

BF

20.5

U6

2003

A427

C:2

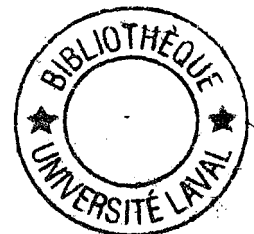
KEVIN ALLEN

CONTRIBUTIONS DE L'HIPPOCAMPE ET DU SUBICULUM DANS DES VERSIONS
PROXIMALE ET DISTALE DE LA TÂCHE DE LABYRINTHE RADIAL CHEZ LE RAT

Mémoire présenté à la
Faculté des études supérieures de
l'Université Laval
pour l'obtention
du grade de maître en psychologie (M.Ps.)

ÉCOLE DE PSYCHOLOGIE
FACULTÉ DES SCIENCES SOCIALES
UNIVERSITÉ LAVAL
NOVEMBRE 2003

© Kevin Allen, 2003



Résumé

Les études réalisées chez des patients amnésiques et chez les modèles animaux cérébro-lésionnels suggèrent que la formation hippocampique joue un rôle important dans la mémoire et l'apprentissage. Chez le rat, l'hippocampe semble particulièrement impliqué dans les tâches de mémoire spatiale. Toutefois, d'autres expériences montrent que la fonction de l'hippocampe varie selon certaines caractéristiques des stimuli à mémoriser, indépendamment de la dimension spatiale. Afin de tester cette dernière proposition, les travaux empiriques présentés dans ce mémoire évaluent, dans la tâche indicée du labyrinthe radial où chaque couloir est associé à un repère visuel exclusif, l'effet 1) de la distance entre la plate-forme centrale du labyrinthe et les stimuli visuels et 2) de la stabilité des positions relatives de ces stimuli sur la performance de rats avec lésion hippocampique. Les résultats montrent que ces deux variables influencent la performance des rats lésés comparativement à celle de rats contrôles, les taux de succès variant entre intacts ou médiocres selon les conditions expérimentales testées. Les déficits hippocampiques rapportés dans le présent mémoire indiquent donc que même quand une épreuve peut être résolue sans l'aide de la mémoire spatiale, l'intégrité de l'hippocampe peut s'avérer nécessaire. De plus, il semble que le subiculum, une structure adjacente à l'hippocampe, contribue aussi à la performance des rats dans le labyrinthe radial, l'un des constats les plus importants de ce mémoire. Les résultats appuient, dans l'ensemble, l'hypothèse voulant que l'implication de l'hippocampe varie selon les caractéristiques des stimuli à mémoriser, une interprétation également défendue par plusieurs travaux récents.

Kevin Allen

François Y. Doré, Ph.D.

Sonia Goulet, Ph.D.

Avant-propos

Je tiens à remercier mes superviseurs, François Y. Doré et Sonia Goulet, pour leurs encouragements, leurs commentaires enrichissants ainsi que pour leur disponibilité tout au long de la réalisation de ce mémoire. Vous m'avez offert une excellente formation. Un gros merci à Carol Hudon qui m'a enseigné la plupart des techniques histologiques utilisées dans ce mémoire. Merci à Olivier Potvin et à Geneviève Thibaudeau avec qui j'ai eu le plaisir d'étudier, de travailler et d'échanger plusieurs idées et opinions. Je remercie aussi Marie-Claude Audet, Jean-Philippe Marquis et tous les autres étudiants du laboratoire. Vous êtes tous d'agréable compagnie!

Enfin, merci au Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada pour leur soutien financier durant mes études universitaires.

Table des matières

Résumé	2
Avant-propos	3
Table des matières	4
Liste des tableaux	7
Liste des figures.....	8
CHAPITRE I : INTRODUCTION GÉNÉRALE	11
NEUROANATOMIE DU SYSTÈME HIPPOCAMPIQUE CHEZ LE RAT	16
MÉTHODES LÉSIONNELLES	21
FONCTIONS MNÉSIQUES DE LA FORMATION HIPPOCAMPIQUE CHEZ LE RAT	24
CHAPITRE II :	31
ARTICLE : Hippocampal and Subicular Contributions to Rats' Performance in Proximal and Distal Versions of the Radial Arm Maze Cue Task	31
RÉSUMÉ	32
ABSTRACT.....	34
GENERAL METHODS.....	38
Subjects.....	38
Surgery.....	38
Apparatus.....	39
Procedure.....	40

Histology	42
Statistics.....	43
HISTOLOGICAL RESULTS.....	43
EXPERIMENT 1	44
Results	45
Discussion.....	46
EXPERIMENT 2	46
Results	47
Discussion.....	48
CORRELATIONS BETWEEN THE PERFORMANCE IN EXPERIMENTS 1 AND 2 AND THE EXTENT OF HIPPOCAMPAL AND SUBICULAR DAMAGE	49
GENERAL DISCUSSION.....	51
The influence of stimulus distance	52
The influence of the stability of the stimulus relative positions.....	53
Comparison between the effects of fornix transections and neurotoxic hippocampal lesions.....	54
Effects of subicular damage in the proximal and distal versions of the task.....	54
Why additional subicular damage had deleterious effects on working memory?	56
Strategies used to perform the task in the absence of salient visual stimuli.....	57
REFERENCES	59
AUTHOR NOTE.....	64
FIGURE CAPTIONS	66
CHAPITRE III : CONCLUSION GÉNÉRALE	76

Références86

Liste des tableaux

Table 1 : Stereotaxic Coordinates From Bregma and Injection Volumes of NMDA	65
---	----

Liste des figures

- Figure 1. Photomicrographs of coronal sections at four anterior-posterior levels across the hippocampus. A-D : Sections from a sham-operated rat. E-H : Sections from the rat with the largest lesion of the hippocampus. I-L : Sections from a rat with a representative lesion. M-P : Sections from the rat with the most extensive involuntary damage to the subiculum. 68
- Figure 2. Percentage (mean \pm SE) of damage in the pyramidal cell fields of the hippocampus (CA1 - CA3), the granule cell layer of the dentate gyrus (DG), and the pyramidal cell field of the subiculum (Sub) of rats with NMDA hippocampal lesions, in both experiments. 69
- Figure 3. Mean frequency of errors (\pm SE) made by sham-operated rats (SHAM) and rats with NMDA hippocampal lesions (HP) in the distal and proximal versions of the cue task of Experiment 1 (variable relative positions of visual stimuli). 70
- Figure 4. Mean frequency of errors (\pm SE) made by sham-operated rats (SHAM) and rats with NMDA hippocampal lesions (HP) on Trial 20 and on the probe trial, in the distal and proximal versions of the cue task of Experiment 1 (variable relative positions of visual stimuli)..... 71
- Figure 5. Mean frequency of errors (\pm SE) made by sham-operated rats (SHAM) and rats with NMDA hippocampal lesions (HP) in the distal and proximal versions of the cue task of Experiment 2 (fixed relative positions of visual stimuli). 72
- Figure 6. Mean frequency of errors (\pm SE) made by sham-operated rats (SHAM) and rats with excitotoxic hippocampal lesions (HP) on Trial 20 and on the probe trial, in the distal and proximal versions of the cue task of Experiment 2 (fixed relative positions of visual stimuli).... 73

Figure 7. Mean frequency of errors (\pm SE) made by sham-operated rats (SHAM), rats with substantial damage to the subiculum (S+), and rats with limited damage to the subiculum (S-) in the distal and proximal versions of the cue task..... 74

Figure 8. Mean frequency of errors (\pm SE) made by sham-operated rats (SHAM), rats with substantial damage to the subiculum (S+) and rats with more limited damage to the subiculum (S-) on Trial 20 and on the probe trial, in the distal and proximal versions of the cue task. 75

Figure 1. Coupe coronale de la région dorsale de l'hippocampe du rat teinté au violet de crésyl. Les régions avec une forte concentration de corps cellulaires apparaissent en noir. Ce marquage permet de distinguer les différentes composantes de l'hippocampe et les faisceaux de fibres avoisinants. DG : Gyrus denté..... 95

Figure 2. A : Coupe coronale teintée au violet de crésyl qui montre la région CA1 et le subiculum dorsal (SubD). B : Coupe coronale de la région ventrale de l'hippocampe montrant la région CA1, le subiculum ventral (SubV), le cortex entorhinal latéral (CEL) et le cortex périrhinal (CP)..... 96

Figure 3. Diagramme montrant la représentation classique des connexions à l'intérieur du système hippocampique. 97

Figure 4. Diagramme illustrant les principales connexions existant entre les composantes du système hippocampique. CEM : cortex entorhinal médian; CEL : cortex entorhinal latéral. 98

Figure 5. À gauche : représentation du système hippocampique chez un rat contrôle. À droite : représentation des voies neuronales toujours fonctionnelles à l'intérieur de la formation hippocampique d'un rat lésé à l'hippocampe. Notez qu'un traitement de l'information est toujours

possible dans la formation hippocampique aussi longtemps que le subiculum n'est pas endommagé par la lésion. CEM : cortex entorhinal médian; CEL : cortex entorhinal latéral.99

CHAPITRE I : INTRODUCTION GÉNÉRALE

Durant les années 1950, l'exérèse de différentes régions du lobe temporal médian (LTM) était fréquemment pratiquée pour traiter des patients souffrant de troubles neurologiques.

L'intervention chirurgicale la plus courante, qui visait à améliorer l'état de patients épileptiques ou schizophrènes, consistait à aspirer la partie rostrale du LTM de façon unilatérale ou bilatérale (Penfield & Mathieson, 1974). Bien que cette intervention parvenait à diminuer les symptômes de plusieurs patients, elle entraînait parfois un trouble sévère de mémoire. Ce sont ces patients pour qui l'intervention chirurgicale a eu un impact très négatif qui sont à l'origine d'un très vaste champ de recherche étudiant le lien entre certaines fonctions mnésiques et le LTM.

La publication de Scoville et Milner (1957) est l'une des premières à démontrer qu'une atteinte bilatérale à la formation hippocampique entraîne de sévères troubles de mémoire. Cet article présente 10 patients qui avaient subi une ablation plus ou moins étendue du LTM. Chez trois de ces patients, dont le célèbre patient H. M., l'exérèse bilatérale du LTM était particulièrement étendue, commençant à la pointe rostrale du LTM et englobant une zone d'environ 8 cm caudalement jusqu'à la formation hippocampique. À la suite de cette procédure expérimentale (Scoville & Milner, p. 11), ces trois patients présentaient des troubles sévères de mémoire comparativement aux autres dont l'ablation était davantage limitée à la pointe rostrale du LTM. Le trouble de mémoire touchait particulièrement l'acquisition de nouveaux souvenirs et des souvenirs emmagasinés au cours des années précédant de peu la lésion. Cette relation positive entre l'étendue du dommage à la formation hippocampique et la sévérité de l'amnésie a amené Scoville et Milner à conclure que la formation hippocampique est nécessaire au bon fonctionnement de la mémoire.

Le célèbre neurochirurgien Wilder Penfield (1974) a lui aussi constaté l'effet délétère sur la mémoire d'une atteinte bilatérale à la formation hippocampique. Dans le but d'enrayer des

crises d'épilepsie qui ne pouvaient être contrôlées par médication, Penfield effectuait habituellement une exérèse unilatérale d'une partie de la formation hippocampique dans l'hémisphère à l'origine des crises épileptiques. Seulement deux des 90 patients ayant subi cette neurochirurgie ont souffert de troubles de mémoire sévères semblables à ceux des patients de Scoville et Milner (1957). L'examen post-mortem du cerveau d'un de ces deux patients a démontré que la formation hippocampique des deux hémisphères étaient endommagées, l'atteinte constatée dans l'hémisphère non opéré ayant pour origine la plus probable une ischémie périnatale (Penfield & Mathieson, 1974). Ainsi, selon Penfield, la mémoire du patient demeure pratiquement intacte si la formation hippocampique est endommagée unilatéralement. Au contraire, un déficit important de mémoire apparaît si les dommages hippocampiques sont bilatéraux.

Les travaux de Scoville et Milner (1957) et de Penfield (1974) ont entraîné des changements drastiques dans la compréhension de la mémoire à l'époque. Premièrement, ces travaux démontraient qu'au moins une partie du LTM est indispensable à l'acquisition de nouveaux souvenirs. Jusqu'à ce point, la mémoire était plutôt considérée comme une fonction dont le substrat neurologique était largement distribué au niveau du cortex. On pensait que le meilleur prédicteur d'un trouble de mémoire était l'ampleur de la lésion et non sa localisation (Lashley, 1950). Deuxièmement, ces observations ont permis de confirmer que la mémoire, ou du moins l'un des mécanismes nécessaires à son bon fonctionnement, pouvait être dissociée des autres fonctions cognitives, car l'amnésie des patients se présentait sans perte majeure des capacités perceptives, intellectuelles et motrices. Ces deux changements ont entraîné une augmentation spectaculaire du nombre de recherches sur la neuroanatomie (e. g., Swanson &

Cowan, 1977), le fonctionnement neurophysiologique (e. g., Lomo, 1971) et les fonctions neuropsychologiques (e. g., O'Keefe & Nadel, 1978) de la formation hippocampique.

Sur le plan neuropsychologique, plusieurs questions restaient sans réponse à la suite de l'étude des patients amnésiques. Premièrement, le LTM est composé de nombreuses régions anatomiques distinctes dont plusieurs étaient endommagées chez les patients amnésiques: formation hippocampique, amygdale, région parahippocampique. Est-il possible que les dommages causés aux régions adjacentes à la formation hippocampique, seuls ou de concert avec l'atteinte de la formation hippocampique, soient responsables du trouble de mémoire chez les patients? Un autre questionnement émerge du fait que la formation hippocampique elle-même peut être subdivisée en composantes anatomiques distinctes: hippocampe et subiculum. Est-ce que ces composantes de la formation hippocampique coopèrent à une fonction mnésique commune ou existe-il plutôt des sous-fonctions spécifiques à chacune de ces composantes?

Deux raisons nous empêchent de répondre définitivement à ces questions par le biais de la recherche avec des participants humains. Premièrement, compte tenu du manque de résolution spatiale des méthodes actuelles d'imagerie, il est très difficile, voire impossible, de délimiter de façon précise et exhaustive l'étendue des dommages cérébraux chez un patient amnésique. Il faut donc attendre le décès du patient pour pouvoir délimiter avec plus de certitude l'étendue du dommage cérébral. Même lorsqu'il est possible d'effectuer l'analyse histologique post-mortem du cerveau d'un patient amnésique, il demeure souvent impossible de confirmer le lien entre une structure et une fonction psychologique particulière, car les dommages touchent habituellement plusieurs structures et sont généralement asymétriques d'un hémisphère cérébral à l'autre (e. g., Penfield & Mathieson, 1974; Scoville & Milner, 1957). De plus, lorsque le tissu cérébral d'un patient amnésique est examiné, il est souvent difficile de dissocier les atteintes ayant pour origine

la lésion primaire de celles qui se sont ajoutées en cours de vieillissement ou à la suite de traumatismes non documentés.

Compte tenu de ces limites, l'utilisation de l'approche cérébro-lésionnelle chez les animaux a été grandement profitable. Cette approche permet d'endommager une région particulière du LTM et d'en inférer la fonction sur la base des déficits comportementaux qui en résultent et ce, en employant des devis de recherche expérimentaux. Elle permet aussi de comparer différentes espèces et d'obtenir des informations sur l'évolution fonctionnelle d'une région cérébrale.

La composante anatomique de la formation hippocampique qui a reçu le plus d'attention est, sans contredit, l'hippocampe. Son volume prépondérant à l'intérieur de la formation hippocampique, son organisation anatomique unique, ses connexions avec des aires multisensorielles, ainsi que son lien avec les troubles de mémoire expliquent les centaines d'études de l'hippocampe qui ont utilisé, chez différentes espèces, l'approche cérébro-lésionnelle. Les expériences présentées dans ce mémoire s'insèrent dans cette voie de recherche et tentent d'inférer le rôle de l'hippocampe dans l'apprentissage et la mémoire chez le rat en se basant sur les patrons de déficits et de fonctions préservées dans des tâches qui nécessitent la mémoire.

La suite de cette introduction est divisée en trois sections. La première traite de la neuroanatomie du système hippocampique et des divers circuits par lesquels la formation hippocampique contribue au traitement de l'information, à la mémoire et à l'apprentissage. La deuxième section décrit les différentes méthodes lésionnelles utilisées pour étudier la fonction de l'hippocampe. Finalement, la troisième section présente différentes interprétations théoriques de la fonction de l'hippocampe dans la mémoire ainsi que les travaux empiriques qui nous ont amené

à entreprendre les expériences présentées dans l'article qui constitue le cœur du mémoire de maîtrise.

Neuroanatomie du système hippocampique chez le rat

Le système hippocampique comprend la formation hippocampique (hippocampe et subiculum) et la région parahippocampique (cortex entorhinal, périrhinal et postrhinal chez le rat ou cortex entorhinal, périrhinal et parahippocampique chez les primates) (Koolsterman, Witter, & Van Haeften, 2003). Chez le rat, l'hippocampe représente la structure la plus volumineuse du système hippocampique et sa forme ressemble à la lettre *C*. Son axe longitudinal (axe formé par le trait constituant la lettre *C*) s'étend de la région septo-dorsale du cerveau à la région latéro-ventrale. Il se compose des champs pyramidaux (CA1 et CA3), qu'on appelle aussi corne d'Ammon, et du gyrus denté (Amaral & Witter, 1995). La Figure 1 présente la région dorsale de l'hippocampe. Comme le montre cette illustration, les champs pyramidaux et le gyrus denté présentent une couche très compacte de corps cellulaires qui ne se retrouve pas dans le subiculum ou le cortex entorhinal (voir aussi la Figure 2).

Une des particularités de l'hippocampe est que les connexions entre ses composantes (gyrus denté, CA1 et CA3) sont très majoritairement unidirectionnelles (Amaral & Witter, 1995). Ainsi, les neurones de projection du gyrus denté, nommés cellules granulaires, envoient leurs axones vers les cellules pyramidales de CA3. Ces axones de projection du gyrus denté sont appelés fibres moussues et forment la seule efférence du gyrus denté (Swanson & Cowan, 1977). Les axones des cellules pyramidales de CA3, nommés collatérales de Schaffer, projettent vers CA1. Le caractère unidirectionnel de cette voie trisynaptique (gyrus denté-CA3-CA1) est très inhabituel car, dans la majorité des régions corticales, les connexions entre les différentes aires

sont réciproques. Ces connexions entre les composantes de l'hippocampe sont de nature excitatrice.

À l'intérieur de chacune des composantes de l'hippocampe, plusieurs neurones établissent des connexions synaptiques avec des neurones de la même région. Ces connexions sont dites intrinsèques. En plus de ces connexions, les régions formant l'hippocampe reçoivent des afférences de différentes structures sous-corticales (e.g., septum médian, amygdale, noyau reuniens du thalamus, noyau de la bande diagonale de Broca, région supramillaire, hypothalamus postérieur et différents noyaux monoaminergiques du tronc cérébral et du télencéphale ventral) (Amaral & Witter, 1995). L'activité neuronale de chacune des composantes de l'hippocampe peut donc être influencée par l'activité de neurones sous-corticaux. À l'inverse, la seule cible sous-corticale de la région CA3 semble être le septum latéral (Swanson & Cowan, 1977). Les cibles sous-corticales des cellules de CA1 sont le septum latéral, le subiculum, le postsubiculum, le parasubiculum, l'amygdale, le noyau antérieur de l'hypothalamus, le noyau accumbens, la bande diagonale de Broca, le noyau antérieur olfactif et le bulbe olfactif (Ferino, Thierry, & Glowinsky, 1987; Swanson, 1981; van Groen & Wyss, 1990). Les axones des cellules pyramidales de CA1 projettent aussi vers les cortex périrhinal, entorhinal et rétrosplénial et vers la région médiane du cortex préfrontal (Ferino et al., 1987; van Groen & Wyss, 1990).

