

BF
20.5
UL
2005
F871
C12

OLIVIER POTVIN

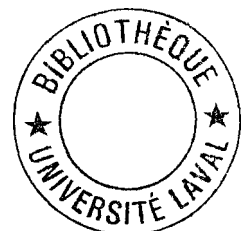
**EFFETS DES LÉSIONS DORSALE ET VENTRALE
DE L'HIPPOCAMPE ET DES DOMMAGES
COLLATÉRAUX AU SUBICULUM DANS DES
TÂCHES DE MÉMOIRE DE TRAVAIL SPATIALE
CHEZ LE RAT**

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

FACULTÉ DES SCIENCES SOCIALES
UNIVERSITÉ LAVAL
QUÉBEC

JANVIER 2005

© Olivier Potvin, 2005



Résumé

Un récent courant de recherches appuyé par des données anatomiques et comportementales laisse présager que la portion dorsale de l'hippocampe est responsable de la mémoire spatiale alors que la portion ventrale joue un rôle prédominant dans les comportements d'anxiété et de peur. L'expérience présentée dans ce mémoire vise à évaluer cette hypothèse en comparant un groupe de rats avec lésion de l'hippocampe dorsal, un groupe de rats avec lésion de l'hippocampe ventral et un groupe de rats contrôles dans deux tâches de mémoire de travail spatiale: la version classique du labyrinthe radial et la tâche de non appariement spatial dans le labyrinthe en T. Contrairement à la lésion ventrale, la lésion dorsale provoque un déficit d'apprentissage dans les deux tâches. Toutefois, les analyses histologiques démontrent que c'est un dommage involontaire au subiculum dorsal, combiné à la lésion de l'hippocampe dorsal, qui est responsable du déficit obtenu dans la tâche de non appariement spatial.

Abstract

Recently, evidences from anatomical and behavioral studies have suggested that the dorsal portion of the hippocampus assume spatial memory function whereas the ventral portion of the hippocampus is involved in fear and anxiety-related behaviors. This experiment was aimed at testing this hypothesis. Two groups of rats, one with dorsal hippocampal lesions and one with ventral hippocampal lesions were compared to sham-operated controls in two spatial working memory tasks: the standard version of the radial arm maze and the nonmatching-to-place task in the T-maze. Performance of dorsal hippocampal lesioned rats was impaired in both tasks whereas ventral hippocampal lesions did not affect learning in either task. Further histological analyses showed that damage to the nearby dorsal subiculum combined with the lesions to the dorsal hippocampus accounts for the deficit in the nonmatching-to-sample task.

Avant-propos

Ce mémoire est rédigé sous la forme d'un article scientifique. Il est composé d'un chapitre d'introduction et d'un chapitre de conclusion en français entre lesquels est inséré un article en anglais. L'article sera soumis sous peu dans une revue avec comité d'évaluation. Ma contribution a été significative lors de toutes les étapes: conception et réalisation de l'expérience, analyse des résultats et rédaction du manuscrit. Pour cette raison, mon nom apparaît en premier dans l'ordre des auteurs. Les noms de mes codirecteurs François Y. Doré et Sonia Goulet apparaissent sur l'article de même que ceux de Kevin Allen et Geneviève Thibaudeau qui ont contribué significativement à l'élaboration et la réalisation du projet. Des autorisations écrites pour l'insertion de l'article dans ce mémoire ont été fournies par les coauteurs (voir Annexe).

Je tiens à remercier mes superviseurs, François Y. Doré et Sonia Goulet pour leur professionnalisme, leur grande disponibilité et leur support. C'est toujours un plaisir de travailler avec vous. Un merci spécial à François pour les encouragements et les commentaires positifs tout au long du processus. Merci beaucoup à Carol Hudon pour m'avoir initié aux techniques employées dans ce type d'expérience. Un merci spécial à mes éminents collègues Kevin Allen et Geneviève Thibaudeau qui ont pris part à l'élaboration de ce projet (j'ai passé avec vous de belles rencontres, je ne sais pas si je vais revivre quelque chose de semblable un jour). Je tiens à remercier aussi Marie-Claude Audet et Jean-Philippe Marquis qui ont fait que l'ambiance fut très agréable au laboratoire. Un merci à Marie-Christine pour endurer mon travail de fin de semaine et mes heures supplémentaires la semaine ! Merci à mes parents qui m'ont toujours appuyé dans tout ce que j'entreprends.

Enfin, merci au Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada ainsi qu'au Fonds de soutien à la maîtrise de l'École de psychologie pour m'avoir soutenu financièrement lors de ma maîtrise.

Table des matières	
Résumé.....	ii
Abstract	iii
Avant-propos.....	iv
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures et appendices.....	ix
CHAPITRE I : INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
HÉTÉROGÉNÉITÉ SEPTOTEMPORALE DE L’HIPPOCAMPE CHEZ LE RAT	4
TÂCHES SENSIBLES AUX DOMMAGES À L’HIPPOCAMPE DORSAL	7
TÂCHES SENSIBLES AUX DOMMAGES À L’HIPPOCAMPE VENTRAL	11
DONNÉES CONTRADICTOIRES ET CRITIQUES	12
CHAPITRE II :	16
ARTICLE : Performance on Spatial Working Memory Tasks After Dorsal Versus Ventral Hippocampal Lesions and Adjacent Damage to the Subiculum.....	16
RÉSUMÉ	17
ABSTRACT.....	19
METHOD	22
Subjects.....	22
Surgery	22
Apparatus.....	23
Procedure.....	24

Histology	26
Volume measurement.....	26
Statistics.....	26
RESULTS	27
Histological evaluation.....	27
Radial arm maze.....	28
T-maze.....	28
Locomotor activity	29
Relations between the behavioral data and the extent of brain damage.....	29
DISCUSSION	30
Subicular damage is required to cause impairment on the nonmatching-to-place task	31
Why performance in the radial arm maze is not associated with subicular damage?.....	32
Differences between nonmatching-to-place and the radial arm maze place tasks in regard to subicular contribution	33
Extent of dorsal hippocampal damage and performance	34
Ventral hippocampal contribution to working memory.....	34
REFERENCES	36
AUTHOR NOTE.....	40
FIGURE CAPTIONS	43

CHAPITRE III : CONCLUSION GÉNÉRALE	48
DONNÉES CHEZ L'HUMAIN	51
RÉFÉRENCES	59

Liste des tableaux

<i>Stereotaxic Coordinates and Injection Volumes of NMDA</i>	41
<i>Correlations between the percentages of brain damage and behavioral data</i>	42

Liste des figures et appendices

<i>Figure 1.</i> Photomicrographs of coronal sections at four anterior-posterior levels across the hippocampus. A-D: Sections of a sham-operated rat. E-H: Sections from a representative dorsal hippocampal lesion that removed 42% of the total volume of the hippocampus and 7% of the total volume of the subiculum. I-L: Sections from a representative ventral hippocampal lesion that removed 46% of the total volume of the hippocampus and 30% of the total volume of the subiculum. Note the damage to the subiculum in Section L (arrowheads).....	43
<i>Figure 2.</i> Percentage (mean \pm SE) of damage to the Ammon's horn (CA3–CA1), the dentate gyrus (DG), the hippocampus (CA3-CA1 and DG; HPC), the subiculum (SUB) and the hippocampal formation (hippocampus and subiculum; HF) of rats with dorsal hippocampal lesions (DH) and ventral hippocampal lesions (VH).	43
<i>Figure 3.</i> Performance in the radial arm maze per blocks of four trials of sham-operated rats (S), rats with ventral lesions (VH), rats with dorsal lesions (DH). A : Mean frequency of errors (\pm SE). B : Mean frequency of correct responses made in the first eight choices (\pm SE). C : Mean frequency of correct responses made before the first error (\pm SE).....	43
<i>Figure 4.</i> Mean percentage of correct responses (\pm SE) in the T-maze in sham-operated rats (S), rats with ventral lesions (VH), rats with dorsal lesions (DH), and rats with dorsal lesions sustaining the most damage to the subiculum (DHSub+), and rats with dorsal lesions showing the less damage to the subiculum (DHSub-).	47
<i>Appendice 1.</i> Illustration montrant les divisions de l'hippocampe selon les projections du cortex entorhinal vers le gyrus denté. Illustration modifiée de Amaral et Witter (1995).	56
<i>Appendice 2.</i> Position du subiculum parmi la formation hippocampique. CA1 et CA3: Cornes d'Ammon. CE: cortex entorhinal. GD: gyrus denté. PP: cortex périrhinal et postrhinal. SUB: subiculum.	57
<i>Appendice 3.</i> A: Représentation cartographique idéale à laquelle le patient et les sujets contrôles étaient comparés. B: Carte de la ville construite par un sujet contrôle C: Carte de la ville réalisée par le patient Jon ayant des dommages à l'hippocampe. Illustration de Spiers et al. (2001).	58

CHAPITRE I : INTRODUCTION GÉNÉRALE

Depuis l'article précurseur publié par Scoville et Milner en 1957, il est reconnu que l'hippocampe joue un rôle prépondérant dans l'apprentissage et la mémoire. Dans cet article, les auteurs rapportent que l'ablation bilatérale du lobe temporal médian non seulement diminue les crises psychotiques ou épileptiques de patients réfractaires à la médication, mais engendre aussi une perte sévère de mémoire récente. Cette conséquence dramatique fut constatée immédiatement après qu'une telle opération ait été pratiquée chez un patient épileptique surnommé H.M.: l'homme ne reconnaissait plus le personnel infirmier, ne se rappelait plus le trajet menant à la salle de bains et lisait continuellement la même revue sans que le contenu ne lui semble familier. Plusieurs patients ayant subi un traitement similaire présentaient un déficit de mémoire antérograde important, c'est-à-dire qu'il n'y avait plus de formation de nouveaux souvenirs. Cependant, leurs souvenirs pré-morbide étaient demeurés intacts, tout comme les autres fonctions cognitives et leurs capacités sensorielles. Les auteurs conclurent que la sévérité du déficit mnésique chez ces patients était en lien avec l'étendue de la lésion de l'hippocampe et du gyrus parahippocampique. Néanmoins, étant donné l'ampleur de l'exérèse (jusqu'à 8 cm), d'autres structures cérébrales que celles tenues responsables des manifestations cliniques étaient aussi certainement touchées. En dépit de ses limites, l'étude de patients amnésiques amena plusieurs découvertes importantes. Elle indiqua que la mémoire peut être isolée des autres fonctions cognitives et qu'il en existe plusieurs types dont les substrats neurologiques diffèrent. Ce manuscrit fut le point de départ d'un courant de recherche majeur visant à définir l'implication mnésique de l'hippocampe et des structures voisines.

À la suite de la publication de l'article de Scoville et Milner, un bon nombre d'expériences utilisant des animaux ont mis en évidence la contribution importante de l'hippocampe dans le fonctionnement de la mémoire et de l'apprentissage (voir Squire, 1992). La plupart de ces expériences employaient l'approche lésionnelle qui consiste à détruire certaines portions du cerveau d'un animal pour ensuite observer sa performance dans diverses tâches de mémoire. Mishkin (1978) fut le premier à recréer chez des primates une ablation produisant un déficit mnésique comparable à celui des patients amnésiques. L'étendue de l'ablation effectuée chez ces singes était aussi équivalente à celle affectant les patients. De nombreuses expériences du même type, contrastant les effets de lésions de différentes structures temporales médianes chez le singe (Mahut, Moss, & Zola-Morgan,

1981; Moss, Mahut, & Zola-Morgan, 1981; Murray & Mishkin, 1984, 1986; Parkinson, Murray, & Mishkin, 1988; Zola-Morgan & Squire, 1986; Zola-Morgan, Squire, & Mishkin, 1982) indiquent que les lésions de l'hippocampe ainsi que des lésions de l'hippocampe et du cortex adjacent (cortex entorhinal, cortex périrhinal et cortex parahippocampique), provoquent des déficits de mémoire à différents degrés selon les atteintes (Squire & Zola-Morgan, 1991).

Chez le rat, l'hippocampe a aussi été identifié comme étant une structure essentielle au bon fonctionnement de la mémoire (voir Squire, 1992). De façon analogue aux résultats de recherches conduites chez le primate, des déficits mnésiques ont été mis en évidence à la suite de lésions plus ou moins sélectives au lobe temporal médian chez le rat (Aggleton, Keith, Rawlins, Hunt, & Sahgal, 1992; Morris, Garrud, Rawlins, & O'Keefe, 1982; O'Keefe, Nadel, Keightley, & Kill, 1975; Olton & Werz, 1978; Thomas & Gash, 1988). Les structures ciblées sont les mêmes que chez l'humain et le singe: hippocampe, subiculum, cortex entorhinal, cortex périrhinal et cortex parahippocampique. Des rats ayant subi des dommages d'étendue variable au lobe temporal médian présentaient des atteintes dans une multitude de tâches de mémoire. Le fait est qu'en raison de l'imprécision des techniques lésionnelles alors utilisées (lésions électrolytiques, par radiofréquences ou par la méthode d'aspiration), les dommages cérébraux infligés englobaient un ensemble de structures, incluant des axones et des vaisseaux sanguins, et ne permettaient pas d'isoler le rôle respectif de chacune d'elles. Au fil du temps, les techniques de lésion se sont grandement raffinées, en particulier grâce à Jarrard (1989) qui développa une technique à l'aide d'injections d'acide iboténique ou de *N*-méthyl-D-aspartate (NMDA) qui détruisent les cellules par excitotoxicité. Cette méthode permet de détruire de façon sélective les cellules d'une structure donnée tout en gardant les axones et les vaisseaux sanguins intacts. Dans la dernière décennie, de nombreuses expériences utilisant la technique de Jarrard ont permis d'acquérir une compréhension plus juste et plus complète du système mnésique hippocampique chez le rat (Allen, Potvin, Doré, & Goulet, 2004; Alvarado & Rudy, 1995; Gaffan, Bannerman, & Healey, 2000; Galani, Weiss, Cassel, & Kelche, 1998; Jarrard, Davidson, & Bowring, 2004; Marshall, McGregor, Good, & Honey, 2004; Morris, Schenk, Tweedie, & Jarrard, 1990; Wishaw & Jarrard, 1995; Wood, Agster, & Eichenbaum, 2004). Il est maintenant évident que l'hippocampe est essentiel dans une variété de tâches

mesurant différents types de mémoire. Cependant, son rôle exact dans la mémoire reste à préciser.

