja preferencia a la pareja observada en el grupo de machos tratados con MK-801. Esos resultados se interpretan en el contexto de estudios recientes sobre la historia natural del topillo de la pradera, así como en el contexto de los déficits sociales asociados a la esquizofrenia. Además, se propone que el componente social de la memoria episódica podría influenciar la capacidad de los individuos de formar y mantener vínculos sociales de larga duración.



Contents lists available at ScienceDirect

Behavioural Brain Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/bbr](http://www.elsevier.com/locate/bbr)

Short communication

## Chronic MK-801 administration provokes persistent deficits in social memory in the prairie vole (*Microtus ochrogaster*): A potential animal model for social deficits of schizophrenia

Enrique Basurto<sup>a,b</sup>, Oscar González-Flores<sup>a</sup>, Kurt Hoffman<sup>a,\*</sup><sup>a</sup> Centro de Investigación en Reproducción Animal Carlos Beyer, Universidad Autónoma de Tlaxcala-CINVESTAV, Panotla 90140, Mexico<sup>b</sup> Doctorado en Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Tlaxcala, Tlaxcala, Mexico

### ABSTRACT

The prairie vole (*Microtus ochrogaster*) is a rodent species that has been used extensively to study biological aspects of human social bonding. Nevertheless, this species has not been studied in the context of modeling social deficits characteristic of schizophrenia. Building on studies in rodents that show that sub-chronic administration of an NMDA receptor antagonist induces persistent behavioral and neurological characteristics of schizophrenia, we administered MK-801 (0.2 mg/kg, daily, for 7 days) or physiological saline to young adult (45 days old) virgin male voles. At 69 days of age, we paired these males with virgin females. 24 h later, we assessed the males' social investigation of each female across the first 5 min of a three-hour preference test, and side-by-side contact with each female during the last hour of the test. Unlike saline-treated males, MK-801-treated males did not preferentially investigate the unfamiliar female, indicating a deficit in social memory. Although males of both groups preferentially spent time with their female partner, regression analysis revealed that deficits in social memory predicted lower partner preference in MK-801-treated males. We interpret these results in the context of recent studies of the natural history of the prairie vole as well as in the context of cognitive deficits in schizophrenia and propose that the social component of episodic memory might influence an individual's capacity to form and maintain long-term social bonds.

The prairie vole (*Microtus ochrogaster*) is a rodent species that has been used extensively to study biological aspects of human social bonding, impairments in which are observed in several neuropsychiatric disorders (e.g., [26]). Since many of the neurobiological substrates of social bond formation in the prairie vole have been identified, this species represents a unique opportunity to investigate alterations in neurobiological substrates that underlie deficits in social cognition and bonding. Surprisingly, the prairie vole has not been used to model social deficits associated with schizophrenia.

Schizophrenia has been associated with impairments in episodic memory [1,8], as well as in social functioning [19]. Indeed, episodic memory influences the ability to respond adequately during social interactions [12]. Men with schizophrenia, in particular, exhibit a diminished ability to form enduring social bonds, often being unmarried and having limited social contacts outside of their family [3]. Even prior to the occurrence of the first psychotic episode, a decline in the patient's capacity to remember details about past social interactions (or episodic social memory) can be observed and is a predictor of impaired social functioning [13], which is in turn negatively associated with marital status [19]. Nevertheless, it is not known whether social memory deficits influence the capacity to form and maintain stable, long-term social

bonds.

The male prairie vole serves as a useful model for elucidating relationships between episodic memory and social bond formation. In this context, it has been proposed that male prairie voles employ episodic memory of prior social interactions and their contexts in order to determine whether to form and maintain a pair bond with a particular female [16]. Thus, social memory (the capacity to discriminate between conspecifics), is proposed to be a cognitive requisite for partner preference formation [26] and social monogamy [6] in male voles. Moreover, inter-individual variation in vasopressin receptor in brain regions, which is hypothesized to be related to social-spatial memory (i.e., associating a particular conspecific with a particular spatial context), is associated with variability in the expression of pair-bonding in males [15].

Several lines of evidence indicate that repeated administration of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists (such as ketamine, PCP and MK-801) to the rat or mouse induces persistent socio-affective, cognitive and neurobiological disturbances relevant to schizophrenia [14,20,21,25,27]. Given that impairments in episodic memory and deficits in pair bonding are features of schizophrenia, and chronic administration of NMDA receptor antagonists induces persistent

\* Corresponding author.

E-mail address: [klhoffmant@uatx.mx](mailto:klhoffmant@uatx.mx) (K. Hoffman).<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.114948>

Received 5 January 2024; Received in revised form 19 February 2024; Accepted 6 March 2024

Available online 12 March 2024

0166-4328/© 2024 Elsevier B.V. All rights reserved.

schizophrenia-like features in rodent models, in the present study we hypothesized that adult male voles would exhibit disturbances in social memory and pair bond formation as a consequence of having previously received repeated administrations of MK-801. We also predicted that performance in a social memory task would be positively associated with the ability to successfully form a pair bond in the male vole.

Prairie voles were obtained from a colony maintained by the Centro de Investigación en Reproducción Animal, CINVESTAV - Universidad Autónoma de Tlaxcala. The founding members of this colony were generously donated by Dr. Wendy Portillo, of the Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México. Animals were housed in standard rat cages (37 × 27 × 16 cm), with food and water provided *ad libitum*, at light/dark cycle of 16:8 h. All procedures used were performed in accordance with the Mexican Official Norm (NOM-062-ZOO-999) regarding technical specifications for the production, care, and use of laboratory animals and the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (<https://arriveguidelines.org/>). A group of males (n = 10) was treated with MK-801 (Sigma-Aldrich; diluted in physiological saline solution (0.9% NaCl)) and a separate group (n = 8) received the vehicle solution (physiological saline). Males were injected (intraperitoneally) daily across postnatal days 45 – 51 with MK-801 (0.2 mg/kg) or saline (equiv. vol.). The dosage and treatment schedule of MK-801 were adapted from Li et al., [14]. These investigators reported that repeated administration of MK-801 (0.2 mg/kg/day/14 days) in adolescent (28 postnatal days) male rats induced persistent (after 14 days washout period) impairments in episodic and working memory tasks.

Eighteen days after the final MK-801/saline injection, (69 days old), male voles were paired with an age matched, unrelated receptive female. In order to facilitate the induction of estrus, females were exposed to bedding material taken from a male's cage across the 48 hours immediately prior to pairing (see [6]). Twenty-four hours after pairing, the partner preference test was administered in a testing apparatus that consisted of a rectangular three-chambered arena (54 × 30 × 20 cm) made of glass (transparent, 6 mm thickness); each chamber (18 × 30 × 20 cm) was connected to the central one by a 6 cm × 6 cm square opening. The walls and floor were cleaned with 90% EtOH after each test. The floor was covered with wood shavings (25 g per chamber) that were removed and replaced with clean shavings after each behavioral test. Partner preference tests were carried out in agreement to previous studies (e.g., [2,5,6]). Briefly, the central chamber was vacant, while each of the side chambers contained a female vole that was tied to the chamber wall using a light metal chain fastened to plastic collar around the vole's neck. One of the females (the "partner" female) was the female to which he had been paired 24 hours before, while the other was an unrelated weight/age matched female with which the male had no previous contact (the "unfamiliar" female). The test period lasted 3 hours, during this time the voles' activities and interactions were videorecorded for later manual analysis. From these videorecordings, an experienced observer analyzed: 1) ambulation across the first 5 min of testing (in order to determine possible effects of treatment on generalized locomotory behavior); 2) duration of social exploration of the partner and unfamiliar female across three 5-min time bins spanning the first 15 min of the behavior test (in order to assess social memory); and 3) affiliative behavior across the last two hours (in order to determine partner preference and pair bonding; see [5]). With regards to ambulation, each of the three chambers of the testing arena were visually divided into four quadrants, and the number of times that the animal passed from one quadrant to another was quantified as an index of ambulation.

*Social exploration* was defined as when the male's snout was at least 2 cm away from one of the stimulus females, presumably detecting and processing olfactory and other social cues. This operative definition was based on previous studies carried out in the context of assessing object and social recognition memory [6,9,10,14]. From these data, we calculated the *total duration of social exploration* (duration of social

exploration with the unfamiliar female + duration of social exploration with the partner female). To infer social memory capacity, we calculated the *social discrimination ratio* [(duration of social exploration with the unfamiliar female – duration of social exploration with the partner female) ÷ total duration of social exploration]. We predicted that MK-801 administration would not affect generalized social exploration, but would selectively impair social memory. In order to determine *pair bonding and partner preference*, the videorecording was paused at 1 min intervals and the male's behavior at that moment was objectively scored, yielding a total of 120 observations. The behavior of interest was *side-by-side contact*, defined by Ahern et al., [2] as "close, physical predominantly immobile or affiliative contact" with one of the females. The number of observations of side-by-side contact were further parsed according to whether they were displayed toward the male's partner female, or the unfamiliar female. To estimate the generalized expression of affiliative behavior, we calculated the *total affiliative behavior* (number of side-by-side contacts with the partner + number of side-by-side contacts with the unfamiliar female). To evaluate pair bond formation and partner preference, we calculated the "*relative partner preference index*" (number of side-by-side contacts with the partner minus the number of side-by-side contacts with the unfamiliar female). The relative partner preference index can take on negative as well as positive values: partner preference is represented by high positive values, preference for the unfamiliar female is represented by high negative values, and values close to 0 represent a lack of preference for either female. We predicted that MK-801 administration would not affect generalized affiliative behavior, but would selectively impair pair bond formation.

Two-tailed unpaired t-tests were applied to compare ambulation, social memory and partner preference between groups. Effect sizes were represented by Cohen's d. Repeated measures ANOVA, followed by Bonferroni correction as a post hoc test, was performed to analyze males' social exploration toward the novel conspecific across three 5-min time bins spanning the first 15 min of the videorecording. Simple linear regression models were used to test whether differences in social memory was a significant predictor of pair bond formation. In all cases, p value < 0.05 was considered statistically significant.

General locomotory behavior (frequency of quadrant changes during the first 5 min of the behavior test) was not statistically different between saline and MK-801-treated males (Table 1). Likewise, neither the total duration of social exploration across the first 15 min of the behavior test nor the total affiliative behavior across the last 2 hours of the test differed between MK-801 and saline-treated voles (Table 1).

With regards to exploration of the novel social stimulus (the unfamiliar female) across the first 15 min of the behavior test, a repeated measures ANOVA indicated a significant main effect of time bin on males' social exploration of the unfamiliar female [ $F_{(2,32)}=3.36$ ,  $p=0.047$ ], while the main effect of treatment [ $F_{(1,16)}=1.44$ ,  $p=0.25$ ] and the interaction between time bin and treatment [ $F_{(2,32)}=1.14$ ,  $p=0.33$ ] were not statistically significant. Post-hoc analysis confirmed that males were more interested to explore the unfamiliar female during the first 5-

**Table 1**  
Locomotory behavior, total social exploration, and total affiliative behavior during the partner preference test, of male voles treated chronically with MK-801 or saline.

	Saline (n = 8) Mean (SD)	MK- 801 (n = 10) Mean (SD)	t- statistic (df=16)	p- value	Cohen's d
Locomotory behavior (quadrant changes)	93.9 (21.3)	120.9 (39.4)	1.74	0.1	0.83
Total social exploration (sec)	89.6 (39.2)	87.0 (29.3)	-0.16	0.87	-0.08
Total affiliative behavior (observations)	51.8 (32.3)	39.7 (26.1)	-0.88	0.39	-0.41

min bin, compared to the last 5-min bin (duration of social exploration toward unfamiliar female, 0–5 min vs. 10–15 min, Bonferroni correction,  $t=2.55$ ,  $p=0.047$ ), consistent with a habituation response to the initially unfamiliar social stimulus. Based on this analysis, we calculated the social discrimination ratio across the first 5 min of the behavior test as an index of social memory.

The social discrimination ratio was significantly lower in MK-801-treated compared to saline-treated males [ $t_{(16)}=-2.66$ ,  $p=0.017$ ; Cohen's  $d=-1.26$ ; see Fig. 1A], whereas the relative partner preference index was not statistically different between treatment groups [ $t_{(16)}=-1.21$ ,  $p=0.24$ ; Cohen's  $d=-0.58$ ; see Fig. 1B]. Taken together, these results supported our prediction and indicated that MK-801 treatment did not alter the general expression of ambulation, social exploration, or affiliative behavior, but did impair the vole's capacity to identify and preferentially explore a novel social stimulus (the unfamiliar female). This discrete effect of MK-801 treatment is consistent with a selective impairment in social memory.

We noted that the variability in the social memory index was greater in the MK-801 males compared to that of the saline control (see Fig. 1A). Therefore, we applied linear regression analysis in order to examine whether variability in social memory in MK-801-treated males was a significant predictor of variability in partner preference. This analysis indicated that the social memory index positively predicted 67.9% of the variability in the relative partner preference within the MK-801-treated group [ $F_{(1,8)}=16.9$ ,  $p=0.003$ ,  $\beta=81.15$ , 19.73 SE; see Fig. 2B], while no such statistical relationship was observed within the saline-treated group [ $F_{(1,6)}=0.11$ ,  $p=0.75$ ; see Fig. 2A]. Social memory remained a significant predictor of partner preference even when controlling for the variables shown in Table 1 (locomotory behavior, total social exploration, and total affiliative behavior; data not shown). Together these results suggest that MK-801-induced persistent deficits in social memory negatively impacted the ability to express partner preference.

The present results demonstrate that repeated administration of MK-801, a selective NMDA receptor antagonist, induced a persistent impairment in social memory in male prairie voles. Furthermore, pharmacologically-induced impairments in social memory were associated with reduced expression of partner preference. We propose that the consequences of repeated administration of MK-801 to male prairie voles have implications for the study of the relationships between impairments in episodic memory and deficits in social bonding observed in schizophrenia.

Clinical manifestations associated with schizophrenia include episodic memory impairments and diminished capacity for long-term social bonds (i.e., lower rates of marriage, higher rates of divorce, particularly in men) [3,8,11,13,23,24]. Since repeated administration of NMDA receptor antagonists in rodent models induces a persistent phenotype resembling schizophrenia [14,20,21,25,27], we examined whether this treatment would induce persistent impairments in social

memory and deficits in pair bond formation in the male prairie vole, a rodent species known to form long-term monogamous pair bonds.

First, our data showed that repeated administration of MK-801 (0.2 mg/kg/day/7 days/18 days washout, intraperitoneally) during the pre-adulthood (postnatal days 45–51) did impair social episodic memory (see Fig. 1A). Familiar stimuli (such as objects and/or conspecifics) are typically ignored by rodents, while novelty elicits an increase in exploration; implicitly, such responses require a cognitive representation (a memory) of the familiar stimuli [9]. Thus, in the present study, we reasoned that, during the beginning of the partner preference test, the male would preferentially explore unfamiliar social stimuli (i.e., the unfamiliar female) relative to familiar social stimuli (i.e., the partner female), and that this differential display of social exploration can be used to infer social memory capacity. Saline-treated voles in the present study behaved according to these assumptions. Indeed, saline-treated males behaved similarly to previous reports, in that they showed increased social exploratory behavior directed toward the unfamiliar female [6] and spent more time exploring distal social (e.g., odoriferous cues) and spatial cues from an unfamiliar female compared to its pair-bonded partner [17]. By contrast, MK-801-treated voles in the present study exhibited impairments in social episodic memory. Similarly, the repeated administration of MK-801 (0.2 mg/kg/day/14 days) induced persistent impairments in other components of episodic memory in male laboratory rats: deficits in object recognition memory after 7 days washout period of sub-cutaneously administration at age of 8–12 weeks [25], and deficits in object-spatial but not object recognition memory after 14 days washout period of intraperitoneal administration at age of 28 postnatal day [14].

Secondly, we found that a numerically lower proportion of MK-801-treated males displayed a clear partner preference (5/10 males), compared to saline-treated males (6/8), although differences between treatment groups with respect to partner preference were not statistically significant (Fig. 1B). However, linear regression models showed that social memory was a significant positive predictor of partner preference in MK-801 males, indicating that MK-801-induced deficits in social memory (Fig. 2B) were significantly associated with deficits in the expression of partner preference in this group. This relationship was not observed in saline-treated males, most likely due to a threshold effect (Fig. 2A). This result supports previous proposals that social memory is a cognitive requisite for the identification or recognition of the partner female over an unfamiliar female in the context of pair bond formation [26] and social monogamy [6].

In schizophrenia, social dysfunction has been linked to deficits in interpersonal skills rather than as a direct consequence of negative symptoms [4], while deficits in interpersonal skills were predicted by social cognition [18]. Moreover, impairments in episodic memory have been linked to poor social functioning [8,13], while deficits in social functioning were associated with marital status: married patients

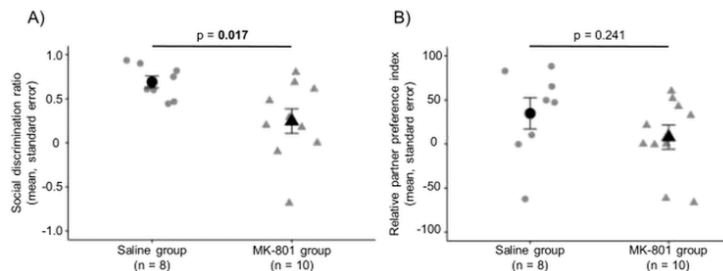


Fig. 1. Social memory index (social discrimination ratio) (A), and relative partner preference index (B) in male prairie voles treated with MK-801, compared to saline-treated controls. Individual values for saline-treated males and MK-801-treated males are respectively displayed as gray circles and triangles, while black circles and triangles represent mean values; whiskers denote standard error.



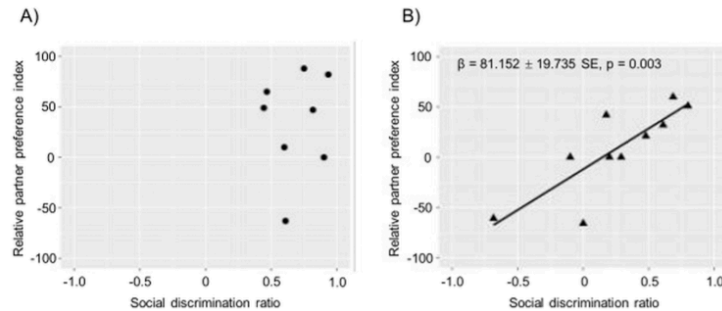


Fig. 2. Scatterplots showing the relationship between social memory index (social discrimination ratio) and relative partner preference index, for saline-treated (A) and MK-801-treated (B) male voles.

exhibited less impairment in social functioning [19]. Taken together, the present results and those of previous studies suggest that social dysfunction in schizophrenia (including diminished ability to form lasting social bonds) could be linked to impairments in social cognition (including social memory), rather than being a consequence of negative symptoms. Given this evidence, the possible association of impaired social episodic memory and impaired ability to establish long lasting affiliative bonds should be investigated in individuals with schizophrenia.

The results of the present study offer a potential animal model for studying the neurobiology underlying this association. In rodents, neurobiological alterations similar to those described in schizophrenia are induced by repeated administration of MK-801 (e.g., prefrontal and retrosplenial cortices, hippocampus, amygdala) (e.g., [20,27]). In the rat, subchronic PCP or MK-801 administration selectively reduced vasopressin 1a receptor in several brain regions, including the lateral septum and bed nucleus of the stria terminalis, in addition to reducing social interactions with a conspecific [21,22]. In the human, vasopressin mRNA levels were reported to be lower in the paraventricular nucleus of individuals with schizophrenia compared to healthy controls [7]. Notably, many of these same regions have also been implicated in pair bonding in the male prairie vole [16,26]; indeed, vasopressin promotes pair bonding in the male prairie vole [26]. Social and social-spatial memory, two specific components of episodic memory, are proposed to influence social decision-making and mating tactic in the male vole [16]. Furthermore, individual differences among male voles of vasopressin receptor expression in brain areas that underlie social-spatial memory are related to individual variability in maintaining of enduring partner preference [15]. Thus, the male prairie vole could represent an opportunity to understand how different components of episodic memory might influence social interactions associated with maintaining a pair bond, in healthy as well as in pathological (e.g., schizophrenia) contexts.