Le subiculum (Figure 2) est considéré comme la principale voie de sortie des informations traitées par la voie trisynaptique, car une forte projection d'axones venant des cellules de CA1 se termine dans le subiculum (Amaral & Witter, 1995). En plus de ses efférences vers les cortex entorhinal, périrhinal, postrhinal, cingulé, rétrosplénial, prélimbique et orbitofrontal médian (Kloosterman, Witter, & Van Haefen, 2003; Swanson, 1981; Swanson & Cowan, 1977), le subiculum projette aussi vers plusieurs régions sous-corticales: présubiculum, parasubiculum,

noyau mamillaire médian, septum latéral, amygdale, noyau olfactif antérieur, et noyau accumbens (Swanson & Cowan, 1977). La majorité de ces projections sous-corticales passent par l'alvéus et par le fimbria (Swanson, 1981).

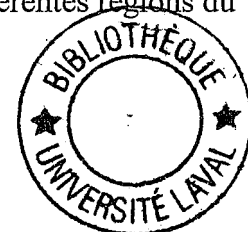
Les cortex entorhinal, périrhinal (Figure 2b) et postrhinal font partie de la région parahippocampique qui est à l'origine de la grande majorité des afférences corticales de l'hippocampe (Burwell, 2000). Cette région est un site important de convergence d'informations venant de plusieurs modalités sensorielles. Une proportion importante des afférences du cortex périrhinal viennent des aires corticales olfactives. Le cortex périrhinal reçoit aussi des afférences, bien que moins nombreuses, de toutes les autres modalités sensorielles. Contrairement au cortex périrhinal, le cortex postrhinal reçoit une grande part de ses afférences corticales d'aires visuelles et visuospatiales. La majorité des afférences corticales du cortex entorhinal proviennent des cortex périrhinal et postrhinal. Les axones venant du cortex périrhinal forment des connexions synaptiques avec la partie latérale du cortex entorhinal (CEL) alors que les axones du cortex postrhinal se terminent majoritairement dans la partie médiane du cortex entorhinal (CEM). Les autres afférences importantes du cortex entorhinal ont pour origine la région frontale, le cortex insulaire, le cortex piriforme, les cortex limbique et paralimbique, le complexe amygdaloïde, ainsi que le cortex rétrospécial. Notons que la majorité des connexions corticales du cortex entorhinal sont à double sens (Wyss, 1981). Au niveau sous-cortical, le cortex entorhinal reçoit sensiblement les mêmes projections que les composantes de la formation hippocampique.

Le cortex entorhinal est considéré comme la principale voie d'entrée des informations corticales vers l'hippocampe. Bien que les neurones du cortex entorhinal projettent vers les trois composantes de l'hippocampe, la projection qui est la plus dense est dirigée vers le gyrus denté. Cette projection se nomme la voie perforante, car les axones de cette voie passent à travers le

subiculum pour atteindre le gyrus denté. Il semble que près de 85% des synapses dans le gyrus denté impliquent des neurones de la voie perforante (Nafstad, 1967). Cette voie représente la presque totalité des afférences corticales du gyrus denté (Amaral & Witter, 1995) et peut donc être considérée comme la source majeure des afférences de la voie trisynaptique de l'hippocampe.

Bien qu'il ne fasse pas partie, à proprement parler, de la formation hippocampique, le fornix est un faisceau de fibres étroitement relié à cette dernière. Situé à l'extrémité septo-rostrale de l'hippocampe, il contient la majorité des efférences et des afférences qui relient la formation hippocampique aux régions sous-corticales. Les fibres qui forment ce faisceau sont reliées principalement à l'hippocampe, au subiculum, au cortex entorhinal, au présubiculum, au parasubiculum et au postsubiculum (Swanson & Cowan, 1977). Les efférences du septum médian vers la formation hippocampique empruntent la voie du fornix. Ces connexions sont responsables d'une proportion importante des afférences cholinergiques de l'hippocampe (Amaral & Kurz, 1985; Cassel, Duconseille, Jeltsch, & Will, 1997). La majorité des fibres constituant le fornix et l'ensemble des axones se dirigeant vers l'hypothalamus viennent néanmoins du subiculum (Swanson & Cowan, 1975). Ces fibres forment d'abord un faisceau nommé alvéus (Figure 1) qui longe la surface dorso-latérale de l'hippocampe. Au niveau de la région dorsale de l'hippocampe, la partie latérale de l'alvéus devient plus large et prend le nom de fimbria. Lorsque ce faisceau quitte la région de l'hippocampe en direction rostrale, il est habituellement nommé fornix.

À la lumière des connexions décrites ci-dessus, l'hippocampe semble occuper une place centrale à l'intérieur de la formation hippocampique. Ainsi, les aires associatives corticales achemineraient des informations sensorielles hautement traitées vers la région parahippocampique. De là, le cortex entorhinal transmettrait ces informations vers l'hippocampe où elles seraient traitées dans la voie trisynaptique pour être redirigées vers différentes régions du



cerveau via les projections de CA1 et du subiculum. Ce réseau à l'intérieur du système hippocampique est présenté à la Figure 3.

Les recherches sur les fonctions mnésiques de l'hippocampe se sont appuyées en grande partie sur ces connaissances neuroanatomiques. Étant donné que l'information semble voyager de façon unidirectionnelle à travers la formation hippocampique, il était logique de supposer que la formation hippocampique est le substrat neurologique d'un seul type de mémoire. Théoriquement, une lésion à l'une ou l'autre des composantes de la formation hippocampique pouvait être interprétée comme une interruption de la voie de traitement de l'information de la formation hippocampique.

Des études récentes ont toutefois ajouté de nombreuses connexions entre les composantes du système hippocampique à celles antérieurement démontrées. Un ajout important est une projection directe allant du cortex entorhinal vers la région CA1 et le subiculum (Amaral & Witter, 1995). Le système hippocampique ne serait donc pas composé d'une seule voie trisynaptique unidirectionnelle, mais présenterait au moins deux voies: une première, indirecte, comprend dans l'ordre le cortex entorhinal, le gyrus denté, les champs pyramidaux et le subiculum; une seconde, directe, dans laquelle l'information passe du cortex entorhinal à CA1 et au subiculum (Figure 4). Une étude a permis de démontrer de façon très élégante l'importance fonctionnelle de la voie passant du cortex entorhinal à CA1 (Brun et al., 2002). Des différences dans l'organisation topographique des voies directe et indirecte suggèrent qu'elles seraient les substrats neurologiques de traitements de l'information bien distincts. Par exemple, le CEL et le CEM projettent vers les mêmes neurones du gyrus denté et de CA3 (McNaughton & Barnes, 1977; Witter, 1993). Cette convergence fait en sorte que les neurones du gyrus denté et de CA3 reçoivent un mélange des informations traitées par le CEL et le CEM. Toutefois, cette

convergence des informations ne se retrouve pas dans la projection du cortex entorhinal vers le subiculum (Witter, Wouterlood, Naber, & Van Haeften, 2000). Chaque région du subiculum reçoit donc des axones de l'une des deux régions du cortex entorhinal.

Récemment, des études ont démontré l'existence de projections des cortex périrhinal et postrhinal vers le subiculum (Naber, Witter, & Lopes da Silva, 1999, 2001). Encore une fois, ce nouvel ajout laisse planer un doute sérieux sur l'hypothèse que la formation hippocampique serait impliquée dans un seul type de traitement de l'information et que toutes ses composantes contribueraient à ce traitement. Compte tenu de la présence d'au moins trois voies et des différences topographiques qui existent entre celles-ci (voir Figure 4), il est maintenant plus réaliste d'envisager la formation hippocampique comme le substrat neurologique de plusieurs processus mnésiques distincts.

Cette revue des différentes connexions du système hippocampique suggère que différentes lésions à l'intérieur de la formation hippocampique pourraient avoir différents effets sur la mémorisation. La Figure 5 montre qu'une lésion qui endommage uniquement l'hippocampe ne détruit complètement qu'une seule des trois voies anatomiques connues. Par contre, une lésion touchant l'hippocampe et le subiculum détruit l'ensemble des voies anatomiques de la formation hippocampique. Une lésion sélective de l'hippocampe devrait donc avoir des effets mnésiques plus restreints qu'une lésion combinée de l'hippocampe et du subiculum.

Méthodes lésionnelles

L'approche expérimentale cérébro-lésionnelle repose sur le postulat qu'il est possible de léser sélectivement une région du cerveau et d'examiner les déficits qui en résultent. La majorité des travaux sur la fonction de l'hippocampe chez le rat étaient, jusqu'à récemment, basés sur des méthodes lésionnelles (i.e, aspiration, électrolytique et radiofréquence) qui présentent de sérieuses

limites quant à leur sélectivité. En plus d'endommager les neurones d'une région visée, ces techniques traditionnelles endommagent les fibres de passage dans cette région et les régions avoisinantes. Par exemple, une lésion par aspiration de l'hippocampe chez le rat entraîne habituellement des dommages considérables au cortex cingulé, au subiculum, au cortex périrhinal, au thalamus dorsal, au cortex pariétal, à l'alvéus, ainsi qu'au système vasculaire (Jarrard, 2001). Il va sans dire que, devant l'étendue de ces dommages involontaires, il devient très difficile de déterminer si les changements comportementaux observés sont dus à l'atteinte de l'hippocampe ou à celles d'autres structures.

Grâce à une méthode mise au point au cours des années 1980, il est maintenant possible de léser une région cérébrale en minimisant les dommages aux régions voisines, au système vasculaire et aux fibres de passage. Cette méthode consiste à effectuer plusieurs micro-injections d'une neurotoxine dans la région visée par la lésion (Jarrard, 1989; Stewart, Price, Olney, Hartman, & Cozzari, 1986). L'acide iboténique, substance isolée à partir du champignon *Amanita muscaria*, et un composé synthétique nommé *N*-méthyl-D-aspartate (NMDA) sont deux des neurotoxines les plus fréquemment utilisées. Contrairement à d'autres neurotoxines comme l'acide kaïnique et le quisqualate, l'acide iboténique et le NMDA n'entraînent pas de dommage dans les régions éloignées du site d'injection (Jarrard & Meldrum, 1993).

La structure chimique de l'acide iboténique et du NMDA s'apparente à celle du glutamate, qui est le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central. Cette similarité leur confère la propriété de se lier à une sous-classe de récepteurs-canaux glutamatergiques: les récepteurs NMDA. Les canaux couplés à ces récepteurs sont activés par la présence simultanée de deux co-agonistes: le NMDA et la glycine. Lorsqu'un neurone se dépolarise et que les récepteurs-canaux NMDA sont activés, des ions de sodium et de calcium entrent dans le cytoplasme du

neurone. Après une micro-injection de NMDA, les récepteurs-canaux de type NMDA sont activés de façon anormalement prolongée, ce qui entraîne une entrée massive de calcium à l'intérieur du neurone. L'augmentation de la concentration de calcium engendrerait, entre autres, une destruction du cytosquelette du neurone (Choi, 1988) et provoquerait sa mort. Étant donné qu'il y a très peu de récepteurs de type NMDA sur les axones et les boutons terminaux, les fibres de passage et les axones se terminant dans la région visée par la lésion ne sont pas détruits (Carlsen & De Olmos, 1981; Jarrard, 1989).

Plusieurs facteurs peuvent toutefois influencer la sélectivité d'une lésion neurotoxique. Un facteur d'une grande importance est le volume de toxine injecté à chaque site. En combinant l'utilisation d'une technique histologique qui permet d'identifier la dégénérescence axonale à une technique marquant les corps cellulaires, Jarrard (2001) a démontré que des injections d'acide iboténique d'un volume supérieur à 0.15 μ l dans l'hippocampe entraînent fréquemment des dommages à d'autres structures. Ces dommages seraient causés, entre autres, par une fuite de la neurotoxine dans les ventricules. De plus, lors d'études préliminaires à ce mémoire, nous avons constaté que des injections de 0.15 μ l de NMDA dans l'hippocampe entraînent des dommages substantiels au subiculum et au cortex entorhinal. Compte tenu de ce fait, une technique comprenant de multiples injections de volumes inférieurs à 0.15 μ l devrait être utilisée afin de restreindre la lésion à la région souhaitée. Il est toutefois étonnant de constater que plusieurs chercheurs ont utilisé des injections de volumes beaucoup plus grands pour détruire différentes *régions* de l'hippocampe (Day, Weisand, Sutherland, & Schallert, 1999; Duva et al., 1997; Gilbert, Kesner, & Lee, 2001; McDonald & White, 1993; Ramos, 2002; White & Waller, 2000).

Fonctions mnésiques de la formation hippocampique chez le rat

Dans une expérience désormais célèbre, Tolman, Ritchie et Kalish (1946) entraînaient des rats à suivre un parcours constitué de quelques détours pour se rendre du compartiment de départ au compartiment d'arrivée d'un labyrinthe. Une fois cet apprentissage complété, le parcours précédemment appris était bloqué et le rat devait alors choisir parmi 18 couloirs disposés radialement autour du compartiment de départ. Les résultats obtenus montraient que les rats choisissaient plus souvent le couloir menant directement au compartiment d'arrivée. Ces résultats démontraient clairement que l'apprentissage des rats ne se limite pas uniquement à une succession d'associations *stimulus-réponse*. En guise d'explication, Tolman (1948) proposa que les rats construiraient une représentation mentale de l'ensemble du labyrinthe, incluant les relations entre les objets. Tolman nomma cette représentation spatiale *carte cognitive*.

Près de 30 ans plus tard, O'Keefe et Nadel (1978) proposèrent l'hippocampe comme substrat neuroanatomique de la carte cognitive décrite par Tolman. Ils soutenaient que l'hippocampe permet de créer et d'utiliser une représentation spatiale de l'environnement. Cette hypothèse s'appuyait principalement sur des recherches cérébro-lésionnelles et électrophysiologiques.

Les études lésionnelles ont montré à maintes reprises qu'une lésion de la formation hippocampique entraîne un déficit dans les tâches de mémoire spatiale et d'exploration. Un des exemples les plus probants est la performance des rats dans la version spatiale du labyrinthe aquatique de Morris (Morris, Garrud, Rawlins, & O'Keefe, 1982). Ce labyrinthe est un bassin circulaire rempli d'une eau opacifiée. Les rats doivent, à partir d'un point de départ qui varie d'essai en essai, apprendre à localiser une plate-forme submergée, qui est toujours située au même endroit dans le bassin, et à grimper sur cette plate-forme. Les seuls indices visuels pouvant

guider les rats vers la plate-forme invisible sont fournis par l'environnement qui entoure le bassin. Les rats normaux apprennent très rapidement cette version spatiale de la tâche, tandis que les rats avec lésion de l'hippocampe prennent significativement plus de temps pour atteindre la plate-forme invisible. Par contre, le groupe lésé et le groupe contrôle ne diffèrent pas dans des versions non spatiales de l'épreuve, par exemple quand 1) le point de départ dans le bassin est le même à chaque essai, 2) quand l'emplacement de la plate-forme invisible est signalé par un indice unique, ou 3) quand la plate-forme est visible à la surface de l'eau (Eichenbaum, Stewart, & Morris, 1990; Morris et al., 1982).

Le deuxième appui majeur à la théorie de la carte cognitive est la relation étroite entre le rythme de décharge de bon nombre de cellules pyramidales de l'hippocampe et la position occupée par le rat dans l'espace (O'Keefe & Dostrovsky, 1971). Ces cellules, nommées *cellules de place*, semblent utiliser des informations venant des systèmes visuel (Shapiro, Tanila, & Eichenbaum, 1997) et vestibulaire (Russell, Horii, Smith, Darlington, & Bilkey, 2003) pour calculer la position de l'animal dans son environnement.

Au moment même où O'Keefe et Nadel (1978) publiaient leur célèbre ouvrage sur la carte cognitive, Olton et ses collègues (Olton, Becker, & Handelmann, 1979) proposaient que l'hippocampe joue un rôle dans la mémoire de travail. L'exemple des oiseaux se nourrissant de nectar présenté par Olton illustre bien le concept de mémoire de travail et son utilité dans le milieu naturel d'un animal. Pour se nourrir, ces oiseaux volent de fleur en fleur en les vidant de leur nectar. Une seule visite permet de vider totalement la fleur de son nectar. Celle-ci prend alors quelque temps pour se remplir à nouveau. Il est donc avantageux pour l'oiseau d'éviter de retourner pendant un certain temps à une fleur déjà vidée. Dans cette situation, la mémoire de travail contient de l'information sur des caractéristiques momentanées de l'environnement, par

exemple les fleurs qui ont été temporairement dépouillées de leur nectar. L'autre type de mémoire défini par Olton et al. est la mémoire de référence qui maintient l'information sur les caractéristiques permanentes de l'environnement, par exemple, qu'il y a du nectar dans les fleurs et qu'une fois la fleur vidée de son nectar, il faut l'éviter pour un certain temps.

Pour vérifier l'hypothèse que l'hippocampe a une fonction dans la mémoire de travail en situation expérimentale, Olton et Samuelson (1976) ont développé la tâche de labyrinthe radial. Ce labyrinthe est constitué d'une plate-forme centrale et de huit couloirs disposés en rayons autour de celle-ci. Dans la version standard de cette tâche, un morceau de nourriture est placé à l'extrémité de chaque couloir au début d'un essai expérimental. Le rat est alors déposé sur la plate-forme centrale et doit, à l'ouverture des portes à guillotine qui donnent accès aux couloirs, visiter chacun de ceux-ci afin de consommer toute la nourriture disponible. À l'intérieur d'un essai, la nourriture n'est pas remplacée une fois consommée. Lorsque le rat retourne dans un couloir qu'il a déjà visité durant la session en cours, cette visite est considérée comme une erreur car le couloir ne contient plus de nourriture. Dans ce paradigme, la mémoire de travail maintient actives les informations utiles à l'intérieur d'un seul essai, c'est-à-dire, les informations sur les couloirs déjà visités. La mémoire de référence, quant à elle, emmagasine les informations qui ne changent pas d'un essai à l'autre, par exemple qu'il y a de la nourriture au bout de chaque couloir et que la nourriture n'est pas remplacée à l'intérieur d'un essai. Les rats normaux apprennent rapidement à consommer toute la nourriture présente au bout de chaque couloir tout en évitant de revisiter les couloirs déjà dépouillés de nourriture.