L'hippocampe et les structures voisines sont le thème central de différents modèles théoriques mettant l'accent sur divers processus: mémoire de travail (Olton, Becker, & Handelman, 1979), navigation spatiale (Jacobs & Schenk, 2003), mémoire relationnelle (Eichenbaum, 1994), mémoire déclarative (Squire, 1992), mémoire épisodique (Burgess, Maguire, & O'Keefe, 2002; Eichenbaum, Dudchenko, Wood, Shapiro, & Tanila, 1999), mémoire configurale (O'Reilly & Rudy, 2001; Sutherland & Rudy, 1989) et intégration du parcours (Redish & Touretzky, 1997; Whishaw, Hines, & Wallace, 2001). Dans ces modèles, le rôle de l'hippocampe est habituellement abordé comme étant une entité fonctionnelle. Pourtant, des données suggérant qu'il puisse contenir des unités fonctionnelles indépendantes existent depuis longtemps chez le rat (Hughes, 1965; Nadel, 1968; Sinnamon, Freniere, & Kootz, 1978; Stevens & Cowey, 1973). Cette hypothèse demeura marginale pendant plusieurs années avant de refaire surface durant la dernière décennie. Il y a maintenant une multitude de résultats anatomiques et comportementaux suggérant que l'hippocampe possède des systèmes mnésiques indépendants le long de son axe septotemporal (pour une revue voir Bannerman et al., 2004; Moser & Moser, 1998b). L'expérience présentée dans ce mémoire fait partie de ce courant de recherche et tente d'établir une dissociation fonctionnelle entre la portion dorsale et la portion ventrale de l'hippocampe dans la mémoire de travail spatiale chez le rat. Afin d'introduire les résultats appuyant cette hypothèse, l'accent sera d'abord mis sur les données anatomiques pour faire place, par la suite, aux résultats comportementaux.

Hétérogénéité septotemporale de l'hippocampe chez le rat

La forme générale de l'hippocampe ressemble à la lettre *C* (Appendice 1). Les extrémités de la lettre lient le septum au lobe temporal. La portion rostrale de l'hippocampe est médiane et est appelée «pôle septal», en contraste avec sa portion caudale qui est plus latérale et qui est appelée «pôle temporal». Plusieurs auteurs réfèrent à la partie septale comme étant «l'hippocampe dorsal» et à la partie temporale comme étant «l'hippocampe ventral». L'hippocampe fait partie d'un ensemble de structures appelé «formation hippocampique» (Amaral & Witter, 1995). Ce regroupement comprend l'hippocampe, le

subiculum, le présubiculum, le parasubiculum et le cortex entorhinal. L'hippocampe est lui-même subdivisé en deux parties distinctes: le gyrus denté et les champs pyramidaux (CA3-CA1) ou cornes d'Ammon. Les structures de la formation hippocampique sont regroupées sous cette appellation en raison de leurs interconnexions par de vastes projections unidirectionnelles. Il existe quatre grandes projections de ce type. La première est constituée de la voie perforante qui amène la majeure partie des afférences de l'hippocampe allant du cortex entorhinal au gyrus denté (Anderson, Bliss, & Skrede, 1971). La seconde est composée des axones des neurones du gyrus denté se projetant vers CA3. Ce sont les connexions de CA3 vers CA1 qui forment la troisième voie unidirectionnelle. Finalement, la plupart des efférences de l'hippocampe émergent de CA1 pour aller au subiculum. Il existe bien d'autres connexions bidirectionnelles entre ces diverses composantes. Toutefois elles ne seront pas abordées ici.

Les connexions corticales et sous-corticales de l'hippocampe varient selon son axe septotemporal. Au niveau cortical, l'hippocampe reçoit ses entrées en grande partie grâce au cortex entorhinal. Ce dernier constitue un endroit où beaucoup d'informations sensorielles convergent par le biais des cortex périrhinal et postrhinal (Burwell, 2000; Burwell & Amaral, 1998a). La voie cortico-hippocampique arbore une organisation particulière, car elle demeure fractionnée le long du cortex entorhinal et de l'hippocampe de manière à ce que chaque segment renferme un amalgame spécifique d'informations sensorielles. Plus précisément, les projections des cellules du cortex entorhinal vers le gyrus denté se sectionnent en différents segments septotemporaux en fonction de leur position médo-latérale (Ruth, Collier, & Routtenberg, 1982). Dolorfo et Amaral (1998) ont classifié ces afférences en trois zones parallèles (Appendice 1). La première comprend les axones des cellules situées dans la portion la plus latérale et caudomédiane du cortex entorhinal. Ces axones projettent vers la moitié septale du gyrus denté. La seconde inclut les fibres provenant des corps cellulaires localisés dans la section médiane du cortex entorhinal latéral et celles d'une section plus rostrale du cortex entorhinal médian. Ces fibres se terminent au niveau septotemporal moyen du gyrus denté. La dernière fraction regroupe les projections de la partie la plus médiane du cortex entorhinal latéral et le segment le plus rostral du cortex entorhinal médian. Ces projections se terminent au quart plus temporal du gyrus denté. La majorité des afférences provenant des cortex visuel,

auditif et somatosensoriel se terminent dans le cortex entorhinal dorsolatéral et caudomédian projetant dans la moitié septale du gyrus denté (Burwell & Amaral, 1998b).

Au niveau sous-cortical, les connections reliant l'hippocampe au septum latéral sont aussi organisées de manière différente entre la portion dorsale et la portion ventrale de l'hippocampe (Swanson & Cowan, 1977; van Groen & Wyss, 1990). Le segment ventral de CA1 envoie des axones vers le septum ventrolatéral, tandis que sa partie dorsale se projette vers le septum rostrolatéral (Risold & Swanson, 1996). De plus, la partie septotemporale moyenne de CA3 se projette vers la partie caudale du septum latéral. L'hippocampe ventral diffère aussi de l'hippocampe dorsal en raison de ses projections vers le cortex préfrontal (Jay, Glowinski, & Thierry, 1989; Jay & Witter, 1991; Swanson, 1981; Verwer, Meijer, Van Uum, & Witter, 1997) et de ses afférences provenant de l'amygdale (Krettek & Price, 1977; Petrovich, Canteras, & Swanson, 2001; Pitkanen, Pikkarainen, Nurminen, & Ylinen, 2000; van Groen & Wyss, 1990), l'hippocampe dorsal ne présentant aucune connexion avec ces deux structures.

Au niveau neurochimique, il semble que les neurotransmetteurs soient distribués de façon hétérogène entre la partie septale et la partie temporale de l'hippocampe. Les afférences cholinergiques provenant du septum latéral se terminent majoritairement dans la partie temporale de l'hippocampe (Amaral & Kurz, 1985). La densité des terminaux noradrénergiques, dopaminergiques et sérotoninergiques est également plus importante dans la moitié ventrale de l'hippocampe (Gage & Thompson, 1980; Verney et al., 1985). De plus, le neuropeptide galanin a des effets opposés lorsqu'il est injecté dans l'hippocampe dorsal et dans l'hippocampe ventral: il augmente la quantité d'acétylcholine (ACh) libérée dans l'hippocampe dorsal alors qu'il la diminue dans l'hippocampe ventral (Fisone et al., 1987; Ogren et al., 1998).

Sur le plan électrophysiologique, le rythme des décharges de certaines cellules de l'hippocampe dorsal est corrélé avec la position du rat dans l'environnement (O'Keefe & Dostrovsky, 1971). Ces neurones sont baptisés «cellules de place» (en anglais *place cells*). Jung, Wiener et McNaughton (1994) démontrent que l'hippocampe ventral renferme des cellules de place mais, ces cellules sont moins nombreuses que dans la partie dorsale de

l'hippocampe et elles semblent aussi moins précises (voir aussi Poucet, Thinus-Blanc, & Muller, 1994). Toutefois, ces dernières conclusions sont hâtives et restent à confirmer.

Tâches sensibles aux dommages à l'hippocampe dorsal

Les recherches sur la dissociation fonctionnelle entre la portion ventrale et la portion dorsale de l'hippocampe ciblent spécifiquement deux types de mémoire: la mémoire de travail et la mémoire de référence. La mémoire de travail est définie comme la rétention d'informations pertinentes à une résolution de problèmes en cours durant une courte période de temps. Ce type de mémoire est évalué lorsqu'un rat est soumis, par exemple, à une tâche de labyrinthe et qu'il doit se souvenir d'informations utiles à l'intérieur d'un même essai. La mémoire de référence consiste en la rétention d'informations demeurant constantes dans le temps. Celle-ci est évaluée lorsque le rat doit se remémorer des informations qui demeurent valides pour plusieurs essais (Honig, 1978; Olton et al., 1979). C'est l'article de Moser, Moser et Andersen (1993) qui fut initiateur de l'intérêt récent entourant l'hypothèse d'une différenciation fonctionnelle entre la partie dorsale et la partie ventrale de l'hippocampe. Dans cette recherche, les auteurs effectuent deux types de lésions et la taille de ces lésions varie à l'intérieur de chacun des deux types. Dans le premier groupe, la moitié dorsale de l'hippocampe est endommagée alors que dans le second groupe, la lésion s'étend au 3/5 de l'hippocampe ventral. Ces groupes sont comparés à un groupe contrôle dans la tâche de mémoire de référence spatiale du labyrinthe aquatique de Morris. Ce labyrinthe consiste en un bassin circulaire rempli d'eau rendue opaque dans lequel une plate-forme est submergée (Morris et al., 1982). Il s'agit d'une tâche localisationnelle (en anglais *place*) car l'appareil est placé dans une pièce où plusieurs indices visuels sont perceptibles (e.g. fenêtre, lavabo, affiche, etc.). Une fois mis à l'eau, le rat doit nager jusqu'à la plate-forme qui, selon la version de la tâche utilisée, est visible ou submergée à quelques centimètres de la surface. Plusieurs essais sont administrés par jour et, au fil des essais, le rat apprend à localiser la plate-forme qui demeure toujours au même endroit à chaque essai. Diverses mesures sont enregistrées: le temps et la longueur du parcours effectué pour atteindre la plate-forme, le trajet effectué et le temps passé à divers endroits dans le labyrinthe. Les résultats de Moser et al. (1993) démontrent que plus le pôle septal de l'hippocampe est endommagé, plus les rats ont de la difficulté à apprendre cette

tâche. En effet, un dommage minimal de 20 à 30% au pôle dorsal de l'hippocampe est requis afin de provoquer un retard d'apprentissage alors qu'une lésion de l'hippocampe de l'ordre de 39 à 53% du pôle ventral est nécessaire pour altérer la performance. Les auteurs concluent que la moitié dorsale de l'hippocampe est suffisante pour l'acquisition de cette tâche. Il est important de mentionner que les lésions dans cette expérience sont effectuées par aspiration et les dommages sont donc peu sélectifs. Cependant, les mêmes auteurs reproduisirent cette expérience en utilisant des lésions excitotoxiques (Kjelstrup et al., 2002; Moser, Moser, Forrest, Andersen, & Morris, 1995). Les résultats vont dans le même sens que ceux obtenus précédemment. Ils fournissent néanmoins des précisions importantes. D'abord, il existe une relation linéaire négative entre la quantité résiduelle de tissu dans l'hippocampe dorsal et le temps que prennent les rats pour atteindre la plate-forme. Ensuite, l'acquisition de cette tâche n'est pas affectée par une lésion de l'ordre de 60 à 80% touchant le pôle ventral de l'hippocampe. Ces données suggèrent que le tiers dorsal de l'hippocampe est nécessaire au bon fonctionnement de la mémoire de référence spatiale telle que mesurée par la tâche du labyrinthe de Morris. Ce patron de résultats a par la suite été corroboré par d'autres auteurs (Bannerman et al., 2003; Bannerman et al., 1999; McHugh, Deacon, Rawlins, & Bannerman, 2004; voir aussi Zhang, Pothuizen, Feldon, & Rawlins, 2004).

L'effet de lésions de la portion dorsale et de la portion ventrale de l'hippocampe sur la mémoire de travail fut évalué dans diverses tâches à l'aide de plusieurs appareils: le labyrinthe aquatique de Morris, le labyrinthe en T et le labyrinthe radial. Bannerman et al. (2002) évaluent l'impact de lésions de l'hippocampe dorsal ou de l'hippocampe ventral sur la mémoire de travail spatiale en utilisant le labyrinthe de Morris. La procédure de cette tâche est identique à celle de Moser et al. (1993; 1995), sauf que la plate-forme est placée à un nouvel endroit au premier essai de chaque journée. Lors d'un essai, l'animal doit donc se souvenir où était placée la plate-forme lors de l'essai initial de cette journée. Les rats avec lésion de l'hippocampe ventral apprennent cette tâche au même rythme que les rats contrôles, contrairement au groupe de rats avec lésion de l'hippocampe dorsal qui présente un déficit de mémoire de travail important.