In conclusion, the present results support the hypothesis that chronic pharmacological blockade of the NMDA receptor induces persistent cognitive disturbances relevant to schizophrenia in the prairie vole. This new animal model could be used to understand how impairments in social episodic memory might contribute to functional outcomes in schizophrenia, including deficits in pair bonding.

#### CRedit authorship contribution statement

**Enrique Basurto:** Writing – original draft, Methodology, Investigation, Formal analysis, Conceptualization. **Oscar González-Flores:** Writing – review & editing, Writing – original draft. **Kurt Hoffman:** Writing – review & editing, Methodology, Investigation Formal analysis, Conceptualization.

#### Data availability

Data will be made available on request.

#### Acknowledgements

This research was supported by the Fondo Sectorial de Investigación para la Educación del CONACYT (#CB-255936/2015), through master's and doctoral fellowships to EB (#728961 and #787540, respectively). The authors thank Dr. Wendy Portillo, of the Institute of Neurobiology, National Autonomous University of Mexico (UNAM), for generously donating the founding individuals of the prairie vole colony. We also thank the Posgrado en Ciencias Biológicas of the Universidad Autónoma de Tlaxcala for their support of this project.

#### References

- A.M. Achim, M. Lepage, Episodic memory-related activation in schizophrenia: meta-analysis, *Br. J. Psychiatry* 187 (6) (2005) 500–509, <https://doi.org/10.1192/bjp.187.6.500>.
- T.H. Ahern, M.E. Modi, J.P. Burkett, L.J. Young, Evaluation of two automated metrics for analyzing partner preference tests, *J. Neurosci. Methods* 182 (2009) 180–188, <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2009.06.010>.
- American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, American Psychiatric Association, 2013, <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.
- A.S. Bellack, R.L. Morrison, J.T. Wixted, K.T. Mueser, An analysis of social competence in Schizophrenia, *Br. J. Psychiatry* 156 (6) (1990) 809–818, <https://doi.org/10.1192/bjp.156.6.809>.
- A.K. Beery, Familiarity and mate preference assessment with the partner preference test, *Curr. Protoc.* 1 (2021), <https://doi.org/10.1002/cpz1.173>.
- T.D. Blocker, A.G. Ophir, Social recognition in paired, but not single, male prairie voles, *Anim. Behav.* 108 (2015) 1–8, <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2015.07.003>.
- J.R. Busch, C. Jacobsen, N. Lynnerup, J. Banner, M. Møller, Expression of vasopressin mRNA in the hypothalamus of individuals with a diagnosis of schizophrenia, *Brain Behav.* 9 (9) (2019 Sep) e01355, <https://doi.org/10.1002/brb3.1355>. Epub 2019 Jul 13.
- J.-M. Danion, C. Huron, P. Vidailhet, F. Berna, Functional mechanisms of episodic memory impairment in Schizophrenia, *Can. J. Psychiatry* 52 (11) (2007) 693–701, <https://doi.org/10.1177/070674370705201103>.
- A. Ennaceur, One-trial object recognition in rats and mice: methodological and theoretical issues, *Behav. Brain Res.* 215 (2) (2010) 244–254, <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.12.036>.
- C.S. Gabor, A. Phan, A.E. Clipperton-Allen, M. Kavaliers, E. Choleris, Interplay of oxytocin, vasopressin, and sex hormones in the regulation of social recognition, *Behav. Neurosci.* 126 (1) (2012) 97–109, <https://doi.org/10.1037/a0026464>.
- F. Iasevoli, S. Giordano, R. Balletta, G. Latte, M.V. Formato, E. Prinziavalli, D. De Berardi, C. Tomasetti, A. de Bartolomeis, Treatment resistant schizophrenia is associated with the worst community functioning among severely-ill highly-disabling psychiatric conditions and is the most relevant predictor of poorer achievements in functional milestones, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 65 (2016) 34–48, <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2015.08.010>.
- S.B. Klein, L. Cosmides, C.E. Gangi, B. Jackson, J. Tooby, K.A. Costabile, Evolution and episodic memory: an analysis and demonstration of a social function of episodic recollection, *Soc. Cogn.* 27 (2) (2009) 283–319, <https://doi.org/10.1521/soco.2009.27.2.283>.

- [13] J. Lee, K.H. Nuechterlein, B.J. Knowlton, C.E. Bearden, T.D. Cannon, A.P. Fiske, L. Ghermezi, J.N. Hayata, G.S. Hellemann, W.P. Horan, K. Kee, R.S. Kern, K. L. Subotnik, C.A. Sugar, J. Ventura, C.M. Yee, M.F. Green, Episodic memory for dynamic social interaction across phase of illness in Schizophrenia, *Schizophr. Bull.* 44 (3) (2018) 620–630, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx081>.
- [14] J.-T. Li, Y.-A. Su, C.-M. Guo, Y. Feng, Y. Yang, R.-H. Huang, T.-M. Si, Persisting cognitive deficits induced by low-dose, subchronic treatment with MK-801 in adolescent rats, *Eur. J. Pharmacol.* 652 (1–3) (2011) 65–72, <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.10.074>.
- [15] M. Okhovat, A. Berrio, G. Wallace, A.G. Ophir, S.M. Phelps, Sexual fidelity trade-offs promote regulatory variation in the prairie vole brain, *Science* 350 (6266) (2015) 1371–1374, <https://doi.org/10.1126/science.1257911>.
- [16] A.G. Ophir, Navigating monogamy: nonapeptide sensitivity in a memory neural circuit may shape social behavior and mating decisions, *Front. Neurosci.* 11 (2017), <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00397>.
- [17] J.T. Parker, N. Rodriguez, B. Lawal, C.J. Delevan, M. Bamshad, Mating increases male's interest in other females: a cognitive study in socially monogamous prairie voles (*Microtus ochrogaster*), *Behav. Process.* 88 (2) (2011) 127–134, <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2011.08.010>.
- [18] A.E. Pinkham, D.L. Penn, Neurocognitive and social cognitive predictors of interpersonal skill in schizophrenia, *Psychiatry Res.* 143 (2–3) (2006) 167–178, <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.09.005>.
- [19] S. Porcelli, S. Kasper, J. Zohar, D. Souery, S. Montgomery, P. Ferentinos, D. Rujescu, J. Mendlewicz, E. Merlo Pich, S. Pollenier, B.W.J.H. Penninx, A. Serretti, Social dysfunction in mood disorders and schizophrenia: Clinical modulators in four independent samples, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 99 (2020) 109835, <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109835>.
- [20] D. Rujescu, A. Bender, M. Keck, A.M. Hartmann, F. Ohl, H. Raeder, I. Giegling, J. Genius, R.W. McCarley, H.-J. Möller, H. Grunze, A pharmacological model for psychosis based on N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction: molecular, cellular, functional and behavioral abnormalities, *Biol. Psychiatry* 59 (8) (2006) 721–729, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.08.029>.
- [21] K. Tanaka, M. Suzuki, T. Sumiyoshi, M. Murata, M. Tsunoda, M. Kurachi, Subchronic phencyclidine administration alters central vasopressin receptor binding and social interaction in the rat, *Brain Res* 992 (2003) 239–245, <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.08.050>.
- [22] T. Matsuoka, T. Sumiyoshi, K. Tanaka, M. Tsunoda, T. Uehara, H. Itoh, M. Kurachi, NC-1900, an arginine-vasopressin analogue, ameliorates social behavior deficits and hyperlocomotion in MK-801-treated rats; therapeutic implications for schizophrenia, *Brain Res* 1053 (1–2) (2005) 131–136, <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.06.035>.
- [23] R. Thara, T.N. Srinivasan, Outcome of marriage in schizophrenia, *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 32 (7) (1997) 416–420, <https://doi.org/10.1007/BF00788182>.
- [24] M. Torniainen, J. Suvisaari, T. Partonen, A.E. Castaneda, A. Kuha, J. Perälä, S. Saarni, J. Lönnqvist, A. Tuulio-Henriksson, Sex differences in cognition among persons with schizophrenia and healthy first-degree relatives, *Psychiatry Res.* 188 (1) (2011) 7–12, <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.11.009>.
- [25] G. Unal, A. Ates, F. Aricioglu, Agmatine-attenuated cognitive and social deficits in subchronic MK-801 model of schizophrenia in rats, *Psychiatry Clin. Psychopharmacol.* 28 (3) (2018) 245–253, <https://doi.org/10.1080/24750573.2018.1426696>.
- [26] L.J. Young, A.Z. Murphy Young, E.A.D. Hammock, Anatomy and neurochemistry of the pair bond, *J. Comp. Neurol.* 493 (1) (2005) 51–57, <https://doi.org/10.1002/cnc.20771>.
- [27] D.-Y. Zuo, Y. Cao, L. Zhang, H.-F. Wang, Y.-L. Wu, Effects of acute and chronic administration of MK-801 on c-Fos protein expression in mice brain regions implicated in schizophrenia with or without clozapine, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33 (2) (2009) 290–295, <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.12.002>.



## 5. Capítulo II

Episodic memory and reproductive condition could independently influence the pair bond maintenance in the male prairie vole (*Microtus ochrogaster*): Ecological implications and translational relevance in the study of sub-clinical manifestations of schizophrenia.

Manuscrito en revisión por la revista *Behavioural Brain Research*.

## Resumen

Investigaciones sobre las tácticas reproductivas del topillo de la pradera (*Microtus ochrogaster*, un roedor socialmente monógamo) han sugerido que un vínculo de pareja reproductivo y la monogamia se asocian con un incremento en la capacidad de la memoria socio-espacial. En el presente estudio, se probó esta posibilidad en machos que han cohabitado por un periodo extendido con una hembra. Estos individuos recibieron una prueba conductual diseñada para evaluar el recuerdo de la familiaridad (RF) y la detección de la novedad (DN), componentes de la memoria social, de objetos, socio-espacial y objeto-espacial. Además, se evaluó la preferencia a la pareja de cada macho (*i.e.*, despliegue de conducta afiliativa a su pareja, en relación con una potencial nueva pareja), así como la condición reproductiva de la pareja. Se encontró que la DN del estímulo socio-espacial y la reproducción exitosa fueron predictores independientes de la preferencia a la pareja desplegada por el macho. La DN social, de objetos y objeto-espacial no fue asociada con la preferencia a la pareja del macho, tampoco el RF con relación a estímulos sociales, de objetos, socio-espaciales y objeto-espaciales. Además, la reproducción exitosa fue asociada con la DN socio-espacial y objeto-espacial. Tomando en conjunto estos resultados, se sugiere que el mantenimiento de un vínculo de pareja en el topillo de la pradera es asociado con un incremento en la detección y/o atención a los cambios en las asociaciones entre los conoespecíficos y su ubicación espacial. Independientemente, la reproducción exitosa parece favorecer la detección de la novedad socio-espacial y objeto-espacial. Estos resultados son discutidos en relación con la historia natural del topillo de la pradera macho, así como en el contexto del estudio de las relaciones entre los déficits de la memoria episódica y las disfunciones en el comportamiento social en condiciones patológicas como la esquizofrenia.

## Abstract

Investigations on mating tactics of the prairie vole (*Microtus ochrogaster*, a socially monogamous rodent) have suggested that reproductive pair bonding and monogamy in this species are associated with increased capacity for social-spatial memory. In the present study, we tested this possibility in male voles that had been co-housed for an extended period with a female, by applying a behavioral test designed to assess familiarity recollection (FR) and novelty detection (ND) components of social, object, social-spatial, and object-spatial memory. We also assessed each male vole's preference to display affiliative behavior toward his mate, relative to an unfamiliar female, as well as the reproductive success of the pair. We found that ND of social-spatial stimuli and reproductive success were independent positive predictors of the male's affiliative preference for his partner female. ND of social, object, and object-spatial stimuli were not associated with male affiliative preference, nor were FR responses to any of these stimuli. Reproductive success was associated with both object-spatial and social-spatial ND. Taken together, the present results indicate that pair bond maintenance in the prairie vole is importantly associated with increased detection of and/or attention to alterations in associations between individual conspecifics and their spatial location. Independently, reproductive success appears to favor detection of object-spatial and social-spatial novelty. These results are discussed in relation to vole natural history, as well as in the context of their possible significance for elucidating relationships between episodic memory deficits and dysfunctional social behavior in pathological conditions such as schizophrenia.

## 1. Introduction.

In everyday life, animals rely on episodic memory to function. Whether it is used to cache and recover food (e.g., Pravosudov et al., 2012), to locate optimal sites to lay eggs (e.g., Guigueno et al., 2014), or to locate mates (Jacobs, 1995), spatial cognition serves critical functions that enhance survival and reproduction. Indeed, episodic memory is distinguished from other forms of cognition because it is a form of memory that involves conscious recollection of previous experiences within a context (time, place, or even emotions) (Tulving, 2002). The linking of such memories to context and the capacity for cognitive processing is an important resource that facilitates the adaptive engagement in complex dynamics inherent to social life (Dukas and Ratcliffe, 2009). Although the goal of many that research episodic memory is to understand the ethologically relevant functions it serves (like foraging, for example), there is a profound need to broaden our understanding of the specific naturally occurring contexts in which episodic memory plays a central role.

One such opportunity is to consider the interface between episodic cognition and mating systems (Ophir, 2017). Indeed, mating systems are often defined by the number of mates the typical male and female have at a moment in time or over a lifespan (Lukas and

Clutton-Brock, 2013). Such data can be assessed by direct observation, genetic relatedness analysis, and importantly by patterns of how animals use space relative to others. Inherent in the concept of mating system, then, is that spatial cognition enables and helps define mating systems. Indeed, how an animal uses space (i.e., the size of its territory and the number and sex of other conspecifics that overlap), shapes the mating tactics that ultimately define a mating system. For example, maximizing reproductive success for most males involves a consideration of the resources they are able to defend within the context of a social landscape (i.e., the number of neighboring potential mating partners and competitors) (Emlen and Oring, 1977; Shuster and Wade, 2003). This information is particularly critical among monogamous species, whereby a male and female pair often reside together and co-defend a particular home range. When extra-pair copulations occur, which is common among monogamous species (e.g., Brouwer and Griffith, 2019; Solomon and Ophir, 2020), tracking the location and identity of conspecifics presumably aids in identifying opportunities to increase reproductive success (Phelps and Ophir, 2009). Despite this clear link, relatively little work has been dedicated to understanding the interactions between spatial cognition, and monogamous mating systems.

Prairie voles (*Microtus ochrogaster*) have been used extensively to increase understanding of the neural mechanisms governing human pair bonding. Indeed, adult prairie voles are one of the few socially monogamous rodent species that form and maintain persistent socio-sexual pair bonds in natural, semi-natural, and laboratory settings (Aragona and Wang, 2009; Madrid et al., 2020). Interestingly, male prairie voles exhibit natural variation in pair bond formation and maintenance, and this variation may be linked to interindividual differences in social cognition.

In nature, the majority of males establish a relatively small territory that they co-occupy with a particular female and demonstrate home range and nest site fidelity (Madrid et al., 2020). Moreover, such male-female pairs demonstrate social and mating preferences for each other and selective aggression against others, which is consistent with a long-term monogamous pair bond (Carter and Getz, 1993; Young and Wang, 2004; Phelps et al., 2023). Social monogamy is closely related to bi-parental care (Lukas and Clutton-Brock, 2013) and male-female prairie vole pairs are also well recognized for their bi-parental offspring care (Thomas and Birney, 1979; Hiura et al., 2023). Animals engaging in this form of socially monogamous behavior in nature are often referred to as 'residents' (Getz et al., 1993; Madrid et al., 2020). Notably, a subpopulation of males (40-25%) are frequently observed alone, often intrude into territories of other conspecifics, and have home ranges that are considerably larger than the typical resident (Getz et al., 1993; Madrid et al., 2020). Presumably, these 'wanderer' males' access to reproductive success is through engaging in a promiscuous mating tactic (Getz et al., 1993; Madrid et al., 2020). Recently, a distinction has been made between resident males, in which some appear to invest in maximizing reproductive success through mate guarding and exclusive mating with a partner (i.e., 'true residents'), whereas others balance residency with pursuing extra-pair mates (i.e., 'roving residents', or rovers) (Ophir, 2017; Rice et al., 2018; Madrid et al., 2020). Indeed, some aspects of how they use space map clearly onto differences between residents and wanderers (Ophir et al., 2008a), and variation in spatial cognition also accounts for variation in some aspects of space use within these tactics (Rice et

al., 2022).

In the laboratory, male prairie voles display social preferences for mates over sexually receptive unfamiliar opposite-sex adult conspecifics soon after mating (Williams et al., 1992) and these ‘partner preferences’ endure well after they are first formed (see Sun et al., 2014). Operationally, partner preferences account for the time that an individual spends in affiliative contact with a partner or stranger (Aragona and Wang, 2004; Hammock and Young, 2005; Blocker and Ophir, 2015). Because partner preferences are good predictors of mating preference (Wolff et al., 2002), they might represent instances in which individuals forgo opportunities for multiple mating (e.g., Blocker and Ophir, 2015) or extra-pair copulation. Moreover, the pattern of behavior captured in the partner preference test resembles the social preferences that are characteristic of an enduring pair bond observed in the wild (see Getz et al., 1981).

Neural mechanisms of bonding have been examined in prairie voles for several decades (e.g., Winslow et al., 1993; Insel et al., 1994; Cho et al., 1999; Liu et al., 2001; Lim et al., 2004), and some of this work speaks to the role of social cognition in pair bonding (Young et al., 2005). Specifically, action of vasopressin in limbic structures of the brain associated with reward (like the ventral pallidum) and social recognition (like the lateral septum) have been hypothesized to work together to enhance pair bonding by increasing the valence of particular individuals over others (e.g., relevant social characteristics associated with the partner), thereby paving the way for the establishment of a bond through conditioned associations between a particular female individual and sexual reward (Young et al., 2005). Thus, social memory should be a cognitive requisite during pair bond formation in male prairie voles. Unexpectedly, however, the density of vasopressin receptors (V1aR) within brain areas implicated in pair bonding do not differ based on whether males are bonded (residents) or remain alone (wanderers) under natural conditions (Ophir et al., 2008b). However, regional differences in V1aR density in brain regions implicated in spatial cognition, such as the retrosplenial cortex, are associated with reproductive success within monogamous and non-monogamous mating tactics (Ophir et al., 2008b). Indeed, single-nucleotide polymorphisms in *avpr1a* gene promote variation in the expression of V1aR in the retrosplenial cortex (Okhovat et al., 2015). These data build on the hypothesis that the capacity for social-spatial memory (associations between a given conspecific and the space that it occupies) may be importantly related to promoting reproductive success within monogamous (and non-monogamous) mating tactics (Phelps and Ophir, 2009; Ophir, 2017). This hypothesis is further supported by results demonstrating that stronger performance in a classic spatial cognition task (the Morris water maze) in the lab predicts more ‘resident-typical’ patterns of space use in the field among residents (Rice et al., 2022). In contrast, more ‘wanderer-typical’ patterns of space use in the field predict poorer performance in the water maze. Accordingly, Phelps and Ophir (2009) and Ophir (2017) have reasoned that males that exhibit decreased capacity for social-spatial memory, might be less able to form associations between aggressive interactions with a same-sex conspecific and the spatial context (territory) in which the interaction occurs. Such deficits in memory (i.e., ‘adaptive forgetting’) could promote territorial intrusion, which is necessary if reproductive success relies on cuckoldry and extra-pair mating. On the other hand,

monogamous (resident) males might leverage enhanced social-spatial cognition to facilitate mate and territory guarding, and the monogamous mating tactic (Ophir et al., 2008b; Phelps et al., 2010; Okhovat et al., 2015; Robinson, 2015; Ophir, 2017). If these hypotheses are true, then episodic-like memory (including social, spatial and social-spatial) should be a cognitive resource that allows an individual male prairie vole to evaluate its social-spatial context and inform the decision to form a pair bond. In other words, depending on existing contingencies, reproductive success might be maximized either by engaging in a socially monogamous mating tactic (characterized by strong pair bonds and mate guarding), or by relatively promiscuous mating (characterized by weak or absent pair bonds, and high social interest in others) (Ophir, 2017).