Dans les premières expériences réalisées avec le labyrinthe radial, aucun stimulus discriminatif n'était présent sur le plancher des couloirs. Par contre, de nombreux objets (e.g., porte, fenêtre, chaise) étaient visibles autour du labyrinthe et aucun n'était associé à un couloir en

particulier. Dans cette version spatiale (*place*, en anglais) de la tâche, le rat peut mémoriser la configuration particulière des stimuli autour de chaque couloir (e.g., couloir X est celui d'où telles parties spécifiques de la porte et de la fenêtre sont visibles alors que la chaise est invisible) pour distinguer un couloir non visité d'un couloir déjà visité. La réussite de cette version semble dépendre de l'encodage des configurations de stimuli qui entourent le labyrinthe et donc, de l'encodage de relations entre les stimuli. Plusieurs expériences ont évalué l'effet d'une lésion de différentes composantes du système hippocampique sur l'apprentissage dans cette version de la tâche de labyrinthe radial. Certaines ont montré qu'une lésion du fornix (Jarrard, 1986; McDonald & White, 1993; Olton et al., 1979), du cortex entorhinal (Jarrard, 1986; Rasmussen, Barnes, & McNaughton, 1989) ou de l'hippocampe (Jarrard, 1993; Nadel & MacDonald, 1980) entraîne un déficit dans la version spatiale. Ces résultats peuvent toutefois être expliqués aussi bien par la théorie de la carte cognitive que par la théorie de la mémoire de travail. Par exemple, si un rat retourne dans un couloir déjà visité, c'est peut-être qu'il a oublié qu'il a visité ce couloir (problème de mémoire de travail) ou encore parce qu'il ne peut discriminer adéquatement chaque couloir en employant les configurations de stimuli qui entourent le labyrinthe (problème de carte cognitive). Une version indicée de la tâche de labyrinthe radial permet d'évaluer si le comportement des rats avec lésion du système hippocampique est dû à un déficit dans le traitement des informations spatiales ou plutôt à un trouble de mémoire de travail. Dans cette version, des stimuli, habituellement visuels et tactiles, reposent sur le plancher de chaque couloir. Des murs opaques entourent le labyrinthe pour cacher les stimuli situés à l'extérieur de l'appareil. La réussite de cette version ne nécessite pas l'encodage des relations entre les stimuli car, pour distinguer les couloirs, le rat peut théoriquement encoder chacun des indices qui caractérisent un couloir donné et maintenir une représentation de ces indices en mémoire sous la forme d'une liste

prospective (couloirs qui restent à visiter) ou rétrospective (couloirs déjà visités). La théorie de la carte cognitive prédit une absence de déficit dans cette version de la tâche après une lésion de l'hippocampe alors que la théorie de la mémoire de travail en prédit un. Certaines expériences montrent que la performance des rats avec une lésion du cortex entorhinal (Rasmussen et al., 1989), de l'hippocampe (Jarrard, 1993; Nadel & MacDonald, 1980) ou du fornix (Hudon, Doré, & Goulet, sous presse) est normale ou temporairement déficitaire. Il semble donc que la version spatiale de la tâche de labyrinthe radial soit davantage sensible à une atteinte du système hippocampique que la version indicée. La majorité des chercheurs ont alors conclu que c'est la nature spatiale des stimuli, et non les exigences faites à la mémoire de travail, qui rend la version spatiale sensible à une lésion du système hippocampique.

Toutefois, des expériences suggèrent que la mémoire de travail pour certains types de stimuli non spatiaux peut être affectée par des lésions de la formation hippocampique. (Cassaday & Rawlins, 1997; Higgs, Bannerman, & Rawlins, 2001; Olton & Feustle, 1981; Yee & Rawlins, 1994). Rawlins et ses collaborateurs ont tenté de préciser les conditions dans lesquelles des atteintes à la formation hippocampique entraînent un déficit de mémoire non spatiale. Dans une première étude (Yee & Rawlins, 1994), des rats avec lésion par aspiration de l'hippocampe et des rats contrôles étaient entraînés dans deux versions indicées de la tâche de labyrinthe radial. Une boîte était placée sur chaque couloir du labyrinthe et des indices distinctifs permettaient au rat de différencier les boîtes. Dans la version *stimuli complexes*, chaque boîte était caractérisée par un objet placé à l'intérieur de la boîte (e.g., une bouteille de boisson gazeuse) et par un revêtement intérieur unique. Dans la version *stimuli simples*, les boîtes ne contenaient pas d'objet et ne différaient que par le revêtement du plancher et des murs. Les résultats de cette expérience démontrent que la performance des rats avec une lésion par aspiration de l'hippocampe est

déficitaire uniquement dans la version *stimuli simples*. Cette expérience suggère que les caractéristiques des stimuli à traiter en mémoire de travail peuvent moduler l'effet d'une lésion à la formation hippocampique. Toutefois, les dommages aux fibres de passage ainsi qu'aux structures adjacentes à l'hippocampe nous empêchent de conclure avec certitude que le déficit observé avec les stimuli simples dépend des dommages à l'hippocampe.

Dans le but de contrer ce problème d'interprétation, Higgs, Bannerman et Rawlins (2001) ont évalué l'effet d'une lésion de l'hippocampe par micro-injections de NMDA sur la mémoire de reconnaissance. Dans la phase critique de l'expérience, les rats étaient entraînés dans un labyrinthe divisé par des portes à guillotine en un compartiment de départ et deux compartiments de choix. Au début de l'un des dix essais quotidiens, une boîte était placée dans chaque compartiment de choix et le rat était déposé dans le compartiment de départ. Une des deux portes à guillotine était alors ouverte afin que le rat visite une première boîte et y consomme de la nourriture. Après quelques secondes, le rat était replacé dans le compartiment de départ et les portes donnant accès aux deux boîtes étaient ouvertes. Afin de recevoir à nouveau de la nourriture, le rat devait alors visiter la boîte qu'il n'avait pas encore visitée durant l'essai. Quatre boîtes différentes étaient utilisées dans cette phase de l'expérience. Deux d'entre elles étaient petites et comprenaient des objets. Les murs et le plancher de ces deux boîtes différaient par leur texture et leur couleur. Les deux autres boîtes étaient plus grandes, sans objet et ne se distinguaient que par la couleur des murs et du plancher. Les résultats montrent qu'une lésion restreinte à l'hippocampe entraîne un déficit de mémoire beaucoup plus prononcé lors des essais avec les grandes boîtes sans objet. Cette seconde expérience confirme que les caractéristiques des stimuli à mémoriser ont une influence sur l'ampleur du déficit observé après une lésion de l'hippocampe.

Les conclusions des deux expériences présentées ci-dessus suggèrent que le déficit obtenu dans la version spatiale du labyrinthe radial à la suite d'une lésion de l'hippocampe pourrait en fait s'expliquer par des différences dans les caractéristiques des stimuli utilisés dans les versions indicée et spatiale. Premièrement, dans la version spatiale, la réussite de la tâche repose sur le traitement de stimuli situés à l'extérieur du labyrinthe alors que dans la version indicée, elle dépend du traitement de stimuli qui sont situés directement sur les couloirs du labyrinthe. Serait-il possible que la distance entre l'animal et les stimuli à mémoriser, plutôt que la nature spatiale ou non spatiale des stimuli, soit responsable du déficit observé dans la version spatiale?

Deuxièmement, les versions spatiale et indicée diffèrent par la disposition des stimuli autour du labyrinthe. Elle demeure fixe dans la version spatiale alors qu'elle varie dans la version indicée. Serait-il possible que la stabilité des positions relatives des stimuli module l'effet d'une lésion de l'hippocampe dans une tâche de mémoire de travail? C'est ce que les deux expériences rapportées dans l'article qui constitue la partie empirique de ce mémoire ont tenté d'évaluer.

CHAPITRE II :

ARTICLE : Hippocampal and Subicular Contributions to Rats' Performance in Proximal and
Distal Versions of the Radial Arm Maze Cue Task

Résumé

Des rats avec une lésion de l'hippocampe qui endommage partiellement le subiculum et des rats contrôles sont entraînés dans des versions proximale et distale de la tâche indicée de labyrinthe radial. Dans l'Expérience 1, les positions relatives des stimuli varient d'un essai à l'autre. La lésion entraîne un déficit transitoire dans la version proximale alors qu'un déficit plus permanent est observé dans la version distale. Dans l'Expérience 2, les positions relatives demeurent stables durant l'entraînement. Les rats lésés ont une performance inférieure aux rats contrôles dans les versions distale et proximale de la tâche indicée. Dans les deux expériences, le nombre d'erreurs dans la tâche de labyrinthe radial est relié positivement au pourcentage de dommage au subiculum. D'autres analyses suggèrent que les dommages à l'hippocampe sont suffisants pour entraîner un déficit dans la version distale de la tâche alors que des dommages combinés à l'hippocampe et au subiculum sont requis pour observer un déficit dans la version proximale. Lors d'un essai-test administré à la fin de chaque expérience, les stimuli visuels pertinents sont éliminés. Les résultats à ce test suggèrent que les rats lésés à l'hippocampe ne peuvent pas utiliser adéquatement des indices idiothétiques pour réaliser la tâche. De façon générale, ces résultats montrent que l'hippocampe et le subiculum contribuent tous les deux à la réalisation de la tâche de labyrinthe radial et que des dommages au subiculum peuvent augmenter la probabilité d'observer un déficit dans une tâche indicée de labyrinthe radial.

Running head: NMDA HIPPOCAMPAL LESIONS AND RADIAL MAZE CUE TASKS

Hippocampal and Subicular Contributions to Rats' Performance in Proximal and Distal Versions
of the Radial Arm Maze Cue Task

Kevin Allen, Olivier Potvin, François Y. Doré, and Sonia Goulet
École de psychologie, Université Laval and Centre de recherche
Université Laval Robert-Giffard, Québec, Canada

Abstract

Rats with NMDA lesions of the hippocampus that partially damaged the subiculum and sham-operated controls were trained on two versions of the radial arm maze cue task using either proximal or distal discriminative visual stimuli. In Experiment 1, the relative positions of the stimuli varied across trials. Lesioned rats were severely impaired when trained on the distal version as opposed to transiently slowed down in the learning of the proximal version of the same task. In Experiment 2, the relative positions of the stimuli were fixed throughout training. Lesioned rats were less successful than controls whether they were trained on the distal or on the proximal version. Error frequencies were positively correlated with the extent of involuntary damage to the subiculum. Further analyses showed that lesions to the hippocampus was sufficient to cause a deficit in the distal version of the cue task whereas combined cell loss in the hippocampus and in the subiculum was required to impair performance in the proximal version. Probe tests suggested that, when no obvious visual stimuli surrounded the maze, lesioned rats with minimal damage to the subiculum were not able to use idiothetic cues as efficiently as controls to perform the task. Overall, these results demonstrate that the hippocampus and the subiculum both contribute to radial maze performance. As convincingly shown, relatively limited subicular damage can, when combined with substantial hippocampal damage, affect dramatically the likelihood of a deficit in the cue task.

There is a large body of literature suggesting that the hippocampal formation is specifically dedicated to spatial processing and memory in rodents, as originally proposed by O'Keefe and Nadel (1978). Convincing evidence for this interpretation came from lesion studies showing that hippocampectomized rats are impaired on a place, but not on a cue, version of a maze task (e.g., Morris et al., 1982; Nadel & MacDonald, 1980). This place/cue dissociation has frequently been observed in the radial arm maze task developed by Olton and Samuelson (1976), where the rat has to find a reward concealed at the end of each arm and avoid re-entries in unbaited arms. In the place version of this task, the maze is typically located in an open environment with many fixed extramaze, also referred to as distal, cues such as the structural components of the room (door, window, framed picture, etc). Due to their sheer size and location, each of these stimuli can be seen from two or more adjacent arms of the maze apparatus and, conversely, no stimulus is clearly associated with only one arm. There is general agreement in the literature that visual configurations of stimuli play an important role in helping the rats to succeed on the place version (Etienne, Sitbon, Dahn-Hurni, & Maurer, 1994; Mazmanian & Roberts, 1983; Suzuki, Augerinos, & Black, 1980; Zoladek & Roberts, 1978). There is also general agreement that lesions to the fimbria-fornix (Cassel et al., 1998; Hudon, Doré, & Goulet, 2002; Sziklas & Petrides, 2002) or to the hippocampus (Galani, Obis, Coutureau, Jarrard, & Cassel, 2002; Jarrard, 1993; McDonald & White, 1993; Sziklas & Petrides, 2002) severely disrupt rats' performance in this task. By contrast, the cue version of the radial arm maze task uses intramaze, or proximal, stimuli: the floor of each arm is usually covered with an insert presenting a unique visual and/or tactile pattern and the relative positions of these inserts vary across or within trials. Though there are a few exceptions (Olton & Feustle, 1981; Yee & Rawlins, 1994), rats with lesions to the entorhinal cortex (Rasmussen et al., 1989), the hippocampus (Jarrard, 1986, 1993; Nadel & MacDonald,

1980), or the fornix (Hudon, Doré, & Goulet, in press) show a normal performance or are only transiently impaired on the cue version of the task.

The place/cue dissociation in the effects of hippocampal lesions is consistent with the idea that the hippocampal formation is dedicated to spatial processing and memory. On the other hand, there is growing evidence that this brain region also supports nonspatial memory functions and that its role in a particular task depends on the properties of the stimuli to be remembered. Deficits were observed after fimbria-fornix transections or hippocampal aspiration lesions in different tests in which there was no spatial component (Cassaday & Rawlins, 1997; Hudon, Doré, & Goulet, 2003; Olton & Feustle, 1981; Yee & Rawlins, 1994). Higgs, Bannerman and Rawlins (2001) recently proposed that damage limited to the hippocampus is sufficient to produce impairments in nonspatial memory tasks. Other analyses suggest that combined cell loss in the hippocampus and in the subiculum is essential to cause a long lasting impairment in nonspatial working memory tasks (Jarrard, 1986, 1993).

Differences between the stimulus characteristics used in the place and cue versions of the radial arm maze task may modulate the severity of deficits observed in rats with hippocampal lesions. There are at least two important differences between the stimuli used in these two versions. First, the distance between the stimuli and the animal is greater in the place version (extramaze stimuli) than in the cue version (intramaze stimuli). Distance could impact on the distinctiveness of stimuli during encoding and also at the time when feedback from the last response is being processed, that is, once the animal walks back towards the central platform of the maze after having been rewarded or not (only in the cue version can the relevant discriminative stimuli still be perceived). Second, the relative positions of the stimuli are fixed in the place version but vary across trials in the cue version. Hudon, Doré and Goulet (in press)

examined the effects of these two factors on the performance of fornix-transected rats. A unique extramaze or intramaze stimulus was associated with each arm and thus, the task could be learned without encoding the spatial relationships between cues. When the relative positions of the stimuli were varied across trials, fornix-transected rats sustained a longer lasting impairment if trained with extramaze distal stimuli than with intramaze proximal stimuli. Fornix-transected rats performed as sham-operated rats when the proximal or distal stimuli remained at the same locations throughout testing. These results were not consistent with the cognitive map theory (O'Keefe & Nadel, 1978) and suggested that the distance of the relevant stimuli and the nature of recurring information influence the performance of fornix-transected rats in the radial arm maze. These also implied that the hippocampal formation may play a role in working or episodic memory depending on the type of stimuli to remember (Cassaday & Rawlins, 1995, 1997; Higgs et al., 2001; Yee & Rawlins, 1994). Whether similar results would be obtained after selective lesions of the hippocampus (i.e., the dentate gyrus and the Ammon's horn) has still to be verified.

In the absence of salient visual cues, rats appear to use internal cues from kinesthetic and/or vestibular systems to perform the radial arm maze task (Etienne et al., 1994; Suzuki et al., 1980; Zoladek & Roberts, 1978). These idiothetic cues could be used by rats to update their current position on the maze, a form of navigation named path integration. It has been proposed that hippocampal lesions impair this process (Maaswinkel, Jarrard, & Whishaw, 1999). According to this interpretation, the performance of rats with hippocampal lesions should be more severely affected by the removal of the visual stimuli situated on or around the radial maze.

The goal of the present study was twofold. Firstly, it was aimed at evaluating the effects of the distance and relative positions of the visual stimuli guiding behavior in the radial arm maze on the performance of rats with neurotoxic hippocampal lesions. Secondly, we wished to

determine if removal of the salient visual cues, once performance was stabilized, affected hippocampal-lesioned and control rats similarly. In Experiment 1, hippocampectomized and sham-operated rats were trained successively on a distal and a proximal cue task in a counterbalanced order. In the distal task, a two-dimensional stimulus was affixed at the end of each arm on a curtain surrounding the maze whereas in the proximal task, intramaze visual inserts were placed on the arm floors. The relative positions of the stimuli varied across trials. A probe test was administered at the end of each task without the visual cues manipulated in the experiment. In Experiment 2, the same experimental design was used, except that the relative positions of the stimuli did not vary across trials.

General Method

Subjects

The subjects were 45 experimentally naive *Long Evans* male rats (Charles River Laboratories, St-Constant, Canada) weighing 285-305g at the time of surgery. They were individually housed in wire cages and kept on a 12:12-hr light-dark cycle with water available *ad libitum*. Ten days after surgery, each animal was placed on a diet until it reached 85% of its free feeding weight. Thereafter, the diet was adjusted daily to maintain the weight at this level. All behavioral testing was conducted during the light cycle.

Surgery

The rats were randomly assigned to groups which received either bilateral excitotoxic lesions of the hippocampus ($n = 25$) or were sham-operated ($n = 20$). General anesthesia was induced and maintained by isoflurane (1.0 - 2.5%) mixed with oxygen. The ears and scalp were locally anesthetized by subcutaneous (s.c.) injections of xylocaine (13 mg/kg). Once the rat was placed into the stereotaxic apparatus (Kopf Instruments, Tujunga, CA), a midline incision was

made in the scalp and the skull was exposed. With the bregma and lambda flat, holes were drilled in the skull above injection sites. Injections of *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) were delivered at a rate of 15 μ l/hr using a 10- μ l Hamilton syringe mounted on a Harvard injector. The syringe was connected by a plastic tube to a 30 ga cannula (Single Acute Guide Cannula, Plastic One, Roanoke, VA) fixed to the stereotaxic apparatus. Each lesioned rat received 22 injections of NMDA dissolved in phosphate-buffered saline at 10 mg/ml. Table 1 shows stereotaxic coordinates and volumes of NMDA injected. After each injection, the cannula was kept in place for 3 min to allow for the diffusion of the solution around each injection site. Sham-operated rats underwent the same procedure except that no injection was made and the cannula was lowered into the neocortex without penetrating the hippocampus. All rats received two intraperitoneal (i.p.) injections of 0.2 mg of diazepam at the end of surgery to minimize the risk of seizures. After surgery, rats were hydrated (lactate, 5 ml, s.c.) and received an injection of an analgesic (Anafen, 6 mg/kg, s.c.). During the first three postoperative days, the rats received a daily injection of Anafen.

Apparatus

A wooden radial-arm maze elevated 60 cm above the floor was used in both experiments. The central platform was 37 cm in diameter and was surrounded by an octagonal wall, 40 cm high. Eight removable arms, 60 cm long and 9 cm wide, made of black acrylic, were separated by a 45° angle. A 2 cm-high rim was fixed on each side of the full length of the arm. A recessed food well, 1.5 cm in diameter and 1 cm deep, was located at the end of each arm opposite to the platform on a small extension (9 cm x 9 cm) separated from the rest of the arm. Opaque acrylic guillotine doors inserted in the wall circling the central platform blocked each arm entrance. To prevent rats from being exposed to the extramaze objects in the testing room, a black curtain, 180

cm high, was fixed 20 cm away from the end of maze arms, thus isolating the maze. A video camera connected to a video recorder and a monitor was fixed above the central platform and allowed the experimenter to observe each trial while remaining concealed behind the curtain. The guillotine doors were operated from a distance by the experimenter who pulled or released transparent threads hooked to the top portion of the doors. The arms could be rotated around the central platform independently of the food wells with an electric motor activated by the experimenter.

The distal stimuli were eight unique two-dimensional stimuli affixed on the curtain surrounding the maze, at the end and at the level of each arm. These extramaze stimuli were white cards (22 x 28 cm) on which a prominent computer generated black shape (e.g., maple leaf, circle) was printed. The proximal stimuli were eight unique inserts covering the full length of each arm floor excluding the small extension where the food well was located. These intramaze stimuli, which were identical to those used in Hudon et al.'s study (in press), consisted of black and white visual patterns (e.g., alternated black and white stripes or black circles on a white background).

Procedure

Ten days after surgery, rats were handled for 5 min and were placed for 5 min in a plastic cage containing food pellets (45 mg, Purified Rodent Diet, Noyes Company Inc). This procedure was repeated each day for a total of four days. The familiarization to the radial maze began approximately two weeks after surgery.

During each daily session of familiarization, rats were placed on the central platform of the maze and allowed to explore the maze for 10 min. The black curtain surrounded the apparatus but neither intramaze nor extramaze cues were present. On Day 1, food pellets were dispersed on

the central platform and on each arm. From day to day, the pellets were placed further away from the central platform and, on the fifth day, a single reinforcer was to be retrieved in each food well. Guillotine doors were manipulated from Day 3 to Day 5 to get the animals used to the noise and movement. On Day 5, animals were confined, between arm visits, on the central platform for 5 s.