Des résultats similaires ont été obtenus dans deux tâches employant le labyrinthe en T: l'alternance différée et le non appariement spatial avec essais forcés (Bannerman et al.,

2002; Bannerman et al., 2003; Bannerman et al., 1999; Hock & Bunsey, 1998; Zhang et al., 2004). Le labyrinthe en T consiste en un compartiment de départ connecté à un couloir au bout duquel il y a deux compartiments perpendiculaires de choix où peuvent être placés des renforçateurs alimentaires. Dans l'alternance différée, le labyrinthe est emmuré et opaque et l'animal ne peut donc pas utiliser d'indices visuels. Un essai est divisé en deux phases: la phase de choix et la phase d'alternance. Dans la phase de choix, le rat est placé dans le compartiment de départ et il doit traverser le couloir pour choisir l'un ou l'autre des compartiments qui sont tous deux appâtés. Après avoir consommé la nourriture, le rat est replacé dans le compartiment de départ pour la phase d'alternance dans laquelle il doit choisir le couloir qu'il n'a pas visité dans la phase de choix afin d'obtenir un renforçateur. Si le rat entre dans le compartiment visité précédemment, ceci constitue une erreur. Lorsqu'il n'y a pas de délai entre la phase de choix et la phase d'alternance, les rats lésés à l'hippocampe dorsal ou ventral présentent une performance équivalente à celle de rats contrôles (Hock & Bunsey, 1998). Par contre, lorsqu'un délai de cinq minutes sépare les deux phases, la lésion de l'hippocampe dorsal entraîne un retard d'apprentissage contrairement à la lésion de l'hippocampe ventral qui ne provoque aucun effet. Dans la tâche de non appariement spatial avec essais forcés, le labyrinthe ne dispose pas de murs ou les murs sont transparents. L'animal a donc accès aux stimuli visuels contenus dans la pièce (e.g. porte, fenêtre, table, expérimentateur, etc.). Un essai est composé de deux phases: la phase d'échantillon et la phase de test. Dans la phase d'échantillon, le rat est placé dans le compartiment de départ et il doit traverser le couloir central puis entrer dans le seul des deux compartiments de choix qui soit ouvert. Après y avoir consommé la nourriture, le rat est replacé dans le compartiment de départ pour la phase de test. L'accès aux deux compartiments de choix est à présent libre et le rat doit, pour obtenir un renforçateur, choisir le compartiment qu'il n'a pas été forcé de visiter lors de la phase d'échantillon. Une erreur est enregistrée s'il entre dans le compartiment déjà visité plus tôt dans l'essai. Bannerman et al. (2002; 2003; 1999) montrent que la lésion de l'hippocampe dorsal, contrairement à la lésion de l'hippocampe ventral, entraîne un déficit dans l'acquisition de cette tâche. Ainsi, en s'appuyant sur l'ensemble de ces données, l'hippocampe dorsal apparaît nécessaire au bon fonctionnement de la mémoire de travail et de la mémoire de référence spatiale.

Plusieurs auteurs se sont demandés si les tâches employées pour tester l'effet de lésions de l'hippocampe ventral étaient assez sensibles pour détecter une possible altération mnésique (Bannerman et al., 2002; Pothuizen, Zhang, Jongen-Relo, Feldon, & Yee, 2004; Zhang et al., 2004). Dans cette optique, Bannerman et al. (2002) insèrent des délais de 30 s et 600 s entre la phase d'échantillon et la phase de test dans la tâche de non appariement spatial avec essais forcés. Malgré cela, le pourcentage de bonnes réponses des rats lésés à l'hippocampe ventral diminue de façon équivalente à celui des rats contrôles en fonction de l'allongement du délai, infirmant du coup la présence d'un déficit. Dans une expérience plus récente utilisant la tâche de non appariement spatial avec essais forcés, d'autres auteurs (Zhang et al., 2004) démontrent également que la lésion de l'hippocampe ventral n'entraîne pas de déficit. Suite à 80 essais dans cette tâche, Zhang et al. testent l'effet d'une rotation de 180° du labyrinthe sur l'apprentissage des rats. Dans ce test, le pourcentage de réponses correctes des rats lésés à l'hippocampe ventral et celui des rats contrôles diminue de façon similaire.

Récemment, une expérience a testé l'hypothèse de la dissociation dorsal/ventral de l'hippocampe dans la version localisationnelle du labyrinthe radial mesurant à la fois la mémoire de travail et la mémoire de référence (Pothuizen et al., 2004). Cette tâche est plus complexe et plus difficile à apprendre que celle du labyrinthe en T. Dans sa version localisationnelle, elle consiste à placer le labyrinthe dans une pièce où des indices visuels sont présents. Ce labyrinthe consiste en une plate-forme centrale, autour de laquelle il y a plusieurs couloirs (généralement huit) dont l'accès est contrôlé par l'expérimentateur. Dans la tâche classique, un renforçateur alimentaire est placé au bout de chacun des couloirs. Lors d'un essai, le rat est placé sur la plate-forme centrale et il doit visiter à tour de rôle chaque couloir pour manger la nourriture. Il ne doit pas retourner dans un couloir déjà visité (ce qui constitue une erreur) car chaque couloir n'est renforcé qu'une seule fois. Le rat doit donc se souvenir des visites effectuées en cours d'essai. Il existe également une version modifiée de cette tâche (Jarrard, 1983) qui permet de mesurer simultanément la mémoire de référence et la mémoire de travail. Dans cette version, seulement quatre des couloirs sont appâtés au début de chaque session. Ces quatre couloirs renforcés sont toujours les mêmes entre les essais. Le rat doit donc, pour bien réussir l'épreuve, se remémorer les couloirs qui ne sont jamais renforcés (mémoire de référence) en plus de ceux

déjà visités à l'intérieur d'un essai (mémoire de travail). Pothuizen et al. (2004) parviennent à des résultats semblables à ceux obtenus dans les autres tâches mentionnées précédemment: la lésion de l'hippocampe dorsal produit un déficit de mémoire de travail et de mémoire de référence alors que la lésion de l'hippocampe ventral n'affecte pas ces deux types de mémoire.

Les données des expériences lésionnelles sont cohérentes avec celles d'expériences pharmacologiques montrant un déficit de mémoire de travail suite à l'inactivation de l'hippocampe dorsal par des injections de muscimol, un agoniste des récepteurs GABA-A (Mao & Robinson, 1998; Maruki, Izaki, Hori, Nomura, & Yamauchi, 2001). Ces mêmes injections administrées dans l'hippocampe ventral n'affectent pas la mémoire de travail. Une autre étude démontre aussi que des greffes de cellules foetales dans l'hippocampe dorsal suite à une lésion du septum restaurent la mémoire de travail dans le labyrinthe de Morris, alors que les mêmes greffes placées dans l'hippocampe ventral n'améliorent pas la performance dans cette tâche (Cassel et al., 2002). À la lumière de ces résultats, il semble que l'hippocampe ventral ne joue pas un rôle majeur dans la mémoire de travail et ce, peu importe les paramètres utilisés et la difficulté des tâches employées.

Tâches sensibles aux dommages à l'hippocampe ventral

L'hippocampe est depuis longtemps identifié comme une structure ayant un rôle important à jouer dans l'anxiété (Gray, 1978). Récemment, plusieurs expériences démontrent que sa partie ventrale contribue davantage à ce processus que sa partie dorsale (Bannerman et al., 2002; Bannerman et al., 2003; Kjelstrup et al., 2002; McHugh et al., 2004). Chez les rongeurs, un test couramment utilisé pour mesurer l'anxiété est le labyrinthe en croix. Ce test est une mesure d'anxiété basée sur la peur des hauteurs et des espaces ouverts et qui a été abondamment validée chez les rats (Cruz-Morales, Santos, & Brandao, 2002; Fernandes & File, 1996; Hogg, 1996; Pellow, Chopin, File, & Briley, 1985). Ce test se déroule dans un appareil surélevé, formé de quatre couloirs se croisant à un carrefour central. Deux des couloirs sont dits «fermés», en ce sens qu'ils sont entourés de murs assez hauts pour que le rat ne puisse pas voir à l'extérieur du labyrinthe et pour qu'il soit, par conséquent, placé dans une semi-obscurité. Les deux autres couloirs sont dits «ouverts», ne comportent aucun mur, exposant l'animal à la clarté et au danger lié à une

chute potentielle. Lors d'un essai, l'animal est placé sur le carrefour central et est laissé libre d'explorer le labyrinthe durant 5 min. Le nombre de visites et le temps passé dans les couloirs ouverts et fermés sont mesurés. Dans ce test, les rats lésés à l'hippocampe ventral passent plus de temps dans les couloirs ouverts que les rats contrôles et les rats porteurs d'une lésion de l'hippocampe dorsal (Kjelstrup et al., 2002). Cet effet anxiolytique de la lésion de l'hippocampe ventral est aussi obtenu dans d'autres tests mesurant l'anxiété: interactions sociales, hyponéophagie¹, labyrinthe en croix modifié et test des compartiments clarté-noirceur (Bannerman et al., 2002; Bannerman et al., 2003; McHugh et al., 2004).

Finalelement, Richmond et al. (1999) proposent que la lésion de l'hippocampe ventral provoque un déficit dans l'acquisition de la réponse de peur conditionnée au contexte. Dans cette tâche, le rat est placé dans une cage de conditionnement et des chocs électriques sont administrés sporadiquement. Le lendemain, l'animal est remis dans la cage et son comportement est observé sans lui administrer de choc. Un rat normal présente un comportement de figement appelé «réponse de peur conditionnée au contexte». Cette manifestation signifie que le rat a associé le choc électrique au contexte environnemental particulier et la seule présence du contexte produit dorénavant une réponse en tout point comparable à la réaction inconditionnelle originalement déclenchée par le choc. Il semble que la lésion de l'hippocampe dorsal n'affecte pas l'acquisition de ce type de conditionnement alors que la lésion de l'hippocampe ventral abolit la réponse de peur conditionnée au contexte (Richmond et al., 1999).

Données contradictoires et critiques

Les données mentionnées précédemment suggèrent une double dissociation à l'intérieur de l'hippocampe. Selon cette interprétation, sa partie dorsale serait responsable de la mémoire spatiale alors que sa partie ventrale serait impliquée dans les comportements reliés à l'anxiété (Bannerman et al., 2002; Bannerman et al., 1999; Kjelstrup et al., 2002). Plusieurs critiques ont été formulées à l'égard de cette conclusion. D'abord, les données

¹ Étant donné que le terme hyponéophagie réfère à l'effet obtenu, c'est-à-dire la diminution de la peur de manger de la nourriture inconnue, ce test devrait plutôt s'appeler néophagie. Cependant, certains auteurs emploient l'expression hyponéophagie. Ce mémoire conserve la terminologie utilisée par les auteurs afin d'éliminer une possible confusion.

actuelles ne permettent pas d'exclure la possibilité que l'hippocampe ventral contribue d'une certaine façon au traitement mnésique d'informations spatiales. En effet, malgré la convergence des résultats relatés dans cette introduction, d'autres expériences, moins nombreuses mais tout aussi importantes, indiquent que l'hippocampe ventral aurait tout de même un rôle à jouer dans la mémoire spatiale. Dans ce sens, des rats lésés à l'hippocampe ventral présentent des retards d'apprentissage dans des tâches de mémoire de référence (de Hoz, Knox, & Morris, 2003; voir aussi Ferbinteanu & McDonald, 2000) et de mémoire de travail (Ferbinteanu, Ray, & McDonald, 2003) testées dans le labyrinthe de Morris. Dans la tâche classique du labyrinthe de Morris mesurant la mémoire de référence, de Hoz et al. (2003) démontrent que lorsque le nombre d'essais par jour est moins élevé, la performance des rats avec lésion de l'hippocampe ventral est déficitaire, tout comme celle des rats avec lésion de l'hippocampe dorsal. Le déficit de performance des rats lésés à l'hippocampe dorsal s'avèrent également transitoire. Ces auteurs proposent que le nombre total d'essais lors de l'entraînement à la tâche affecte la performance des rats lésés à l'hippocampe ventral alors que l'apprentissage des rats ayant des dommages à l'hippocampe dorsal varie plutôt en fonction du nombre de jours d'entraînement. Dans une autre version de la tâche du labyrinthe de Morris mesurant la mémoire de travail, une expérience indique que la lésion de l'hippocampe ventral peut retarder l'apprentissage (Ferbinteanu et al., 2003). Ces auteurs proposent que la totalité de l'hippocampe est impliquée dans l'acquisition d'informations spatiales. D'autres résultats encore plus surprenants sont obtenus dans la tâche de mémoire de référence du labyrinthe de Morris en utilisant les mêmes paramètres que ceux de de Hoz et al. (Richmond et al., 1999). Dans cette expérience, les rats lésés à l'hippocampe ventral apprennent plus rapidement à localiser la plate-forme que les rats contrôles et les rats lésés à l'hippocampe dorsal. De plus, les rats lésés à l'hippocampe dorsal ont une performance similaire à celle des rats contrôles. Ainsi, ces derniers résultats suggèrent qu'un nombre plus restreint d'essais quotidiens favorise l'apprentissage des rats lésés à l'hippocampe peu importe la localisation de la lésion.

De nombreuses expériences utilisant des injections d'antagonistes des récepteurs cholinergiques dans l'hippocampe ventral suggèrent que celui-ci contribue de façon majeure à la mémoire de travail spatiale dans la version classique du labyrinthe radial (Bancroft & Levin, 2000; Bettany & Levin, 2001; Felix & Levin, 1997; Levin, Bradley,

Addy, & Sigurani, 2002; Mishima et al., 2000). Dans cette tâche, Mishima et al. (2000) observent que des injections de scopolamine dans l'hippocampe ventral entraînent un déficit de performance chez des rats. Ce déficit est plus important que si les mêmes injections sont effectuées dans l'hippocampe dorsal. De plus, une microdialyse durant la tâche indique que le niveau d'ACh libéré dans la portion ventrale de l'hippocampe est corrélé avec la performance. Il n'y a aucune corrélation entre la performance et le niveau d'ACh libéré dans la portion dorsale de l'hippocampe. Par conséquent, l'hippocampe ventral semble impliqué de façon importante dans cette tâche.