The possible relationship between social-spatial memory and partner preference in prairie voles had not been formally tested; the present study was designed to specifically test this relationship. We hypothesized that social-spatial memory would be positively and selectively associated with partner preference in male prairie voles that had been paired for an extended period (at least 8 weeks) with a female. We predicted that males with a higher capacity for social-spatial memory would be more likely to exhibit partner preferences than males with a lower capacity for social-spatial memory.

## 2. Material and methods.

### 2.1 Animal housing.

Prairie voles (*Microtus ochrogaster*) were obtained from a colony established in the Centro de Investigación en Reproducción Animal, Panotla, CINVESTAV - Universidad Autónoma de Tlaxcala. Animals were maintained under a 16:8 light/dark cycle in plastic standard rat cages (24 x 45 x 18 or 24 x 27 x 14 cm) and received food (Purina® rabbit pellets and a mix of sunflower seeds and corn given weekly) and water *ad libitum*. Handling, care, and experimental manipulations were conducted in accordance with laboratory animal care guidelines. Litters were weaned at approximately postnatal day (PND) 40, and littermates were group-housed.

For the present study, 22 prairie vole pair-units were used. Each pair-unit comprised one female and one male adult prairie vole, of similar age (PND 70 – 100) and weight. The pair-unit was formed between 55 and 591 days (mean: 211 days) before behavioral testing by introducing a virgin male and female into the same cage. For the majority of the pair-units, the female had been exposed for 48h to soiled bedding from a male's cage before being co-housed with the male to induce sexual receptivity (Blocker and Ophir, 2015). Each of the remaining four pairs was formed by introducing male and female voles into a large community enclosure as part of an independent project. At the birth of their first litter, these four pairs were moved from the community enclosure to individual cages and housed as described above.

### 2.2. Definitions of behaviors.

*Exploratory behavior quantified during memory test.* In the present study, we

quantified the duration (sec) of the focal male's exploratory behavior directed toward familiar and unfamiliar conspecifics or objects. As in previous reports (Ennaceur and Delacour, 1988; Ennaceur et al., 1997; Denninger et al., 2018; Lian et al., 2018), exploratory behavior was defined as the focal male's nose being at least 2 cm away from the stimulus conspecific box/object.

*Affiliative behavior quantified during partner preference test.* We considered affiliative contact as a principal indicator of partner preference (Williams et al., 1992; Insel et al., 1995; Aragona and Wang, 2009; Beery, 2021). Affiliative contact was defined as in Ahern et al., (2009): close, side-by-side physical contact.

### 2.3. Object-Conspecific-Space Recognition Test (OCSRT)

We designed a behavioral test that would allow us to examine the vole's behavioral response to familiar and novel stimuli (objects, conspecifics) as well as familiar and novel stimulus-place associations (the "Object-Conspecific-Space Recognition Test", OCSRT). Rodents typically explore novelty while paying less attention to familiar stimuli; detection and response to novel and familiar stimuli necessarily requires a mnemonic representation of the physical characteristics of those stimuli previously encountered, as well as their location in space (episodic-like memory) (e.g., Ennaceur, 2010). Therefore, in the OCSRT, we considered that decreased exploration of a given stimulus over time (habituation or familiarity recollection) and increased exploration of a given novel stimulus (novelty detection) were behavioral indices of episodic-like memory.

The standard novel object recognition test typically assesses memory by calculating a discrimination index; this index essentially reflects the animal's *preference* to explore a novel stimulus (e.g., object, conspecific), *relative* to a *simultaneously-presented* familiar one. We argue that, in the context of assessing episodic memory, this index cannot clearly distinguish between (a) *recognition of familiarity* (reflected behaviorally by a decrease in exploration directed at the previously encountered "familiar" stimulus) and (b) *detection and relative interest in the novel stimulus* (reflected behaviorally in the duration of exploration of the novel stimulus). For example, if the novel stimulus happens to be especially "interesting" to the subject due to some inherent characteristic, the resulting increased exploration due to increased salience could mask a lack of habituation to the familiar object. For this reason, in the present study we considered two independent measures that we called the Familiarity Recollection (FR) index, and the Novelty Detection (ND) index, described in section 2.4.

The OCSRT was carried out in a square open field arena (45 x 45 x 20 cm) made of glass panes (1 cm thickness). The floor of the arena was subdivided into 9 sections (15 x 15 cm) by painted black lines. Experimental stimuli (social or object) were placed into the center of each of the 4 side sections, in the arrangement illustrated in Figure 1. The social stimuli comprised two juvenile males (PND 35 – 45), each contained individually within a small (6 x 8 x 6 cm) transparent box made of acrylic (3mm thickness) that had holes (0.8 cm diameter) symmetrically distributed in its walls in order to allow odor exchange. A simple object made of wood was placed in the center of each of the two other side sections. The objects were

white circular cylinders (2.9 diameter x 6 cm) or a black boxes (2.9 x 2.2 x 6 cm). In order to prevent possible effects of odor cues, the wooden objects, the acrylic conspecific boxes, and the arena's walls and floor were cleaned with 90% EtOH between testing sessions. 24 hours before the test, and again 5 min before the test, each focal male was habituated to the open field arena by allowing him to freely explore the arena (without social or object stimuli) for 20 min.

The OSCRT comprised four phases (15 min each; see Figure 1) that were videorecorded for later observation and analysis. After each phase, the animal was returned to its home cage for an inter-trial period of 5 min. Stimulus arrangements during the test are depicted in Figure 1. First, the subjects were introduced to the empty arena (Phase 0, 20 min), to habituate them to the test space. Next, in Phase 1, two identical objects and two juvenile conspecifics were placed into the arena. During this phase, the focal male explored and became familiar with the objects and conspecifics, as well as their spatial arrangements. At Phase 2, one of the conspecifics was replaced by a different (unfamiliar) one, and one object was replaced by another one with a different color and shape. Therefore, during Phase 2 the focal male was exposed to: a) previously encountered (familiar) object and social stimulus, in their original locations; and b) a novel (unfamiliar) object and a novel conspecific that occupied locations that were previously occupied by the same stimulus class (object or conspecific). Thus, the physical identity of one object and one conspecific was changed, without changing the spatial relationships among the stimulus classes. At Phase 3, the stimuli comprised the same four (now familiar) stimuli that had been present in Phase 2, but one object and one conspecific exchanged locations. Therefore, one familiar object and one familiar conspecific occupied different spatial locations relative to where they were originally encountered in Phase 2.

#### 2.4. Familiarity Recollection (FR) and Novelty Detection (ND) indices.

*Familiarity recollection (FR)* was calculated as exploration time during the first encounter with a test stimulus minus the exploration time during the second encounter with that same stimulus, normalized with respect to the total exploration time of both of these stimuli (Table 1). FR was calculated for *social, object, social-spatial and object-spatial* stimuli. This index can take on values from -1 to 1, with values tending toward 1 reflecting a greater habituation response, and values tending toward -1 reflecting less or absent habituation.

*Novelty Detection (ND)* was calculated as the exploration time of a novel stimulus during the second encounter minus the exploration time of the equivalent (also novel) stimulus during the previous test phase, normalized with respect to the total exploration time of both of these stimuli (Table 1). Thus, detection of the novel stimulus would be indicated by ND values of 0 or above, and the salience of the second novel stimulus relative to the first would be indicated by greater positive ND values. We calculated this metric for novel social, object, social-spatial, and object-spatial stimuli.

#### 2.5. Partner preference test.



Preference tests were carried out in a rectangular three-chamber arena (54 x 30 x 20 cm) made of transparent glass (6 mm thickness); each chamber (18 x 30 x 20 cm) was connected to the central one by a 6 cm x 6 cm square opening. The floor was covered with wood chips (25 g per chamber) that were removed and replaced with clean wood chips after each behavioral test. The walls and floor were cleaned with 90% EtOH after each test. During the preference test, the central chamber was vacant, while each of the side chambers contained a stimulus female prairie vole that was tied to the chamber wall using a light metal chain fastened to a plastic collar around the vole's neck. One of the stimulus females (the "partner") was the focal male's mate to which he had been paired, while the other was an unrelated adult female with which the focal male had no previous contact (the "stranger"). The stranger female was sexually mature and of similar age and weight to the partner, it had been previously exposed to soiled bedding from a male animal, as described above (see Section 2.1). The test period lasted 3 hours, during this time the voles' activities and interactions were videorecorded for later observation and analysis.

## 2.6. Quantitative measures of partner preference.

The last hour of the video recordings of partner preference tests was analyzed by applying an Instantaneous Sampling method (Basurto et al., 2024). The video was paused at 1 min intervals, and the focal male's behavior was objectively scored according to the definitions described in Section 2.3.2, yielding a total of 60 behavioral observations. Between intervals, the video was advanced at a speed that allowed the observer to determine the nature of the vole's behavior precisely at the sampled intervals. We calculated the "relative partner preference index" as the number of instantaneous sampling observations (maximum = 60, see above) in which the male was in close physical contact with the partner female, minus the number of observations in which he was in close physical contact with the unfamiliar female. This index ranged from -60 to 60, with positive values indicating more contact with the partner female and negative values indicating more contact with the unfamiliar female.

## 2.7. Assessing the reproductive condition of the pair unit.

Each pair-unit was inspected every third day, beginning 21 days after pair formation, to determine the presence and survival of pups. The pair-unit was considered "non-reproductive" when either no pups were found in the cage or when newborns died before reaching seven days old (n = 11). A pair-unit was considered "reproductive" when one or more pups reached PND 7 (n = 11). We chose PND 7 as a cutoff age because pups that reached that age were also likely to survive to adulthood.

## 2.8. Statistical analysis.

Paired, unpaired and one-sample t-tests were applied to within-group comparisons, between-group comparisons, and comparisons with a hypothetical value of zero, respectively. Pearson's correlations were used firstly to test the independence between familiarity and novelty indices; secondly, to identify the possible relationships within these cognitive

constructs and between the relative partner preference index. Two-tailed statistics were used. Additionally, a multiple linear regression model was used to characterize the nature in the relationships between the social-spatial novelty index, the reproductive condition, and the maintenance of partner preference. In all cases,  $P$  value  $< 0.05$  was considered statistically significant. All statistical analyses and figures were executed in the program R (R Core Team, 2016).

### 3. Results.

#### 3.1. Response of voles to familiar and novel stimuli during the OCSRT.

*Response to familiar and novel conspecifics.* Total duration of exploration of the novel conspecific during Phase 2 was not significantly decreased compared to baseline exploration of the original unfamiliar conspecific during Phase 1, consistent with recognition and response to this novel social stimulus (Paired t-test,  $t_{(21)} = -0.724$ ,  $P = 0.477$ , Cohen's  $d = -0.154$ ). Conversely, exploration directed toward the familiar conspecific during Phase 3 was significantly reduced compared to Phase 2 (Paired t-test,  $t_{(21)} = 2.390$ ,  $P = 0.026$ , Cohen's  $d = 0.510$ ), consistent with familiarity recollection and habituation (Fig. 2A).

*Response to familiar and novel objects.* Total duration of exploration of the novel object during Phase 2 was not significantly decreased compared to baseline exploration of the original novel object during Phase 1, consistent with recognition and response to novelty (Paired t-test,  $t_{(21)} = 1.045$ ,  $P = 0.308$ , Cohen's  $d = 0.223$ ). Conversely, exploration directed to the familiar object during Phase 3 was significantly reduced compared to during Phase 2 (Paired t-test,  $t_{(21)} = 2.741$ ,  $P = 0.012$ , Cohen's  $d = 0.584$ ; Fig. 2C).

*Response to social-spatial familiarity and novelty.* Duration of exploratory behavior was significantly reduced by the re-exposure of a familiar conspecific in the same location (Paired t-test,  $t_{(21)} = 3.987$ ,  $P < 0.001$ , Cohen's  $d = 0.850$ ). By contrast, exploratory behavior directed toward a familiar conspecific placed in a different location did not show a significant decrease (Paired t-test,  $t_{(21)} = 0.869$ ,  $P = 0.395$ , Cohen's  $d = 0.185$ ; Fig. 2B).

*Response to object-spatial familiarity and novelty.* Duration of exploration was significantly reduced by re-exposure to a familiar object in the same location (Paired t-test,  $t_{(21)} = 3.753$ ,  $P = 0.001$ , Cohen's  $d = 0.800$ ). By contrast, the exploratory behavior was significantly increased by the re-exposure of a familiar object placed in a new location (Paired t-test,  $t_{(21)} = 3.429$ ,  $P = 0.003$ , Cohen's  $d = -0.731$ ; Fig. 2D).

#### 3.2 Statistical independence of the cognitive constructs.

We calculated the Familiarity Recollection (FR) and Novelty Detection (ND) indices, as described in Section 2.4. In order to confirm that FR and ND indices corresponding to social, object, social-spatial, and object-spatial memory were indeed independent measures that represent distinct cognitive-behavioral constructs, we carried out two-tailed Pearson's correlation tests. All possible correlations between FR and ND indices were non-significant,

except for three comparisons. Firstly, we found a positive correlation between the object-spatial FR index and the object-spatial ND index (greater object-spatial habituation was related to greater object-spatial novelty detection). Secondly, we found a positive correlation between object-spatial FR index and social ND index (greater object-spatial habituation was related to greater social novelty detection). Lastly, we found a negative correlation between object-spatial FR index and object NR index (greater object-spatial habituation was related to lower object novelty detection) (Table 2). These results are consistent with the proposal that social, object, social-spatial, and object-spatial FR and NR indices represent independent cognitive-behavioral processes.

### 3.3. Relationships between familiar/novel stimuli exploration indices and the relative partner preference index.

Based on the overarching hypothesis (that the capacity for social-spatial memory – associations between a given conspecific and the space that it occupies – may be importantly related to promoting reproductive success within monogamous and non-monogamous mating tactics; Ophir et al., 2008b; Phelps et al., 2010; Okhovat et al., 2015; Robinson, 2015; Ophir, 2017; Rice et al., 2022) we predicted that social-spatial cognition would be significantly correlated with males' partner preference. We found that the social-spatial FR index was not significantly correlated with the relative partner preference index (Pearson's  $r = 0.156$ ,  $P = 0.488$ ; data not shown), nor were the other FR indices (social: Pearson's  $r = 0.115$ ,  $P = 0.611$ ; object: Pearson's  $r = 0.148$ ,  $P = 0.512$ ; object-spatial: Pearson's  $r = 0.058$ ,  $P = 0.798$ ; data not shown). By contrast, relative partner preference was positively correlated with the social-spatial ND index (Pearson's  $r = 0.504$ ,  $P = 0.017$ ; see also Fig. 3A). Interestingly, the other ND indices were not significantly correlated with relative partner preference (social: Pearson's  $r = 0.298$ ,  $P = 0.178$ ; object: Pearson's  $r = 0.063$ ,  $P = 0.782$ ; object-spatial: Pearson's  $r = -0.204$ ,  $P = 0.363$ ; data not shown).

### 3.4. Effects of reproductive condition of the pair unit on males' relative partner preference.

We compared partner preferences for males from reproductive pairs ( $n = 11$ ) with those from non-reproductive pairs ( $n = 11$ ). The relative partner preference index was significantly greater in reproductive males compared to non-reproductive males (Unpaired t-test,  $t_{(20)} = -3.110$ ,  $P = 0.006$ , Cohen's  $d = -1.326$ ; see Fig. 3B), indicating that reproduction may exert a positive influence on the maintenance of the males' partner preference.

### 3.5. Relationships between reproductive condition and FR and ND indices.

Mean FR indices corresponding to object, social-spatial, and object-spatial memory were greater than 0 (indicating significant familiarity recollection of the corresponding stimulus), for males from both reproductive (Figure 4A) and non-reproductive (Figure 4C). These differences were either statistically significant ( $P < 0.05$ ), or at trend-level significance ( $P < 0.1$ ; Table 3). By contrast, NR indices for social-spatial and object-spatial memory were significantly greater than 0 in males from reproductive pairs (Figure 4B), but not in males from non-reproductive pairs (Figure 4D; Table 4).

### 3.6. Testing the theoretical relationships among novel social-spatial exploration, reproductive condition, and partner preference.

We used a multiple linear regression model to test whether reproductive condition and the social-spatial NR index independently predicted partner preference, or if there is a statistical interaction between these two predictor variables. The model (model equation: Relative partner preference index  $\sim$  novel social-spatial exploration index \* reproductive condition) significantly predicted 35.7% of the variability of partner preference (Adjusted  $R^2 = 0.357$ ;  $F_{3, 18} = 4.893$ ;  $P = 0.011$ ), with the social-spatial FR index ( $F_{1, 18} = 8.313$ ;  $P = 0.009$ ;  $\beta = 46.777 \pm 27.510$  SE; Fig. 3A) and reproductive condition ( $F_{1, 18} = 6.278$ ;  $P = 0.022$ ;  $\beta = 24.881 \pm 10.761$  SE; see Fig. 3B) being significant independent predictors. The interaction between these two variables was not statistically significant ( $F_{1, 18} = 0.085$ ;  $P = 0.773$ ). Thus, this model supports the idea that reproductive condition of the pair-unit and the novel social-spatial exploration index were independent predictors of males' partner preference.

## 4. Discussion.

The present data indicate that: 1) novel social-spatial exploration was selectively and positively associated with the males' partner preference; 2) successful reproduction was associated with males' increased exploration of social-spatial and object-spatial novelty; 3) males' successful reproduction was associated with partner preference; and that social-spatial exploration FR index and reproductive condition independently predicted the males' partner preference. These results are consistent with our original hypothesis, that social-spatial memory would be positively and selectively associated with partner preference in male prairie voles that had been paired for an extended period (at least 8 weeks) with a female.

### 4.1. Assessment of social, social-spatial, object and object-spatial memory in male prairie voles.

Rodents have a natural tendency to explore novelty while ignoring familiarity, a behavioral characteristic that has been exploited in one-trial behavioral test paradigms for social (e.g., Gabor et al., 2012) and object memory (e.g., Ennaceur, 2010). Male prairie voles discriminated between familiar and novel stimuli during the testing paradigm that we applied, which was designed to simultaneously evaluate what and where components of the episodic memory: social, social-spatial, object, and object-spatial memory. Thus, unfamiliar objects or conspecifics presented at two consecutive test phases (Phase 1 and Phase 2) were explored similarly (detection of object or social novelty), while exploration decreased when the same object or conspecific was presented during the second of the two consecutive test phases (detection of object or social familiarity).

These responses to familiarity and novelty were similar to those that assess social memory using the "habituation/dishabituation" and social discrimination paradigms (Halpin, 1974; Thor and Holloway, 1981; Johnston, 1993; Ferguson et al., 2002; Choleris et al., 2009;

Zheng et al., 2013; Blocker and Ophir, 2015) and/or those that assess object memory in other studies of prairie voles and other rodent species (Ennaceur and Delacour, 1988; Madularu et al., 2014; Choleris et al., 2009).

However, when the familiar object or conspecific was encountered in a different spatial context during Phase 3, it was explored as if it were unfamiliar, indicating that the vole detected and responded to the changed location of the familiar object or conspecific (object- or social-spatial novelty). By contrast, the familiar object and conspecific that did not change locations were explored significantly less during Phase 3, compared to during the previous phase (object- or social-spatial familiarity). Consistent with our results, other laboratory rodent species studied under similar circumstances show increased exploratory behavior toward a familiar object when it is encountered within a novel spatial context (Ennaceur et al., 1997; Cost et al., 2014; Denninger et al., 2018). Taken together, the results of this study lend support to the validity of our novel object and social memory testing paradigm to infer “what” and “where” components of episodic memory.