Training began the day after the last session of familiarization. A daily trial was administered to sham-operated and hippocampal-lesioned rats for 42 days. The rat was placed on the central platform with all guillotine doors closed and one food pellet in the food well of each arm. A trial began with the simultaneous opening of the eight guillotine doors and ended when one of the following criteria was reached, whichever came first: all arms had been visited, a total of 16 choices had been made, or 10 min had elapsed. A choice was recorded when the entire body of the rat was in the arm; an error was recorded when the rat re-entered an arm. During an arm visit, the guillotine doors of the other seven arms were closed; the door of the visited arm was lowered as soon as the rat returned to the central platform. Between two arm visits, the rat was confined on the central platform for a period of 10 s in order to eliminate stereotypic behaviors and to encourage maze patrolling based on the memory of arms previously visited (Dubreuil, Tixier, Dutrieux, & Edeline, 2003; Hudon et al., 2002).

Half of the rats were trained first with the proximal stimuli for 20 trials and then, with the distal stimuli for 20 trials whereas the other half was tested in the reverse order. After each block of 20 trials, the rats were given one probe trial. During these two probe trials, the full length of each arm floor was covered with a black insert and no stimulus was affixed on the curtain surrounding the maze.

In order to prevent the use of uncontrolled proximal stimuli (e.g., odors on the apparatus or olfactory traces left by the rat during a previous arm visit) during the trials with distal stimuli

and the probe trials, the maze arms were rotated 90° after three successive arm visits. The orientation of the central platform and the positions of the extramaze stimuli and of the food wells were left unchanged by these rotations.

Histology

After completion of behavioral testing, rats were deeply anesthetized (ketamine, 87 mg/kg; xylazine, 13 mg/kg) and perfused transcardially with 0.9% buffered saline, followed by 4% paraformaldehyde (4°C). Brains were excised and stored in a solution containing 4% paraformaldehyde and 30% sucrose for two days, then in a solution of 30% sucrose for 48hr, after which they were cut in 40 µm coronal sections. Throughout the hippocampal region, every 4th section was mounted on a gelatin-coated slide, dried at 37°C, and stained with cresyl violet.

In addition to a careful histological examination, we performed a computer-based volumetric analysis of the lesion to obtain a more precise and objective measure of the hippocampal lesions. For each lesioned rat, the percentages of damage to the granule cell layer of the dentate gyrus, to the pyramidal cell fields of the hippocampus proper (the Ammon's horn), and to the pyramidal cell field of the subiculum were assessed by using a Zeiss Axioskop microscope attached to a digital video camera. The images of 15 equidistant sections were imported into NeuroLucida (MicroBrightField, Inc., Williston, VT) and outlines of intact tissue in the different regions were traced separately. The software provided the estimated volumes of the intact tissue for each lesioned rat. To obtain estimates of the extent of the lesions, the estimated volumes of the remaining tissue in lesioned rats were subtracted from the mean volumes of intact tissue in three control rats. The estimated extent of the lesion in a given area was expressed as the percentage of the mean volume of this area in the three control rats.

Statistics

The percentages of damage in the pyramidal cell fields of the hippocampus, the granule cell layer of the dentate gyrus, and the pyramidal cell field of the subiculum in the two experiments were compared by an ANOVA with Experiment as a between-subject factor and Area as a within-subject factor. In Experiments 1 and 2, the frequencies of errors made by lesioned and sham-operated rats in the distal and proximal versions of the cue task were subjected to an ANOVA with Lesion as a between-subject factor and Task and Block (training) or Trial (probe test) as within-subject factors. When the three-way interaction was significant, the simple main effects were analyzed by two-way ANOVAs, one on the distal and one on the proximal version of the task (Howell, 1997). Specific differences in the histological or the behavioral data were located by Tukey tests. The relations between the percentages of damage and the frequency of errors were examined with Pearson r correlations.

Histological results

Histological results of Experiments 1 and 2 are presented together to compare the extent of damage across both experiments. Three rats assigned to the lesioned group died during surgery. Of the 22 lesioned rats tested on the behavioral tasks, six were eliminated from the analyses later on because of substantial cortical or thalamic damage. Figure 1 presents photomicrographs of brain sections of a control rat and of three lesioned rats. The neurotoxic injections produced substantial cell loss in both the dorsal and ventral hippocampi and affected all subfields of the hippocampus (CA1, CA3, dentate gyrus). The axons in the alveus and the fimbria were visible along the dorsal and lateral edges of the thalamus. Almost all lesioned rats had some sparing of the medial ventral hippocampus as well as of the most posterior part of the dentate gyrus. In most rats, there was limited extradamage to the ventral or/and dorsal subiculum in the area immediately

adjacent to the CA1 subfield. One rat from Experiment 1 suffered a limited amount of cell loss in the dorsal thalamus. There was no apparent sign of damage to structures beyond the subiculum, including the presubiculum, the parasubiculum, the entorhinal and perirhinal cortices, and the amygdala. Both lesioned and control rats sustained some damage to the cortex just above the hippocampus probably due to cannula insertion. The quantitative analysis of damaged tissue in the pyramidal cell fields of the hippocampus and subiculum, and in the granule cell layer of the dentate gyrus showed that the mean percentage of damage to each area was quite similar in both experiments (Figure 2) and was higher than damage to the subiculum. The ANOVA confirmed that the factor Experiment, $F(1, 14) < 1$, and the interaction, $F(2, 28) < 1$, were not significant and showed that the factor Area was significant, $F(2, 28) = 50.05$; $p < .001$. A Tukey test ($p < .01$) revealed that the percentages of damage to the hippocampus and to the dentate gyrus, which did not differ, were significantly higher than the percentage of subicular damage.

Experiment 1

Hudon et al. (in press) showed that rats with mechanical fornix lesions were transiently impaired in radial maze cue task using proximal stimuli and severely impaired in a cue task using distal stimuli, if the relative positions of the stimuli were changed across trials. These results are not consistent with the postulates of the cognitive map theory claiming that the hippocampal formation does not participate in the nonspatial recollection of visual landmarks. The aim of Experiment 1 was to examine if similar results would be obtained after selective neurotoxic lesions of the hippocampus. Eleven rats with NMDA hippocampal lesions and 10 sham-operated controls were trained postoperatively on the proximal and distal versions of the radial maze cue. On the basis of histological examination, the scores of only eight lesioned rats were included in the behavioral analyses. The relative positions of the stimuli were changed after each session.

Results

Figure 3 shows the mean frequency of errors made by each group in the five blocks of four trials, in the distal (A) and the proximal (B) cue task, when the relative positions of the stimuli changed across trials. Lesioned rats made more arm re-entries than control rats in both versions of the task. However, this difference was more pronounced in the distal than in the proximal cue task. The ANOVA revealed that the factors Lesion, $F(1, 16) = 12.34 ; p < .01$, Block, $F(4, 64) = 3.96 ; p < .05$, as well as interactions Lesion x Task, $F(1, 16) = 4.63 ; p < .05$, and Lesion x Task x Block, $F(4, 64) = 3.20 ; p < .05$, were significant. The factor Task, $F(1, 16) < 1$, and the interactions Lesion x Block, $F(4, 64) < 1$, and Task x Block, $F(4, 64) = 1.52$, were not significant. The analysis of simple main effects on the performance in the distal cue task showed that the factor Lesion was significant, $F(1, 16) = 17.75 ; p < .01$, whereas the factor Block, $F(4, 64) < 1$, and the interaction, $F(4, 64) = 2.79$, were not significant. Thus, in this version of the task, lesioned rats made more errors than control rats. A similar analysis on the performance in the proximal cue task demonstrated that the factors Lesion, $F(1, 16) = 4.54 ; p < .05$, and Block, $F(4, 64) = 3.90 ; p < .05$, were significant whereas the interaction did not reach significance, $F(4, 64) = 1.41$. Because the two groups seemed to differ more on Block 1 than on the other blocks, simple main effects were analyzed (with Satterthwaite's correction for the error term and its degrees of freedom, Howell, 1997), even though the interaction Lesion x Block was not significant. This analysis confirmed that the groups differed significantly on Block 1, $F(1, 25) = 8.38 ; p < .01$, but not on the following blocks.

Figure 4 presents the mean frequencies of errors on the last trial of training and on the probe trial, in the distal and proximal versions of the cue task. Control and lesioned rats were not affected by removal of the visual stimuli in the probe trial, either in the distal or the proximal

version. The ANOVA showed that the factor Lesion was significant, $F(1, 16) = 16.37$; $p < .01$, and therefore, lesioned rats made more errors than controls on Trial 20 and on the probe trial of both tasks. The other factors (Task: $F(1, 16) < 1$; Trial : $F(1, 16) = 1.21$), and all the interactions (Lesion x Task : $F(1, 16) < 1$; Lesion x Trial : $F(1, 16) = 2.07$; Task x Trial, $F(1, 16) < 1$; Lesion x Task x Trial : $F(1, 16) = 2.74$) were not significant.

Discussion

Experiment 1 showed that rats with approximately 65 % of damage to the hippocampus and 27 % to the subiculum were transiently impaired when trained with proximal stimuli whereas the deficit persisted throughout testing when trained with distal stimuli. These results were consistent with Hudon et al.'s (in press) results demonstrating that when the relative positions of the stimuli vary across trials, fornix-transected rats displayed a transient deficit when trained with proximal stimuli and were impaired throughout training when trained with distal stimuli. Hudon et al.'s results and ours suggest that the hippocampal formation is necessary to perform a working memory task if the relative positions of the stimuli change constantly.

The probe test demonstrated that once the performance was stabilized, control rats maintained a high level of accuracy when the relevant distal or proximal visual stimuli were absent. This suggests that normal rats learned to use not only visual, but also idiothetic, cues to perform the task. In the lesioned rats, the frequency of errors was still very high at the end of training and removal of the visual stimuli was not really informative on their capacity to use idiothetic information.

Experiment 2

In Hudon et al.'s experiments, fornix-transected rats performed as well as control rats on the radial maze cue task when the relative positions of the stimuli were stable. This seemed

consistent with the idea that fornix lesions have a detrimental effect on working memory but not on reference memory. Furthermore, Hudon et al. (in press) proposed that the working memory deficit of lesioned rats could be minimized when reference memory of relational information is available, an interpretation which was at odds with the cognitive map theory (O'Keefe & Nadel, 1978). Experiment 2 was aimed at evaluating whether rats with selective hippocampal lesions would benefit, like fornix-transected rats, from the stability of the relative positions of the stimuli. Eleven rats with NMDA hippocampal lesions and 10 sham-operated controls were trained postoperatively on the same proximal and distal versions of the cue task as in Experiment 1, except that the relative positions of the stimuli remained the same throughout the experiment. Three lesioned rats were eliminated from the behavioral analyses after histological analysis.

Results

Figure 5 shows that throughout training, lesioned rats made more errors than controls in both the distal (A) and the proximal (B) version of the task. The ANOVA revealed that the factors Lesion, $F(1, 16) = 23.18 ; p < .001$, and Block, $F(4, 64) = 6.07 ; p < .01$, as well as the interaction Lesion x Task x Block, $F(4, 64) = 3.19 ; p < .05$, were significant. The factor Task, $F(1, 16) < 1$, and the double interactions (Lesion x Task: $F(1, 16) < 1$; Lesion x Block : $F(4, 64) = 1.89$; Task x Block : $F(4, 64) < 1$) were not significant. The analysis of simple main effects for the distal cue task showed that the factors Lesion, $F(1, 16) = 24.82 ; p < .001$, and Block, $F(4, 64) = 3.00 ; p < .05$, were significant but the interaction, $F(4, 64) = 1.32$, was not. In the proximal cue task, the factor Lesion was significant, $F(1, 16) = 11.66 ; p < .01$, but not the factor Block, $F(4, 64) = 2.76$, or the interaction, $F(4, 64) = 1.94$. Hippocampal lesioned rats made more errors than control rats in the distal and proximal cue tasks when the relative positions of the stimuli were fixed across trials.

Figure 6 shows the frequencies of errors on Trial 20 and on the probe trial in the two versions of the cue task. In both tasks, control rats were able to perform at a high level of accuracy on the probe trials. Lesioned rats seemed to succeed better on Trial 20 than on the probe trial only when tested with the proximal stimuli. However, this difference did not reach significance. The ANOVA showed that the factor Lesion was significant, $F(1, 16) = 10.45$; $p < .01$. Hence, lesioned rats made more errors than controls on Trial 20 and the probe trial. However, the factors Task, $F(1, 16) < 1$, and Trial, $F(1, 16) = 3.17$, as well as all the interactions (Lesion x Task : $F(1, 16) < 1$; Lesion x Trial : $F(1, 16) = 2.40$; Task x Trial : $F(1, 16) = 1.64$; Lesion x Task x Trial : $F(1, 16) = 3.04$) were not significant.

Discussion

The results of Experiment 2 appeared strikingly different from those obtained after fornix transections (Hudon et al. in press). Rats with 64 % of damage to the hippocampus and 25% to the subiculum were impaired in the proximal and in the distal cue task when the relative positions of the stimuli were fixed throughout training. Therefore, there seem to be major differences between the effects of fornix transections and lesions aimed at the hippocampus.

Results in the probe trial were similar to those obtained in Experiment 1: both lesioned rats and controls were not significantly affected by removal of the visual cues. Again, control rats appeared to be able to use idiothetic cues to succeed in the radial maze task. The probe trial was not informative in the case of lesioned rats because performance was very poor at the end of training.

Correlations between the performance in Experiments 1 and 2
and the extent of hippocampal and subicular damage

The histological results revealed that although our NMDA lesions were aimed exclusively at the hippocampus, some damage (group mean smaller than 30%) was also present in the subiculum. In order to dissociate the effects of the hippocampal and subicular damages on the mean frequencies of errors in the proximal and distal versions of the cue task, we calculated Pearson r correlations between the percentage of brain damage in each area and performance. The data from all lesioned rats of both experiments were used for these analyses.

There was no significant correlation between the percentage of damage to the Ammon's horn or to the dentate gyrus and the mean frequency of errors in either the distal (Ammon's horn: $r(16) = .40$; dentate gyrus: $r(16) = -.21$) or the proximal cue task (Ammon's horn: $r(16) = .45$; dentate gyrus: $r(16) = -.03$). In contrast, there were significant correlations between the percentage of damage to pyramidal cell field of the subiculum and the mean frequency of errors for both the distal ($r(16) = .52, p < .05$) and the proximal ($r(16) = .70, p < .01$) tasks. Therefore, the level of performance in both versions was related to the extent of damage to the subiculum and this relation was stronger in the proximal task than in the distal task.

To further examine the effects of subicular damage on performance in the cue versions of the radial maze, the data from all lesioned rats were divided into two groups, one composed of the eight rats with the largest damage to the subiculum (S^+), and the other formed by the eight rats with the smallest damage to the subiculum (S^-). In each group, four rats were from Experiment 1 and four rats from Experiment 2. The mean percentages of damage to the subiculum for the S^+ and S^- groups were 34.2 (SD = 4.2) and 17.7 (SD = 4.1), respectively. The percentages of damage to the hippocampus proper and the dentate gyrus in the S^+ and S^- groups were compared with an

ANOVA using Lesion as a between-factor and Area as a within-factor. The analysis showed that the factors Lesion, $F(1, 14) < 1$, and Area, $F(1,14) = 1.60$, as well as the interaction Lesion x Area, $F(1, 14) < 1$, were not significant. Therefore, the extent of damage to the pyramidal cell fields of the hippocampus and to the dentate gyrus were similar in the $S+$ and $S-$ groups. The performance of these two groups in the distal and proximal cue tasks was then compared with the performance of a control group composed of half of the control rats in Experiment 1 and half of the control rats in Experiment 2.

Figure 7a shows the mean frequency of errors in the distal task for the three groups. Both lesioned groups appeared to make more errors than control rats. The factors Lesion, $F(2, 23) = 13.99$; $p < .001$, and Block, $F(4, 92) = 2.73$; $p < .05$, were significant but the interaction was not, $F(8, 92) = 1.69$. A Tukey test ($p < .05$) revealed that Groups $S+$ and $S-$, which did not differ, were significantly impaired relative to control rats. Figure 7b shows the performance of the same three groups in the proximal task. This time, Group $S+$ made more errors than the *Group S-* and controls. The factors Lesion, $F(2, 23) = 17.71$; $p < .001$, and Block, $F(4, 92) = 4.33$; $p < .01$, were significant but not the interaction, $F(8, 92) = 1.06$. A Tukey test ($p < .05$) showed that rats in Group $S+$ made significantly more errors than rats in Group $S-$ and control rats. Rats in Group $S-$ did not differ significantly from controls. These results suggest that in the proximal version of the task, hippocampal damage produced a deficit only when accompanied by substantial damage to the subiculum whereas in the distal version of the task, the deficit was observed even with small subicular damage.

These findings prompted a re-analysis of the performance on Trial 20 and probe trials. Figure 8a shows that in the distal version of the task, the frequencies of errors on the last trial of training and on the probe trials did not differ much within groups. According to the ANOVA, the

factor Lesion, $F(2,23) = 10.35$; $p < .01$, but not the factor Trial, $F(1, 23) < 1$, or the interaction, $F(2, 23) < 1$, was significant. The Tukey test ($p < .05$) revealed that the frequency of errors in Groups S^- and S^+ did not differ and was higher than in Group *SHAM*. Figure 8b shows the performance on the last trial and on the probe test in the proximal condition. The factors Trial, $F(1, 23) = 8.39$; $p < .01$, and Lesion, $F(2, 23) = 10.89$; $p < .001$, as well as the interaction, $F(2, 23) = 4.92$; $p < .05$, were significant. The analysis of simple main effects indicated that in Groups *SHAM*, $F(1, 23) < 1$, and S^+ , $F(1, 23) < 1$, performance in the last trial of training and in the probe trial did not differ. However, in Group S^- , the frequency of errors significantly increased after removal of the proximal visual stimuli in the probe trial, $F(1, 23) = 10.26$; $p < .01$. Although these rats performed as well as controls in the proximal version of the task, unlike controls, they were affected by the removal of the visual stimuli.

General discussion

In this article, we examined the performance of rats with NMDA lesions of the hippocampus, which included partial subicular damage, in two versions of the radial maze cue task that differed according to (1) the distance of the relevant visual stimuli from the central platform and (2) the stability of the relative positions of these stimuli. In all the procedural versions investigated, a rat had to remember which arms of the radial maze have already been visited within a trial, a process soliciting working (Olton et al., 1979) or episodic memory (Eichenbaum, Otto, & Cohen, 1994). When the relative positions of the visual stimuli varied across trials (Experiment 1), lesioned rats were less successful than controls throughout training with distal stimuli and were only transiently impaired if trained with proximal cues. When the relative positions of the stimuli remained the same during the whole training (Experiment 2), rats with hippocampal lesions were impaired in the proximal and in the distal version of the task. In

both versions, the percentage of damage to the subiculum, but not to the Ammon's horn or to dentate gyrus, correlated positively and significantly with the mean frequency of errors in the radial maze. Further analyses revealed that the deficit in the proximal, but not in the distal version, of the task was most likely caused by combined damage to the hippocampus and to the subiculum. Performance on the probe trial where the visual stimuli surrounding the maze were removed suggested that control rats were using idiothetic cues to solve the task.

The influence of stimulus distance

The present experiments demonstrated that the distance of the relevant visual stimuli modulated the degree of involvement of the hippocampus in radial arm maze tasks. Interestingly, a similar factor appeared to modulate the effect of cue removal on the activity of hippocampal place cells (Hetherington & Shapiro, 1997). In this study, hippocampal CA3 cells were recorded as rats explored a square recording chamber with rectangular cue cards on the walls. When a cue near a place field was removed, the place field firing rate and area decreased while, when a distant cue was removed, firing rate and area increased. Another study (Shapiro et al., 1997) also showed that when rats explored a four-arm radial maze with both proximal and distal stimuli, hippocampal place cells activity was influenced by both types of stimuli. However, the place field of those cells was sometimes centered on single distal cues, but not on single proximal cues (Shapiro et al., 1997). Taken together, these electrophysiological findings indicate that hippocampal cells process both proximal and distal visual information, but in very different ways. Our results support this idea in demonstrating that performance on the distal version of the radial maze cue task was impaired by hippocampal damage, even when it was accompanied by minimal subicular damage (Group S-). This suggests that the ability to process distal stimuli in working memory depends on the integrity of hippocampus.