Inversement, la lésion de l'hippocampe dorsal peut aussi provoquer certains effets reliés à l'anxiété. Parmi ceux-ci, on compte une diminution des comportements agressifs tels que pourchasser, mordre et l'induction de positions de soumission dans le test des interactions sociales, et une augmentation de la latence prise pour manger dans le test d'hyponéophagie (Bannerman et al., 2002; McHugh et al., 2004). Dans le labyrinthe en croix, Kjelstrup et al. (2002) montrent d'ailleurs que la lésion complète de l'hippocampe produit une diminution de l'anxiété encore plus prononcée que la lésion limitée à l'hippocampe ventral. Cet effet additif des lésions suggère une contribution globale de l'hippocampe dans l'anxiété.

Des expériences pharmacologiques utilisant des agonistes et des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} dans le labyrinthe en croix démontrent également que les portions dorsale et ventrale de l'hippocampe sont toutes les deux impliquées dans l'anxiété (File & Gonzalez, 1996; File, Gonzalez, & Andrews, 1996; File, Kenny, & Cheeta, 2000). De plus, certaines données remettent en doute la conclusion disant que la lésion de l'hippocampe ventrale empêche l'acquisition de la réponse de peur conditionnée au contexte. D'une part, dans l'expérience de Richmond et al. (1999) les rats contrôles et ceux lésés à l'hippocampe dorsal manifestent, dans les secondes suivant le premier choc électrique administré, un comportement de figement contrairement aux rats avec une lésion de l'hippocampe ventral dont l'activité locomotrice demeure inchangée. Ce résultat signale que chez les rats avec lésion de l'hippocampe ventral, un choc électrique provoque une réaction comportementale différente de celle des rats contrôles. La perturbation du comportement de figement peut par conséquent être responsable du déficit de conditionnement de peur au contexte observé. De plus, les auteurs constatent que la lésion

de l'hippocampe ventral entraîne un déficit dans la réponse de peur conditionnée au son, ce qui indique que le déficit de conditionnement de peur au contexte n'est qu'une des conséquences liées à la réponse de figement qu'entraîne ce type de lésion. D'autre part, des expériences similaires à celle de Richmond et al. (1999) ne reproduisent pas les résultats de ces derniers (Bannerman et al., 2003; Kjelstrup et al., 2002). Elles indiquent plutôt qu'une lésion de la portion dorsale ou de la portion ventrale de l'hippocampe ne diminue pas la réponse de figement au contexte et que la lésion complète de l'hippocampe est nécessaire pour affecter ce type conditionnement.

En résumé, une abondance de résultats comportementaux militent en faveur d'une double dissociation fonctionnelle entre l'hippocampe dorsal et l'hippocampe ventral dans la mémoire spatiale et l'anxiété. Il existe malgré cela une multitude des données qui vont à l'encontre de cette interprétation. Au niveau de la mémoire, des expériences pharmacologiques menées dans différents laboratoires indiquent que la portion ventrale de l'hippocampe contribue à la mémoire de travail spatiale dans la tâche classique du labyrinthe radial. Toutefois, cette tâche n'a jamais été testée par l'approche lésionnelle. C'est dans cet objectif que l'expérience décrite dans le chapitre 2 a été conduite.

CHAPITRE II :

ARTICLE : Performance on Spatial Working Memory Tasks After Dorsal Versus Ventral
Hippocampal Lesions and Adjacent Damage to the Subiculum

Résumé

Cette expérience compare le comportement de rats ayant subi des lésions de la portion dorsale ou de la portion ventrale de l'hippocampe avec celui de rats contrôles dans deux tâches de mémoire de travail spatiale: la version classique du labyrinthe radial et la tâche de non appariement avec essais forcés dans le labyrinthe en T. La lésion de l'hippocampe dorsal, contrairement à la lésion de l'hippocampe ventral, provoque un déficit d'apprentissage dans ces deux tâches. Des analyses sur les dommages collatéraux produits par les lésions démontrent que la lésion de l'hippocampe dorsal affecte la performance dans la tâche de non appariement spatial avec essais forcés seulement lorsque le subiculum est atteint. La lésion de l'hippocampe dorsal engendre un déficit de mémoire dans la tâche du labyrinthe radial peu importe l'étendue de l'atteinte au subiculum.

Running head: DORSAL AND VENTRAL HIPPOCAMPAL LESIONS

Performance on Spatial Working Memory Tasks After Dorsal Versus Ventral Hippocampal
Lesions and Adjacent Damage to the Subiculum

Olivier Potvin, Kevin Allen, Geneviève Thibaudeau, François Y. Doré, and Sonia Goulet

École de psychologie, Université Laval and Centre de recherche

Université Laval Robert-Giffard, Québec, Canada

Abstract

Rats with excitotoxic lesions of the dorsal or ventral hippocampus and control rats were trained on two spatial working memory tasks: the standard version of the radial maze task with eight baited arms and nonmatching-to-place in the T-maze. Dorsal lesions produced deficits in both tasks while ventral lesions did not affect learning in either task. Computerized analysis of the subicular damage showed that dorsal hippocampal lesions caused a deficit in the nonmatching-to-place task only when accompanied by damage to the dorsal subiculum whereas lesions to the dorsal hippocampus impaired performance on the radial arm maze regardless of the extent of subicular damage.



A substantial body of evidence suggests that there is a functional dissociation along the septotemporal axis of the hippocampus in rodents (for a review see Bannerman et al., 2004; Moser & Moser, 1998b). Dorsal, but not ventral, excitotoxic lesions of the hippocampus impair performance on different spatial memory tasks: Morris watermaze (Bannerman et al., 2002; Bannerman et al., 1999; Moser et al., 1993; Moser et al., 1995; Zhang et al., 2004); T-maze (Bannerman et al., 2002; Bannerman et al., 2003; Bannerman et al., 1999; Hock & Bunsey, 1998; Zhang et al., 2004); and more recently, the working-reference memory version of the radial arm maze (Pothuizen et al., 2004). These results were corroborated by pharmacological findings using muscimol injections (Mao & Robinson, 1998; Maruki et al., 2001). By contrast, ventral, but not dorsal, excitotoxic lesions of the hippocampus produced deficits in conditioned freezing to the context (but see also Kjelstrup et al., 2002; Richmond et al., 1999) and reduced anxiety-related behaviors (Bannerman et al., 2002; Bannerman et al., 2003; Kjelstrup et al., 2002; McHugh et al., 2004). This conclusion is also supported by pharmacological results (Bast, Zhang, & Feldon, 2001).

This functional dissociation within the hippocampus is consistent with anatomical data. The cortical and subcortical connections of the hippocampus vary along its septotemporal axis. Specific sections of the dentate gyrus (DG) receive projections from different portions of the entorhinal cortex (Dolorfo & Amaral, 1998; Ruth et al., 1982). The majority of information from visual, auditory, and somatosensory cortices is channeled to the dorsal half of the DG (Burwell & Amaral, 1998b), whereas connections from the prefrontal cortex (Jay et al., 1989; Jay & Witter, 1991; Swanson, 1981) and amygdala (Krettek & Price, 1977; van Groen & Wyss, 1990) converge on the ventral, but not the dorsal, part of the hippocampus. The projections from the hippocampus to the lateral septum are also topographically organized along the septotemporal axis: different septotemporal segments of CA1 project to different sections of the lateral septum (Risold & Swanson, 1996; Swanson & Cowan, 1977; van Groen & Wyss, 1990).

Although the functional dissociation between the dorsal and the ventral hippocampus is supported by anatomical and behavioral data, it is still controversial. First, three studies have reported spatial memory deficits in the Morris water maze after excitotoxic lesions of the ventral hippocampus (de Hoz et al., 2003; Ferbinteanu &

McDonald, 2000; Ferbinteanu et al., 2003) and other experiments using injections of specific cholinergic antagonists suggest that the ventral hippocampus is involved in spatial memory tasks (Bancroft & Levin, 2000; Bettany & Levin, 2001; Felix & Levin, 1997; Levin et al., 2002; Mishima et al., 2000). In the radial arm maze, Mishima et al. (2000) observed that the working memory deficit is more severe when scopolamine was injected in the ventral than in the dorsal hippocampus. Microdialysis during the task also revealed that the level of acetylcholine (ACh) released in the ventral, but not the dorsal, hippocampus was correlated with performance.

Second, all lesion experiments supporting a functional dissociation within the hippocampus reported some damage to the nearby subiculum. In some cases, the volume of spared hippocampal tissue was quantified but, in most cases, inadvertent damage to the subiculum was visually estimated. Recent experiments in our laboratory using the radial arm maze revealed that in a version of this task, memory deficits following excitotoxic hippocampal lesions were dramatically increased by additional damage to the subiculum (Allen et al., 2004; see also Jarrard, 1993; Jarrard, 1986; Morris et al., 1990). Therefore, the impairment on spatial memory tasks observed in rats with lesions to the dorsal hippocampus could be related to the size of subicular damage or to a combination of hippocampal and subicular damage rather than to the location of the lesion on the septotemporal axis. To our knowledge, no study supporting the hippocampal dissociation has evaluated these hypotheses.

Consequently, the present experiment was aimed at investigating the possibility that spatial memory deficit in rats with dorsal hippocampal lesions is related to the size of involuntary subicular damage. Similar amount of neurotoxin was injected in either the dorsal or ventral portion of the hippocampus and the performance of the two lesioned groups was compared to that of appropriate controls on two spatial working memory tasks: nonmatching-to-place in the T-maze and the standard version of the radial arm maze task with eight baited arms. Voluntary damage to different areas of the hippocampus and inadvertent subicular extradamage were both quantified and correlated with the performance in the two spatial memory tasks. Nonmatching-to-place in the T-maze allowed direct comparisons with two influential experiments (Bannerman et al., 2002; Bannerman et al., 1999) supporting the functional dissociation within the hippocampus. The radial

maze task was chosen because there are discrepancies about the effects of ventral hippocampal lesions and ventral hippocampal injections of cholinergic antagonists using this paradigm. Whereas performance on the working-reference memory version of the task (four constantly baited and four constantly unbaited arms) was normal in rats with ventral hippocampal lesions (Pothuizen et al., 2004), spatial working memory was impaired on the version of the task with eight baited arms after injections of cholinergic antagonists in the ventral hippocampus (Bancroft & Levin, 2000; Bettany & Levin, 2001; Felix & Levin, 1997; Mishima et al., 2000). One possible explanation for the discrepancy is that the standard version is more demanding on working memory resources and is therefore more sensitive than the working-reference memory version of the task.

Method

Subjects

The subjects were 31 *Long-Evans* male rats (Charles River, St-Constant, Canada) weighing 290-310 g at the time of surgery. They were housed individually in stainless wire cages and kept on a 12:12-hr light-dark cycle (light at 7:00 a.m.). All behavioral testing was conducted during the light phase.

Surgery

The rats were randomly assigned to groups which received either bilateral excitotoxic lesions of the dorsal hippocampus (DH; $n = 12$), bilateral excitotoxic lesions of the ventral hippocampus (VH; $n = 11$), or were sham-operated (S; $n = 8$). Group S included four rats with dorsal hippocampal sham lesions and four rats with ventral hippocampal sham lesions. General anesthesia was induced and maintained by isoflurane (1.0 - 2.5%) mixed with oxygen. The ears and scalp were locally anesthetized by subcutaneous (sc) injections of Marcaine (7.5 mg/ml; ears: 0.1 ml, scalp: 0.1 ml). 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 bregma and lambda flat, the bone overlying the hippocampus was removed. Multiple injections of *N*-methyl-D-aspartate (NMDA; Sigma-Aldrich, Saint Louis, MN, USA) dissolved in phosphate-buffered saline (10 μ l/ μ g) were delivered with a 5- μ l syringe (Hamilton Company, Reno, USA) mounted on a

microinjector (David Kopf Instruments). A micropipette (40 μm) was glued onto the needle of the syringe to minimize cortical damage. Table 1 shows stereotaxic coordinates relative to bregma and volumes of NMDA injected. After each injection, the micropipette was left in place for 1 min to permit diffusion of the solution around each injection site. Sham-operated rats underwent the same procedure except that no injection was made and the pipette was lowered only in the neocortex without penetrating the hippocampus. At the end of surgery, rats were hydrated (NaCl, 0.9%; 6 ml sc) and given an injection of an analgesic (Anafen, 10 mg/ml; 0.15 ml sc). All rats also received an injection of diazepam (0.5 mg/ml; 0.5 ml ip) at the end of surgery to minimize the risk of seizures. During the first three postoperative days, rats received a daily injection of Anafen.

Apparatus

A wooden radial arm maze elevated 60 cm above the floor was used. The octagonal central platform was 37 cm in diameter and was surrounded by an opaque wall, 40 cm high. Eight 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 arms. 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. Opaque acrylic guillotine doors (9 cm x 7 cm) inserted in the wall of the central platform blocked each arm entrance. To prevent the rat from being exposed to the extramaze objects in the testing room during familiarization, a black curtain, 196 cm high, surrounded the maze. During training, half of the curtain was removed, revealing extramaze objects (i.e. sink, window, door, and table) in the testing room. Additional objects (i.e. a poster and a piece of styrofoam) were fixed on the other half of the curtain surrounding the maze. The objects in the testing room and on the curtain were not associated to a particular arm and each object could be seen from at least two adjacent arms. A video camera fixed above the central platform was connected to a TV monitor 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. A white noise (70-80 dB) served to mask external sounds throughout training.

The T-maze was made of translucent acrylic, with 30 cm-high walls and 10 cm-wide corridors. The stem was divided into a start box (30 cm) and a runway (50 cm). At the end of each choice arm (30 cm), a food reward could be concealed in an opaque food cup. Opaque guillotine doors separated the start box and the choice arms from the runway. The guillotine doors were operated by the experimenter who pulled or released transparent threads hooked to the top portion of the doors. The maze was located in a testing room with many extramaze objects (door, walls, tables, neon lights, etc.). A white noise (70-80 dB) served to mask external sounds throughout training.