The recognition memory testing paradigm that we developed here is based on the “multiple recognition” paradigms that have been previously described (Denninger et al., 2018; Lian et al., 2018), in which two or more types of episodic-like memory were evaluated during a single test. Such multiple recognition paradigms advantageously reduce the stress in animals associated with repeated handling.

Notably, we found that familiarity recollection (FR) and novelty detection (ND) indices were not significantly correlated with each other, indicating that they represent distinct behavioral constructs. We propose that the decrease in exploration that was associated with repeated exposure to an object, spatial, object-spatial or social-spatial stimulus reflects a typical “habituation” response, while exploration directed at the novel object, spatial, object-spatial or social-spatial stimulus reflects both the detection of novelty and the animal's interest in exploring it (behavioral and attentional salience). Likewise, object, spatial, object-spatial and social-spatial FR indices were generally not correlated with each other, nor were object, spatial, object-spatial, and social-spatial NR indices. These results are consistent with the proposal that these indices reflect distinct components of episodic-like memory: familiarity recall of “what”, “who”, “what-where”, and “who-where” information, and the attentional and behavioral salience of this information. Considered in this context, the present results indicate that partner preference is positively associated with attention and response to changes in social-spatial associations.

#### 4.2. Social-spatial novelty detection and reproduction are associated with male pair bonding behavior.

Under laboratory settings, male prairie voles spend more time in affiliative contact with their female partner compared to a strange female conspecific during a social choice test (i.e., partner preference test) after spending anywhere between 1 day to more than 90 days together (Williams et al., 1992; Sun et al., 2014; Blocker and Ophir, 2015; Basurto and Hoffman, unpublished observations). Partner preferences are based on measures that infer a

monogamous animal's motivation to be near its partner (Williams et al., 1992; Aragona and Wang, 2004) and have been thought to reflect the selective affiliation that appears to occur in natural conditions (Getz et al., 1981). We found that most males (68%,  $n = 15$ ) displayed a clear partner preference (data not shown). We have observed similar proportions in our laboratory testing conditions using an independent group of males from long-term pair-bonded males (Basurto and Hoffman, unpublished observations), and these data are consistent with the idea that there is inter-individual variation in the expression of partner preference (Vogel et al., 2018), with some individuals displaying monogamous mating, while others show promiscuity.

It has been hypothesized that social-spatial cognition might underlie the natural variation in the display of monogamous and non-monogamous mating tactics that has been observed in prairie voles (Phelps and Ophir, 2009; Ophir, 2017). Indeed, studies in semi-natural field conditions have shown an association between monogamous, reproductive output, and natural variation in the density of the vasopressin 1a receptor (V1aR) in brain regions associated with processing social, spatial and socio-spatial memory (e.g., the anterior thalamus and retrosplenial cortex; Ophir et al., 2008b; Okhovat et al., 2015). Territorial intrusion is a characteristic behavior associated with promiscuity, and those studies demonstrated that non-bonded males that reproduced successfully showed more intrusions and lower V1aR density in these brain regions. Based on these observations, it has been suggested that a high density of V1aR in spatial cognition areas of the brain promotes enhanced social-spatial memory, which might in turn facilitate mate guarding and territorial behavior characteristic of monogamous males, and thereby promote a successful reproductive output (Ophir et al., 2008b; Phelps et al., 2010; Okhovat et al., 2015; Robinson, 2015; Ophir, 2017). However, experimental evidence in the field revealed an unexpected and more complex relationship between spatial memory (as assessed by the Morris water maze), mating tactic, and use of space (Rice et al., 2022). Specifically, these investigators found that, overall, poorer spatial learning was associated with resident (pair bonded) males, while wandering (promiscuous males) showed better spatial learning. Interestingly, better spatial learning in resident (monogamous) males was positively associated with the area of territory that was overlapped by other individuals.

In the present study, we hypothesized that laboratory-reared males that displayed pair-bonded behavior would also exhibit enhanced social-spatial memory compared to males that did not show partner preference. In partial support of this hypothesis, we found that social-spatial ND was positively correlated with partner preferences (Fig. 4A), while partner preference was not correlated with social, object, and object-spatial ND or FR indices. Notably, the social-spatial FR index – reflecting the recollection of having previously encountered the social stimulus in the same location – was not correlated with partner preference. Taken together, these results suggest that partner preference may be associated with capacity to detect changes in social-spatial associations and/or an enhanced salience of such stimuli, rather than enhanced social-spatial memory per se. This latter possibility would encompass cognitive processes underlying selective attention and motivation. Further experiments will be necessary to distinguish between these possibilities. Nevertheless, this result is consistent with the overarching hypothesis that social-spatial cognition is importantly associated with pair bonding in prairie voles.

The present results further showed that reproductive output of the pair-unit was also associated with increased partner preference (data not shown but see Fig. 3B), as well as with social-spatial and object-spatial ND indices that were significantly greater than 0 (Fig. 4B; note that these indices in non-reproductive males were not significantly different from 0, Fig. 4D). Thus, reproductive males exhibited a stronger pair bond as well as increased behavioral responses to changes in social-spatial and object-spatial associations. These results are consistent with those of a previous study in the prairie vole, which indicated that pair bonds between unsuccessfully reproducing males and females were weaker than those between pairs that had produced offspring (Curtis, 2010). Thus, we suggest that reproduction can strengthen or maintain the pair bond in the male prairie vole, in addition to increasing attention and/or behavioral responsiveness to changes in object/conspecific-place associations. While the former would promote physical closeness and social interaction with a single female, the latter would improve the male's capacity to maintain and defend a circumscribed territory. Interestingly, this general phenomenon is also apparent in humans: men who share genetic children with their current partner display more behaviors directed to strengthen their long-lasting pair bond compared with men who do not share genetic children (Barbaro et al., 2016).

Reproduction has previously been shown to be associated with structural and functional changes in the brain (e.g., Rosenblatt et al., 1988; Bester-Meredith et al., 1999; Russell et al., 2001; Bester-Meredith and Marler, 2003; Leng et al., 2008; Ophir et al., 2013; Kelly et al., 2017), including increased capacity for object-spatial memory in female laboratory rats (Cost et al., 2014), enhanced spatial learning in other monogamous rodent species such as California male mice (Franssen et al., 2011), as well working and episodic memory in humans (Macbeth and Luine, 2010; Pieters et al., 2021).

#### 4.3. Relationships between social-spatial novelty detection, reproduction, and pair bond maintenance.

Ophir (2017) has argued that reproductive success among male prairie voles might rely on the relationship between social memory, spatial cognition, and the interaction between them (i.e., social-spatial cognition). As just discussed, social cognition would enable the recognition of the identities of potential male competitors, and potential reproductive opportunities within or outside the pair bond (Zheng et al., 2013; Blocker and Ophir, 2015). Combining social cognition with cognition for mental maps of the environment (i.e., social-spatial cognition) would enable an individual to link social identity to a spatial context, thereby allowing individuals to distinguish between their own territory and that of other individuals, as well as to associate distinct individuals with distinct territories. This capacity would enable the detection and identification of intruder males (to bolster territorial defense and mate guarding) thereby maximizing intra-pair fertilizations. At the same time, social-spatial memory could inform males of the spatial location of their partner and offspring, or sexually available non-partner females, thereby promoting effective paternal behavior and increasing reproductive success both within and outside the pair bond (Phelps and Ophir, 2009; Ophir 2017). Overall, enhanced social-spatial memory could allow for a more effective use of territorial space, within a social context.

To further examine the relationship between social-spatial memory and partner preference, we constructed a linear regression model in which social-spatial novelty recollection (NR) and reproduction were predictor variables. The regression model indicated that social-spatial NR and reproductive condition were significant independent predictors of relative partner preference, while the interaction between these terms was not significant. Based on these results, we propose that the cognitive ability to detect social-spatial novelty and the reproductive condition of the pair-unit independently influence the maintenance of a long-lasting pair bond.

#### 4.4. Are natural variations in vole pair bonding relevant to the study of sub-clinical manifestations of schizophrenia?

A long-term objective of our laboratory's studies of the prairie vole is to develop novel experimental models with which to explore the neurobiological underpinnings of schizophrenia and other mental disorders that impact on social behavior. Episodic memory impairments, lower rates of marriage and higher rates of divorce are commonly documented as clinical and sub-clinical manifestations associated with schizophrenia (Thara and Srinivasan, 1997; Danion et al., 2007; Iasevoli et al., 2016; Lee et al., 2018). Interestingly, these impairments are more prominent in men than women (Torniainen et al., 2011; American Psychiatric Association, 2013). Indeed, some authors have proposed that impairments in specific components of social cognition promote social dysfunction (including reduced pair bond formation/maintenance) in schizophrenia (Pinkham and Penn, 2006; Danion et al., 2007; Mano et al., 2011; Javed and Charles, 2018; Lee et al., 2018). In this context, we recently found that subchronic treatment with MK-801 (an NMDA receptor agonist) induced deficits in social memory in the male prairie vole, which in turn were associated with deficits in pair-bond formation (Basurto et al., 2024). Subchronic treatment with MK-801 is known to induce behavioral, cognitive, and neurological alterations similar to those observed in schizophrenia, and is a validated approach to modeling this disorder in rodents (Hoffman, 2021).

The present results indicate that natural variation in a cognitive trait (i.e., social-spatial novelty detection) might influence the expression of pair bonding behavior in the prairie vole. These studies suggest the possibility of using the male prairie vole as an experimental model to study possible relationships between episodic memory and pair bonding in the context of sub-clinical and clinical manifestations of schizophrenia.

In conclusion, relationships between episodic memory, reproductive success, and pair bonding are relevant to understanding socio-sexual arrangements in the ecological context of the male prairie vole but also may have translational relevance to study clinical and sub-clinical manifestations associated with schizophrenia.



## 5. References.

- Ahern, T.H., Modi, M.E., Burkett, J.P., Young, L.J., 2009. Evaluation of two automated metrics for analyzing partner preference tests. *J Neurosci Methods* 182, 180–188. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2009.06.010>
- American Psychiatric Association, 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Aragona, B.J., Wang, Z., 2004. The Prairie Vole (*Microtus ochrogaster*): An Animal Model for Behavioral Neuroendocrine Research on Pair Bonding. *ILAR J* 45, 35–45. <https://doi.org/10.1093/ilar.45.1.35>
- Aragona, B.J., Wang, Z., 2009. Dopamine regulation of social choice in a monogamous rodent species. *Front Behav Neurosci*. <https://doi.org/10.3389/neuro.08.015.2009>
- Barbaro, N., Shackelford, T.K., Weekes-Shackelford, V.A., 2016. Mothers and Fathers Perform More Mate Retention Behaviors than Individuals without Children. *Human Nature* 27, 316–333. <https://doi.org/10.1007/s12110-016-9261-z>
- Basurto, E., González-Flores, O., Hoffman, K., 2024. Chronic MK-801 administration provokes persistent deficits in social memory in the prairie vole (*Microtus ochrogaster*): A potential animal model for social deficits of schizophrenia. *Behav Brain Res* 465, 114948. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.114948>
- Beery, A.K., 2021. Familiarity and Mate Preference Assessment with the Partner Preference Test. *Curr Protoc* 1. <https://doi.org/10.1002/cpz1.173>
- Bester-Meredith, J.K., Marler, C.A., 2003. Vasopressin and the transmission of paternal behavior across generations in mated, cross-fostered *Peromyscus* mice. *Behav Neurosci* 117, 455–463. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.117.3.455>
- Bester-Meredith, J.K., Young, L.J., Marler, C.A., 1999. Species Differences in Paternal Behavior and Aggression in *Peromyscus* and Their Associations with Vasopressin Immunoreactivity and Receptors. *Horm Behav* 36, 25–38. <https://doi.org/10.1006/hbeh.1999.1522>
- Blocker, T.D., Ophir, A.G., 2015. Social recognition in paired, but not single, male prairie voles. *Anim Behav* 108, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2015.07.003>
- Brouwer, L., Griffith, S.C., 2019. Extra-pair paternity in birds. *Mol Ecol* 28, 4864–4882. <https://doi.org/10.1111/mec.15259>
- Carter, C. S., Getz, L. L., 1993. Monogamy and the Prairie Vole. *Sci Am*, 268, 100–106. <http://www.jstor.org/stable/24941514>
- Cho, M.M., DeVries, A.C., Williams, J.R., Carter, C.S., 1999. The effects of oxytocin and vasopressin on partner preferences in male and female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Behav Neurosci* 113, 1071–1079. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.113.5.1071>
- Choleris, E., Clipperton-Allen, A.E., Phan, A., Kavaliers, M., 2009. Neuroendocrinology of social information processing in rats and mice. *Front Neuroendocrinol* 30, 442–459. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.05.003>
- Cost, K.T., Lobell, T.D., Williams-Yee, Z.N., Henderson, S., Dohanich, G., 2014. The effects of pregnancy, lactation, and primiparity on object-in-place memory of female rats. *Horm*

- Behav 65, 32–39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.10.012>
- Curtis, J.T., 2010. Does fertility trump monogamy? *Anim Behav* 80, 319–328. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2010.05.014>
- Danion, J.-M., Huron, C., Vidailhet, P., Berna, F., 2007. Functional Mechanisms of Episodic Memory Impairment in Schizophrenia. *Can J Psychiatry* 52, 693–701. <https://doi.org/10.1177/070674370705201103>
- Denninger, J.K., Smith, B.M., Kirby, E.D., 2018. Novel Object Recognition and Object Location Behavioral Testing in Mice on a Budget. *J Vis Exp*. <https://doi.org/10.3791/58593>
- Dukas, R., Ratcliffe, J. M. (eds.), 2009. *Cognitive ecology II*. University of Chicago Press. <https://doi.org/10.7208/9780226169378>
- Emlen, S.T., Oring, L.W., 1977. Ecology, Sexual Selection, and the Evolution of Mating Systems. *Science* 197, 215–223. <https://doi.org/10.1126/science.327542>
- Ennaceur, A., 2010. One-trial object recognition in rats and mice: Methodological and theoretical issues. *Behav Brain Res* 215, 244–254. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.12.036>
- Ennaceur, A., Delacour, J., 1988. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behav Brain Res* 31, 47–59. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(88\)90157-X](https://doi.org/10.1016/0166-4328(88)90157-X)
- Ennaceur, A., Neave, N., Aggleton, J.P., 1997. Spontaneous object recognition and object location memory in rats: the effects of lesions in the cingulate cortices, the medial prefrontal cortex, the cingulum bundle and the fornix. *Exp Brain Res* 113, 509–519. <https://doi.org/10.1007/PL00005603>
- Ferguson, J.N., Young, L.J., Insel, T.R., 2002. The Neuroendocrine Basis of Social Recognition. *Front Neuroendocrinol* 23, 200–224. <https://doi.org/10.1006/frne.2002.0229>
- Franssen, C.L., Bardi, M., Shea, E.A., Hampton, J.E., Adam Franssen, R., Kinsley, C.H., Lambert, K.G., 2011. Fatherhood Alters Behavioural and Neural Responsiveness in a Spatial Task. *J Neuroendocrinol* 23, 1177–1187. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02225.x>
- Gabor, C.S., Phan, A., Clipperton-Allen, A.E., Kavaliers, M., Choleris, E., 2012. Interplay of oxytocin, vasopressin, and sex hormones in the regulation of social recognition. *Behav Neurosci* 126, 97–109. <https://doi.org/10.1037/a0026464>
- Getz, L. L., Carter, C. S., Gavish, L. 1981. The Mating System of the Prairie Vole, *Microtus ochrogaster*: Field and Laboratory Evidence for Pair-Bonding. *Behav Ecol Sociobiol* 8, 189–194. <http://www.jstor.org/stable/4599380>
- Getz, L.L., McGuire, B., Pizzuto, T., Hofmann, J.E., Frase, B., 1993. Social Organization of the Prairie Vole (*Microtus ochrogaster*). *J Mammal* 74, 44–58. <https://doi.org/10.2307/1381904>
- Guigueno, M.F., Snow, D.A., MacDougall-Shackleton, S.A., Sherry, D.F., 2014. Female cowbirds have more accurate spatial memory than males. *Biol Lett* 10, 20140026. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2014.0026>
- Halpin, Z.T., 1974. Individual differences in the biological odors of the mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Behav Biol* 11, 253–259. [https://doi.org/10.1016/S0091-6773\(74\)90449-0](https://doi.org/10.1016/S0091-6773(74)90449-0)

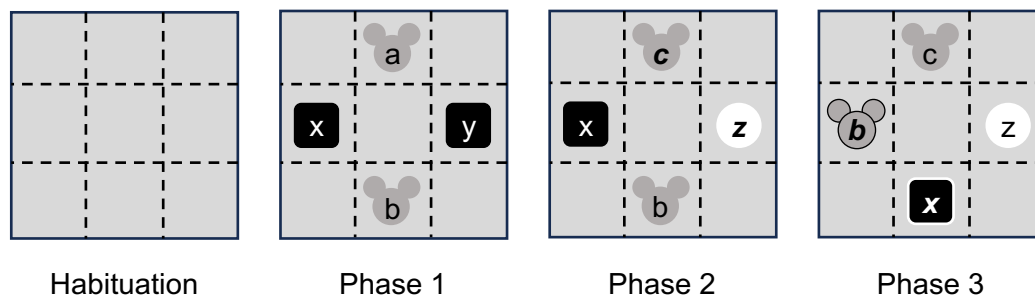
- Hammock, E.A.D., Young, L.J., 2005. Microsatellite Instability Generates Diversity in Brain and Sociobehavioral Traits. *Science* 308, 1630–1634.  
<https://doi.org/10.1126/science.1111427>
- Hiura, L.C., Lazaro, V.A., Ophir, A.G., 2023. Plasticity in parental behavior and vasopressin: responses to co-parenting, pup age, and an acute stressor are experience-dependent. *Front Behav Neurosci* 17. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1172845>
- Hoffman, K.L., 2021. From the Clinic to the Laboratory, and Back Again: Investigations on Cannabinoids and Endocannabinoid System Modulators for Treating Schizophrenia. *Front Psychiatry* 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.682611>
- Iasevoli, F., Giordano, S., Balletta, R., Latte, G., Formato, M.V., Prinzivalli, E., De Berardis, D., Tomasetti, C., de Bartolomeis, A., 2016. Treatment resistant schizophrenia is associated with the worst community functioning among severely-ill highly-disabling psychiatric conditions and is the most relevant predictor of poorer achievements in functional milestones. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 65, 34–48.  
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.08.010>
- Insel, T., Wang, Z., Ferris, C., 1994. Patterns of brain vasopressin receptor distribution associated with social organization in microtine rodents. *J Neurosci* 14, 5381–5392.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-09-05381.1994>
- Insel, T.R., Preston, S., Winslow, J.T., 1995. Mating in the monogamous male: Behavioral consequences. *Physiol Behav* 57, 615–627. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)00362-9](https://doi.org/10.1016/0031-9384(94)00362-9)
- Jacobs LF., 1995. The ecology of spatial cognition: Adaptive patterns of space use and hippocampal size in wild rodents. In: E. Alleva, A. Fasolo, H.-P. Lipp, L. Nadel, L. Ricceri (eds). *Behavioural brain research in naturalistic and semi-naturalistic settings*. Kluwer Academic Publishers, the Netherlands. pp. 301-322.
- Javed, A., Charles, A., 2018. The Importance of Social Cognition in Improving Functional Outcomes in Schizophrenia. *Front Psychiatry* 9.  
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00157>
- Johnston, R.E., 1993. Memory for individual scent in hamsters (*Mesocricetus auratus*) as assessed by habituation methods. *J Comp Psychol* 107, 201–207.  
<https://doi.org/10.1037/0735-7036.107.2.201>
- Kelly, A.M., Hiura, L.C., Saunders, A.G., Ophir, A.G., 2017. Oxytocin neurons exhibit extensive functional plasticity due to offspring age in mothers and fathers. *Integr Comp Biol* 57, 603–618. <https://doi.org/10.1093/icb/ix036>
- Lee, J., Nuechterlein, K.H., Knowlton, B.J., Bearden, C.E., Cannon, T.D., Fiske, A.P., Ghermezi, L., Hayata, J.N., Helleman, G.S., Horan, W.P., Kee, K., Kern, R.S., Subotnik, K.L., Sugar, C.A., Ventura, J., Yee, C.M., Green, M.F., 2018. Episodic Memory for Dynamic Social Interaction Across Phase of Illness in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 44, 620–630. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx081>
- Leng, G., Meddle, S. L., Douglas, A. J., 2008. Oxytocin and the maternal brain. *Curr Opin Pharmacol* 8, 731–734. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.07.001>
- Lian, B., Gao, J., Sui, N., Feng, T., Li, M., 2018. Object, spatial and social recognition testing in a single test paradigm. *Neurobiol Learn Mem* 152, 39–49.  
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.05.006>
- Lim, M. M., Wang, Z., Olazabal, D. E., Ren, X., Terwilliger, E. F., Young, L. J., 2004.