In the literature, the impairment of hippocampal-lesioned rats in the place, but not in the cue, radial maze task has traditionally been interpreted as evidence that spatial memory requires intact hippocampal function (e.g., Jarrard, 1993; Nadel & MacDonald, 1980). According to this interpretation, the hippocampus is involved in processing spatial relationships between distal stimuli and these relationships are used to discriminate the maze arms. In our distal cue task, processing of spatial relationships was not required to succeed because each arm could be recognized by the single and unique cue fixed at the end of it. Nevertheless, a clear impairment was observed with hippocampal lesions even when these were accompanied by minimal damage to the subiculum. This suggests that the deficit observed in the place task after hippocampal lesions could result not only from impaired relational or spatial information processing, but also from impaired processing of distal stimuli in working memory.

The influence of the stability of the stimulus relative positions

The present results also showed that the stability of the relative positions can influence the performance of rats with hippocampal lesions when proximal, but not distal, stimuli are used. Our lesioned rats were impaired when the relative positions of the proximal stimuli were fixed throughout training, but were only transiently impaired when the relative positions varied across trials. There are data showing that when rats are tested in a four-arm radial maze, hippocampal neurons encode information on the relationships between proximal stimuli, but not on individual proximal stimuli (Shapiro et al. 1997). In Experiment 2, when the relative positions of the stimuli were fixed, control but not lesioned rats could benefit from their capacity to process relational information. In Experiment 1, when the relative positions varied across trials, they could not use relational information and had to rely extensively, like lesioned rats, on information provided by individual stimuli. The presence or absence of relational information in the proximal version of

the cue task might explain why lesioned rats were unable to reach control performance in Experiment 2 after 20 trials but performed like sham-operated rats after only four trials in Experiment 1.

Comparison between the effects of fornix transections and neurotoxic hippocampal lesions

The comparison between the effects observed on performance in the radial maze after mechanical fornix transection (Hudon et al., in press), on one hand, and after NMDA hippocampal lesions with partial damage to the subiculum, on the other hand, is interesting because fornix transections destroy fibers originating from both the hippocampus and the subiculum. This comparison suggested that the stability of the relative stimulus positions had strikingly different effects on the performance of rats with mechanical fornix lesions and on rats with selective hippocampal lesions. In the proximal version of the cue task, rats with hippocampal lesions were more severely impaired when the relative positions of the stimuli were stable than when they varied across trials. In contrast, fornix-transected rats were impaired only when the relative positions of the stimuli varied across trials (Hudon et al., in press). Furthermore, direct cell loss in the hippocampus appeared to have a more devastating effect on working memory for distal stimuli than mechanical transections of the fornix. While rats with fornix transection were impaired on the distal version only when the relative positions of the stimuli varied across trials, rats with hippocampal lesions were impaired whether the relative positions of the distal stimuli were fixed or varied.

Effects of subicular damage in the proximal and distal versions of the task

In the distal version of the task, it seemed that hippocampal damage alone was sufficient to influence performance negatively. In the proximal version, substantial (65%) damage to the hippocampus resulted in a learning deficit only when approximately one third of the subiculum

was also damaged; when subicular damage was more limited (~15%), there was no deficit. These findings are consistent with Jarrard's experiments (1993) showing that rats with highly selective and almost complete lesions of the hippocampus were able to perform a radial maze proximal cue task accurately. This author compared the performance of rats with selective lesions of the hippocampus and control rats in the place radial maze task and in the proximal version of the cue task. At the beginning of a trial, only four of eight arms were baited. While this procedure allowed separated analyses of working and reference memory, it also reduced the working memory load considerably. In the present experiments, rats had to remember up to seven visited arms to perform the task correctly. Therefore, our findings extend those of Jarrard in demonstrating that rats with lesions almost limited to the hippocampus (Group *S-*) can perform as well as controls in a proximal cue task even when they have to remember seven visual cues. Also consistent with Jarrard (1986) is the finding that rats with hippocampal lesions and substantial damage to the subiculum (Group *S+*) were impaired in the proximal version of the cue task. Together with Jarrard's results (1993; 1986), ours suggested that cell loss in the hippocampus together with partial and relatively limited damage in the subiculum (~34%) must be present to produce a persistent deficit in the proximal version of the radial arm cue task.

The results of Higgs, Bannerman and Rawlins (2001) contrast with those shown in the current experiments. In a recognition memory task, they observed a severe deficit after selective lesions to the hippocampus when large empty boxes were used as stimuli. When smaller boxes containing distinctive arrangements of objects were used, lesioned rats displayed a smaller deficit. They argued that as the size of the boxes increased, the boxes were more likely to be encoded as context and that, unlike control rats, hippocampal-lesioned rats were impaired in responding on the basis of context encoding. In our proximal version of the cue task, the stimuli could hardly be

encoded as objects by rats because they were affixed on the floor of open arms and contained no distinctive object. Nevertheless, our rats with 65% of damage to the hippocampus and only limited damage to the subiculum (Group S-) were able to succeed as well as controls in the proximal version of the radial maze cue task. On the other hand, performance in the proximal version could have been impaired were the hippocampal lesions more complete, even without encroachment on the subiculum. In fact, six rats in Higgs et al.'s experiment had near complete lesions of the ventral hippocampus whereas sparing of the medial aspect of the ventral hippocampus was more important in almost all the lesioned rats in our experiments. The discrepancy between Higgs et al.'s results and ours could also be explained by the fact that different memory processes were assessed. In our cue version of the radial maze, a response toward an arm was reinforced only once in a daily trial. In contrast, the delayed nonmatching-to-sample (DNMS) task administered by Higgs et al. used the same two pairs of boxes in a session. Therefore, in a daily session, a rat often faced two boxes it had already visited and had to remember which one had been visited more recently. It is possible that rats with hippocampal lesions were able to remember that they had visited both stimuli albeit unable to recognize which one had been visited more recently.

Why additional subicular damage had deleterious effects on working memory?

In the present experiments, the performance of lesioned rats was strongly correlated with the extent of damage to the subiculum but not to the hippocampus. Although the simplest explanation of these results could be that damage to the subiculum alone can have deleterious effects on working memory with proximal and distal stimuli, some reports reinforce the view that combined cell loss in the hippocampus and the subiculum are required for a deficit in a proximal cue task. Jarrard (1986) showed that, while rats with combined lesions of the subiculum and the

hippocampus were impaired on the radial maze proximal cue task, rats with more selective lesions to the hippocampus itself or to the subiculum itself were not. Similar findings have also been found on other spatial and non-spatial memory tasks (Bunsey & Eichenbaum, 1995; Hampson, Jarrard, & Deadwyler, 1999; Morris, Schenk, Tweedie, & Jarrard, 1990). The more disruptive effect of combined lesions could be due to the presence of at least two parallel pathways within the hippocampal formation (Naber, Witter, & Lopes Silva, 2000). One route, which comprises the well-known trisynaptic circuit, emerges from the entorhinal cortex and reaches the subiculum via the dentate gyrus and the Ammon's horn. The other and more direct route emerges from the entorhinal cortex and reaches CA1 and the subiculum monosynaptically. While selective lesions of the hippocampus leave the second pathway partially intact, lesions that damage both the subiculum and the hippocampus destroy both pathways. Another possibility is that the subiculum, which receives direct inputs from the parahippocampal region (Naber et al., 2001) and sends projections to many cortical areas (O'Mara, Commins, Anderson, & Gigg, 2001), can assume working memory functions that compensate for the loss of memory functions associated with the damage to the hippocampus. Further studies using different combinations of selective lesions will be needed to specify the circuitry that sustains working memory for proximal stimuli. In the light of the present results, distal stimuli could not be processed efficiently in this remnant subicular system.

Strategies used to perform the task in the absence of salient visual stimuli

When tested after training on a probe trial where relevant stimuli were removed, the performance of control rats was not affected. In the probe trial of the distal version, the performance of lesioned rats could hardly deteriorate further, because it was already very low at the end of training. Lesioned rats with limited damage to the subiculum (Group S-), which were

performing as well as controls by the end of training on the proximal version, showed a significant decrease in performance on the probe trial. Therefore, it seems that once trained with visual cues, control rats were able to maintain a good performance in the radial maze task after removal of the relevant visual cues and that they were more able to use another source of information than rats with selective damage to the hippocampus. It seems very unlikely that the alternative source of information was the odors left on the arms because the arms were rotated at least twice during each probe trial. An on-going experiment in our laboratory and published empirical reports (Brown & Moore, 1997; Etienne et al., 1994; Zoladek & Roberts, 1978) suggest that control rats use vestibular and other path-dependent cues to navigate the maze in the absence of relevant visual stimuli. For example, rats made blind or tested in the dark can orient themselves and navigate through a radial maze efficiently (Etienne et al., 1994; Zoladek & Roberts, 1978), presumably by relying on vestibular and kinetic information. Therefore, the deterioration of performance in lesioned rats with limited damage to the subiculum suggest that the hippocampus is involved in processing idiothetic information (Maaswinkel et al., 1999). Taken together, our results are consistent with the idea that the hippocampus contributes to working or episodic memory for both visual and idiothetic information.

References

- Brown, M. F., & Moore, J. A. (1997). In the dark II: Spatial choice when access to extrinsic spatial cues is eliminated. *Animal Learning & Behavior*, *25*, 335-346.
- Bunsey, M., & Eichenbaum, H. (1995). Selective damage to the hippocampal region blocks long-term retention of a natural and nonspatial stimulus-stimulus association. *Hippocampus*, *5*, 546-556.
- Cassaday, H. J., & Rawlins, J. N. (1995). Fornix-fimbria section and working memory deficits in rats: stimulus complexity and stimulus size. *Behavioral Neuroscience*, *109*, 594-606.
- Cassaday, H. J., & Rawlins, J. N. (1997). The hippocampus, objects, and their contexts. *Behavioral Neuroscience*, *111*, 1228-1244.
- Cassel, J. C., Cassel, S., Galani, R., Kelche, C., Will, B., & Jarrard, L. (1998). Fimbria-fornix vs selective hippocampal lesions in rats: effects on locomotor activity and spatial learning and memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, *69*, 22-45.
- Dubreuil, D., Tixier, C., Dutrieux, G., & Edeline, J. M. (2003). Does the radial arm maze necessarily test spatial memory? *Neurobiology of Learning and Memory*, *79*, 109-117.
- Eichenbaum, H., Otto, T., & Cohen, N. J. (1994). Two functional components of the hippocampal memory system. *Behavioral and Brain Sciences*, *17*, 449-518.
- Etienne, A. S., Sitbon, S., Dahn-Hurni, C., & Maurer, R. (1994). Golden Hamsters on the Eight-arm Maze in Light and Darkness: The Role of Dead Reckoning. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *47B*, 401-425.
- Galani, R., Obis, S., Coutureau, E., Jarrard, L., & Cassel, J. C. (2002). A comparison of the effects of fimbria-fornix, hippocampal, or entorhinal cortex lesions on spatial reference

and working memory in rats: short versus long postsurgical recovery period. *Neurobiology of Learning and Memory*, 77, 1-16.

Hampson, R. E., Jarrard, L. E., & Deadwyler, S. A. (1999). Effects of ibotenate hippocampal and extrahippocampal destruction on delayed-match and -nonmatch-to-sample behavior in rats. *Journal of Neuroscience*, 19, 1492-1507.

Hetherington, P. A., & Shapiro, M. L. (1997). Hippocampal place fields are altered by the removal of single visual cues in a distance-dependent manner. *Behavioral Neuroscience*, 111, 20-34.

Higgs, S., Bannerman, D. M., & Rawlins, J. N. (2001). The effect of cytotoxic lesions of the hippocampus on recognition memory in the rat: effects of stimulus size. *Behavioral Neuroscience*, 115, 1193-1203.

Howell, D. C. (1997). *Statistical Methods for Psychology* (4th edition ed.). Belmont, CA: Wadsworth Publishing Company.

Hudon, C., Doré, F. Y., & Goulet, S. (2002). Spatial memory and choice behavior in the radial arm maze after fornix transection. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 26, 1113-1123.

Hudon, C., Doré, F. Y., & Goulet, S. (2003). Selective impairment of fornix-transected rats on a new nonspatial, odor-guided task. *Hippocampus*, 13, 48-52.

Hudon, C., Doré, F. Y., & Goulet, S. (in press). Impaired Performance of Fornix-Transected Rats on a Distal but not on a Proximal Version of the Radial Arm Maze Cue Task. *Behavioral Neuroscience*.

- Jarrard, L. E. (1986). Selective Hippocampal Lesions and Behavior : Implication for Current Research and Theorizing. In R. L. Isaacson (Ed.), *The Hippocampus* (pp. 93-126). New York: Plenum Press.
- Jarrard, L. E. (1993). On the role of the hippocampus in learning and memory in the rat. *Behavioral and Neural Biology*, *60*, 9-26.
- Maaswinkel, H., Jarrard, L. E., & Whishaw, I. Q. (1999). Hippocampectomized rats are impaired in homing by path integration. *Hippocampus*, *9*, 553-561.
- Mazmanian, D. S., & Roberts, W. A. (1983). Spatial memory in rats under restricted viewing conditions. *Learning and Motivation*, *14*, 123-139.
- McDonald, R. J., & White, N. M. (1993). A triple dissociation of memory systems: hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. *Behavioral Neuroscience*, *107*, 3-22.
- Morris, R. G., Garrud, P., Rawlins, J. N., & O'Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, *297*, 681-683.
- Morris, R. G., Schenk, F., Tweedie, F., & Jarrard, L. E. (1990). Ibotenate Lesions of Hippocampus and/or Subiculum: Dissociating Components of Allocentric Spatial Learning. *The European journal of neuroscience*, *2*, 1016-1028.
- Naber, P. A., Witter, M. P., & Lopes da Silva, F. H. (2001). Evidence for a direct projection from the postrhinal cortex to the subiculum in the rat. *Hippocampus*, *11*, 105-117.
- Naber, P. A., Witter, M. P., & Lopes Silva, F. H. (2000). Networks of the hippocampal memory system of the rat. The pivotal role of the subiculum. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *911*, 392-403.
- Nadel, L., & MacDonald, L. (1980). Hippocampus: cognitive map or working memory? *Behavioral and Neural Biology*, *29*, 405-409.

- O'Keefe, J., & Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. London: Oxford University Press.
- Olton, D. S., Becker, J. T., & Handelmann, G. E. (1979). Hippocampus, space and memory. *Behavioral and Brain Sciences*, *2*, 313-365.
- Olton, D. S., & Feustle, W. A. (1981). Hippocampal function required for nonspatial working memory. *Experimental Brain Research*, *41*, 380-389.
- Olton, D. S., & Samuelson, R. J. (1976). Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology. Animal Behavior Processes*, *2*, 97-116.
- O'Mara, S. M., Commins, S., Anderson, M., & Gigg, J. (2001). The subiculum: a review of form, physiology and function. *Progress in Neurobiology*, *64*, 129-155.
- Rasmussen, M., Barnes, C. A., & McNaughton, B. L. (1989). A systematic test of cognitive mapping, working-memory and temporal discontiguity theories of hippocampal function. *Psychobiology*, *17*, 335-348.
- Shapiro, M. L., Tanila, H., & Eichenbaum, H. (1997). Cues that hippocampal place cells encode: dynamic and hierarchical representation of local and distal stimuli. *Hippocampus*, *7*, 624-642.
- Suzuki, S., Augerinos, G., & Black, A. H. (1980). Stimulus Control of Spatial Behavior on the Eight-Arm Maze in Rats. *Learning and Motivation*, *11*, 1-18.
- Sziklas, V., & Petrides, M. (2002). Effects of lesions to the hippocampus or the fornix on allocentric conditional associative learning in rats. *Hippocampus*, *12*, 543-550.
- Yee, B. K., & Rawlins, J. N. (1994). The effects of hippocampal formation ablation or fimbria-fornix section on performance of a nonspatial radial arm maze task by rats. *Journal of Neuroscience*, *14*, 3766-3774.

Zoladek, L., & Roberts, W. A. (1978). The sensory basis of spatial memory in the rat. *Animal Learning & Behavior*, 6, 77-81.

Author note

This study was supported by research grants from the Natural Sciences and Engineering Research Council (NSERC) of Canada awarded to Sonia Goulet and François Y. Doré. Kevin Allen was supported by a scholarship from the NSERC. The research received approval from the Comité de protection des animaux de laboratoire de l'Université Laval, which is responsible for the application and enforcement of the rules of the Canadian Council on Animal Care.

The authors thank Marie-Claire Doré and Philippe Lavallée for their assistance with behavioral testing and histological analysis.

Correspondence concerning this article should be addressed to François Y. Doré, École de psychologie, Pavillon Félix-Antoine-Savard, Université Laval, Québec, Qué, Canada, G1K 7P4. Electronic mail should be sent to Francois.Dore@psy.ulaval.ca.

Table 1

Stereotaxic Coordinates From Bregma and Injection Volumes of NMDA

AP	ML	DV	Volume (μ l)
-2.9	± 1.1	-4	0.07
-3.2	± 2.3	-3.9	0.06
-3.9	± 1.9	-3.9	0.06
-4.1	± 3.3	-3.9	0.06
-5	± 4	-4	0.05
-5	± 5	-7.6	0.09
-5	± 5	-4.6	0.05
-5.7	± 4.2	-4.4	0.04
-5.7	± 5.1	-6.2	0.04
-5.7	± 5.1	-5.4, -5.1	0.05

Note. NMDA = *N*-methyl-*D*-aspartate acid; AP = anteroposterior;

ML = mediolateral; DV = dorsoventral. All coordinates are given in millimeters.

Figure Captions

Figure 1. Photomicrographs of coronal sections at four anterior-posterior levels across the hippocampus. A-D : Sections from a sham-operated rat. E-H : Sections from the rat with the largest lesion of the hippocampus. I-L : Sections from a rat with a representative lesion. M-P : Sections from the rat with the most extensive involuntary damage to the subiculum.

Figure 2. Percentage (mean \pm SE) of damage in the pyramidal cell fields of the hippocampus (CA1 - CA3), the granule cell layer of the dentate gyrus (DG), and the pyramidal cell field of the subiculum (Sub) of rats with NMDA hippocampal lesions, in both experiments.

Figure 3. Mean frequency of errors (\pm SE) made by sham-operated rats (SHAM) and rats with NMDA hippocampal lesions (HP) in the distal and proximal versions of the cue task of Experiment 1 (variable relative positions of visual stimuli).

Figure 4. Mean frequency of errors (\pm SE) made by sham-operated rats (SHAM) and rats with NMDA hippocampal lesions (HP) on Trial 20 and on the probe trial, in the distal and proximal versions of the cue task of Experiment 1 (variable relative positions of visual stimuli).

Figure 5. Mean frequency of errors (\pm SE) made by sham-operated rats (SHAM) and rats with NMDA hippocampal lesions (HP) in the distal and proximal versions of the cue task of Experiment 2 (fixed relative positions of visual stimuli).

Figure 6. Mean frequency of errors (\pm SE) made by sham-operated rats (SHAM) and rats with excitotoxic hippocampal lesions (HP) on Trial 20 and on the probe trial, in the distal and proximal versions of the cue task of Experiment 2 (fixed relative positions of visual stimuli).

Figure 7. Mean frequency of errors (\pm SE) made by sham-operated rats (SHAM), rats with substantial damage to the subiculum (S+), and rats with limited damage to the subiculum (S-) in the distal and proximal versions of the cue task.