A measure of locomotor activity was assessed in four acrylic boxes (ENV-520, Med Associates Inc., 81.5 cm X 81.5 cm) with translucent 30.5 cm-high walls.

Procedure

After 47 to 58 days of postoperative recovery and the administration of an anxiety test and an appetitive conditioning task during 20 days (the results from these two tasks are not reported in the present article), rats were maintained at 85% of free-feeding body weight. Access to water was unrestricted. During the next 5 days, the rats were familiarized individually to the radial arm maze. To prevent them from learning the locations of the extramaze cues during familiarization, the black curtain surrounded the maze. On Day 1 of familiarization, food pellets (45 mg, Purified Rodent Diet, Noyes Company Inc, Lancaster, NH, USA) were scattered on the central platform and on the full arm length and one pellet was concealed in each food well. Each rat freely explored the maze until all pellets were consumed or when 10 min had elapsed. From Day 2 to Day 5, the pellets were moved further away from each arm entrance and on the fifth day, a single reinforcement was concealed in each food well. On Days 1 and 2, the guillotine doors were left opened for the entire familiarization session. From Day 3 to Day 5, rats were habituated to the movement of the guillotine doors and animals were confined to the central platform with all guillotine doors closed for 5 s between arm visits.

Training began the day after familiarization. A daily trial was administered to sham-operated and hippocampal-lesioned rats for 12 days. The rat was placed on the central platform with the eight guillotine doors closed and one food pellet in the food well of each arm. A trial began with the simultaneous opening of all guillotine doors and ended when

one of the following criteria was met, 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 all four feet of the rat were in the arm; a correct response was recorded when the rat entered an arm for the first time and an error was recorded when it re-entered an arm. During a 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 visits, the rat was confined on the central platform for 10 s to prevent the use of stereotypic behaviors and to encourage maze patrolling based on the memory of arms previously visited (Dubreuil, Tixier, Dutrieux, & Edeline, 2003).

During one of the 4 days that followed training to the radial arm maze, the rats were familiarized to and trained in the T-maze for 15 trials. During familiarization, food pellets were concealed in the two food wells and all doors were opened. Once the food pellets had been retrieved five times, training to spatial nonmatching-to-place began. Each trial was divided into two runs, a sample run and a test run. There was no delay between the two runs. At the beginning of the sample run, the door of the start box was opened and once it reached the end of the stem, the rat was faced with a forced choice: one choice arm was blocked and the other was opened, a reinforcer being hidden in the food cup at the end of this arm. The left and right locations of the baited arm during the sample runs were determined by a pseudorandom sequence in which the same side could not be used in more than two consecutive trials. During the test run, the rat was placed again in the start box of the maze. Once it reached the end of the stem area, the rat faced a choice between two open arms. An arm entry was recorded if the rat placed all four feet within the arm. A correct choice was recorded and the rat was rewarded if it chose the arm opposite that visited on the sample run. If the rat chose the incorrect arm, an error was scored: the rat was not allowed to correct its choice and was not rewarded. Rats were trained by squads of six and the intertrial interval was approximately of 6 min. Each rat was individually placed in the T-maze throughout training.

To test the possibility that lesion-induced hyperactivity had influenced performance, a measure of locomotor activity was taken 12 days before familiarization to the radial arm maze. Rats were individually placed in an open field and could freely explore the apparatus

during 10 min. The software Activity Monitor (Med associates Inc.) recorded the distance traveled by each animal.

Histology

At the end of the experiment, the rats were deeply anesthetized (ketamine 87 mg/kg; xylazine, 13 mg/kg) and perfused transcardially with 0.9% saline phosphate buffer and 4% paraformaldehyde. Brains were excised and stored in a solution of sodium azide containing 15% sucrose. They were then transferred to a 30% sucrose solution for 2-4 days, after which they were cut in 40 μ m coronal sections on a freezing microtome. Every 4th section of the hippocampal region was mounted on a gelatin-coated slide, dried at 37°C, and stained with cresyl violet.

Volume measurement

In addition to visual inspection of the sections, we performed a computer-based volumetric analysis of the lesions to obtain a more precise and objective measure of the hippocampal damage. The technique used was based on Allen et al. (2004). For each lesioned rat, the percentages of damage to the granule cell layer of the dentate gyrus (DG), to the pyramidal cell fields of the Ammon's horn (CA3-CA1), and to the pyramidal cell field of the subiculum were assessed by using Zeiss Axioskop microscope attached to a digital video camera. The images of 12 equidistant sections were imported into NeuroLucida (MicroBrightField, Inc., Williston, VT) and outlines of intact tissues were traced separately for the three aforementioned regions. The software provided an estimate of the total volume for each rat. To obtain estimates of the extent of the lesions, the intact volume for each lesioned rat was subtracted from the mean volume of three sham-operated rats.

Statistics

The percentage of damage to CA3-CA1, to DG, to the hippocampus (CA3-CA1 and DG), to the subiculum, and to the hippocampal formation (hippocampus and subiculum) in the two lesioned groups were compared by an ANOVA with Group as a between-subject factor and Area as a within-subject factor. Three measures of performance in the radial arm maze were analyzed: mean frequencies of errors; mean frequencies of correct responses

made in the first eight choices; mean frequencies of correct responses before the first error. The data from these measures were analyzed by ANOVAs with Group as a between-subject factor and Block (training) as a within-subject factor. An ANOVA with Group as a between-subject factor was performed on the percentage of correct responses in the T-maze. The total distance traveled on the locomotor activity test was evaluated by an ANOVA with Group as a between-subject factor. Analyses of simple main effects with Satterthwaite's correction for the error term and its degrees of freedom (Howell, 1997) and Tukey tests were used to locate specific significant differences. The relations between the percentages of damage and the behavioral data were examined with Pearson r correlations.

Results

Histological evaluation

Two rats of Group DH and one of Group VH were excluded from statistical analyses because the damage to the DG and CA3-CA1 was less than 20% or was limited to one hemisphere. The injections of the neurotoxin NMDA produced a substantial amount of bilateral damage to CA3-CA1 and to DG in groups DH and VH. The damage was restricted to the septal half of the hippocampus in Group DH whereas it was limited to the temporal half of the hippocampus in Group VH (Figure 1). Involuntary damage to the subiculum was observed in both groups. In Group DH, it was restricted to the dorsal subiculum; in Group VH, it was confined to the ventral two-third of the subiculum. Slight damage to the neocortex overlying the hippocampus could be seen in four rats of Group VH and one rat of Group DH. No apparent damage was found in the surrounding structures such as the thalamus, the amygdala, the presubiculum, the parasubiculum, or the entorhinal and perirhinal cortices. The axons in the alveus remained visible. In most of the rats, the hippocampal cell loss produced an atrophy of the fimbria-fornix. The quantitative assessment of lesions showed that the average percentage of removed tissue in CA3-CA1, the hippocampus, and the hippocampal formation removed was equivalent in groups DH and VH (Figure 2). However, Group DH sustained more damage to the DG than Group VH and group VH sustained more damage to the subiculum than group DH. The factor Area, $F(4,72) = 17.86, p < .001$, and the interaction, $F(4,72) = 15.37, p < .001$, were significant, but the factor Lesion, $F(1,18) < 1$, was not significant. Simple main effects confirmed that

the percentage of tissue damage in the DG was higher in Group DH, $F(1,56) = 12.61$, $p < .01$, than in Group VH and that the percentage of damage to the subiculum was higher in Group VH, $F(1,56) = 21.45$, $p < .01$, than in Group DH. The two groups did not differ, $F(1,56) < 1$, on the percentage of cell loss in CA3-CA1, hippocampus, and hippocampal formation.

Radial arm maze

On the radial arm maze task, the three measures of performance improved in all groups during training as shown on Figure 3. Groups VH and S did not differ and Group DH was impaired compared to them. The mean frequency of errors (Figure 3A) decreased in all groups across the three blocks of four trials and was higher in Group DH than in the other two groups. The factors Block, $F(2,50) = 13.05$, $p < .001$, and Group, $F(2,25) = 14.13$, $p < .001$, were significant and the interaction, $F(4,50) < 1$, was not significant. A Tukey test ($p < .001$) showed that Group DH made significantly more errors than Groups S and VH, which did not differ. The other two measures of performance were consistent with the preceding. The mean frequencies of correct responses in the first eight choices (Figure 3B) increased in all groups across blocks but Group DH differed from Group S and Group VH. The factors Block, $F(2,50) = 15.82$, $p < .001$, and Group, $F(2,25) = 7.65$, $p < .01$, were significant and the interaction, $F(4,50) < 1$, was not. A Tukey test ($p < .01$) showed that the number of correct responses in the first eight choices was lower in Group DH than in Group S and Group VH. Similarly, the mean frequencies of correct responses before the first error (Figure 3C) increased in all groups across blocks but Group DH differed from Group S and Group VH. The factors Block, $F(2,50) = 9.67$, $p < .001$, and Group, $F(2,25) = 6.86$, $p < .01$, were significant but the interaction, $F(4,50) < 1$, was not. A Tukey test ($p < .05$) showed that Group DH made fewer correct responses before making the first error than Group S and Group VH.

T-maze

Figure 4 shows the mean percentage of correct responses for each group in the T-maze. Most of the rats learned the task rapidly. The factor Group was significant, $F(2,25) =$

6.11, $p < .01$). A Tukey test ($p < .05$) showed that the percentage of correct responses was lower in Group DH than in Groups S and VH, which did not differ.

Locomotor activity

All groups showed a similar level of locomotor activity and did not differ on the distance traveled during the test. The factor Group, $F(2,25) < 1$, was not significant.

Relations between the behavioral data and the extent of brain damage

Pearson r correlations between the percentages of brain damage in each area (CA3-CA1, DG, hippocampus, subiculum and hippocampal formation) and the three measures on the radial arm maze in the last block of trials and the percentage of correct responses on the T-maze were calculated for Groups DH and VH separately. Only one significant correlation (Table 2) was observed between performance and the extent of brain damage, and it was between the percentage of damage to the subiculum and the percentage of correct responses on the T-maze in Group DH ($r(10) = -.66$, $p < .05$).

Because of the strong negative correlation in Group DH between involuntary damage to the subiculum and performance on the nonmatching-to-place in the T-maze, we explored the effect of subicular damage on performance in this task by dividing Group DH into two groups of five rats each as a function of the extent of subicular damage. Group DHSub- sustained the smallest subicular damage (7.7 % \pm 3.9; mean \pm SE) and Group DHSub+ presented the largest subicular damage (29.4 % \pm 2.7). The percentages of damage to the DG, CA3-CA1, hippocampus, and hippocampal formation in Groups DHSub+ and DHSub- were compared with an ANOVA with Lesion as a between-subject factor and Area as a within-subject factor. The factor Area was significant, $F(3,24) = 4.72$, $p < .05$, whereas the factors Lesion, $F(1,8) < 1$, and the interaction, $F(3,24) = 1.25$, were not significant. Consequently, Group DHSub+ and Group DHSub- did not differ on the amount of damage to the DG, CA3-CA1, hippocampus, or hippocampal formation. Performance of all groups (DHSub+, DHSub-, VH, and S) was further examined. Figure 4 shows the mean percentage of correct responses in the T-maze for each group. An ANOVA with Lesion as a between-subject factor was significant, $F(3, 24) = 10.14$, $p < .001$. A Tukey test ($p < .01$) indicated that the performance of Group DHSub+ was significantly impaired compared to

all the other groups. Percentage of correct responses in Group DHSub-, Group VH, and Group S did not differ.

Discussion

In the present experiment, we investigated the performance of rats with excitotoxic lesions of the dorsal or ventral hippocampus on two spatial working memory tasks: the standard version of the radial maze task with eight baited arms and nonmatching-to-place in the T-maze. The experiment demonstrated that a similar amount of neurotoxin injected in different sections of the hippocampus led to different consequences. Dorsal hippocampal lesions that removed 41% of the total hippocampus impaired learning on two spatial tasks. Ventral hippocampal lesions with 40% of the total hippocampal tissue damaged failed to cause learning deficit in both tasks. Locomotor activity was equivalent in both groups. These results corroborate previous findings on the radial arm maze (Pothuizen et al., 2004) and nonmatching-to-place in the Morris watermaze and T-maze (Bannerman et al., 2002; Bannerman et al., 1999), suggesting that dorsal but not ventral hippocampal lesions disrupt spatial working memory. However, additional analyses indicated that these conclusions had to be clarified. Dorsal hippocampal lesions produced a deficit in the nonmatching-to-place task, only when accompanied by extradamage to the dorsal subiculum whereas lesions to the dorsal hippocampus impaired performance on the radial arm maze regardless of the extent of subicular damage.

In contrast to most experiments, we reported separately the extent of damage to the DG, CA3-CA1, hippocampus, subiculum, and hippocampal formation. Correlations were also calculated between performance in spatial tasks and the extent of damage to the aforementioned brain regions. Similar amounts of tissue in CA3-CA1 and in the hippocampus were removed in Groups DH and VH, but the percentage of damage to the DG in the two groups significantly differed. Correlations between the volumes of DG removed and the performance on the two spatial tasks were not significant, suggesting that Group DH's impairment on these tasks was not related to the size of damaged DG tissue. Therefore, in the present experiment, the extent of the lesions to the dorsal and the ventral hippocampus cannot explain the dissociation observed in the two spatial working memory tasks.