- Enhanced partner preference in a promiscuous species by manipulating the expression of a single gene. *Nature*, 429, 754–757. <https://doi.org/10.1029/2003GL017511>.
- Liu, Y., Curtis, J.T., Wang, Z., 2001. Vasopressin in the lateral septum regulates pair bond formation in male prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Behav Neurosci* 115, 910–919. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.115.4.910>
- Lukas, D., Clutton-Brock, T.H., 2013. The Evolution of Social Monogamy in Mammals. *Science* 341, 526–530. <https://doi.org/10.1126/science.1238677>
- Macbeth, A.H., Luine, V.N., 2010. Changes in anxiety and cognition due to reproductive experience: A review of data from rodent and human mothers. *Neurosci Biobehav Rev* 34, 452–467. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.08.011>
- Madrid, J.E., Parker, K.J., Ophir, A.G., 2020. Variation, plasticity, and alternative mating tactics: Revisiting what we know about the socially monogamous prairie vole. pp. 203–242. <https://doi.org/10.1016/bs.asb.2020.02.001>
- Madularu, D., Athanassiou, M., Yee, J.R., Kenkel, W.M., Carter, C.S., Mumby, D.G., 2014. Oxytocin and object preferences in the male prairie vole. *Peptides (N.Y.)* 61, 88–92. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.08.015>
- Mano, Y., Sugiura, M., Tsukiura, T., Chiao, J.Y., Yomogida, Y., Jeong, H., Sekiguchi, A., Kawashima, R., 2011. The representation of social interaction in episodic memory: A functional MRI study. *Neuroimage* 57, 1234–1242. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.016>
- Okhovat, M., Berrio, A., Wallace, G., Ophir, A.G., Phelps, S.M., 2015. Sexual fidelity trade-offs promote regulatory variation in the prairie vole brain. *Science* 350, 1371–1374. <https://doi.org/10.1126/science.aac5791>
- Ophir, A.G., 2017. Navigating Monogamy: Nonapeptide Sensitivity in a Memory Neural Circuit May Shape Social Behavior and Mating Decisions. *Front Neurosci* 11. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00397>
- Ophir, A.G., Phelps, S.M., Sorin, A.B., Wolff, J.O., 2008a. Social but not genetic monogamy is associated with greater breeding success in prairie voles. *Anim Behav* 75, 1143–1154. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2007.09.022>
- Ophir, A.G., Sorochman, G., Evans, B.L., Prounis, G.S., 2013. Stability and dynamics of forebrain vasopressin receptor and oxytocin receptor during pregnancy in prairie voles. *J Neuroendocrinol* 25, 719–728. <https://doi.org/10.1111/jne.12049>
- Ophir, A.G., Wolff, J.O., Phelps, S.M., 2008b. Variation in neural V1aR predicts sexual fidelity and space use among male prairie voles in semi-natural settings. *Proc Natl Acad Sci* 105, 1249–1254. <https://doi.org/10.1073/pnas.0709116105>
- Phelps, S. M., Ophir, A. G., 2009. Monogamous brains and alternative tactics: Neuronal V1aR, space use and sexual infidelity among male prairie voles. In R. Dukas & J. M. Ratcliffe (Eds.), *Cognitive ecology II*. Chicago: University of Chicago Press. <https://doi.org/10.7208/9780226169378-010>
- Phelps, S.M., Campbell, P., Zheng, D.-J., Ophir, A.G., 2010. Beating the boojum: Comparative approaches to the neurobiology of social behavior. *Neuropharmacology* 58, 17–28. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.06.043>
- Phelps, S.M., Donaldson, Z.R., Manoli D. 2023. The Neurobiology of Love. *Sci Am* 328, 40. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0223-40>
- Pieters, S., Brett, B.E., Beijers, R., Kessels, R.P.C., de Weerth, C., 2021. Working memory

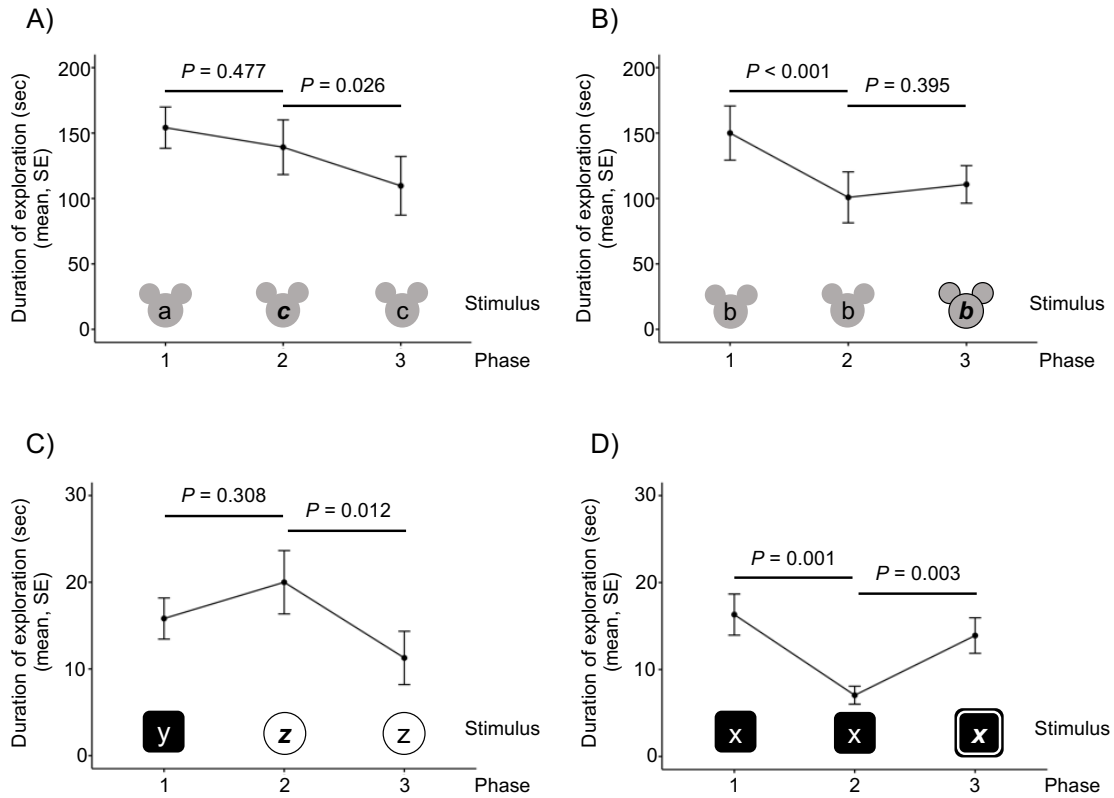
- from pregnancy to postpartum: Do women really change? *Psychoneuroendocrinology* 126, 105169. <https://doi.org/10.1016/j.psychneuen.2021.105169>
- Pinkham, A.E., Penn, D.L., 2006. Neurocognitive and social cognitive predictors of interpersonal skill in schizophrenia. *Psychiatry Res* 143, 167–178. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.09.005>
- Pravosudov, V. V., Roth, T.C., Forister, M.L., LaDage, L.D., Burg, T.M., Braun, M.J., Davidson, B.S., 2012. Population genetic structure and its implications for adaptive variation in memory and the hippocampus on a continental scale in food-caching black-capped chickadees. *Mol Ecol* 21, 4486–4497. <https://doi.org/10.1111/j.1365-294X.2012.05721.x>
- R Core Team, 2016. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
- Rice, M.A., Restrepo, L.F., Ophir, A.G., 2018. When to Cheat: Modeling Dynamics of Paternity and Promiscuity in Socially Monogamous Prairie Voles (*Microtus ochrogaster*). *Front Ecol Evol* 6. <https://doi.org/10.3389/fevo.2018.00141>
- Rice, M.A., Wong, G.H., Ophir, A.G., 2022. Impacts of spatial learning on male prairie vole mating tactics in seminatural field enclosures are context dependent. *Anim Behav* 191, 57–73. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2022.06.011>
- Robinson, G.E., 2015. Dissecting diversity in the social brain. *Science* 350, 1310–1312. <https://doi.org/10.1126/science.aad8071>
- Rosenblatt, J., 1988. Hormonal basis during pregnancy for the onset of maternal behavior in the rat. *Psychoneuroendocrinology* 13, 29–46. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(88\)90005-4](https://doi.org/10.1016/0306-4530(88)90005-4)
- Russell JA, Douglas AJ, Ingram CD., 2001. Brain preparations for maternity – adaptive changes in behavioral and neuroendocrine systems during pregnancy and lactation. An overview. In: JA Russell, AJ Douglas, RJ Windle, CD Ingram (eds). *Prog Brain Res*. Amsterdam: Elsevier: 1– 38. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(01\)33002-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(01)33002-9).
- Shuster, S.M., Wade, M.J., 2003. *Mating Systems and Strategies*. Princeton University Press. <https://doi.org/10.1515/9780691206882>
- Solomon, N.G., Ophir, A.G., 2020. Editorial: What’s Love Got to Do With It: The Evolution of Monogamy. *Front Ecol Evol* 8. <https://doi.org/10.3389/fevo.2020.00110>
- Sun, P., Smith, A.S., Lei, K., Liu, Y., Wang, Z., 2014. Breaking bonds in male prairie vole: Long-term effects on emotional and social behavior, physiology, and neurochemistry. *Behav Brain Res* 265, 22–31. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.02.016>
- Thara, R., Srinivasan, T.N., 1997. Outcome of marriage in schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 32, 416–420. <https://doi.org/10.1007/BF00788182>
- Thomas, J.A., Birney, E.C., 1979. Parental care and mating system of the prairie vole, *Microtus ochrogaster*. *Behav Ecol Sociobiol* 5, 171–186. <https://doi.org/10.1007/BF00293304>
- Thor, D.H., Holloway, W.R., 1981. Persistence of social investigatory behavior in the male rat: Evidence for long-term memory of initial copulatory experience. *Anim Learn Behav* 9, 561–565. <https://doi.org/10.3758/BF03209791>
- Torniainen, M., Suvisaari, J., Partonen, T., Castaneda, A.E., Kuha, A., Perälä, J., Saarni, S., Lönnqvist, J., Tuulio-Henriksson, A., 2011. Sex differences in cognition among persons with schizophrenia and healthy first-degree relatives. *Psychiatry Res* 188, 7–12.

- <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.11.009>
- Tulving, E., 2002. Episodic Memory: From Mind to Brain. *Annu Rev Psychol* 53, 1–25.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135114>
- Vogel, A.R., Patisaul, H.B., Arambula, S.E., Tiezzi, F., McGraw, L.A., 2018. Individual Variation in Social Behaviours of Male Lab-reared Prairie voles (*Microtus ochrogaster*) is Non-heritable and Weakly Associated with V1aR Density. *Sci Rep* 8, 1396.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-19737-9>
- Williams, J. R., Catania, K. C., Carter, C. S. 1992. Development of partner preferences in female prairie voles (*Microtus ochrogaster*): The role of social and sexual experience. *Horm Behav* 26, 339–349. [https://doi.org/10.1016/0018-506X\(92\)90004-F](https://doi.org/10.1016/0018-506X(92)90004-F)
- Winslow, J.T., Hastings, N., Carter, C.S., Harbaugh, C.R., Insel, T.R., 1993. A role for central vasopressin in pair bonding in monogamous prairie voles. *Nature* 365, 545–548.  
<https://doi.org/10.1038/365545a0>
- Wolff, J., Mech, S., Dunlap, A., Hodges, K., 2002. Multi-male mating by paired and unpaired female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Behaviour* 139, 1147–1160.  
<https://doi.org/10.1163/15685390260437308>
- Young, L.J., Murphy Young, A.Z., Hammock, E.A.D., 2005. Anatomy and neurochemistry of the pair bond. *J Comp Neurol* 493, 51–57. <https://doi.org/10.1002/cne.20771>
- Young, L.J., Wang, Z., 2004. The neurobiology of pair bonding. *Nat Neurosci* 7, 1048–1054.  
<https://doi.org/10.1038/nn1327>
- Zheng, D.-J., Foley, L., Rehman, A., Ophir, A.G., 2013. Social recognition is context dependent in single male prairie voles. *Anim Behav* 86, 1085–1095.  
<https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2013.09.015>

**Figure legends.**

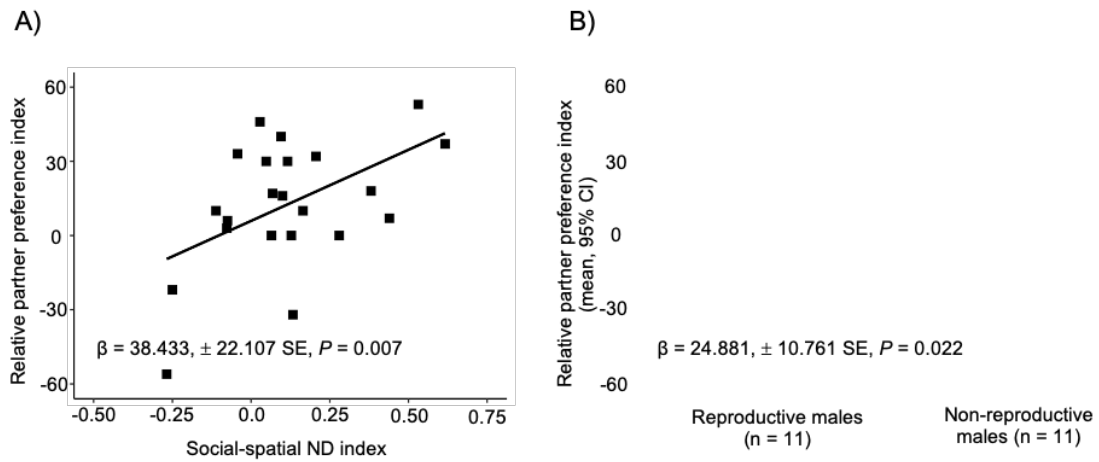


**Figure 1.** Schematic illustration of OCSRT experimental design. The four squares represent the open field enclosure divided into 9 sections, object stimuli are represented by the letters x, y, and z, and conspecific stimuli (juvenile male voles) are represented by the letters a, b, and c. The focal male vole is first placed in an empty arena for 20 min (“Habituation”). During Phase 1, the focal male explores the arena with objects “x” and “y”, and conspecifics “a” and “b” for 15 min. At Phase 2, one object and one conspecific is replaced with a different object “z” and a different conspecific “c”, and the focal male again explores the arena and stimuli for 15 min. At Phase 3, object “x” and conspecific “b” exchange positions, and the focal male again explores the arena and stimuli for 15 min. After the habituation and each test phase, the focal male is returned to its home cage for 5 min.

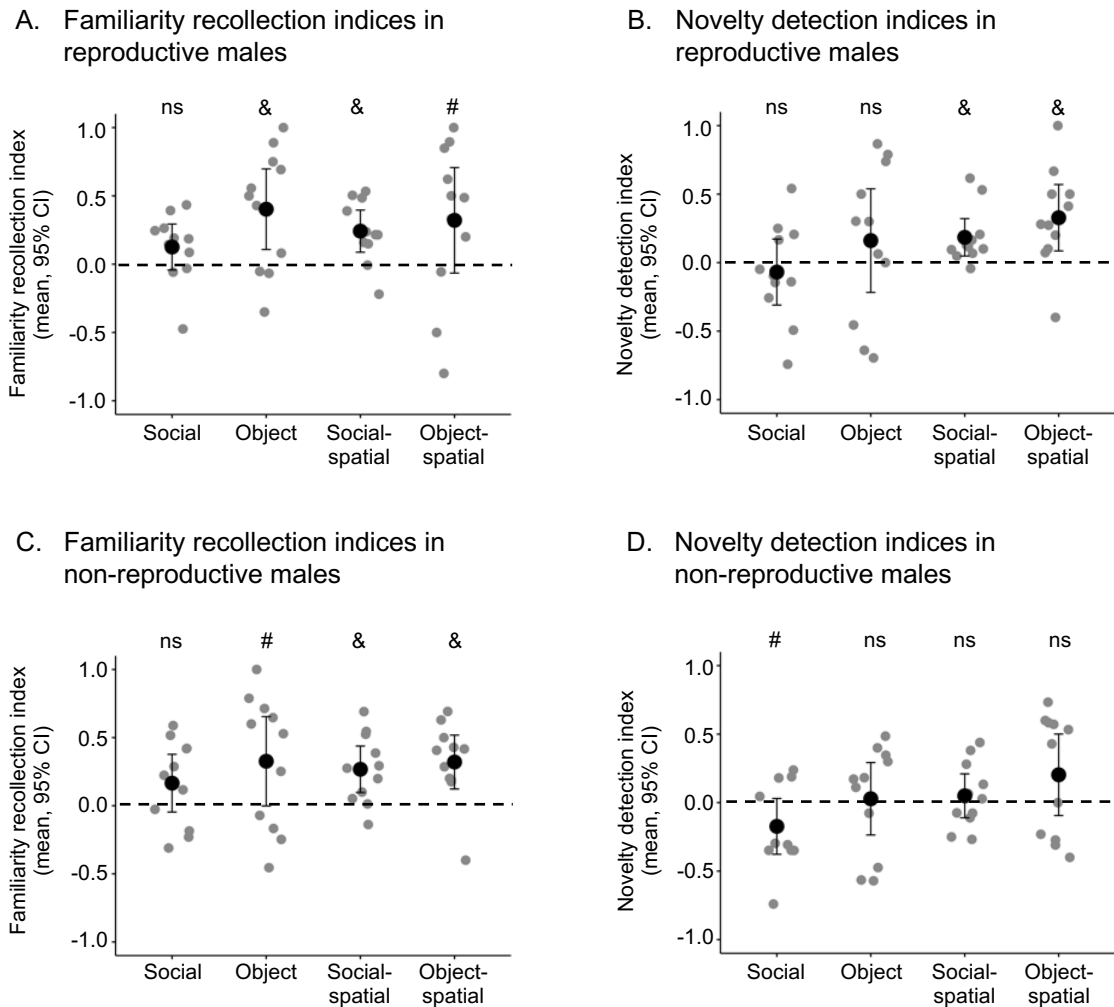


**Figure 2.** Mean duration of exploration of each stimulus, during each OCSRT test phase. (A) Unfamiliar conspecifics “a” and “c” were explored equally during Phase 1 and Phase 2, respectively. By contrast, the repeated exposure to conspecific “c” during Phase 3 resulted in decreased exploration of this same stimulus during Phase 3, compared to Phase 2. (B) During Phase 2, the familiar conspecific “b” was explored for significantly less time compared to during Phase 1. By contrast, when this individual changed location at Phase 3, no significant decrement in exploration was observed. (C) Unfamiliar objects “y” and “z” were explored equally during Phase 1 and Phase 2, respectively. By contrast, the repeated exposure to “z” during Phase 3 resulted in decreased exploration of this same stimulus during Phase 3, compared to Phase 2. (D) During Phase 2, the familiar object “x” was explored for significantly less time compared to during Phase 1. By contrast, when this individual changed location at Phase 3, a significant increase in exploration was observed. Between-phase comparisons were done using paired t-tests ( $n = 22$ ). From these data, we calculated the Familiarity Recall (FR) and Novelty Detection (ND) indices (see Table 1).