Figure 8. Mean frequency of errors (\pm SE) made by sham-operated rats (SHAM), rats with substantial damage to the subiculum (S+) and rats with more limited damage to the subiculum (S-) on Trial 20 and on the probe trial, in the distal and proximal versions of the cue task.

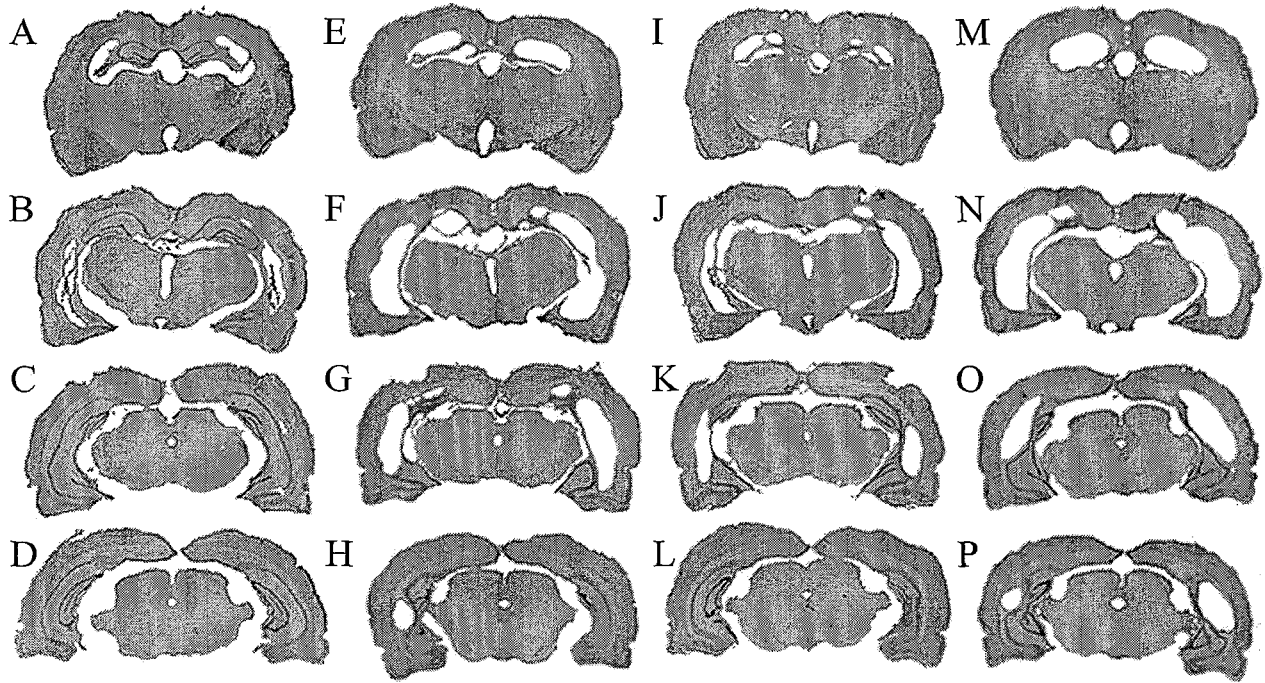


Figure 1.

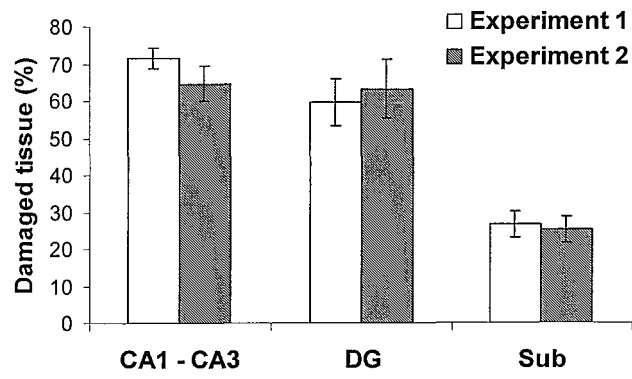


Figure 2.

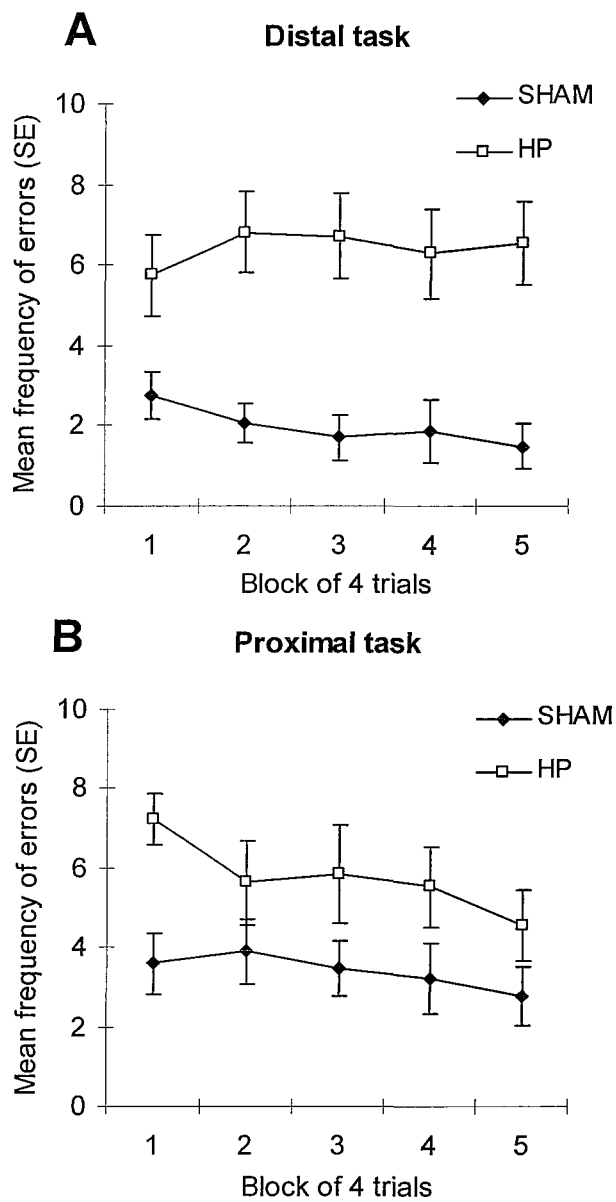


Figure 3.

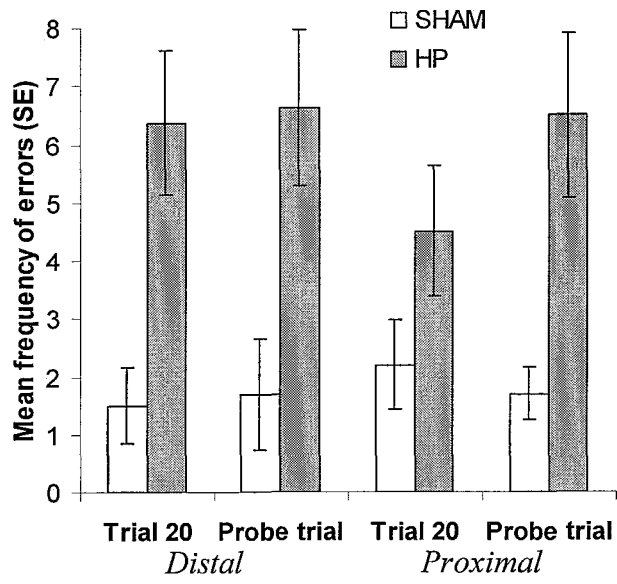


Figure 4.

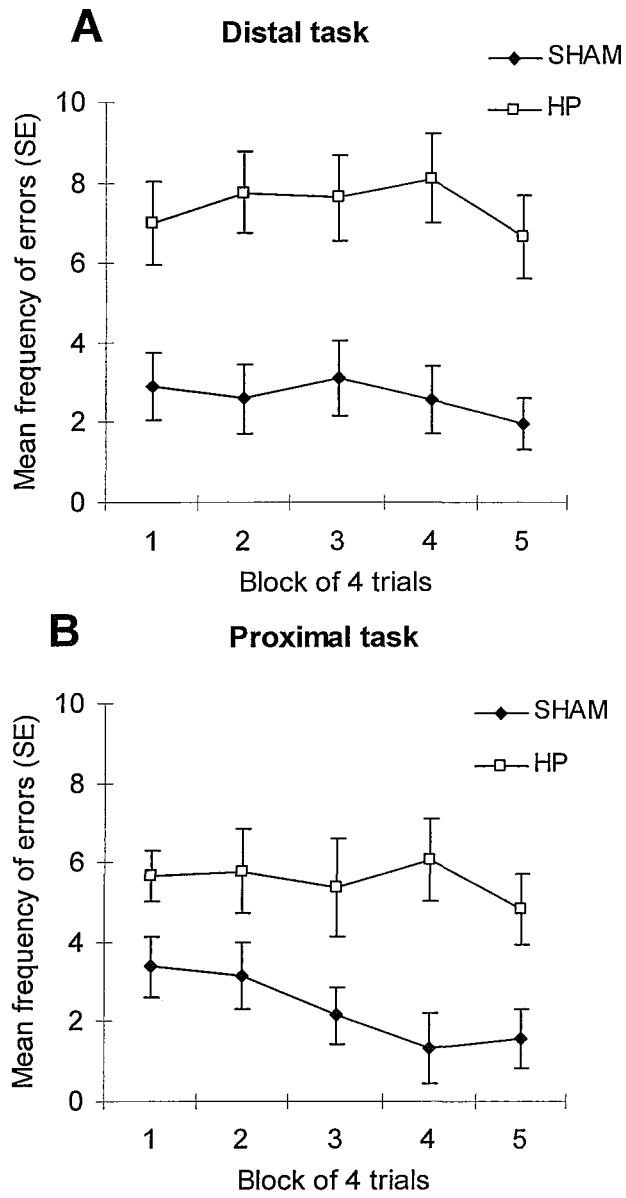


Figure 5.

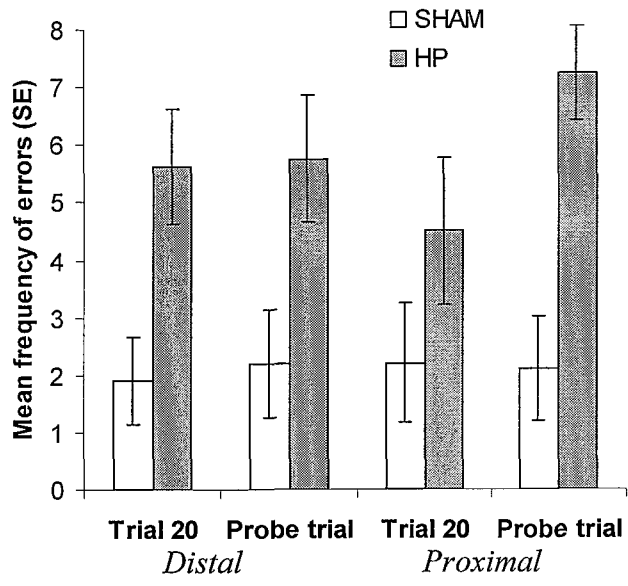


Figure 6.

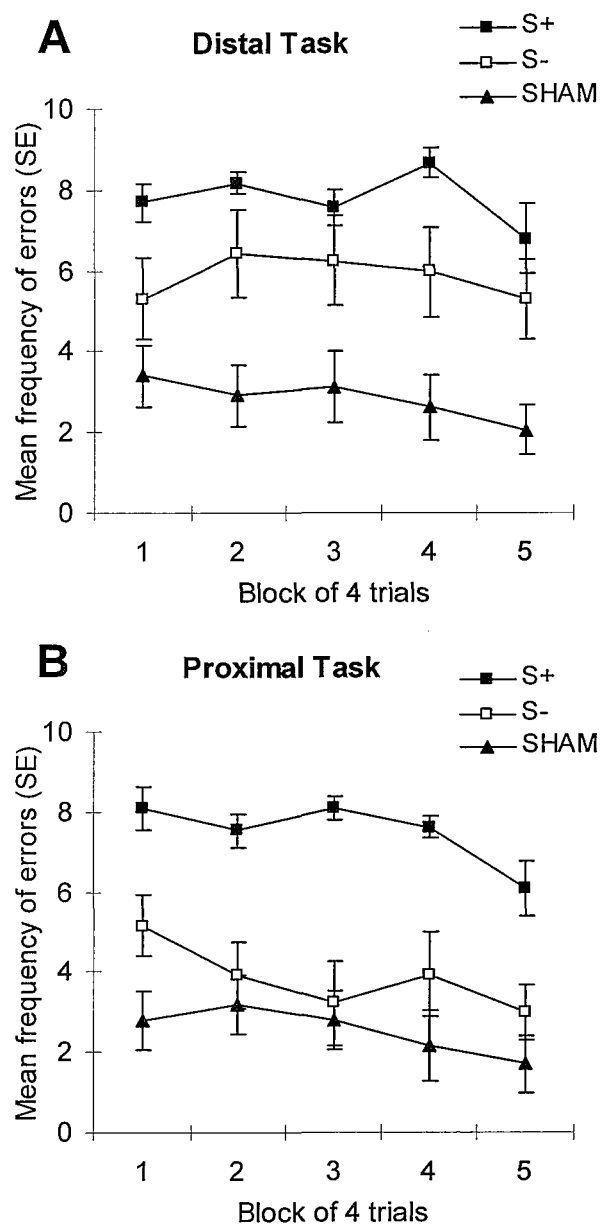


Figure 7.

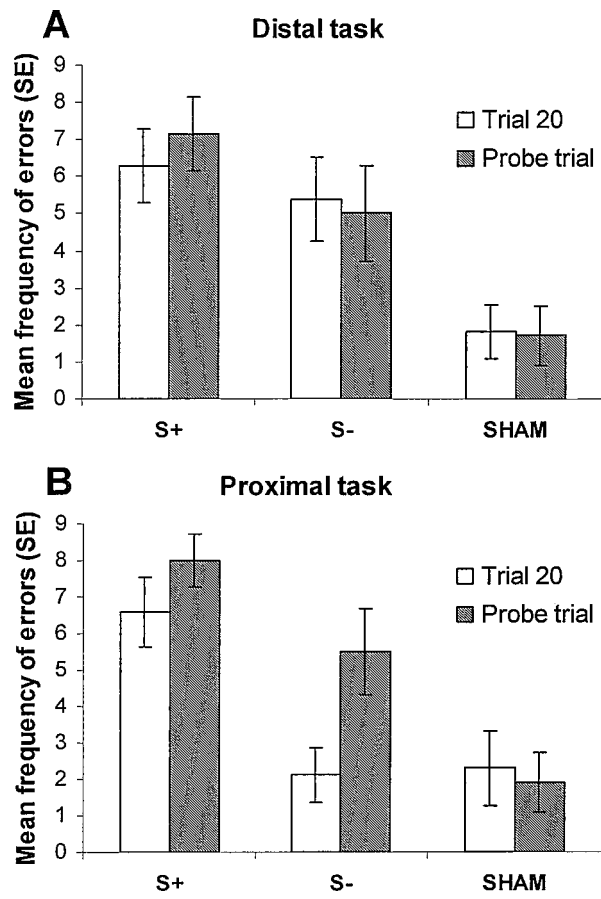


Figure 8.

CHAPITRE III : CONCLUSION GÉNÉRALE

La performance des rats lésés au système hippocampique dans les versions spatiale et indicée de la tâche de labyrinthe radial est habituellement interprétée comme appuyant la théorie de la carte cognitive de O'Keefe et Nadel (1978) plutôt que la théorie de la mémoire de travail proposée par Olton, Becker et Handelman (1979). Toutefois, cette conclusion est quelque peu hâtive car, outre la nature spatiale ou non spatiale des stimuli visuels disponibles et pouvant être utilisés dans la résolution de la tâche, il y a plusieurs différences entre les caractéristiques des stimuli de la version spatiale et de la version indicée. Par exemple, les deux versions diffèrent quant à la distance entre les stimuli à mémoriser et la plate-forme centrale et quant à la stabilité des positions relatives des stimuli. Le présent mémoire visait donc à faire la lumière sur l'influence de ces deux facteurs sur la performance de rats lésés à l'hippocampe.

Dans les deux expériences de ce mémoire, chaque couloir du labyrinthe radial se distinguait des autres par un seul stimulus visuel. Selon la théorie de la carte cognitive, il ne devrait pas y avoir de déficit post-lésionnel dans de telles conditions puisque les rats n'avaient pas à mémoriser des configurations complexes de stimuli situées autour de chaque couloir. Les rats devaient, toutefois, encoder en mémoire de travail les indices visuels localisés sur le plancher des couloirs ou au bout des couloirs déjà visités. Selon Olton, Becker et Handelman (1979), la performance des rats lésés à l'hippocampe devrait être inférieure à celle des rats contrôles dans les deux expériences de ce mémoire. Les expériences de Rawlins et ses collaborateurs (Higgs et al., 2001; Yee & Rawlins, 1994) et plus récemment, celles de Hudon, Doré et Goulet (sous presse), suggèrent que le déficit de mémoire de travail des rats lésés au système hippocampique dépend des caractéristiques (e. g., distance entre l'animal et les stimuli ou complexité des stimuli) des stimuli à mémoriser. Les résultats de ce mémoire appuient cette interprétation car, la performance des rats avec une lésion sélective de l'hippocampe était effectivement déficitaire

lorsque les stimuli étaient situés autour du labyrinthe (stimuli distaux) alors qu'elle était normale lorsqu'ils étaient situés sur le plancher des couloirs du labyrinthe (stimuli proximaux). Ces résultats suggèrent que la distance entre l'animal et les stimuli visuels pertinents à la discrimination des couloirs pourrait bien être responsable du déficit de mémoire des rats lésés à l'hippocampe dans la version spatiale.

À la lumière de nos résultats, il semble que le gyrus denté et le champ CA3 et/ou CA1 soient nécessaires au bon traitement de stimuli distaux en mémoire. La présente recherche ne permet toutefois pas de préciser si la voie trisynaptique entière (gyrus denté-CA3-CA1) est nécessaire à ce processus mnésique. En effet, il demeure possible que les projections de la région parahippocampique vers CA1 soient suffisantes pour traiter des stimuli distaux en mémoire. À notre connaissance, aucune expérience n'a encore évalué l'effet d'une lésion limitée au gyrus denté ou au champ CA3 sur l'acquisition d'une tâche de labyrinthe radial. Il serait donc intéressant d'examiner si une interruption davantage ciblée de la voie trisynaptique entraîne un déficit dans des tâches de mémoire qui demandent de mémoriser différents types de stimuli.

Les afférences de l'hippocampe nécessaires au bon traitement de stimuli distaux en mémoire demeurent toujours à préciser. Étonnamment, une lésion combinée des cortex postrhinal et périrhinal (Bussey, Muir, & Aggleton, 1999) ou encore une lésion du cortex entorhinal (Galani et al., 2002) n'affecte pas la performance dans la version spatiale du labyrinthe radial. Ces résultats sont très surprenants car, ces lésions privent l'hippocampe de la majeure partie de ses afférences visuelles. Une explication de ces résultats serait que lorsque les afférences venant du cortex entorhinal sont détruites, les projections des cortex périrhinal et postrhinal vers CA1 suffisent à traiter des stimuli visuels distaux en mémoire de travail. Lorsque ce sont les afférences venant des cortex périrhinal et postrhinal qui sont détruites, les informations venant du

cortex entorhinal, et ayant une origine autre que les cortex périrhinal et postrhinal, seraient suffisantes pour réaliser une tâche de mémoire avec des stimuli distaux (Aggleton, Vann, Oswald, & Good, 2000). Il faut toutefois noter que dans ces deux expériences, aucune période de confinement n'était introduite entre les visites des couloirs du labyrinthe. Dubreuil, Tixier, Dutrieux et Edeline (2003) ont récemment démontré qu'une période de confinement de 5 sec entre les visites des couloirs est nécessaire pour empêcher les rats d'utiliser une stratégie motrice pour réaliser la tâche (e.g., lorsque le rat revient sur la plate-forme centrale après avoir visité un couloir, il tourne toujours à gauche pour visiter le couloir adjacent; cette stratégie limite les erreurs de ré-entrée dans des couloirs déjà visités tout en exigeant peu ou pas de ressources représentationnelles en mémoire). Ainsi, il demeure possible que ce type de comportements stéréotypés ait pu masquer, dans les expériences mentionnées précédemment, un problème de mémoire pour les stimuli distaux chez les rats lésés à la région parahippocampique.