The extent of unintended damage to the subiculum significantly differed in Groups DH and VH. Since subicular damage was more pronounced in Group VH than in Group DH, the learning deficit of Group DH cannot be explained only by the amount of subicular cell loss. However, distinct areas of the subiculum were damaged in the groups: Group DH showed subicular damage to the dorsal section whereas in Group VH, damage occurred in the ventral two-third of the structure. In Group DH, there was a significant negative correlation between the percentage of damage to the subiculum and the percentage of correct responses in the nonmatching-to-place task, but no significant correlation was found between subicular damage and performance in the radial arm maze. In Group VH, there was no significant correlation between performance and subicular damage in either task. We further examined the performance on the nonmatching-to-place task by dividing Group DH into two groups: one with the largest (DHSub+) and one with the smallest (DHSub-) amount of subicular damage. Despite identical amounts of cell loss in the DG, CA3-CA1, hippocampus, and hippocampal formation in these two groups, the performance of Group DHSub+ was significantly impaired whereas the performance of Group DHSub- did not differ from that of all the other groups. These results suggest that dorsal hippocampal lesions produced a deficit on the nonmatching-to-place task only when accompanied by extradamage to the dorsal subiculum.

It is noteworthy to mention that all rats learned the radial arm maze task before the nonmatching-to-place task. Since rats already learned a task that requires a win-shift behavior, learning has possibly been facilitated in the nonmatching-to-place task. Albeit, Group VH and Group S showed a learning rate similar to that observed by Bannerman et al. (2003). It is possible that dorsal hippocampal lesioned rats with the smallest subicular damage have benefited from this initial learning, explaining why they performed at the same level as control rats in the T-maze. However, it does not explain why additional subicular damage to the dorsal hippocampal lesion was required to impair performance in the nonmatching-to-place task.

Subicular damage is required to cause impairment on the nonmatching-to-place task

A limited number of experiments using selective lesions of the subiculum is available and the function of this structure in learning and memory still needs to be

investigated. It is possible that dorsal subicular damage was by itself responsible for the deficit shown by Group DHSub+ on the nonmatching-to-place task. Learning deficits of spatial working memory after excitotoxic lesions of the subiculum were reported on Morris watermaze tasks (see also Galani et al., 1998; Morris et al., 1990), in the eight-baited arm radial maze (Devi, Diwakar, Raju, & Kutty, 2003), and on the T-maze rewarded alternation task (Laxmi, Bindu, Raju, & Meti, 1999). On the other hand, the working memory deficit shown by Group DHSub+ could also result from the combined damage to the dorsal hippocampus and to the dorsal subiculum. Some experiments suggested that damage to both subiculum and hippocampus is necessary to produce a working memory impairment in specific versions of spatial tasks (Allen et al., 2004; Jarrard, 1986; Morris et al., 1990). In a previous report, we investigated the influence of the distance of the relevant visual stimuli in the radial maze. When the visual cues were located on the floor of the maze arms, a working memory deficit appeared after lesions of the hippocampus only when it was accompanied by substantial damage to the subiculum (Allen et al., 2004). When the visual cues were located at the end of the arms, a working memory deficit was produced by hippocampal damage whether there was subicular damage or not. This finding is also corroborated by Jarrard (1986). Similarly, using the standard watermaze reference memory task, Morris et al. (1990) found that the deficit was more severe when the lesions included the hippocampus and the subiculum compared to lesions to the hippocampus or the subiculum alone. When the task was modified to test working memory on a delayed-matching-to-place task, the performance of rats with hippocampal lesions did not differ from that of rats with combined lesions of the hippocampus and subiculum. Recent electrophysiological data on a spatial delayed-nonmatching-to-sample task established that the dorsal hippocampus and the dorsal subiculum operate in cooperation to encode different trial-specific information at particular delays (Deadwyler & Hampson, 2004). The subiculum may therefore be involved in working memory only in specific conditions.

Why performance in the radial arm maze is not associated with subicular damage?

It is surprising that no correlation was found between the performance on the radial arm maze task and the percentage of damage to the subiculum in Group DH because there is previous evidence of a subicular contribution to this task (Allen et al., 2004; Jarrard et

al., 2004; Vann, Brown, Erichsen, & Aggleton, 2000). Vann, Brown, Erichsen, and Aggleton (2000) showed increased c-fos activation in the dorsal subiculum of rats tested in the eight-baited radial arm task. As mentioned earlier, Allen et al. (2004) demonstrated that subicular contribution to this task was more crucial on the intramaze version of the task, that is, when visual stimuli were located on the maze. In the experiment reported here, the standard version of the radial maze was used and many stimuli surrounded the maze. The distance between the rat on the central platform and the visual stimuli was similar to that of the distal cue task used by Allen et al. The current results are therefore consistent with Allen et al.'s findings that selective hippocampal lesions avoiding damage to the subiculum is sufficient to cause working memory impairment in the radial arm maze when the visual stimuli surrounded the apparatus.

Differences between nonmatching-to-place and the radial arm maze place tasks in regard to subicular contribution

Since the nonmatching-to-place and the radial arm maze place tasks differ in several ways, it might be difficult to identify one precise feature to account for the subicular contribution in nonmatching-to-place. Two of the major differences between these two tasks are 1) the interval during which the information has to be maintained in memory by the rat and 2) the complexity of the task. In the nonmatching-to-place task, there is no delay separating the sample run and the test run. Working memory is assessed during the test run and the rat has to remember the arm previously visited a few seconds earlier, during the sample run. In contrast, in the radial arm maze task, the rat has to maintain information for several minutes and has to remember up to seven previously visited arms. Deadwyler and Hampson (2004) have demonstrated that in spatial delayed-nonmatching-to-sample task, firing of neurons in the dorsal subiculum was accurately associated with performance when the delays were shorter than 15 s. By contrast, firing of dorsal CA1 cells was associated with performance only when delays exceeded 15 s. Therefore, the duration of the retention interval might explain why the integrity of the dorsal subiculum is crucial for the nonmatching-to-place task whereas the dorsal hippocampus alone is critical for the radial arm maze standard task.

Extent of dorsal hippocampal damage and performance

Moser et al. (1995) demonstrated a linear relation between the size of intact tissue in the dorsal hippocampus and place learning in the Morris watermaze. This should predict similar findings in the present study, but no significant correlation was observed between residual hippocampal areas (DG, CA3-CA1) and performance on either task. In contrast to Moser et al.'s experiment which was aimed at establishing such relation with variable lesion extents, our histological results showed a lack of variability in the damage to the hippocampal areas which could account for the absence of correlation.

Ventral hippocampal contribution to working memory

In the present experiment, ventral hippocampal lesions failed to cause memory impairment. This observation corroborates results from Pothuizen et al.(2004) and other studies (Bannerman et al., 2002; Bannerman et al., 1999; Hock & Bunsey, 1998), that suggest that ventral hippocampal lesions do not interfere with learning in spatial working memory tasks. In opposition, there is pharmacological evidence that the ventral hippocampus is somewhat involved in working memory (Bancroft & Levin, 2000; Bettany & Levin, 2001; Felix & Levin, 1997; Levin et al., 2002; Mishima et al., 2000; Robinson & Mao, 1997). A possible explanation might be that lesions experiments investigated the acquisition phase of working memory tasks whereas the pharmacological studies assessed the retention phase of working memory tasks. Moser and Moser (1998a) have shown that 70% of the dorsal portion of the hippocampus is required to retrieve a spatial reference memory task that was encoded preoperatively. Therefore, the ventral hippocampal 30% does not seem to be involved in either learning or retrieval of spatial memory. An explanation for the results of the aforementioned pharmacological studies is that injections made in the ventral hippocampus might not be confined to the ventral 30% of the structure. The injections possibly spread out and reach the midseptotemporal level, where it can produce a deleterious effect on working memory. Further investigations are needed to explore this avenue.

In summary, the present experiment supports the hypothesis that the dorsal hippocampus sustains spatial working memory whereas the ventral hippocampus does not

contribute to this type of memory. We also reported here that subicular damage plays a role in the working memory deficit of dorsal hippocampal lesioned rats on nonmatching-to-place task.

References

- Allen, K., Potvin, O., Doré, F. Y., & Goulet, S. (2004). Modulation of the impairment of hippocampectomized rats on the radial-arm maze cue task by visual characteristics and subicular damage. *Behavioral Neuroscience*, *118*, 1214-1224.
- Bancroft, A., & Levin, E. D. (2000). Ventral hippocampal alpha4beta2 nicotinic receptors and chronic nicotine effects on memory. *Neuropharmacology*, *39*, 2770-2778.
- 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. *Behavioural Brain Research*, *139*, 197-213.
- Bannerman, D. M., Rawlins, J. N. P., McHugh, S. B., Deacon, R. M. J., Yee, B. K., Bast, T., et al. (2004). Regional dissociations within the hippocampus-memory and anxiety. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *28*, 273-283.
- 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.
- Bast, T., Zhang, W. N., & Feldon, J. (2001). The ventral hippocampus and fear conditioning in rats. Different anterograde amnesias of fear after tetrodotoxin inactivation and infusion of the GABA(A) agonist muscimol. *Experimental Brain Research*, *139*, 39-52.
- Bettany, J. H., & Levin, E. D. (2001). Ventral hippocampal alpha 7 nicotinic receptor blockade and chronic nicotine effects on memory performance in the radial-arm maze. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *70*, 467-474.
- Burwell, R. D., & Amaral, D. G. (1998). Perirhinal and postrhinal cortices of the rat: interconnectivity and connections with the entorhinal cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, *391*, 293-321.
- de Hoz, L., Knox, J., & Morris, R. G. (2003). Longitudinal axis of the hippocampus: both septal and temporal poles of the hippocampus support water maze spatial learning depending on the training protocol. *Hippocampus*, *13*, 587-603.
- Deadwyler, S. A., & Hampson, R. E. (2004). Differential but complementary mnemonic functions of the hippocampus and subiculum. *Neuron*, *42*, 465-476.
- Devi, L., Diwakar, L., Raju, T. R., & Kutty, B. M. (2003). Selective neurodegeneration of hippocampus and entorhinal cortex correlates with spatial learning impairments in rats with bilateral ibotenate lesions of ventral subiculum. *Brain Research*, *960*, 9-15.
- Dolorfo, C. L., & Amaral, D. G. (1998). Entorhinal cortex of the rat: topographic organization of the cells of origin of the perforant path projection to the dentate gyrus. *The Journal of Comparative Neurology*, *398*, 25-48.
- 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.
- Felix, R., & Levin, E. D. (1997). Nicotinic antagonist administration into the ventral hippocampus and spatial working memory in rats. *Neuroscience*, *81*, 1009-1117.

- Ferbinteanu, J., & McDonald, R. J. (2000). Dorsal and ventral hippocampus: Same or different? *Psychobiology*, *28*, 314-324.
- Ferbinteanu, J., Ray, C., & McDonald, R. J. (2003). Both dorsal and ventral hippocampus contribute to spatial learning in Long-Evans rats. *Neuroscience Letters*, *345*, 131-135.
- Galani, R., Weiss, I., Cassel, J. C., & Kelche, C. (1998). Spatial memory, habituation, and reactions to spatial and nonspatial changes in rats with selective lesions of the hippocampus, the entorhinal cortex or the subiculum. *Behavioural Brain Research*, *96*, 1-12.
- Hock, B. J., Jr., & Bunsey, M. D. (1998). Differential effects of dorsal and ventral hippocampal lesions. *The Journal of Neuroscience*, *18*, 7027-7032.
- Howell, D. C. (1997). *Statistical methods for psychology* (4th edition ed.). Belmont, CA: Wadsworth Publishing Company.
- 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.
- Jarrard, L. E., Davidson, T. L., & Bowring, B. (2004). Functional differentiation within the medial temporal lobe in the rat. *Hippocampus*, *14*, 434-449.
- Jay, T. M., Glowinski, J., & Thierry, A. M. (1989). Selectivity of the hippocampal projection to the prelimbic area of the prefrontal cortex in the rat. *Brain Research*, *505*, 337-340.
- Jay, T. M., & Witter, M. P. (1991). Distribution of hippocampal CA1 and subicular efferents in the prefrontal cortex of the rat studied by means of anterograde transport of Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *The Journal of Comparative Neurology*, *313*, 574-586.
- 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 Science of the United States of America*, *99*, 10825-10830.
- Krettek, J. E., & Price, J. L. (1977). Projections from the amygdaloid complex and adjacent olfactory structures to the entorhinal cortex and to the subiculum in the rat and cat. *The Journal of Comparative Neurology*, *172*, 723-752.
- Laxmi, T. R., Bindu, P. N., Raju, T. R., & Meti, B. L. (1999). Spatial memory impairment in ventral subicular lesioned rats. *Brain Research*, *816*, 245-248.
- 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.
- Mao, J. B., & Robinson, J. K. (1998). Microinjection of GABA-A agonist muscimol into the dorsal but not the ventral hippocampus impairs non-mnemonic measures of delayed non-matching-to-position performance in rats. *Brain Research*, *784*, 139-147.
- Maruki, K., Izaki, Y., Hori, K., Nomura, M., & Yamauchi, T. (2001). Effects of rat ventral and dorsal hippocampus temporal inactivation on delayed alternation task. *Brain Research*, *895*, 273-276.