**Figure 3.** Multiple linear regression model (relative partner preference index  $\sim$  social-spatial ND index \* reproductive condition) significantly predicted the 35.7 % of partner preferences in male voles (N = 22). Social-spatial ND index (A), and reproductive condition (B) were significant predictors, while the interaction between these two terms failed to reach statistical significance. In (A), each point represents one male vole (n = 11 reproductive males, n = 11 non-reproductive males). In (B), gray circles and triangles represent individual reproductive and non-reproductive males, respectively. Black symbols represent means, and whiskers denote 95% confidence intervals.



**Figure 4.** Mean values (95% confidence intervals) of FR indices (A, C) and ND indices (B, D), for reproductive males (A, B) and non-reproductive males (C, D). One-sample t-tests were applied, with 0 being the null value. Thus, values greater than 0 represent either recollection of a familiar stimulus (A, C) or detection of a novel stimulus (C, D). “ns” denotes non-significantly different from 0, while “#” denotes  $P < 0.1$  and “&” denotes significantly different from 0 at  $P < 0.05$ .

**Tables.**

Stimuli	Familiarity recollection (FR)	Novelty detection (ND)
Social	$\frac{E_c P_2 - E_c P_3}{E_c P_2 + E_c P_3}$	$\frac{E_c P_2 - E_a P_1}{E_c P_2 + E_a P_1}$
Object	$\frac{E_z P_2 - E_z P_3}{E_z P_2 + E_z P_3}$	$\frac{E_z P_2 - E_y P_1}{E_z P_2 + E_y P_1}$
Social-spatial	$\frac{E_b P_1 - E_b P_2}{E_b P_1 + E_b P_2}$	$\frac{E_b P_3 - E_b P_2}{E_b P_3 + E_b P_2}$
Object-spatial	$\frac{E_x P_1 - E_x P_2}{E_x P_1 + E_x P_2}$	$\frac{E_x P_3 - E_x P_2}{E_x P_3 + E_x P_2}$

**Table 1.**

Formulas for calculating social, object, social-spatial, and object-spatial familiarity recollection (FR) and novelty detection (ND) indices.  $E_x$ ,  $E_y$ ,  $E_z$ ,  $E_a$ ,  $E_b$ , and  $E_c$  represent exploration duration for stimuli x, y, z, a, b, and c, respectively, as illustrated in Fig. 1.  $P_1$ ,  $P_2$ , and  $P_3$  denote test phases 1, 2, and 3, respectively (see Figs 1, 2).

Index	Statistic	1	2	3	4	5	6	7	8
1. Social FR	Pearson's r	-							
	<i>P</i>	-							
2. Object FR	Pearson's r	0.246	-						
	<i>P</i>	0.270	-						
3. Social-spatial FR	Pearson's r	0.019	-0.225	-					
	<i>P</i>	0.933	0.314	-					
4. Object-spatial FR	Pearson's r	0.124	0.042	-0.030	-				
	<i>P</i>	0.583	0.851	0.894	-				
5. Social ND	Pearson's r	0.162	0.101	0.087	<b>0.456</b>	-			
	<i>P</i>	0.472	0.655	0.701	<b>0.033</b>	-			
6. Object ND	Pearson's r	0.232	0.282	-0.360	<b>-0.426</b>	-0.219	-		
	<i>P</i>	0.299	0.203	0.100	<b>0.048</b>	0.327	-		
7. Social-spatial ND	Pearson's r	-0.063	-0.105	0.284	-0.028	-0.059	0.334	-	
	<i>P</i>	0.781	0.643	0.200	0.902	0.793	0.128	-	
8. Object-spatial ND	Pearson's r	-0.071	-0.266	-0.348	<b>0.485</b>	0.134	-0.283	-0.324	-
	<i>P</i>	0.752	0.232	0.113	<b>0.022</b>	0.551	0.202	0.141	-

**Table 2.**

Pearson correlations among social, object, social-spatial, and object-spatial FR and ND indices. Significant correlations ( $P < 0.05$ ) are highlighted in bold type face.

FR index	Reproductive males			Non-reproductive males		
	$t_{(10)}$	$P$	Cohen's d	$t_{(10)}$	$P$	Cohen's d
Social	1.661	0.128	0.501	1.741	0.112	0.525
Object	3.039	<b>0.012</b>	0.916	2.218	0.051	0.669
Social-spatial	3.496	<b>0.006</b>	1.054	3.491	<b>0.006</b>	1.053
Object-spatial	1.851	0.094	0.558	3.612	<b>0.005</b>	1.089

**Table 3.**

Test statistics of one-sample t-tests, comparing FR indices to the null value of 0. Statistically significant comparisons ( $P < 0.05$ ) are highlighted in bold type face (data presented graphically in Fig. 4 A, C).

ND index	Reproductive males			Non-reproductive males		
	t <sub>(10)</sub>	<i>P</i>	Cohen's d	t <sub>(10)</sub>	<i>P</i>	Cohen's d
Social	-0.638	0.538	-0.193	-1.897	0.087	0.572
Object	0.947	0.366	0.286	0.237	0.818	0.071
Social-spatial	3.008	<b>0.013</b>	0.907	0.688	0.507	0.207
Object-spatial	3.013	<b>0.013</b>	0.908	1.522	0.159	0.459

**Table 4.**

Test statistics of one-sample t-tests, comparing ND indices to the null value of 0. Statistically significant comparisons ( $P < 0.05$ ) are highlighted in bold type face (data presented graphically in Fig. 4 B, D).

## 6. Discusión general

En el presente estudio se hipotetizó que los déficits en la memoria episódica podrían influir de manera negativa en la habilidad de los varones para formar y/o mantener un vínculo de pareja en el contexto del continuo de la esquizofrenia (ver Sección 1.3). Luego, para probar esta hipótesis desde un enfoque comparativo se determinó si la memoria episódica podría influir de manera positiva en la formación y/o mantenimiento del vínculo de pareja en el topillo de la pradera macho (ver Secciones 1.5 y 1.6). En primer lugar, en el Capítulo I (ver Sección 4) se observó que la baja capacidad de la memoria social, inducida por una manipulación experimental asociada a la esquizofrenia, predijo de manera negativa la habilidad del topillo macho para formar un vínculo de pareja. En segundo lugar, en el Capítulo II (ver Sección 5) se determinó que la variabilidad natural en la memoria episódica del topillo de la pradera macho se asoció de manera positiva con la habilidad para mantener un vínculo de pareja. A continuación, se discuten aspectos puntuales de estos resultados en el contexto ecológico del topillo de la pradera y en el contexto del continuo de la esquizofrenia.

### 6.1. Relación entre la memoria social y la formación del vínculo de pareja en el topillo de la pradera macho: Implicaciones ecológicas y clínicas

En esta parte de la discusión se aborda el primer objetivo de la tesis: Determinar cómo se relaciona la *memoria social* con la *formación* del vínculo de pareja en el topillo de la pradera macho (ver Sección 4).

La hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia señala que la hipofunción del receptor NMDA representa un posible mecanismo fisiopatológico del trastorno (Genius y cols. 2006, Uno y Coyle 2019). De hecho, la administración aguda y crónica de antagonistas del receptor NMDA (*i.e.*, MK-801, ketamina, PCP) es una manipulación experimental que permite modelar ciertas características cognitivo-conductuales (*e.g.*, ideas delirantes, alucinaciones, síntomas negativos, déficits en memoria episódica), alteraciones neuroquímicas (*e.g.*, hiperactividad dopaminérgica en el estriado), alteraciones genéticas (*e.g.*, empalme alternativo que modifica la función del receptor NMDA) y alteraciones cerebrales funcionales (*e.g.*, hipocampo y la

corteza prefrontal) asociadas a la esquizofrenia (*e.g.*, Corlett y cols. 2011). La administración de ketamina induce en personas sanas un síndrome (conjunto característico de signos y síntomas) que resulta indistinguible de los síntomas de la esquizofrenia. Primero, la administración aguda de este fármaco en personas sanas induce transitoriamente alteraciones funcionales en el hipocampo y la corteza prefrontal que pueden ser asociadas con déficits en la memoria episódica (Honey y cols. 2005). Mientras que la administración crónica de ketamina en personas que abusan de esta droga de forma recreativa induce alteraciones cognitivas (*e.g.*, memoria episódica, memoria de trabajo) que son persistentes pese al retiro del fármaco y que no difieren de manera significativa respecto a los déficits cognitivos observados en personas con esquizofrenia (Cheng y cols. 2018).

En roedores de laboratorio (*i.e.*, rata y ratón), la administración crónica de ketamina y otros antagonistas del receptor NMDA como PCP o MK-801 induce alteraciones neurobiológicas (*e.g.*, alteraciones en la expresión de variantes génicas del receptor NMDA, reducción de interneuronas gabaélicas, incremento en la activación neuronal en el hipocampo y la corteza prefrontal) asociadas a los déficits cognitivos de la esquizofrenia (Rujescu y cols., 2006, Zuo y cols., 2009, Neill y cols. 2014, Wilson y Koenig 2014), además de déficits en la memoria episódica (memoria objeto espacial: Li y cols. 2011; memoria de objetos: Unal y cols. 2018). De manera similar, en el Capítulo I (ver Sección 4) se determinó que la administración crónica de MK-801 indujo en el topillo de la pradera macho una baja capacidad para discriminar a un conespecífico novedoso con relación a uno familiar. Por lo tanto, este resultado es consistente con la inducción de déficits en la memoria social asociados a la esquizofrenia.

En segundo lugar, la administración de MK-801 no disminuyó de manera conspicua la preferencia a la pareja, que es utilizada para inferir la habilidad de los machos para formar un vínculo de pareja, pues no se observaron diferencias significativas entre el grupo de machos tratados con MK-801 ( $n=10$ ) y el grupo control ( $n=8$ ). Sin embargo, el tratamiento con MK-801 pudo tener un efecto sutil, pues incrementó la variabilidad interindividual en la habilidad para establecer el vínculo de pareja. Debido a que se reportó que 5 de 10 machos tratados con MK-801 no prefirieron a su pareja, mientras que esa ausencia de preferencia a la pareja solo se observó en 2 de 8 machos del grupo control. Entonces, el grupo de machos que recibieron el



tratamiento control, pero no el grupo tratado con MK-801, adoptaron en una proporción “típica” la preferencia a la pareja reportada para esta especie. Pues en el trabajo de Hammock y cols. (2005) se reportó que alrededor del 80% de los topillos de la pradera macho forman una preferencia a la pareja tras cohabitar con esta hembra por un periodo de 24 horas.

En otros roedores, se ha evidenciado que el tratamiento crónico con MK-801 induce alteraciones neurobiológicas (*e.g.*, alteraciones en la expresión de variantes génicas del receptor NMDA, reducción de interneuronas gabaélicas, incremento en la activación neuronal) en regiones cerebrales como la corteza prefrontal, la corteza retrosplenial, el hipocampo, la amígdala, el núcleo accumbens y el área ventral tegmental (Rujescu y cols., 2006, Zuo y cols., 2009, Wilson y Koenig 2014). Dichas regiones también presentan alteraciones funcionales y neurobiológicas en personas con esquizofrenia (Swerdlow 2011; Howes y cols. 2024). Además, de manera interesante, estas mismas regiones cerebrales forman parte de los circuitos cerebrales implicados en la formación y mantenimiento del vínculo de pareja en el topillo de la pradera macho (Young y cols., 2005, Ophir 2017). Por lo tanto, se requieren experimentos futuros para determinar cuáles son las posibles alteraciones neurobiológicas inducidas en el topillo macho debido a la administración crónica de MK-801.

Finalmente, el análisis de regresión reveló que la capacidad de la memoria social predijo de manera positiva la habilidad para formar un vínculo de pareja. Debido a que los machos del grupo control, que no mostraron déficits en la memoria social, en su mayoría mostraron una preferencia a la pareja (6 de 8 individuos). En contraste, en el grupo de machos tratados con MK-801, los individuos con “peor memoria” tienden a no mostrar un vínculo de pareja. Esta evidencia apoya a los supuestos que explican que la capacidad de la memoria social representa un requisito cognitivo para la formación del vínculo de pareja (Young y cols., 2005), así como para la adopción de la monogamia social (Blocker y Ophir 2015) en el topillo de la pradera macho. En el contexto ecológico, se propone que la memoria social permitiría al topillo de la pradera macho adecuarse a los requerimientos sociales en el comienzo de la vida reproductiva que es marcada por la formación del vínculo de pareja con una hembra (Blocker y Ophir 2015). Pues se argumenta que previo a la formación de un vínculo de pareja, la capacidad para distinguir conespecíficos del mismo sexo permitiría a los machos solteros reconocer posibles

competidores intra-sexuales (Zheng y cols. 2013). Mientras que después de la formación de un vínculo de pareja, la capacidad de la memoria social le permitiría al macho detectar entre diferentes hembras, posiblemente a fin de reconocer de manera efectiva a su pareja (Blocker y Ophir 2015). Este posible cambio en la saliencia de los estímulos observado en los machos debido a la etapa reproductiva (soltero *vs.* con un vínculo de pareja) y asociado con el sexo de los conespecíficos (conespecíficos del mismo sexo *vs.* conespecíficos del sexo opuesto) es complementado por los presentes resultados. En el presente trabajo se muestra la primera evidencia formal que caracteriza la naturaleza de la relación –positiva– entre la capacidad de la memoria social y la habilidad para formar un vínculo de pareja en el topillo de la pradera macho, lo cual pudiera tener una función adaptativa para la vida reproductiva, como se discute a detalle en la Sección 6.2.1.

Por otro lado, los presentes resultados apoyan la hipótesis general, la cual explica cómo los déficits en la memoria social pueden influir de manera negativa en la habilidad de los varones con esquizofrenia para formar un vínculo de pareja (ver Sección 1.3). Además, el topillo de la pradera macho puede representar una alternativa a los modelos animales “clásicos” de los síntomas de la esquizofrenia que son validados principalmente en la rata y el ratón de laboratorio. Pues el topillo macho tiene la peculiaridad de formar un vínculo de pareja duradero, lo cual es similar al humano, pero poco frecuente en otras especies de mamíferos como la rata o el ratón (Clutton-Brock 1989). De hecho, el topillo macho podría representar un modelo animal para estudiar la posible influencia de la capacidad cognitiva sobre las dinámicas sociales complejas que claramente son alteradas en la esquizofrenia (*i.e.*, la formación y/o mantenimiento de un vínculo de pareja de larga duración). Es decir, este modelo sería particularmente útil para determinar, en etapas pre-clínicas, si los fármacos con potencial pro-cognitivo pueden tener un efecto positivo en el desempeño funcional de las personas con esquizofrenia.

Recientemente existe la tendencia de desarrollar fármacos enfocados no solo en reducir los síntomas de la esquizofrenia sino en mejorar el desempeño funcional de los pacientes (*e.g.*, Javed y Charles 2018). Pues los tratamientos farmacológicos disponibles para tratar la esquizofrenia solo ofrecen resultados terapéuticos para los síntomas positivos, dejando

remanentes los síntomas negativos y los déficits cognitivos; lo cual se traduce en que la mayoría de los pacientes presenten un bajo desempeño funcional (Remington y cols. 2015). Por lo tanto, las estrategias terapéuticas que incrementan la cognición o estrategias pro-cognitivas han resultado prometedoras, pues favorecen la recuperación funcional y mejoran el desempeño social de los pacientes con esquizofrenia en actividades cotidianas (Pinkham y Penn 2006, Javed y Charles 2018).

## 6.2. Relación entre la memoria socio-espacial y el mantenimiento de un vínculo de pareja duradero en el topillo de la pradera macho: Implicaciones ecológicas y clínicas

En esta parte de la discusión se aborda el segundo objetivo de la tesis: Determinar cómo se relaciona la *memoria socio-espacial* con el *mantenimiento* de un vínculo de pareja duradero en el topillo de la pradera macho.

En el presente estudio se encontró que la capacidad cognitiva del topillo de la pradera macho para detectar/responder a la novedad socio-espacial (indicador cuantitativo de la memoria socio-espacial) se correlacionó de manera significativa y en sentido positivo con la preferencia a la pareja (ver Sección 5). Entonces, se sugiere que los individuos con una “mejor” memoria socio-espacial tienden a mantener un vínculo de pareja de larga duración. Es interesante que esta asociación sea exclusiva, pues se evaluaron otros componentes de la memoria episódica (*i.e.*, memoria social, memoria de objetos y memoria objeto-espacial), pero ninguno de ellos se correlacionó de manera positiva con el mantenimiento del vínculo de pareja en los machos. Estos resultados apoyan la hipótesis de Ophir y colaboradores (ver Sección 1.4), la cual señala cómo una alta capacidad de la memoria socio-espacial predice la adopción/mantenimiento de un vínculo monógamo en el topillo de la pradera macho (Ophir y cols., 2008, Phelps y cols., 2010, Okhovat y cols. 2015, Robinson 2015, Ophir 2017). Además, estos resultados apoyan la hipótesis general de esta tesis (ver Sección 1.3), la cual explica cómo la capacidad de la memoria episódica influye en el desempeño de los individuos en actividades sociales complejas de una manera adaptativa (*i.e.*, facilitando la expresión de conductas que aseguren la formación y mantenimiento de un vínculo de pareja duradero).

Por otro lado, un resultado no reportado en el manuscrito del Capítulo II (ver Sección 5) fueron los porcentajes de machos que prefirieron o no a su pareja hembra. De los 22 machos utilizados en el presente estudio, el 68% (n=15) de los machos prefirió permanecer en contacto cercano a la pareja, mientras que el resto de los individuos no (32%; n=7). Teniendo en cuenta que la preferencia a la pareja evaluada por el contacto cercano es un predictor de la preferencia sexual (Wolff y cols. 2002); es interesante cómo la proporción de machos que prefirieron la cercanía con la pareja (presente estudio) coincide con la preferencia sexual por la pareja reportada en el estudio de Okhovat y cols. (2015). En este último trabajo se muestra que, de los 34 machos utilizados, el 66% (n=18) tuvieron descendientes solo con su pareja hembra, mientras que el resto (34%; n=9) copuló con más de una hembra. Además, Okhovat y cols. (2015) mostraron que los machos que copulan solo con su pareja expresan una mayor densidad de receptores 1a a vasopresina en comparación con los machos que copulan con más de una hembra. Por lo tanto, estos autores sugirieron –pero no probaron– que los machos con una mayor densidad de receptores tendrían una “mejor” memoria socio-espacial en comparación con los machos que muestren menor densidad de estos receptores. En este sentido, en el presente estudio se observó que los machos que prefieren a la pareja tienden a mostrar una mayor capacidad cognitiva para detectar la novedad socio-espacial en comparación con los machos que no prefieren a la pareja ( $t = -1.700$ ,  $P = 0.052$ , Cohen’s  $d = -0.788$ ; datos no graficados ni reportados en el manuscrito). Tomando en conjunto la evidencia anterior, se puede sugerir que la variabilidad interindividual tanto en la capacidad de la memoria socio-espacial como en el mantenimiento del vínculo de pareja son rasgos cognitivos-conductuales que permanecen estables en los machos, a pesar de que pertenezcan a poblaciones distintas y se alojen en condiciones diferentes (condiciones semi-naturales vs. condiciones de laboratorio). Pero, lo que es más importante, en este contexto se evidencia que la memoria episódica, particularmente la memoria socio-espacial, puede tener una relación biológicamente relevante con la habilidad de los machos para mantener un vínculo de pareja de larga duración.