Un résultat important de ce mémoire est que des dommages touchant à la fois le subiculum et l'hippocampe ont un effet mnésique plus marqué que des dommages restreints à l'hippocampe. Plus spécifiquement, lorsque la lésion à l'hippocampe endommageait très peu le subiculum, les rats étaient en mesure d'effectuer normalement la version proximale de la tâche indiquée. Par contre, quand le dommage au subiculum était plus substantiel (30% du volume en moyenne), les rats avaient une performance déficitaire dans cette même tâche. L'examen de la Figure 5 suggère que différentes voies neuronales qui demeurent intactes à la suite d'une lésion sélective de l'hippocampe pourraient assurer les fonctions mnésiques nécessaires à la réussite de la version proximale de la tâche indiquée. Après une lésion sélective de l'hippocampe, le subiculum reçoit toujours des afférences de quatre composantes de la région parahippocampique: le cortex entorhinal médian, le cortex entorhinal latéral, le cortex périrhinal et le cortex

postrhinal. Il est donc possible que les connexions entre le subiculum et une ou plusieurs de ces régions soient nécessaires pour encoder des stimuli visuels proximaux en mémoire de travail.

Comme une part importante des afférences des cortex postrhinal et entorhinal médian proviennent d'aires visuelles et visuospatiales (Burwell & Amaral, 1998), les afférences du subiculum venant de ces deux régions permettraient au subiculum d'assurer un bon encodage des stimuli visuels proximaux en mémoire de travail.

Plusieurs auteurs considèrent le subiculum comme une des composantes de l'hippocampe (Aggleton & Brown, 1999; Eichenbaum & Cohen, 2001). Cette conception simplifie l'étude du système hippocampique et freine l'étude des fonctions respectives de l'hippocampe (gyrus denté et corne d'Ammon) et du subiculum dans l'apprentissage et la mémoire. À ce jour, la majorité des études lésionnelles évaluant la fonction de l'hippocampe ont examiné l'effet de lésions qui touchaient à la fois l'hippocampe et le subiculum. Les expériences sur l'effet de lésions circonscrites à l'hippocampe ou au subiculum sont beaucoup plus rares. Étant donné que le subiculum reçoit de nombreuses afférences indépendantes de l'hippocampe et qu'il projette vers plusieurs régions corticales et sous-corticales, il est anatomiquement plausible que l'hippocampe et le subiculum aient des contributions différentes à l'apprentissage et à la mémorisation. De plus, des études électrophysiologiques montrent que les neurones de l'hippocampe et du subiculum semblent traiter des informations différentes (O'Mara et al., 2001; Sharp, 1997). La comparaison de l'effet d'une lésion du subiculum et celui d'une lésion de l'hippocampe devrait mettre en évidence les rôles respectifs de ces deux régions de la formation hippocampique.

La bonne performance des rats contrôles lorsque testés sans les stimuli visuels manipulés dans ce mémoire est très étonnante. À première vue, ces résultats suggèrent que les stimuli visuels ne sont pas très importants pour réaliser la tâche de labyrinthe radial. Toutefois, de nombreuses

expériences ont démontré le contraire. Par exemple, la performance dans la version spatiale du labyrinthe radial de rats rendus aveugles n'est pas aussi bonne que celle de rats contrôles, alors que la performance de rats avec une lésion de l'épithélium olfactif n'est pas affectée (Zoladek & Roberts, 1978). La performance des rats aveugles est toutefois supérieure au hasard. Ce dernier résultat suggère que les rats peuvent utiliser des informations des systèmes vestibulaire et/ou kinesthésique pour effectuer la tâche de labyrinthe radial. Dans une expérience où le labyrinthe radial était entouré d'un rideau opaque permettant de manipuler les stimuli présents autour du labyrinthe, Suzuki, Augerinos et Black (1980) ont démontré que l'apprentissage de la tâche de labyrinthe radial est facilité par la présence de stimuli visuels situés au bout des couloirs. Dans une seconde expérience, ces auteurs ont effectué une rotation des stimuli visuels autour du labyrinthe après la troisième visite d'une session. À la suite de cette rotation, les rats avaient tendance à visiter les couloirs associés aux stimuli n'ayant pas été choisis pendant les trois premières visites. Ces expériences suggèrent que les rats utilisent les stimuli visuels pour réussir la tâche lorsqu'ils sont disponibles. Toutefois, lorsqu'ils n'ont pas accès à des stimuli visuels discriminatifs, les rats utiliseraient des informations venant des systèmes vestibulaire et/ou kinesthésique pour atteindre un bon niveau de performance (Suzuki et al., 1980; Zoladek & Roberts, 1978). Selon les résultats obtenus dans ce mémoire, il semble qu'une lésion de l'hippocampe entraîne un déficit dans l'utilisation de ces indices idiothétiques, car la performance des rats avec une lésion sélective de l'hippocampe est affectée par le retrait des stimuli visuels proximaux alors que la performance des rats contrôles ne l'est pas.

Au cours des dernières années, plusieurs expériences ont démontré que les régions dorsale et ventrale de l'hippocampe ont des fonctions distinctes (Bannerman et al., 2002; Bannerman et al., 2003; Bannerman et al., 1999; Kjelstrup et al., 2002; Moser & Moser, 1998; Moser, Moser,

Forrest, Andersen, & Morris, 1995). Pour évaluer les contributions respectives des régions dorsale et ventrale à la mémoire de travail, des rats avec une lésion complète de l'hippocampe, une lésion à l'hippocampe dorsal ou une lésion à l'hippocampe ventral ont été entraînés dans une tâche d'alternance dans un labyrinthe en T (Bannerman et al., 2002). Dans cette expérience, le labyrinthe était divisé en un compartiment de départ et deux compartiments d'arrivée, situés perpendiculairement par rapport au compartiment de départ, par des blocs de bois. Lors d'un essai, le rat effectuait d'abord une visite forcée dans l'un des compartiments d'arrivée pour y recevoir de la nourriture. Le rat était ensuite replacé dans le compartiment de départ et les deux blocs de bois étaient déplacés pour permettre un libre accès aux deux compartiments d'arrivée. Il devait alors visiter l'autre compartiment d'arrivée pour recevoir un morceau de nourriture. Le rat apprenait donc à identifier et à mémoriser le compartiment d'arrivée dans lequel il effectuait une visite forcée pour ensuite l'éviter lors du choix suivant. Pour ce faire, le rat pouvait encoder les configurations de stimuli visuels présents autour du labyrinthe. Dans cette tâche, une lésion complète de l'hippocampe ou une lésion de la région dorsale de l'hippocampe entraîne un déficit de mémoire alors qu'une lésion de la région ventrale de l'hippocampe produit une performance similaire à celle des rats contrôles et ce, même si un délai de 10 min sépare la visite forcée et le choix suivant (Bannerman et al., 2002). La région ventrale de l'hippocampe n'aurait donc pas un rôle important dans la mémoire de travail spatiale. Toutefois, la tâche d'alternance diffère de la tâche de labyrinthe radial. Alors qu'il est possible de bien réussir la tâche d'alternance en encodant l'information nécessaire à l'identification d'un seul compartiment, la tâche du labyrinthe radial nécessite de maintenir simultanément l'information permettant d'identifier plusieurs couloirs en mémoire. Cette différence pourrait bien mener à des conclusions différentes sur le rôle des régions ventrale et dorsale dans la mémoire de travail. Cette possibilité est appuyée

par le fait que des injections d'antagonistes des récepteurs nicotiques ou dopaminergiques entraînent une diminution de la performance dans la version spatiale du labyrinthe radial (Levin, Bradley, Addy, & Sigurani, 2002). De plus, l'effet délétère des antagonistes nicotiques semble s'accroître à mesure que la charge en mémoire augmente (Felix & Levin, 1997; Levin et al., 2002). Ainsi, les régions dorsale et ventrale de l'hippocampe pourraient bien avoir un rôle dans la mémoire de travail pour les stimuli distaux lorsque ce type de mémoire est évalué dans la tâche du labyrinthe radial.

Sur le plan méthodologique, le présent mémoire démontre l'utilité des analyses volumétriques pour quantifier l'étendue des lésions induites par une neurotoxine. Ces analyses quantitatives permettent non seulement d'évaluer précisément l'étendue du dommage à la région visée par la lésion, mais aussi d'évaluer avec plus de précision le dommage aux structures adjacentes. Chez un animal lésé à l'hippocampe, il est habituellement difficile d'évaluer l'étendue des dommages au subiculum à l'aide d'un marquage des corps cellulaires (e.g., violet de crésyl). Ainsi, dans la majorité des études lésionnelles, l'effet spécifique des dommages au subiculum sur la performance mnésique chez les animaux avec lésion combinée de l'hippocampe et du subiculum demeure inconnue. Bien que le marquage de dégénérescence axonale permette d'identifier clairement la présence ou l'absence de tels dommages au subiculum (Beltramino, de Olmos, Gallyas, Heimer, & Zaborszky, 1993; Fink & Heimer, 1967; Jarrard, 1989), la méthode d'analyse volumétrique a l'avantage de rendre possible le calcul de corrélations entre la performance à une tâche de mémoire et l'étendue des dommages mesurés. Dans le présent mémoire, nous avons pu ainsi raffiner considérablement les conclusions sur la fonction mnésique de l'hippocampe. Dans le cadre d'études lésionnelles évaluant les contributions respectives du subiculum et de l'hippocampe, cette méthode d'analyse volumétrique deviendrait presque

indispensable pour évaluer la sélectivité de lésions visant chacune de ces deux régions. Cette mesure quantitative des lésions s'avère donc un outil prometteur pour augmenter la justesse des conclusions tirées des études lésionnelles.

Avant de conclure, il importe de souligner que malgré les progrès techniques incontestables réalisés dans les approches cérébro-lésionnelles au cours des dernières décennies, la méthode par micro-injections comporte certaines limites. Ainsi, lors d'une lésion neurotoxique, la mort des neurones est associée à une forte réponse inflammatoire qui se caractérise par une augmentation importante du nombre de cellules gliales dans la région visée et par une transformation de leur morphologie. Bien que les axones formant des faisceaux de fibres demeurent intacts à la suite de la lésion (Carlsen & De Olmos, 1981), il semble que les gaines de myéline des axones passant entre les corps cellulaires des neurones visés par la lésion soient endommagées par cette réaction inflammatoire (Coffey, Perry, Allen, Sinden, & Rawlins, 1988). Étant donné que la vitesse de conduction des potentiels d'action dépend étroitement de la gaine de myéline entourant l'axone, il est possible que l'information véhiculée par certains axones passant dans la région lésée soit altérée. De plus, après une injection d'acide iboténique, la barrière hémato-encéphalique devient beaucoup plus perméable que dans une situation normale (Coffey, Perry, & Rawlins, 1990), ce qui pourrait permettre à différents agents infectieux d'atteindre le cerveau et d'en affecter son fonctionnement. Ces deux effets secondaires des injections de neurotoxine font présentement obstacle à la sélectivité de la méthode lésionnelle par micro-injections de neurotoxine. Néanmoins, il faut considérer ces limites en tenant compte de celles, beaucoup plus importantes, des autres méthodes lésionnelles actuellement disponibles. Ainsi, la méthode lésionnelle par micro-injections de neurotoxine, lorsque utilisée adéquatement, est celle qui permet d'atteindre le plus haut niveau de sélectivité.

Pour contourner ces problèmes de sélectivité, et par le fait même confirmer le rôle de l'hippocampe dans le traitement de stimuli distaux en mémoire de travail, des expériences utilisant des méthodes d'inactivation réversible pourraient être réalisées. Par exemple, il serait intéressant d'évaluer la performance de rats ayant reçu des injections d'un agoniste des récepteurs GABA_A (e. g., muscimol) dans l'hippocampe avant la réalisation de la tâche de labyrinthe radial. Des injections de muscimol permettraient de rendre l'hippocampe inactif en augmentant l'inhibition au niveau des cellules pyramidales et granulaires. Contrairement aux injections de tétrodotoxine (TTX), le muscimol n'affecte pas le fonctionnement des fibres de passage. De plus, cette méthode d'inactivation réversible a l'avantage de permettre de comparer la performance d'un rat lorsque son hippocampe est inactif et lorsqu'il fonctionne normalement. Si l'inactivation de l'hippocampe entraînait un déficit dans la version distale de la tâche indiquée du labyrinthe radial, cela confirmerait l'idée que l'hippocampe est crucial pour un traitement efficace des stimuli distaux en mémoire de travail. Subséquemment, des injections d'agonistes et d'antagonistes sélectifs à différents types de récepteurs pourraient être utilisées pour comprendre les mécanismes cellulaires nécessaires au traitement de stimuli distaux en mémoire de travail.

Globalement, l'approche lésionnelle chez le rongeur permet d'augmenter nos connaissances concernant les fonctions des différentes régions du lobe temporal médian. Ces connaissances, basées sur des devis de recherche expérimentaux, pourront guider les recherches réalisées chez l'humain et chez les autres espèces de primates. Il est probable qu'en combinant les connaissances venant de ces différents champs de recherche, il sera possible d'arriver à mieux comprendre les différentes facettes de l'amnésie humaine, et ainsi améliorer les soins donnés aux personnes souffrant de troubles de mémoire.

Références

- Aggleton, J. P., & Brown, M. W. (1999). Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *The Behavioral and Brain Sciences*, *22*, 425-444.
- Aggleton, J. P., Vann, S. D., Oswald, C. J. P., & Good, M. (2000). Identifying Cortical Inputs to the Rat Hippocampus That Subserve Allocentric Spatial Processes: A Simple Problem With a Complex Answer. *Hippocampus*, *10*, 466-474.
- Amaral, D. G., & Kurz, J. (1985). An analysis of the origins of the cholinergic and noncholinergic septal projections to the hippocampal formation of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, *240*, 37-59.
- Amaral, D. G., & Witter, M. P. (1995). The hippocampal formation. In G. Paxinos (Ed.), *The rat nervous system* (pp. 443-493). London: Academic Press.
- Bannerman, D. M., Deacon, R. M., Offen, S., Friswell, J., Grubb, M., & Rawlins, J. N. (2002). Double dissociation of function within the hippocampus: spatial memory and hyponeophagia. *Behavioral Neuroscience*, *116*, 884-901.
- Bannerman, D. M., Grubb, M., Deacon, R. M., Yee, B. K., Feldon, J., & Rawlins, J. N. (2003). Ventral hippocampal lesions affect anxiety but not spatial learning. *Behavioral Brain Research*, *139*, 197-213.
- Bannerman, D. M., Yee, B. K., Good, M. A., Heupel, M. J., Iversen, S. D., & Rawlins, J. N. (1999). Double dissociation of function within the hippocampus: a comparison of dorsal, ventral, and complete hippocampal cytotoxic lesions. *Behavioral Neuroscience*, *113*, 1170-1188.
- Beltramino, C. A., de Olmos, J. S., Gallyas, F., Heimer, L., & Zaborszky, L. (1993). Silver staining as a tool for neurotoxic assessment. *NIDA Research Monograph*, *136*, 101-126.

- Brun, V. H., Otnass, M. K., Molden, S., Steffenach, H. A., Witter, M. P., Moser, M. B., et al. (2002). Place cells and place recognition maintained by direct entorhinal-hippocampal circuitry. *Science*, *296*, 2243-2246.
- Burwell, R. D. (2000). The parahippocampal region: corticocortical connectivity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *911*, 25-42.
- Burwell, R. D., & Amaral, D. G. (1998). Cortical afferents of the perirhinal, postrhinal, and entorhinal cortices of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, *398*, 179-205.
- Bussey, T. J., Muir, J. L., & Aggleton, J. P. (1999). Functionally Dissociating Aspects of Event Memory : teh Effects of Combined Perirhinal and Postrhinal Cortex Lesions on Object and Place Memory in the Rat. *Journal of Neuroscience*, *19*, 495-502.
- Carlsen, J., & De Olmos, J. S. (1981). A modified cupric-silver technique for the impregnation of degenerating neurons and their processes. *Brain Research*, *208*, 426-431.
- Cassaday, H. J., & Rawlins, J. N. (1997). The hippocampus, objects, and their contexts. *Behavioral Neuroscience*, *111*, 1228-1244.
- Cassel, J. C., Duconseille, E., Jeltsch, H., & Will, B. (1997). The fimbria-fornix/cingular bundle pathways: a review of neurochemical and behavioural approaches using lesions and transplantation techniques. *Progress in Neurobiology*, *51*, 663-716.
- Choi, D. W. (1988). Calcium-mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage. *Trends in Neuroscience*, *11*, 465-469.
- Coffey, P. J., Perry, V. H., Allen, Y., Sinden, J., & Rawlins, J. N. (1988). Ibotenic acid induced demyelination in the central nervous system: a consequence of a local inflammatory response. *Neuroscience letters*, *84*, 178-184.

- Coffey, P. J., Perry, V. H., & Rawlins, J. N. (1990). An investigation into the early stages of the inflammatory response following ibotenic acid-induced neuronal degeneration. *Neuroscience*, *35*, 121-132.
- Day, L. B., Weisand, M., Sutherland, R. J., & Schallert, T. (1999). The hippocampus is not necessary for a place response but may be necessary for pliancy. *Behavioral Neuroscience*, *113*, 914-924.
- Duva, C. A., Floresco, S. B., Wunderlich, G. R., Lao, T. L., Pinel, J. P., & Phillips, A. G. (1997). Disruption of spatial but not object-recognition memory by neurotoxic lesions of the dorsal hippocampus in rats. *Behavioral Neuroscience*, *111*, 1184-1196.
- Eichenbaum, H., & Cohen, N. J. (2001). *From Conditioning to Conscious Recollection*. New York: Oxford University Press.
- Eichenbaum, H., Stewart, C., & Morris, R. G. (1990). Hippocampal representation in place learning. *Journal of Neuroscience*, *10*, 3531-3542.
- Felix, R., & Levin, E. D. (1997). Nicotinic antagonist administration into the ventral hippocampus and spatial working memory in rats. *Neuroscience*, *81*, 1009-1017.
- Ferino, F., Thierry, A. M., & Glowinsky, J. (1987). Anatomical and electro-physiological evidence for a direct projection from Ammon's horn to the medial prefrontal cortex in the rat. *Experimental Brain Research*, *65*, 421-426.
- Fink, R. P., & Heimer, L. (1967). Two Methods For Selective Silver Impregnation of Degenerating Axons and Their Synaptic Endings in the Central Nervous System. *Brain Research*, *4*, 369-374.
- Galani, R., Obis, S., Coutureau, E., Jarrard, L., & Cassel, J. C. (2002). A comparison of the effects of fimbria-fornix, hippocampal, or entorhinal cortex lesions on spatial reference

and working memory in rats: short versus long postsurgical recovery period. *Neurobiology of Learning and Memory*, 77, 1-16.

Gilbert, P. E., Kesner, R. P., & Lee, I. (2001). Dissociating hippocampal subregions: double dissociation between dentate gyrus and CA1. *Hippocampus*, 11, 626-636.

Higgs, S., Bannerman, D. M., & Rawlins, J. N. (2001). The effect of cytotoxic lesions of the hippocampus on recognition memory in the rat: effects of stimulus size. *Behavioral Neuroscience*, 115, 1193-1203.