- McHugh, S. B., Deacon, R. M., Rawlins, J. N., & Bannerman, D. M. (2004). Amygdala and ventral hippocampus contribute differentially to mechanisms of fear and anxiety. *Behavioral Neuroscience, 118*, 63-78.
- Mishima, K., Iwasaki, K., Tsukikawa, H., Matsumoto, Y., Egashira, N., Abe, K., et al. (2000). The scopolamine-induced impairment of spatial cognition parallels the acetylcholine release in the ventral hippocampus in rats. *The Japanese Journal of Pharmacology, 84*, 163-173.
- Morris, R. G., Schenk, F., Tweedie, F., & Jarrard, L. E. (1990). Ibotenate lesions of hippocampus and/or subiculum: dissociating components of allocentric spatial learning. *European Journal of Neuroscience, 2*, 1016-1028.
- Moser, E., Moser, M.-B., & Andersen, P. (1993). Spatial learning impairment parallels the magnitude of dorsal hippocampal lesions, but hardly present following ventral lesions. *The Journal of Neuroscience, 13*, 3916-3925.
- Moser, M. B., & Moser, E. I. (1998a). Distributed encoding and retrieval of spatial memory in the hippocampus. *The Journal of Neuroscience, 18*, 7535-7542.
- Moser, M. B., & Moser, E. I. (1998b). 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.
- Pothuizen, H. H., Zhang, W. N., Jongen-Relo, A. L., Feldon, J., & Yee, B. K. (2004). Dissociation of function between the dorsal and the ventral hippocampus in spatial learning abilities of the rat: a within-subject, within-task comparison of reference and working spatial memory. *European Journal of Neuroscience, 19*, 705-712.
- Richmond, M. A., Yee, B. K., Pouzet, B., Veenman, L., Rawlins, J. N., Feldon, J., et al. (1999). Dissociating context and space within the hippocampus: effects of complete, dorsal, and ventral excitotoxic hippocampal lesions on conditioned freezing and spatial learning. *Behavioral Neuroscience, 113*, 1189-1203.
- Risold, P. Y., & Swanson, L. W. (1996). Structural evidence for functional domains in the rat hippocampus. *Science, 272*, 1484-1486.
- Robinson, J. K., & Mao, J. B. (1997). Differential effects on delayed non-matching-to-position in rats of microinjections of muscarinic receptor antagonist scopolamine or NMDA receptor antagonist MK-801 into the dorsal or ventral extent of the hippocampus. *Brain Research, 765*, 51-60.
- Ruth, R. E., Collier, T. J., & Routtenberg, A. (1982). Topography between the entorhinal cortex and the dentate septotemporal axis in rats: I. Medial and intermediate entorhinal projecting cells. *The Journal of Comparative Neurology, 209*, 69-78.
- 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. (1977). An autoradiographic study of the organization of the efferent connections of the hippocampal formation in the rat. *The Journal of Comparative Neurology, 172*, 49-84.
- van Groen, T., & Wyss, J. M. (1990). Extrinsic projections from area CA1 of the rat hippocampus: olfactory, cortical, subcortical, and bilateral hippocampal formation projections. *The Journal of Comparative Neurology, 302*, 515-528.
- Vann, S. D., Brown, M. W., Erichsen, J. T., & Aggleton, J. P. (2000). Fos imaging reveals differential patterns of hippocampal and parahippocampal subfield activation in rats

in response to different spatial memory tests. *The Journal of Neuroscience*, 20, 2711-2718.

Zhang, W. N., Pothuizen, H. H., Feldon, J., & Rawlins, J. N. (2004). Dissociation of function within the hippocampus: effects of dorsal, ventral and complete excitotoxic hippocampal lesions on spatial navigation. *Neuroscience*, 127, 289-300.

Author note

This study was supported by research grants from the Natural Sciences and Engineering Research Council (NSERC) of Canada awarded to S. Goulet and F. Y. Doré. O. Potvin, K. Allen, and G. Thibaudeau were 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 Jean-Philippe Chaumel and Mélanie Lavallée for their assistance with behavioral testing.

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 and Injection Volumes of NMDA

AP	ML	DV	Volume (μ l)
Dorsal hippocampal lesion (DH)			
-2.9	± 1.1	-3.8	0.08
-3.2	± 2.3	-3.7	0.06
-3.9	± 1.9	-3.7	0.1
-4.1	± 3.3	-3.7	0.08
Ventral hippocampal lesion (VH)			
-5	± 5	-7.5	0.1
-5	± 5	-5.5	0.04
-5	± 5	-4.6	0.04
-5.6	± 4.7	-5.5	0.04
-5.6	± 5.1	-6	0.04
-5.6	± 5.1	-5.2	0.05
-5.6	± 5.1	-4.9	0.05

Note. NMDA = *N*-methyl-D-aspartate acid; AP = anteroposterior; ML = mediolateral; DV = dorsoventral. All coordinates are given in millimeters and are relative to bregma.

Table 2

Correlations between the percentages of brain damage and behavioral data

Measures	DG	CA3-CA1	HPC	SUB	HF
	DH				
Radial arm maze					
Total errors	-.12	.15	.04	-.06	-.00
Correct responses in the first 8 choices	.43	-.11	.14	.40	.32
Correct responses before the first error	.49	-.06	.20	.23	.28
Correct responses in the T-maze	-.35	-.17	-.27	-.66*	-.57
	VH				
Radial arm maze					
Total errors	.13	.11	.12	-.46	-.05
Correct responses in the first 8 choices	-.20	.25	.18	.37	.28
Correct responses before the first error	-.19	-.27	-.27	-.29	-.32
Correct responses in the T-maze	-.47	-.40	-.44	-.23	-.44

Note. DG = Dentate Gyrus; CA3-CA1 = Ammon's horn; HPC = hippocampus; SUB = subiculum; HF = Hippocampal formation; DH = Group with dorsal hippocampal lesions; VH = Group with ventral hippocampal lesions.

* $p < .05$.

Figure Captions

Figure 1. Photomicrographs of coronal sections at four anterior-posterior levels across the hippocampus. A-D: Sections of a sham-operated rat. E-H: Sections from a representative dorsal hippocampal lesion that removed 42% of the total volume of the hippocampus and 7% of the total volume of the subiculum. I-L: Sections from a representative ventral hippocampal lesion that removed 46% of the total volume of the hippocampus and 30% of the total volume of the subiculum. Note the damage to the subiculum in Section L (arrowheads).

Figure 2. Percentage (mean \pm SE) of damage to the Ammon's horn (CA3–CA1), the dentate gyrus (DG), the hippocampus (CA3–CA1 and DG; HPC), the subiculum (SUB) and the hippocampal formation (hippocampus and subiculum; HF) of rats with dorsal hippocampal lesions (DH) and ventral hippocampal lesions (VH).

Figure 3. Performance in the radial arm maze per blocks of four trials of sham-operated rats (S), rats with ventral lesions (VH), rats with dorsal lesions (DH). A : Mean frequency of errors (\pm SE). B : Mean frequency of correct responses made in the first eight choices (\pm SE). C : Mean frequency of correct responses made before the first error (\pm SE).

Figure 4. Mean percentage of correct responses (\pm SE) in the T-maze in sham-operated rats (S), rats with ventral lesions (VH), rats with dorsal lesions (DH), and rats with dorsal lesions sustaining the most damage to the subiculum (DHSub+), and rats with dorsal lesions showing the less damage to the subiculum (DHSub-).

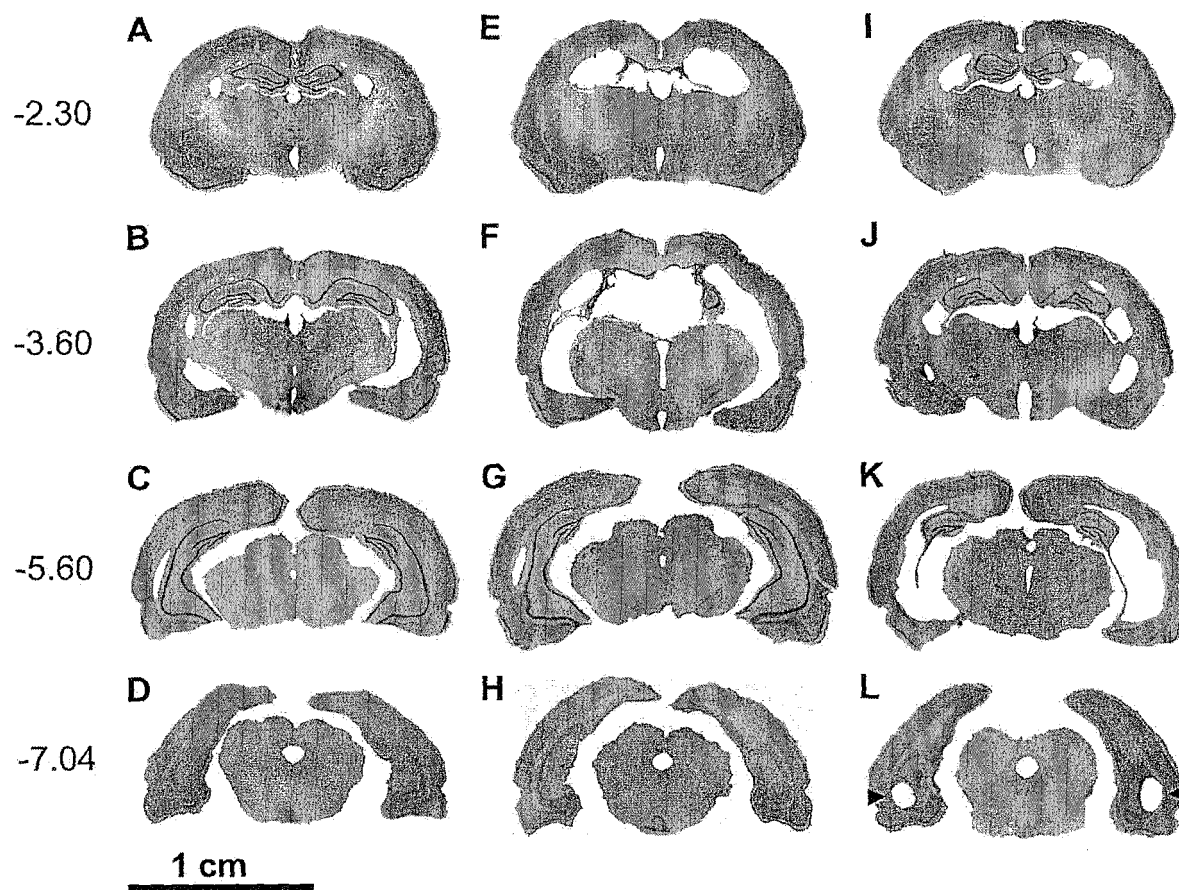


Figure 1.

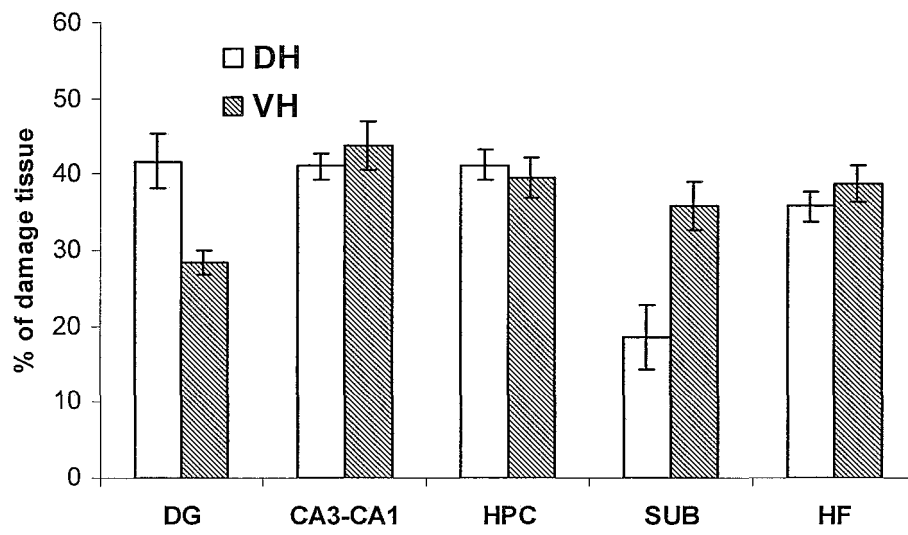


Figure 2.

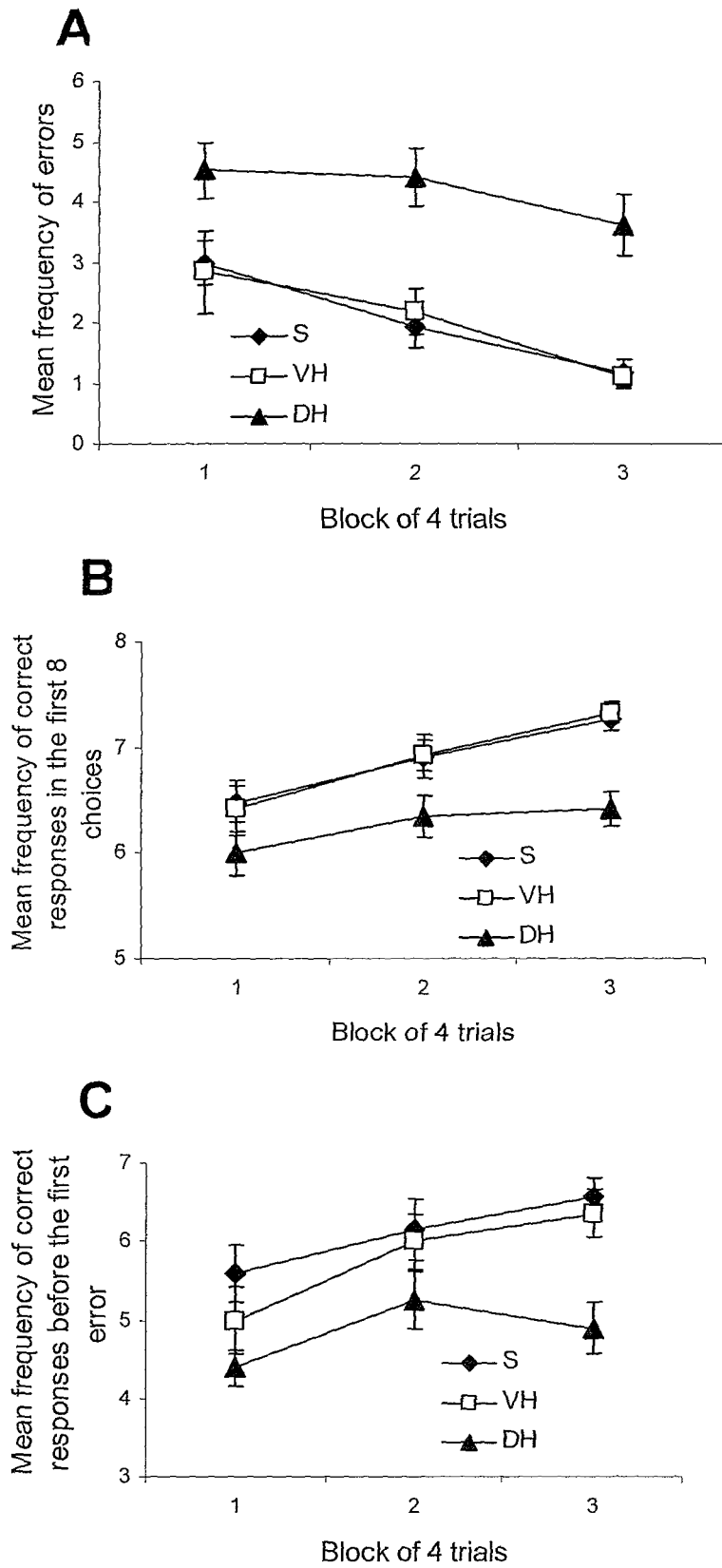


Figure 3.