Además, en el Capítulo I (ver Sección 4) se evidenció que la capacidad de la memoria social predijo positivamente la formación del vínculo de pareja. Mientras que en el Capítulo II (ver

Sección 5) se mostró que la memoria socio-espacial se asoció con el mantenimiento del vínculo de pareja. Tomando en conjunto estos resultados, se puede sugerir que la memoria episódica influye en las diferentes etapas de un vínculo de pareja duradero en el topillo de la pradera macho. Es decir, esta relación es biológicamente relevante en la etapa adulta de los individuos. De hecho, en un contexto ecológico la memoria episódica podría facilitar la adaptación del topillo de la pradera macho durante su vida reproductiva. Por lo tanto, se propone que la memoria social sería crucial durante el comienzo de la vida reproductiva del macho (marcada por la formación del vínculo de pareja). Pues este componente de la memoria episódica le facilitaría la correcta identificación de la hembra de su pareja, a fin de asignarle conductas afiliativas que promuevan la formación del vínculo de pareja (*e.g.*, conducta lado a lado, agresividad selectiva a conespecíficos fuera de la pareja) durante los primeros eventos reproductivos (*i.e.*, cópula, gestación). Mientras que la memoria socio-espacial podría facilitar la expresión de conductas asociadas al mantenimiento de un vínculo de pareja duradero (*e.g.*, detección y exclusión de machos intrusos, cuidar de manera efectiva a la progenie) las cuales tienen lugar en eventos reproductivos tardíos, como el parto (compare con Young y cols. 2005, Phelps y cols. 2010, Ophir 2017).

Por otro lado, los resultados anteriores pueden ser discutidos en el contexto del continuo de la esquizofrenia debido a lo siguiente. En primer lugar, el uso de un animal modelo, como el topillo de la pradera macho, para probar una hipótesis en el contexto del continuo de la esquizofrenia es relevante para la iniciativa RDoC ([www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc](http://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc)), debido a que esta iniciativa estudia los trastornos neuropsiquiátricos desde un enfoque comparativo (Cuthbert 2014, Modenato y Draganski 2015). De hecho, para esta iniciativa es importante que la conducta evaluada en el animal modelo sea apropiada al repertorio conductual propio de la especie dentro de su contexto ecológico y relevante a la conducta humana (Simmons y Quinn 2014). Tal como se discutió anteriormente (ver Sección 6.2.1), la memoria episódica puede influir de forma adaptativa en la vida reproductiva del topillo de la pradera macho, al favorecer la formación y el mantenimiento del vínculo de pareja dentro de su contexto ecológico.

En segundo lugar, los resultados son relevantes a lo observado en el contexto de la esquizofrenia, pues la hipótesis general de la presente tesis propone que los varones con síntomas clínicos de la esquizofrenia y/o varones con esquizotipia negativa mostrarían déficits en la memoria episódica, por consecuencia tendrían más posibilidades de permanecer solteros, no casarse o separarse (ver Sección 1.3). Interesantemente, este fenómeno es similar en el topillo de la pradera macho, pues los individuos –que de manera natural– presentan una menor capacidad cognitiva tienden a no mantener un vínculo de pareja con una hembra. Sin embargo, en el contexto ecológico de esta especie es probable que tener una baja capacidad de la memoria episódica tenga una función adaptativa, pues Okhovat y colaboradores (2015) argumentan que *“machos [...] con una pobre memoria de las ubicaciones donde interactuaron agresivamente [con otro macho], representa una estrategia cognitiva que puede facilitar la intrusión territorial y los encuentros extra-pareja”*. Entonces, los topillos de la pradera macho que de manera natural presentan una “mala” memoria episódica (específicamente déficits en la memoria socio-espacial) tienden a no mantener un vínculo de pareja con una hembra. Sin embargo, la baja habilidad para mantener el vínculo de pareja en estos individuos no es una disfunción patológica, como en el caso de algunos varones en el contexto del continuo de la esquizotipia. Simplemente, en el topillo de la pradera se recapitula la posible relación existente en humanos: los déficits en la memoria socio-espacial predicen negativamente la habilidad para mantener un vínculo de pareja duradero. Por el contrario, se esperaría que los varones sanos mostraran una alta capacidad en la memoria episódica y por consecuencia mostrarían un mejor desempeño en situaciones sociales cotidianas (compare con DeRosse y Karlsgodt 2015), lo cual incluye mantener un vínculo de pareja duradero. Así mismo, los topillos de la pradera macho –que de manera natural– mostraron una mayor capacidad cognitiva tendían a mantener un vínculo de pareja duradero.

Por otro lado, la iniciativa RDoC incorpora a la cognición dentro de su marco de trabajo para estudiar el continuo de la esquizofrenia y demás trastornos del espectro psicótico (ver Glosario). En un trabajo publicado por Morris y Cuthbert (2012) se discuten las características cognitivas de personas diagnosticadas con esquizofrenia y sus familiares no afectados en una larga cohorte de familias finlandesas (artículo original Wessman y cols. 2009). Entonces,

agruparon a las personas en tres grupos: i) “grupo no afectado”: familiares no afectados; ii) personas con síntomas de la esquizofrenia combinados con síntomas depresivos; y iii) personas con síntomas de la esquizofrenia, sin síntomas depresivos. Al comparar entre estos tres grupos se encontraron diferencias en la capacidad cognitiva, la cual fue evaluada por una batería de pruebas neuropsicológicas que infirieron la memoria de trabajo, memoria visual, memoria episódica y otros procesos cognitivos. El grupo no afectado mostró una mayor capacidad cognitiva en comparación con los otros grupos, mientras que las personas con síntomas de la esquizofrenia, sin síntomas depresivos mostraron déficits cognitivos más prominentes en comparación con las personas con síntomas de la esquizofrenia combinados con síntomas depresivos.

Por lo tanto, la capacidad cognitiva es un aspecto clave en las alteraciones observadas en el continuo de la esquizofrenia y demás trastornos del espectro psicótico. De manera interesante, el topillo de la pradera macho es un animal modelo en el cual se puede estudiar el efecto de la variación interindividual en la capacidad cognitiva sobre el funcionamiento social en el contexto del continuo de la esquizofrenia. De hecho, sería ventajoso estudiar en el futuro algunas preguntas que hace la iniciativa RDoC como: ¿cuál es la distribución normal de ciertos rasgos (*e.g.*, cognitivos) o características? o ¿qué explica el desarrollo de la desregulación o disfunción en estos sistemas a lo largo de la dimensión entre la normalidad y la anormalidad? (Cuthbert 2014).

### 6.3. Efecto de la reproducción sobre la memoria socio-espacial y el mantenimiento de un vínculo de pareja duradero en el topillo de la pradera macho: Implicaciones ecológicas y clínicas

En esta parte de la discusión se aborda el tercer objetivo de la tesis: Determinar cómo influye la condición reproductiva sobre la memoria socio-espacial y el mantenimiento de un vínculo de pareja duradero en el topillo de la pradera macho.

En el presente trabajo (ver Sección 5) se observó que la condición reproductiva del macho incrementó su capacidad para detectar/responder a un estímulo (*i.e.*, objeto inanimado, conoespecífico juvenil macho) que ocupa una ubicación espacial novedosa (memoria objeto-

espacial y memoria socio-espacial, respectivamente). Además, la condición reproductiva se asoció con la preferencia relativa a la pareja, donde los machos reproductivos mostraron una mayor preferencia por la pareja en comparación con los machos que no tuvieron descendientes. Finalmente, se observó que ciertos factores asociados a la reproducción y/o la presencia de críos pueden influir de manera positiva, pero independiente, sobre la memoria socio-espacial y el mantenimiento de la preferencia a la pareja.

De manera similar, se ha evidenciado que la reproducción puede incrementar la capacidad cognitiva de los roedores que cuidan a la prole de manera maternal (*e.g.*, rata y ratón de laboratorio) y biparental (*e.g.*, ratón de California). Por ejemplo, en la rata hembra (*Rattus norvegicus domestica*) se ha observado que después del parto tiene lugar un incremento en un componente de la memoria episódica que permite asociar la identidad de un objeto con su ubicación en el espacio, la memoria objeto-espacial (Macbeth y Luine 2010). Mientras que, en el ratón de California (*Peromyscus californicus*), la memoria espacial (evaluada por la capacidad para recordar una ubicación espacial que representa una fuente de alimento) fue superior en los padres con críos en comparación con machos sin críos propios pero expuestos a críos de otros machos y machos vírgenes (Franssen y cols. 2011).

Entonces, ¿cuáles podrían ser los mecanismos próximos que subyacen el incremento cognitivo post-parto observado en roedores? La mayoría de los estudios sugieren que la gestación y el parto, por medio de ciertos factores intrínsecos (cambios endócrinos, *e.g.*, prolactina, testosterona, glucocorticoides, vasopresina y oxitocina) y extrínsecos (*i.e.*, estímulos sensoriales provenientes de los críos), pueden inducir cambios morfológicos, conectivos y neuroquímicos en regiones cerebrales asociadas a la memoria espacial (*e.g.*, hipocampo) (Macbeth y Luine 2010, Saltzman y Ziegler 2014). Además, en el trabajo de Mak y Weiss (2010) se encontró que la interacción del ratón de laboratorio macho (*Mus musculus*, cepa: C57BL/6; especie conocida por ser promiscua) con sus críos incrementó su memoria social, lo cual fue asociado con un incremento de la neurogénesis en el hipocampo. Mientras que Franssen y cols. (2011) mostraron que la activación del hipocampo después de una prueba de memoria espacial fue mayor en ratones de California (especie conocida por adoptar la monogamia social) que eran padres al momento de la prueba en comparación con machos vírgenes.



Sin embargo, en el topillo de la pradera macho se encontró que la reproducción reduce la supervivencia celular, pero no la proliferación celular, en el hipocampo; además, se observó que la memoria social fue menor en machos con críos en comparación con machos sin críos (Lieberwirth y cols. 2013). En este último estudio no se reportó la identidad de los conespecíficos estímulo, pero se ha documentado que los machos solteros son capaces de recordar la identidad de otros machos, pero no de diferentes hembras (Zheng y cols. 2013), mientras que los machos que recientemente formaron un vínculo de pareja sí son capaces de identificar la identidad de diferentes hembras (Blocker y Ophir 2015). Entonces, es posible que los eventos reproductivos (*i.e.*, cópula, gestación y parto) a través de ciertos factores extrínsecos (asociados a los críos) e intrínsecos (asociados a los niveles hormonales) puedan modificar la capacidad cognitiva del topillo de la pradera macho, de manera similar a otras especies de roedores. Sin embargo, se requieren estudios formales para identificar los mecanismos puntuales que subyacen el incremento cognitivo post-parto en el topillo de la pradera macho.

Por otro lado, ¿cuáles podrían ser las causas últimas del incremento cognitivo post-parto observado en roedores? En el presente estudio se muestra cómo la condición reproductiva incrementó la capacidad del macho para detectar/responder a un estímulo (*i.e.*, objeto inanimado, conespecífico juvenil macho) que ocupa una ubicación espacial novedosa (memoria objeto-espacial y memoria socio-espacial, respectivamente), lo cual puede tener un efecto adaptativo en el contexto ecológico. Se sugiere que los machos con una mayor capacidad de memoria socio-espacial podrían detectar más eficientemente a otros machos dentro de su territorio a fin de evitar que estos copulen con su pareja (compare con Phelps y cols. 2010, Ophir 2017). Sin embargo, se ha reportado que la reproducción induce en los machos una serie de cambios endócrinos que pudieran afectar diferentes aspectos funcionales (*i.e.*, plasticidad neuronal, masa corporal, cambios emocionales, respuesta al estrés, cognición) a fin de satisfacer las necesidades específicas de la paternidad (*e.g.*, forrajeo eficiente) (Saltzman y Ziegler 2014).

Así, la presente tesis propone que el incremento cognitivo post-parto en el topillo de la pradera macho podría tener funciones adaptativas que incrementen indirectamente su éxito

reproductivo. Es decir, con una mejor memoria socio-espacial los machos podrían brindar un mejor cuidado a su progenie, pues serían más efectivos a la hora de acarrear críos de la periferia hacia el nido parental. Además, si los machos que se reproducen de manera efectiva tienen una mejor memoria objeto-espacial serían capaces de recolectar de manera eficiente el material para construir el nido parental desde la periferia hasta el nido. Sin embargo, estas suposiciones requieren ser validada por experimentos formales.

De manera interesante, en un contexto no patológico la reproducción puede modificar tanto la conducta afiliativa como la capacidad cognitiva humana, pues se ha evidenciado en varones sanos que la reproducción puede influir en sentido positivo tanto la memoria de trabajo (Pieters y cols. 2021) como el mantenimiento de un vínculo de pareja duradero (Barbaro y cols. 2016). Dada esta posible relación en varones sanos y debido a la evidencia que señala que en el contexto del continuo de la esquizofrenia los varones presentan déficits en la memoria episódica, una baja habilidad para formar/mantener un vínculo de pareja (ver Sección 1.3) y una baja tasa de fertilidad (Bundy y cols. 2011) (ver Sección 1.7). Entonces, en el contexto del continuo de la esquizofrenia, los varones con una alta capacidad de memoria episódica serían más hábiles para formar un vínculo de pareja duradero, con ello sería más probable que se reprodujeran dentro de este vínculo. A su vez, la reproducción incrementaría la capacidad de la memoria episódica y reforzaría el “valor social” del vínculo de pareja. Esto podría promover en los individuos un estado de resiliencia a las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia. Por el contrario, los varones con una baja capacidad de la memoria episódica serían menos hábiles para formar un vínculo de pareja duradero, con ello se limitarían sus probabilidades de reproducirse dentro de una pareja estable. Lo cual, podría agudizar o dejar remanentes los déficits cognitivos (*e.g.*, memoria episódica, memoria de trabajo). Esto promovería un estado de vulnerabilidad en los individuos, lo que podría favorecer la aparición de los síntomas clínicos de la esquizofrenia.

Por lo tanto, ¿la reproducción podría representar un factor que confiere resiliencia o vulnerabilidad para desarrollar las manifestaciones clínicas asociadas a la esquizofrenia? Los presentes resultados muestran que los topillos de la pradera macho que no son reproductivos

tienden a mimetizar un fenotipo vulnerable, pues presentan déficits en la memoria episódica y una baja habilidad para mantener un vínculo de pareja, al igual que los varones diagnosticados con esquizofrenia y varones con esquizotipia negativa. De manera contraria, los topillos macho reproductivos tienden a mimetizar un fenotipo resiliente, pues no presentan déficits en la memoria episódica y muestran una alta habilidad para mantener un vínculo de pareja, al igual que los varones sanos. Sin embargo, se requieren experimentos formales para probar esta hipótesis en el contexto del continuo de la esquizofrenia en los varones.

## 7. Conclusiones generales

Considerando el contexto ecológico del topillo de la pradera macho, los resultados de la presente tesis sugieren que la capacidad de la memoria episódica puede influir en la habilidad de los individuos para formar y mantener un vínculo de pareja duradero, debido a que: i) la capacidad de la memoria social predijo de manera positiva la formación de la preferencia a la pareja del macho; y ii) la capacidad cognitiva para detectar la novedad socio-espacial (memoria socio-espacial) se correlacionó de manera positiva y selectiva con el mantenimiento de la preferencia a la pareja del macho. Esta evidencia apoya la hipótesis de Ophir (2017) donde se propone que la memoria episódica puede determinar en el macho la adopción de la monogamia o la promiscuidad como táctica reproductiva, en una manera que favorece su adecuación y éxito reproductivo.

Además, se sugiere que ciertos factores asociados a la reproducción o la presencia de críos pueden incrementar la capacidad cognitiva del macho para asociar un estímulo (conespecífico/objeto) con su ubicación espacial (memoria socio-espacial y memoria objeto-espacial, respectivamente). Lo cual podría facilitar en los topillos macho la expresión de ciertas conductas relacionadas con un óptimo cuidado paterno de la progenie (*e.g.*, acarreo de los críos al nido parental o acarreo de material para la construcción del nido), maximizando así su éxito reproductivo. De manera similar, la reproducción o la presencia de críos favoreció en los machos un incremento en su preferencia por su pareja hembra. Lo anterior sugiere que el éxito reproductivo puede determinar en el macho la adopción de la monogamia o la promiscuidad como táctica reproductiva.

En conjunto, estos resultados sugieren que la formación o mantenimiento del vínculo de pareja en el topillo macho pueden ser gobernados tanto por factores intrínsecos (*e.g.*, cognitivos) como por factores extrínsecos (*e.g.*, reproducción).

Por otro lado, los resultados de la presente tesis puestos en el contexto del estudio del continuo de la esquizofrenia sugieren que el topillo de la pradera macho representa un posible modelo animal para entender las relaciones entre la capacidad cognitiva y el desempeño social de los varones diagnosticados con esquizofrenia (Capítulo I). Finalmente, los resultados de la

presente tesis puestos en el contexto del estudio de la esquizotipia negativa sugieren que el topillo de la pradera macho representa un posible animal modelo para entender las relaciones entre los déficits en la memoria episódica, la baja habilidad para formar/mantener un vínculo de pareja y la baja tasa de reproducción observados de manera concomitante en varones con esquizotipia negativa (Capítulo II).

En resumen, al identificar la posible participación de la memoria episódica durante las interacciones sociales que son ecológicamente relevantes para el topillo de la pradera macho, como la formación o mantenimiento del vínculo de pareja, se podría entender de manera traslacional cómo la capacidad cognitiva de los varones con esquizofrenia o esquizotipia negativa puede influir en su desempeño social en situaciones cotidianas.

## **8. Perspectivas**

En el presente estudio se hipotetizó que la baja capacidad de la memoria episódica de los varones puede determinar su baja habilidad para formar o mantener un vínculo de pareja duradero en el contexto del continuo de la esquizofrenia. A pesar de que los resultados del presente estudio apoyan esta hipótesis desde un enfoque comparativo, se requieren experimentos formales a fin de probar esta hipótesis en humanos.

## 9. Referencias

Achim, A.M., Lepage, M., 2005. Episodic memory-related activation in schizophrenia: meta-analysis. *British Journal of Psychiatry* 187, 500–509.

<https://doi.org/10.1192/bjp.187.6.500>

Agerbo, E., Byrne, M., Eaton, W.W., Mortensen, P.B., 2004. Marital and Labor Market Status in the Long Run in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 61, 28.

<https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.1.28>

American Psychiatric Association, 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition (DSM-V)*. American Psychiatric Association.

<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>

American Psychiatric Association. 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (DSM-IV)*. American Psychiatric Association.

Aragona, B.J., Wang, Z., 2009. Dopamine regulation of social choice in a monogamous rodent species. *Front Behav Neurosci*.

<https://doi.org/10.3389/neuro.08.015.2009>

Barbaro, N., Shackelford, T.K., Weekes-Shackelford, V.A., 2016. Mothers and Fathers Perform More Mate Retention Behaviors than Individuals without Children. *Human Nature* 27, 316–333. <https://doi.org/10.1007/s12110-016-9261-z>

Barch, D.M., Ceaser, A., 2012. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends Cogn Sci* 16, 27–34.

<https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.015>

Bellack, A. S., Morrison, R. L., Wixted, J. T., Mueser, K. T., 1990. An analysis of social competence in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 156, 809-818.