Hudon, C., Doré, F. Y., & Goulet, S. (sous presse). Impaired Performance of Fornix-Transected Rats on a Distal but not on a Proximal Version of the Radial Arm Maze Cue Task. *Behavioral Neuroscience*.

Jarrard, L. E. (1986). Selective Hippocampal Lesions and Behavior : Implication for Current Research and Theorizing. In R. L. Isaacson (Ed.), *The Hippocampus* (pp. 93-126). New York: Plenum Press.

Jarrard, L. E. (1989). On the use of ibotenic acid to lesion selectively different components of the hippocampal formation. *Journal of Neuroscience Methods*, 29, 251-259.

Jarrard, L. E. (1993). On the role of the hippocampus in learning and memory in the rat. *Behavioral and Neural Biology*, 60, 9-26.

Jarrard, L. E. (2001). Retrograde amnesia and consolidation: anatomical and lesion considerations. *Hippocampus*, 11, 43-49.

Jarrard, L. E., & Meldrum, B. S. (1993). Selective excitotoxic pathology in the rat hippocampus. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 19, 381-389.

- Kjelstrup, K. G., Tuvnes, F. A., Steffenach, H. A., Murison, R., Moser, E. I., & Moser, M. B. (2002). Reduced fear expression after lesions of the ventral hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*, 10825-10830.
- Kloosterman, F., Witter, M. P., & Van Haeften, T. (2003). Topographical and Laminar Organization of Subicular Projections to the Parahippocampal Region of the Rat. *Journal of Comparative Neurology*, *455*, 156-171.
- Koolsterman, F., Witter, M. P., & Van Haeften, T. (2003). Topographical and Laminar Organization of Subicular Projections to the Parahippocampal Region of the Rat. *Journal of Comparative Neurology*, *455*, 156-171.
- Lashley, K. S. (1950). In search of the engram. *Symposia. Society for Experimental Biology*, *4*, 454-482.
- Levin, E. D., Bradley, A., Addy, N., & Sigurani, N. (2002). Hippocampal alpha 7 and alpha 4 beta 2 nicotinic receptors and working memory. *Neuroscience*, *109*, 757-765.
- Lomo, T. (1971). Potentiation of monosynaptic EPSPs in the perforant path-dentate granule cell synapse. *Experimental Brain Research*, *12*, 46-63.
- McDonald, R. J., & White, N. M. (1993). A triple dissociation of memory systems: hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. *Behavioral Neuroscience*, *107*, 3-22.
- McNaughton, B. L., & Barnes, C. A. (1977). Physiological Identification and Analysis of Dentate Granule Cell Responses to Stimulation of the Medial and Lateral Perforant Pathways in the Rat. *Journal of Comparative Neurology*, *175*, 439-454.
- Morris, R. G., Garrud, P., Rawlins, J. N., & O'Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, *297*, 681-683.

- Moser, M. B., & Moser, E. I. (1998). Functional differentiation in the hippocampus. *Hippocampus*, *8*, 608-619.
- Moser, M. B., Moser, E. I., Forrest, E., Andersen, P., & Morris, R. G. (1995). Spatial learning with a minislab in the dorsal hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *92*, 9697-9701.
- Naber, P. A., Witter, M. P., & Lopes da Silva, F. H. (1999). Perirhinal cortex input to the hippocampus in the rat: evidence for parallel pathways, both direct and indirect. A combined physiological and anatomical study. *The European Journal of Neuroscience*, *11*, 4119-4133.
- Naber, P. A., Witter, M. P., & Lopes da Silva, F. H. (2001). Evidence for a direct projection from the postrhinal cortex to the subiculum in the rat. *Hippocampus*, *11*, 105-117.
- Nadel, L., & MacDonald, L. (1980). Hippocampus: cognitive map or working memory? *Behavioral and Neural Biology*, *29*, 405-409.
- Nafstad, P. H. (1967). An electron microscope study on the termination of the perforant path fibres in the hippocampus and the fascia dentata. *Zeitschrift für Zellforschung und mikroskopische Anatomie*, *76*, 532-542.
- O'Keefe, J., & Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research*, *34*, 171-175.
- O'Keefe, J., & Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. London: Oxford University Press.
- Olton, D. S., Becker, J. T., & Handelmann, G. E. (1979). Hippocampus, space and memory. *Behavioral and Brain Sciences*, *2*, 313-365.

- Olton, D. S., & Feustle, W. A. (1981). Hippocampal function required for nonspatial working memory. *Experimental Brain Research*, *41*, 380-389.
- Olton, D. S., & Samuelson, R. J. (1976). Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology. Animal Behavior Processes*, *2*, 97-116.
- O'Mara, S. M., Commins, S., Anderson, M., & Gigg, J. (2001). The subiculum: a review of form, physiology and function. *Progress in Neurobiology*, *64*, 129-155.
- Penfield, W., & Mathieson, G. (1974). Memory. Autopsy findings and comments on the role of hippocampus in experiential recall. *Archives of Neurology*, *31*, 145-154.
- Ramos, M. J. (2002). Training Method Dramatically Affects the Acquisition of a Place Response in Rats with Neurotoxic Lesions of the Hippocampus. *Neurobiology of Learning and Memory*, *77*, 109-118.
- Rasmussen, M., Barnes, C. A., & McNaughton, B. L. (1989). A systematic test of cognitive mapping, working-memory and temporal discontinuity theories of hippocampal function. *Psychobiology*, *17*, 335-348.
- Russell, N. A., Horii, A., Smith, P. F., Darlington, C. I., & Bilkey, D. K. (2003). Long-Term Effects of Permanent Vestibular Lesions on Hippocampal Spatial Firing. *The Journal of Neuroscience*, *23*, 6490-6498.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *20*, 11-12.
- Shapiro, M. L., Tanila, H., & Eichenbaum, H. (1997). Cues that hippocampal place cells encode: dynamic and hierarchical representation of local and distal stimuli. *Hippocampus*, *7*, 624-642.

- Sharp, P. E. (1997). Subicular cells generate similar spatial firing patterns in two geometrically and visually distinctive environments: comparison with hippocampal place cells. *Behavioral Brain Research, 85*.
- Stewart, G. R., Price, M., Olney, J. W., Hartman, B. K., & Cozzari, C. (1986). N-methylaspartate: an effective tool for lesioning basal forebrain cholinergic neurons of the rat. *Brain Research, 369*, 377-382.
- Suzuki, S., Augerinos, G., & Black, A. H. (1980). Stimulus Control of Spatial Behavior on the Eight-Arm Maze in Rats. *Learning and Motivation, 11*, 1-18.
- Swanson, L. W. (1981). A direct projection from Ammon's horn to prefrontal cortex in the rat. *Brain Research, 217*, 150-154.
- Swanson, L. W., & Cowan, W. M. (1975). Hippocampo-Hypothalamic Connections: Origin in Subicular Cortex, Not Ammon's Horn. *Science, 189*, 303-304.
- Swanson, L. W., & Cowan, W. M. (1977). An Autoradiographic Study of the Organization of the Efferent Connections of the Hippocampal Formation in the Rats. *Journal of Comparative Neurology, 172*, 49-84.
- Tolman, E. C., Ritchie, B. F., & Kalish, D. (1946). Studies in spatial learning. 1. Orientation and the short-cut. *Journal of Experimental Psychology, 36*, 13-24.
- van Groen, T., & Wyss, J. M. (1990). Extrinsic projections from area CA1 of the rat hippocampus: olfactory, cortical, subcortical, and bilateral hippocampal formation projections. *Journal of Comparative Neurology, 302*, 515-528.
- White, N. M., & Wallet, P. A. (2000). Dorsal hippocampal function in unreinforced spatial learning. *Hippocampus, 10*, 226-235.

- Witter, M. P. (1993). Organization of the entorhinal-hippocampal system: a review of current anatomical data. *Hippocampus, 3 Spec No*, 33-44.
- Witter, M. P., Wouterlood, F. G., Naber, P. A., & Van Haefen, T. (2000). Anatomical organization of the parahippocampal-hippocampal network. *Annals of the New York Academy of Sciences, 911*, 1-24.
- Wyss, J. M. (1981). An autoradiographic study of the efferent connections of the entorhinal cortex in the rat. *Journal of Comparative Neurology, 199*, 495-512.
- Yee, B. K., & Rawlins, J. N. (1994). The effects of hippocampal formation ablation or fimbria-fornix section on performance of a nonspatial radial arm maze task by rats. *Journal of Neuroscience, 14*, 3766-3774.
- Zoladek, L., & Roberts, W. A. (1978). The sensory basis of spatial memory in the rat. *Animal Learning & Behavior, 6*, 77-81.

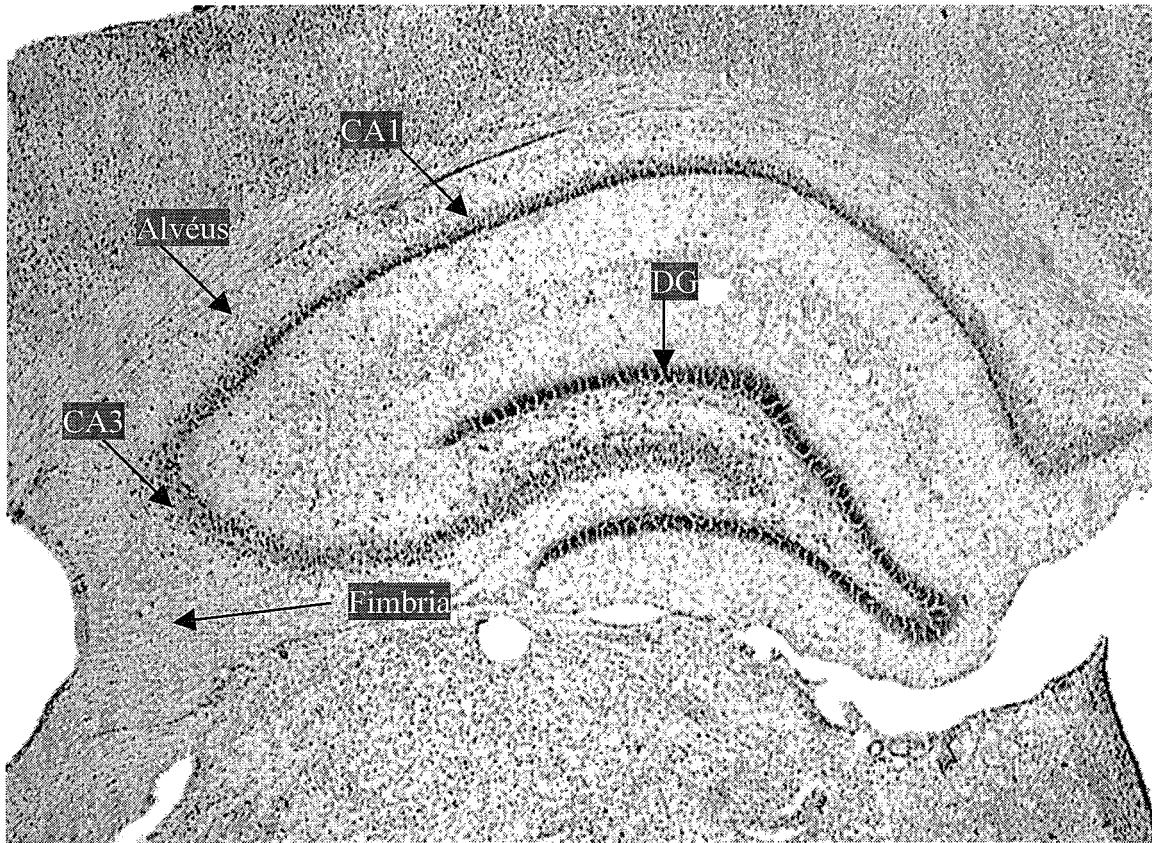


Figure 1. Coupe coronale de la région dorsale de l'hippocampe du rat teinte au violet de crésyl. Les régions avec une forte concentration de corps cellulaires apparaissent en noir. Ce marquage permet de distinguer les différentes composantes de l'hippocampe et les faisceaux de fibres avoisinants. DG : Gyrus denté.

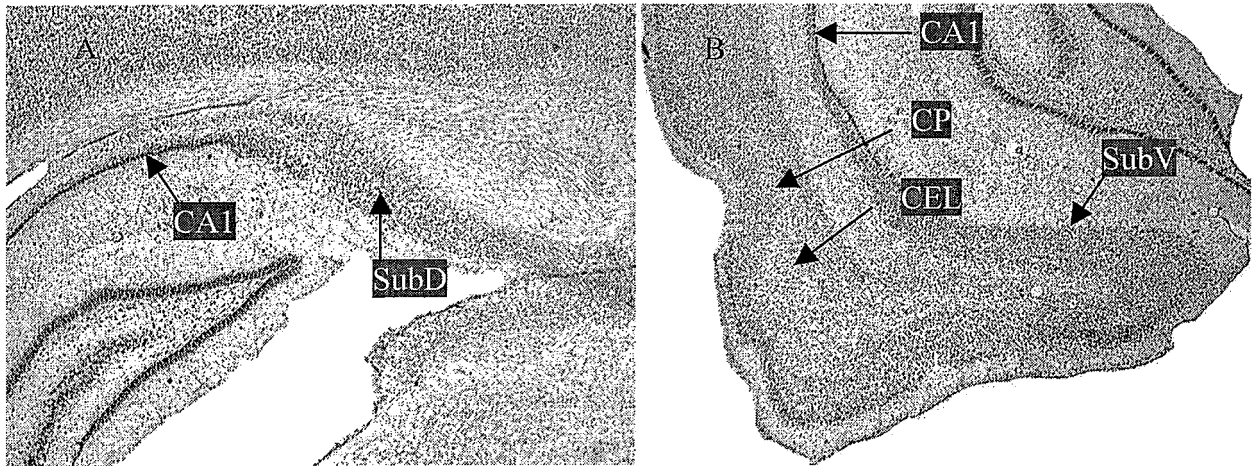


Figure 2. A : Coupe coronale teinte au violet de crésyl qui montre la région CA1 et le subiculum dorsal (SubD). B : Coupe coronale de la région ventrale de l'hippocampe montrant la région CA1, le subiculum ventral (SubV), le cortex entorhinal latéral (CEL) et le cortex périrhinal (CP).

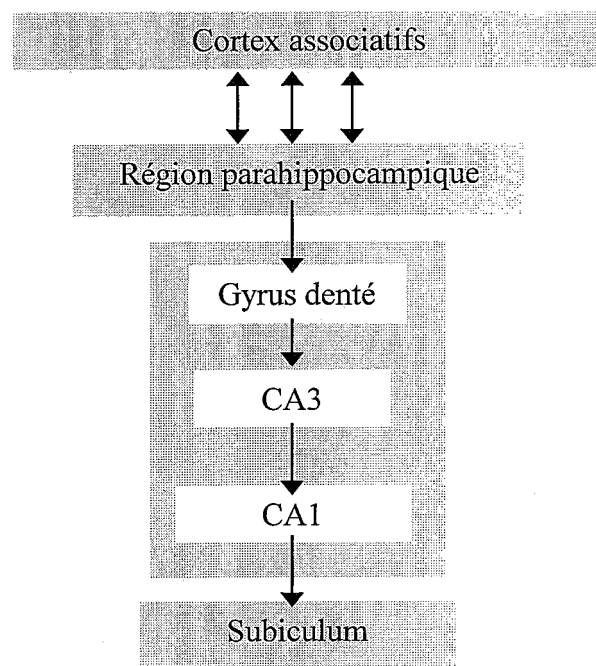


Figure 3. Diagramme montrant la représentation classique des connexions à l'intérieur du système hippocampique.

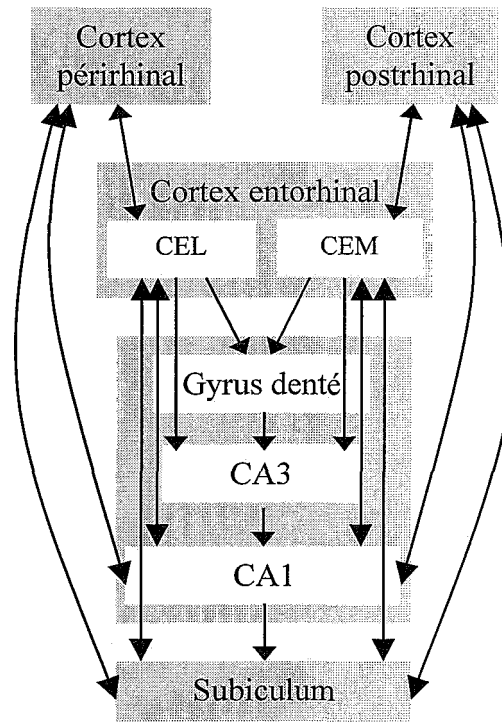


Figure 4. Diagramme illustrant les principales connexions existant entre les composantes du système hippocampique. CEM : cortex entorhinal médian; CEL : cortex entorhinal latéral.

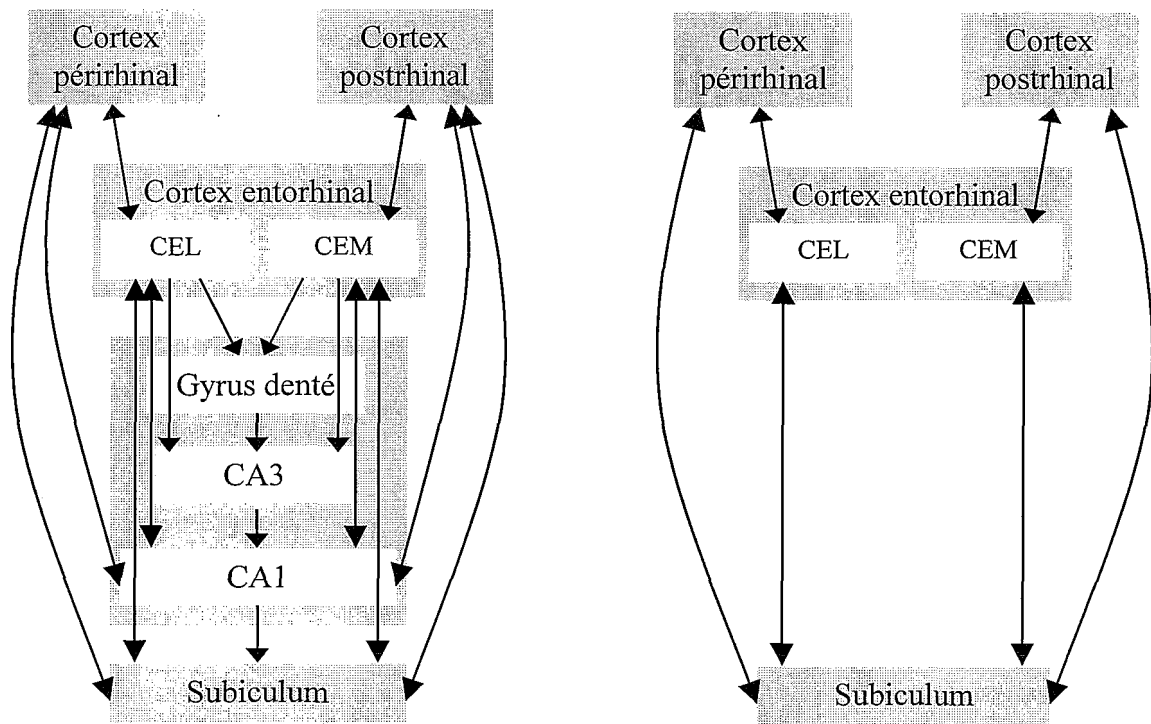


Figure 5. À gauche : représentation du système hippocampique chez un rat contrôle. À droite : représentation des voies neuronales toujours fonctionnelles à l'intérieur de la formation hippocampique d'un rat lésé à l'hippocampe. Notez qu'un traitement de l'information est toujours possible dans la formation hippocampique aussi longtemps que le subiculum n'est pas endommagé par la lésion. CEM : cortex entorhinal médian; CEL : cortex entorhinal latéral.