<https://doi.org/10.1192/bjp.156.6.809>

Berna, F., Potheegadoo, J., Aouadi, I., Ricarte, J.J., Allé, M.C., Coutelle, R., Boyer, L., Cuervo-Lombard, C.V., Danion, J.-M., 2015. A Meta-Analysis of Autobiographical Memory Studies in Schizophrenia Spectrum Disorder. *Schizophr Bull* sbv099. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv099>

Birindelli, N., Montemagni, C., Crivelli, B., Bava, I., Mancini, I., y Rocca, P. 2014. Cognitive functioning and insight in schizophrenia and in schizoaffective disorder. *Riv psichiatr*, 49, 77-83. <http://dx.doi.org/10.1708/1461.16143>

Blocker, T.D., Ophir, A.G., 2015. Social recognition in paired, but not single, male prairie voles. *Anim Behav* 108, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2015.07.003>

Blocker, T.D., Ophir, A.G., 2016. A preference to bond? Male prairie voles form pair bonds even in the presence of multiple receptive females. *Anim Behav* 122, 89-97. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2016.10.007>

Bode, A., y Kushnick, G. 2021. Proximate and ultimate perspectives on romantic love. *Front Psychol*, 12, 573123. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.573123>

Bundy, H., Stahl, D., MacCabe, J.H., 2011. A systematic review and meta-analysis of the fertility of patients with schizophrenia and their unaffected relatives. *Acta Psychiatr Scand* 123, 98–106. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01623.x>

Cheng, W. J., Chen, C. H., Chen, C. K., Huang, M. C., Pietrzak, R. H., Krystal, J. H., Xu, K., 2018. Similar psychotic and cognitive profile between ketamine dependence with persistent psychosis and schizophrenia. *Schizophr Res* 199, 313-318. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.049>

Clutton-Brock TH. 1989. Review lecture: mammalian mating systems. *Proc R Soc Lond B* 236: 339-372. <https://doi.org/10.1098/rspb.1989.0027>

Corlett, P. R., Honey, G. D., Krystal, J. H., y Fletcher, P. C., 2011. Glutamatergic model psychoses: prediction error, learning, and inference. *Neuropsychopharmacol* 36, 294-315. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.163>

Curtis, J.T., 2010. Does fertility trump monogamy? *Anim Behav* 80, 319–328. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2010.05.014>

Cuthbert, B. N., 2014. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World psychiatry* 13, 28-35. <https://doi.org/10.1002/wps.20087>

Danion, J.-M., Huron, C., Vidailhet, P., Berna, F., 2007. Functional Mechanisms of Episodic Memory Impairment in Schizophrenia. *Can J Psychiatry* 52, 693–701. <https://doi.org/10.1177/070674370705201103>



Del Giudice, M., 2010. Reduced Fertility in Patients' Families Is Consistent with the Sexual Selection Model of Schizophrenia and Schizotypy. *PLoS One* 5, e16040. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016040>

DeRosse, P., Karlsgodt, K.H., 2015. Examining the Psychosis Continuum. *Curr Behav Neurosci Rep* 2, 80–89. <https://doi.org/10.1007/s40473-015-0040-7>

Dziwota, E., Stepulak, M., Włoszczak-Szubzda, A., Olajossy, M., 2018. Social functioning and the quality of life of patients diagnosed with schizophrenia. *AAEM* 25, 50–55. <https://doi.org/10.5604/12321966.1233566>

Ettinger, U., Mohr, C., Gooding, D.C., Cohen, A.S., Rapp, A., Haenschel, C., Park, S., 2015. Cognition and Brain Function in Schizotypy: A Selective Review. *Schizophr Bull* 41, S417–S426. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu190>

FeldmanHall, O., Montez, D. F., Phelps, E. A., Davachi, L., Murty, V. P., 2021. Hippocampus guides adaptive learning during dynamic social interactions. *J Neurosci* 41(6), 1340-1348. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0873-20.2020>

Franssen, C.L., Bardi, M., Shea, E.A., Hampton, J.E., Adam Franssen, R., Kinsley, C.H., Lambert, K.G., 2011. Fatherhood Alters Behavioural and Neural Responsiveness in a Spatial Task. *J Neuroendocrinol* 23, 1177–1187. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02225.x>

Genius, J., McCarley, R. W., Möller, H.-J., Grunze, H. 2006. A Pharmacological Model for Psychosis Based on N-methyl-D-aspartate Receptor Hypofunction: Molecular, Cellular, Functional and Behavioral Abnormalities. *Biol Psychiatry* 59, 721–729. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.08.029>

Getz, L. L., McGuire, B., Pizzuto, T., Hofmann, J. E., Frase, B. 1993. Social organization of the prairie vole (*Microtus ochrogaster*). *J Mammal* 74, 44-58. <https://doi.org/10.2307/1381904>

Getz, L.L., Hofmann, J.E., 1986. Behavioral Ecology and Sociobiology Social organization in free-living prairie voles, *Microtus ochrogaster*, *Behav Ecol Sociobiol*.

Hammock, E.A.D., Young, L.J., 2005. Microsatellite Instability Generates Diversity in Brain and Sociobehavioral Traits. *Science* (1979) 308, 1630–1634. <https://doi.org/10.1126/science.1111427>

Hammock, E. A., Lim, M. M., Nair, H. P., Young, L. J., 2005. Association of vasopressin 1a receptor levels with a regulatory microsatellite and behavior. *Genes, Brain and Behavior* 4, 289-301. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2005.00119.x>

Harris, A., Brennan, J., Anderson, J., Taylor, A., Sanbrook, M., Fitzgerald, D., Lucas, S., Redoblado-Hodge, A., Gomes, L., Gordon, E., 2005. Clinical Profiles, Scope and General Findings of the Western Sydney First Episode Psychosis Project. *Aust N Z J Psychiatry* 39, 36–43. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2005.01517.x>

Harvey, P.D., Sabbag, S., Prestia, D., Durand, D., Twamley, E.W., Patterson, T.L., 2012. Functional milestones and clinician ratings of everyday functioning in people with schizophrenia: Overlap between milestones and specificity of ratings. *J Psychiatr Res* 46, 1546–1552. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.08.018>

Haut, K.M., Karlsgodt, K.H., Bilder, R.M., Congdon, E., Freimer, N.B., London, E.D., Sabb, F.W., Ventura, J., Cannon, T.D., 2015. Memory systems in schizophrenia: Modularity is preserved but deficits are generalized. *Schizophr Res* 168, 223–230. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.08.014>

Hoffman KL. 2015. Modeling neuropsychiatric disorders in laboratory animals. Woodhead Publishing.

Honey, G. D., Honey, R. A. E., O'loughlin, C., Sharar, S. R., Kumaran, D., Suckling, J., ... Fletcher, P. C., 2005. Ketamine disrupts frontal and hippocampal contribution to encoding and retrieval of episodic memory: an fMRI study. *Cereb Cortex* 15, 749-759. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh176>

Howes, O. D., Dawkins, E., Lobo, M. C., Kaar, S. J., Beck, K., 2024. New drug treatments for schizophrenia: a review of approaches to target circuit dysfunction. *Biol Psychiatry* 96, 638-650. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2024.05.014>.

Hutchinson, G., Bhugra, D., Mallett, R., Burnett, R., Corridan, B., Leff, J., 1999. Fertility and marital rates in first-onset schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 34, 617–621. <https://doi.org/10.1007/s001270050183>

Jablensky, A., Morar, B., Wiltshire, S., Carter, K., Dragovic, M., Badcock, J.C., Chandler, D., Peters, K., Kalaydjieva, L., 2011. Polymorphisms associated with normal memory

variation also affect memory impairment in schizophrenia. *Genes Brain Behav* 10, 410–417. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2011.00679.x>

Javed, A., Charles, A., 2018. The Importance of Social Cognition in Improving Functional Outcomes in Schizophrenia. *Front Psychiatry* 9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00157>

Keefe, R. S., Perkins, D. O., Gu, H., Zipursky, R. B., Christensen, B. K., y Lieberman, J. A., 2006. A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. *Schizophr Res* 88, 26-35. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.06.041>

Kwapil, T.R., Gross, G.M., Silvia, P.J., Barrantes-Vidal, N., 2013. Prediction of psychopathology and functional impairment by positive and negative schizotypy in the Chapmans' ten-year longitudinal study. *J Abnorm Psychol* 122, 807–815. <https://doi.org/10.1037/a0033759>

Larson, C.A., Nyman, G.E., 1973. Differential fertility in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 49, 272–280. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1973.tb04421.x>

Lee, J., Nuechterlein, K.H., Knowlton, B.J., Bearden, C.E., Cannon, T.D., Fiske, A.P., Ghermezi, L., Hayata, J.N., Helleman, G.S., Horan, W.P., Kee, K., Kern, R.S., Subotnik, K.L., Sugar, C.A., Ventura, J., Yee, C.M., Green, M.F., 2018. Episodic Memory for Dynamic Social Interaction Across Phase of Illness in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 44, 620–630. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx081>

Lepage, M., Bodnar, M., Bowie, C.R., 2014. Neurocognition: Clinical and Functional Outcomes in Schizophrenia. *Canadian J Psychiatry* 59, 5–12. <https://doi.org/10.1177/070674371405900103>

Li, J.-T., Su, Y.-A., Guo, C.-M., Feng, Y., Yang, Y., Huang, R.-H., Si, T.-M., 2011. Persisting cognitive deficits induced by low-dose, subchronic treatment with MK-801 in adolescent rats. *Eur J Pharmacol* 652, 65–72. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.10.074>

Lieberwirth, C., Wang, Y., Jia, X., Liu, Y., y Wang, Z. 2013. Fatherhood reduces the survival of adult-generated cells and affects various types of behavior in the prairie vole (*Microtus ochrogaster*). *EJN* 38, 3345-3355. <https://doi.org/10.1111/ejn.12323>

Lieberwirth, C., Wang, Z., 2014. Social bonding: regulation by neuropeptides. *Front Neurosci* 8. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00171>

Macbeth, A. H., y Luine, V. N. 2010. Changes in anxiety and cognition due to reproductive experience: a review of data from rodent and human mothers. *Neurosci Biobehav Rev* 34, 452-467. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.08.011

Madrid JE, Parker KJ, Ophir AG. 2020. Variation, plasticity, and alternative mating tactics: Revisiting what we know about the socially monogamous prairie vole. *Adv Stud Behav* 52, 203-242. <https://doi.org/10.1016/bs.asb.2020.02.001>

Mak, G., y Weiss, S., 2010. Paternal recognition of adult offspring mediated by newly generated CNS neurons. *Nat Neurosci* 13, 753–758. <https://doi.org/10.1038/nn.2550>

Mano, Y., Sugiura, M., Tsukiura, T., Chiao, J.Y., Yomogida, Y., Jeong, H., Sekiguchi, A., Kawashima, R., 2011. The representation of social interaction in episodic memory: A functional MRI study. *Neuroimage* 57, 1234–1242. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.016>

Modenato, C., y Draganski, B., 2015. The concept of schizotypy—a computational anatomy perspective. *Schizophr Res: Cognition* 2, 89-92. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2015.05.001>

Morgan, C.J.A., Curran, H.V., 2006. Acute and chronic effects of ketamine upon human memory: a review. *Psychopharmacol* 188, 408–424. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0572-3>

Morris, S. E., y Cuthbert, B. N., 2012. Research Domain Criteria: cognitive systems, neural circuits, and dimensions of behavior. *DCNS* 14, 29-37. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2012.14.1/smorris>

Mueser, K.T., y McGurk S. R., 2004. Schizophrenia. *Lancet* 363, 2063-2072. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16458-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16458-1)

Murty, V. P., FeldmanHall, O., Hunter, L. E., Phelps, E. A., y Davachi, L., 2016. Episodic memories predict adaptive value-based decision-making. *J Exp Psychol Gen* 145(5), 548. <https://doi.org/10.1037/xge0000158>

Neill JC, Harte MK, Haddad PM, Lydall ES y Dwyer DM. 2014. Acute and chronic effects of NMDA receptor antagonists in rodents, relevance to negative symptoms of schizophrenia: a

translational link to humans. *Eur Neuropsychopharm* 24: 822-835.  
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.09.011>

Nuevo, R., Chatterji, S., Verdes, E., Naidoo, N., Arango, C., Ayuso-Mateos, J. L., 2012. The continuum of psychotic symptoms in the general population: a cross-national study. *Schizophr bull* 38, 475-485. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq099>

Okhovat, M., Berrio, A., Wallace, G., Ophir, A.G., Phelps, S.M., 2015. Sexual fidelity trade-offs promote regulatory variation in the prairie vole brain. *Science* 350, 1371–1374. <https://doi.org/10.1126/science.aac5791>

Ophir, A.G., 2017. Navigating Monogamy: Nonapeptide Sensitivity in a Memory Neural Circuit May Shape Social Behavior and Mating Decisions. *Front Neurosci* 11. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00397>

Ophir, A.G., Wolff, J.O., Phelps, S.M., 2008. Variation in neural V1aR predicts sexual fidelity and space use among male prairie voles in semi-natural settings. *PNAS* 105, 1249–1254. <https://doi.org/10.1073/pnas.0709116105>

Parker, J.T., Rodriguez, N., Lawal, B., Delevan, C.J., Bamshad, M., 2011. Mating increases male's interest in other females: A cognitive study in socially monogamous prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Behav Process* 88, 127–134. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2011.08.010>

Phelps, S.M., Campbell, P., Zheng, D.-J., Ophir, A.G., 2010. Beating the boojum: Comparative approaches to the neurobiology of social behavior. *Neuropharmacol* 58, 17–28. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.06.043>

Pieters, S., Brett, B.E., Beijers, R., Kessels, R.P.C., de Weerth, C., 2021. Working memory from pregnancy to postpartum: Do women really change? *Psychoneuroendo-crinology* 126, 105169. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105169>

Pinkham, A.E., y Penn, D.L., 2006. Neurocognitive and social cognitive predictors of interpersonal skill in schizophrenia. *Psychiatry Res* 143, 167–178. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.09.005>

Porcelli, S., Kasper, S., Zohar, J., Souery, D., Montgomery, S., Ferentinos, P., Rujescu, D., Mendlewicz, J., Merlo Pich, E., Pollentier, S., Penninx, B.W.J.H., Serretti, A., 2020. Social

dysfunction in mood disorders and schizophrenia: Clinical modulators in four independent samples. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 99, 109835.

<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109835>

Raine, A., 1991. The SPQ: A Scale for the Assessment of Schizotypal Personality Based on DSM-III-R Criteria. *Schizophr Bull* 17, 555–564.

<https://doi.org/10.1093/schbul/17.4.555>

Ramirez, N., Arranz, B., Salavert, J., Alvarez, E., Corripio, I., Dueñas, R.M., Perez, V., San, L., 2010. Predictors of schizophrenia in patients with a first episode of psychosis. *Psychiatry Res* 175, 11–14. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.03.013>

Remington, G., Agid, O., Foussias, G., Fervaha, G., Takeuchi, H., Lee, J., Hahn, M., 2015. What does schizophrenia teach us about antipsychotics? *Can J Psychiatry* 60(3 Suppl 2): S14-S18. PMID: 25886675; PMCID: PMC4418619.

Resendez, S.L., Aragona, B.J., 2013. Aversive motivation and the maintenance of monogamous pair bonding. *Rev Neurosci* 24. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2012-0068>

Robinson GE. 2015. Dissecting diversity in the social brain. *Science* 350: 1310-1312. <https://doi.org/10.1126/science.aad8071>

Rujescu, D., Bender, A., Keck, M., Hartmann, A. M., Ohl, F., Raeder, H., Giegling, I., Genius, J., McCarley, R. W., Möller, H.-J., y Grunze, H. 2006. A Pharmacological Model for Psychosis Based on N-methyl-D-aspartate Receptor Hypofunction: Molecular, Cellular, Functional and Behavioral Abnormalities. *Biol Psychiatry* 59, 721–729. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.08.029>

Sahakyan, L., Kwapil, T.R., Lo, Y., Jiang, L., 2019. Examination of relational memory in multidimensional schizotypy. *Schizophr Res* 211, 36–43. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.07.031>

Salokangas, R.K.R., Honkonen, T., Saarinen, S., 2003. Women have later onset than men in schizophrenia—but only in its paranoid form. Results of the DSP project. *Eur Psychiatry* 18, 274–281. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2003.03.001>

Saltzman, W., y Ziegler, T. E. 2014. Functional significance of hormonal changes in mammalian fathers. *J Neuroendocrinol* 26, 685-696. <https://doi.org/10.1111/jne.12176>

Schwartz, J.E., Fennig, S., Tanenberg-Karant, M., Carlson, G., Craig, T., Galambos, N., Lavelle, J., Bromet, E.J., 2000. Congruence of Diagnoses 2 Years After a First-Admission Diagnosis of Psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 57, 593–600. <https://doi.org/10-1001/pubs.Arch Gen Psychiatry-ISSN-0003-990x-57-6-yoa8433>

Sugar, J., Moser, M., 2019. Episodic memory: Neuronal codes for what, where, and when. *Hippocampus* 29, 1190–1205. <https://doi.org/10.1002/hipo.23132>

Swerdlow NR., 2011. Are we studying and treating schizophrenia correctly? *Schizophr Res* 130, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.05.004>

Thara, R., Srinivasan, T.N., 1997. Outcome of marriage in schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 32, 416–420. <https://doi.org/10.1007/BF00788182>

Torniainen, M., Suvisaari, J., Partonen, T., Castaneda, A.E., Kuha, A., Perälä, J., Saarni, S., Lönnqvist, J., Tuulio-Henriksson, A., 2011. Sex differences in cognition among persons with schizophrenia and healthy first-degree relatives. *Psychiatry Res* 188, 7–12. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.11.009>

Unal, G., Ates, A., Aricioglu, F., 2018. Agmatine-attenuated cognitive and social deficits in subchronic MK-801 model of schizophrenia in rats. *Psychiatry Clin Psychopharmacol* 28, 245–253. <https://doi.org/10.1080/24750573.2018.1426696>

Uno, Y., Coyle, J.T., 2019. Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 73, 204–215. <https://doi.org/10.1111/pcn.12823>

van der Staay, F.J., 2006. Animal models of behavioral dysfunctions: Basic concepts and classifications, and an evaluation strategy. *Brain Res Rev* 52, 131–159. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.01.006>

van Os, J., Linscott, R. J., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., Krabbendam, L. J. P. M., 2009. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness–persistence–impairment model of psychotic disorder. *Psychol med* 39, 179-195. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003814>

Wessman, J., Paunio, T., Tuulio-Henriksson, A., Koivisto, M., Partonen, T., Suvisaari, J., ... Peltonen, L., 2009. Mixture model clustering of phenotype features reveals evidence for association of DTNBP1 to a specific subtype of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 66, 990-996. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.05.034>

Wilson CA y Koenig JI. 2014. Social interaction and social withdrawal in rodents as readouts for investigating the negative symptoms of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharm* 24: 759-773. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.11.008

Wolff JO y Dunlap AS. 2002. Multi-male mating, probability of conception, and litter size in the prairie vole (*Microtus ochrogaster*). *Behav Process* 58: 105-110. [https://doi.org/10.1016/S0376-6357\(02\)00022-0](https://doi.org/10.1016/S0376-6357(02)00022-0)

Wuthrich, V. M., y Bates, T. C., 2006. Confirmatory factor analysis of the three-factor structure of the schizotypal personality questionnaire and Chapman schizotypy scales. *J Pers Assess* 87, 292-304. [https://doi.org/10.1207/s15327752jpa8703\\_10](https://doi.org/10.1207/s15327752jpa8703_10)

Young, K.A., Gobrogge, K.L., Liu, Y., Wang, Z., 2011. The neurobiology of pair bonding: Insights from a socially monogamous rodent. *Front Neuroendocrinol* 32, 53–69. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2010.07.006>

Young, L.J., Murphy Young, A.Z., Hammock, E.A.D., 2005. Anatomy and neurochemistry of the pair bond. *J Comp Neurol* 493, 51–57. <https://doi.org/10.1002/cne.20771>

Zheng DJ, Foley L, Rehman A y Ophir AG. 2013. Social recognition is context dependent in single male prairie voles. *Anim Behav* 86: 1085-1095. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2013.09.015>

Zuo, D.-Y., Cao, Y., Zhang, L., Wang, H.-F., y Wu, Y.-L. 2009. Effects of acute and chronic administration of MK-801 on c-Fos protein expression in mice brain regions implicated in schizophrenia with or without clozapine. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 33, 290–295. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.12.002>