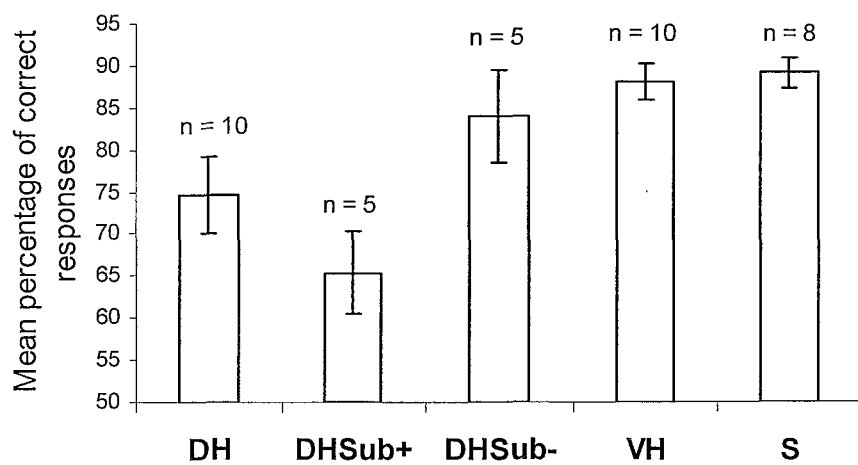


Figure 4.

CHAPITRE III : CONCLUSION GÉNÉRALE

Les résultats de l'expérience décrite au chapitre 2 appuient les conclusions émises par d'autres chercheurs (Bannerman et al., 2002; Bannerman et al., 2003; Bannerman et al., 1999; Pothuizen et al., 2004; Zhang et al., 2004) voulant que la lésion de l'hippocampe dorsal, contrairement à la lésion de l'hippocampe ventral, altère la mémoire de travail spatiale. En revanche, notre expérience démontre que dans la tâche de non appariement spatial avec essais forcés, la lésion de l'hippocampe dorsal n'est pas suffisante pour altérer la mémoire. Ce résultat est surprenant compte tenu que les déficits d'apprentissage obtenus dans cette tâche sont interprétés, par les auteurs de recherches antérieures, comme étant causés par les dommages à l'hippocampe (Bannerman et al., 2002; Bannerman et al., 1999; Zhang et al., 2004). Il est important de mentionner que dans la présente recherche, les rats ont appris la tâche du labyrinthe radial avant la tâche de non appariement spatial avec essais forcés. Comme les rats avaient déjà appris une tâche leur demandant d'éviter les endroits préalablement visités, l'apprentissage de la seconde tâche a pu être facilité. Les rats ayant une lésion limitée de l'hippocampe dorsal ont peut-être également bénéficié de cet apprentissage initial, ce qui peut expliquer leur performance comparable aux rats contrôles dans la tâche de non appariement spatial. Cependant, cette hypothèse n'explique pas pourquoi une atteinte subiculaire fut nécessaire pour engendrer un déficit de performance. Nos résultats indiquent qu'une attention particulière (e.g. une quantification objective des tissus) devrait être accordée aux dommages involontaires infligés au subiculum étant donné que ceux-ci peuvent occasionner des effets nuisibles considérables sur la mémoire dans certaines circonstances (Allen et al., 2004; Morris et al., 1990). Très peu d'auteurs utilisant l'approche lésionnelle accordent de l'importance à ces dommages. Dans les expériences vérifiant l'hypothèse de la dissociation fonctionnelle entre les portions dorsale et ventrale de l'hippocampe, seulement une recherche (Kjelstrup et al., 2002) rapporte une quantification objective des atteintes subiculaires et aucune n'a tenté d'établir un lien entre ces dommages et les résultats comportementaux. Il existe pourtant plusieurs indices que le subiculum est aussi impliqué dans la mémoire de travail et la mémoire de référence (Bolhuis, Stewart, & Forrest, 1994; Cho & Jaffard, 1995; Deadwyler & Hampson, 2004; Galani et al., 1998; Jarrard, 1993, 1986; Jarrard et al., 2004; Laxmi et al., 1999; Morris et al., 1990; Vann et al., 2000), ainsi que dans l'anxiété (Burns, Annett, Kelley, Everitt, & Robbins, 1996; voir aussi Maren, 1999). Le fait d'ignorer les dommages au subiculum peut

dans certains cas faciliter l'explication des résultats. Toutefois, cette façon de faire ne contribue pas à cibler les rôles respectifs de chacune des composantes de la formation hippocampique.

Le subiculum occupe une position anatomique particulière (Appendice 2). Il reçoit des informations sensorielles «brutes» provenant des cortex périrhinal et postrhinal (Burwell & Amaral, 1998b), de même que des informations traitées par le cortex entorhinal et l'hippocampe (Burwell, 2000; Naber, Witter, & Lopes Silva, 2000). Le subiculum envoie en retour des axones vers les cortex entorhinal, périrhinal et postrhinal (Kloosterman, Witter, & Van Haeften, 2003; Naber & Witter, 1998). Plusieurs auteurs, s'appuyant sur des recherches animales, proposent que le subiculum aurait une contribution mnésique différente de celle de l'hippocampe (Deadwyler & Hampson, 2004; Galani et al., 1998; Jacobs & Schenk, 2003; Morris et al., 1990; Naber et al., 2000; Phillips & Eichenbaum, 1998; Riegert et al., 2004), mais peu d'entre eux se sont par contre prononcés clairement sur sa fonction. Selon Gray (1982), le subiculum est, en raison de sa position anatomique, un comparateur. L'information sensorielle est transmise au cortex entorhinal et au subiculum. L'information parvenue au cortex entorhinal est traitée par l'hippocampe et retournée au subiculum. C'est en comparant ces deux sources d'informations (informations brutes et informations traitées par l'hippocampe) que le subiculum déterminerait si ces informations requièrent un traitement particulier ou non. Sharp (1999) propose que le rôle du subiculum est d'intégrer plusieurs sources d'informations, dont les mouvements et la direction de la tête, à une représentation du contexte environnemental construite par l'hippocampe. Pour le moment, aucune expérience utilisant des lésions n'a tenté de vérifier clairement ces hypothèses. Jacobs et Schenk (2003) suggèrent, pour leur part, que le subiculum contient la représentation mnésique d'une carte correspondant au processus de mémoire de référence. Cette carte est créée par l'hippocampe et intègre les informations idiothétiques (indices reliés aux mouvements et aux directions) et les informations allocentriques (la distance et la direction entre les repères visuels). Le subiculum aurait comme fonction de mettre à jour les informations de cette carte. Une expérience de Jarrard (1986) indiquant que la lésion du subiculum entraîne un déficit de mémoire de référence plus sévère par rapport au déficit de mémoire de travail appuie cette théorie. Cependant, d'autres données montrent que ce n'est pas toujours le cas (Jarrard et al., 2004; Morris et

al., 1990). De plus, le modèle de Jacobs et Schenk (2003) n'explique pas pourquoi des déficits de mémoire de travail apparaissent suite à des dommages subiculaires (Devi et al., 2003; Jarrard et al., 2004; Laxmi et al., 1999; Morris et al., 1990). D'autres expériences sont nécessaires pour tester la validité de ces modèles et clarifier la contribution mnésique du subiculum.

Données chez l'humain

Plusieurs données permettent de croire que le rôle de l'hippocampe chez le rat ressemble beaucoup à celui du singe et de l'humain. Chez le rat, l'hippocampe est étroitement associé à la navigation spatiale. Ceci est dû en bonne partie à la découverte des cellules de place (O'Keefe & Dostrovsky, 1971; O'Keefe & Nadel, 1978) et aux déficits de mémoire spatiale consécutifs à des lésions de l'hippocampe (Jarrard, 1986; Morris et al., 1982; O'Keefe et al., 1975). Une expérience indique que des cellules de place existent chez l'humain (Ekstrom et al., 2003). Cette recherche fut conduite chez des patients épileptiques réfractaires à la médication qui allaient recevoir un traitement chirurgical. Pendant que les patients jouaient à un jeu où ils assumaient le rôle d'un conducteur de taxi explorant une ville virtuelle, les décharges de neurones étaient enregistrées à l'aide d'électrodes placées directement dans plusieurs parties du cerveau. Les décharges de plusieurs cellules de l'hippocampe étaient corrélées à des emplacements spécifiques. De même, les patients avec des atteintes à l'hippocampe présentent des déficits navigation et de mémoire spatiale (Holdstock et al., 2000; Spiers, Burgess, Hartley, Vargha-Khadem, & O'Keefe, 2001; Worsley et al., 2001). Par exemple, Spiers et al. (2001) signalent ce type de déficit chez un patient surnommé Jon qui a une lésion bilatérale de l'hippocampe suite à un trouble de développement. Dans cette recherche, le patient était d'abord familiarisé à une ville virtuelle composées de plusieurs routes et emplacements (e.g. cinéma, bar, restaurants, banque, etc.). Ensuite, sa capacité à naviguer dans cette ville virtuelle et sa représentation de la carte de la ville étaient évaluées. Malgré un quotient intellectuel supérieur à la moyenne, Jon utilisait des parcours inadéquats et sa représentation cartographique était déficitaire (Appendice 3). Ces résultats s'apparentent beaucoup à ceux retrouvés chez des rats ayant des lésions de l'hippocampe (Jarrard, 1986; Jarrard et al., 2004; Morris et al., 1982; Morris et al., 1990).

Il y a plusieurs indications que l'hippocampe serait fonctionnellement hétérogène chez l'humain (Maguire et al., 2000; Strange, Fletcher, Henson, Friston, & Dolan, 1999). Comme chez le rat, les différents pôles de l'hippocampe assumeraient différentes fonctions. La position de l'hippocampe dans le cerveau des primates diffère de celle retrouvée chez le rat. L'hippocampe antérieur des primates est l'équivalent de l'hippocampe ventral du rat alors que l'hippocampe postérieur correspond à l'hippocampe dorsal. De façon analogue aux résultats obtenus chez le rat, la partie postérieure de l'hippocampe des humains semble impliquée de façon plus importante dans le traitement d'informations mnésiques spatiales. D'autres auteurs observent que l'hippocampe postérieur des conducteurs de taxi de Londres est plus volumineux que celui de sujets contrôles (Maguire et al., 2000). Ces auteurs proposent que le volume de l'hippocampe postérieur de ces sujets aurait augmenté avec l'expérience de conduire un taxi, reflétant leur représentation détaillée de la ville. Maguire et al. (2003) se sont également demandés si le volume plus important de l'hippocampe postérieur chez ces conducteurs de taxi n'était pas plutôt associé à une expertise de navigation innée, poussant ces personnes à choisir ce métier. Afin de vérifier cette hypothèse, les auteurs ont tenté d'établir un lien entre le volume hippocampique d'une variété de personnes occupant différents métiers et leur performance dans plusieurs tâches (navigation, représentation cartographique, mémoire topographique et reconnaissance de scènes) utilisant la représentation d'une ville virtuelle. Aucun lien ne fut établi entre le volume de l'hippocampe postérieur et l'expertise des sujets dans les différentes tâches. Maguire et al. concluent que le volume de l'hippocampe postérieur n'est pas en lien avec les habiletés de navigation mais plutôt avec les représentations spatiales détaillées et le temps d'exposition à ces représentations. Dans une expérience similaire, Hartley, Maguire, Spiers, et Burgess (2003) montrent qu'en utilisant un devis intra-sujet, le degré d'activation de l'hippocampe postérieur peut différencier une bonne performance de navigation d'une mauvaise performance. Toutefois, à l'aide d'un devis inter-sujets, les bons navigateurs se distinguent des mauvais navigateurs par l'activation de leur hippocampe antérieur. Une recherche suggère que l'hippocampe postérieur serait aussi impliqué dans des tâches de mémoire non spatiale (Fernandez et al., 1998). L'activité de l'hippocampe postérieur est corrélée avec l'encodage chez des participants normaux effectuant une tâche de rappel libre d'une liste de mots.

Bien que la réalité virtuelle puisse faciliter l'étude du rôle de l'hippocampe chez l'humain, de telles expériences ne peuvent être directement comparées à des tâches de navigation spatiale réelle comme celles utilisées chez le rat. En effet, dans les tâches utilisant la réalité virtuelle citées précédemment, le sujet ne se déplace pas réellement dans l'espace, ce qui a pour conséquence d'éliminer les sources d'informations idiothétiques ou égocentriques telles que les données provenant du système vestibulaire. Chez le rat, plusieurs expériences indiquent que l'hippocampe utilise ces sources d'information (Allen, Potvin, Thibaudeau, Doré, & Goulet, 2004, Octobre; Holscher, Jacob, & Mallot, 2004; Horii, Russell, Smith, Darlington, & Bilkey, 2004; Russell, Horii, Smith, Darlington, & Bilkey, 2003; Whishaw & Gorny, 1999; Whishaw et al., 2001; Whishaw & Maaswinkel, 1998). Il est par conséquent plausible que ce soit similaire chez l'humain.

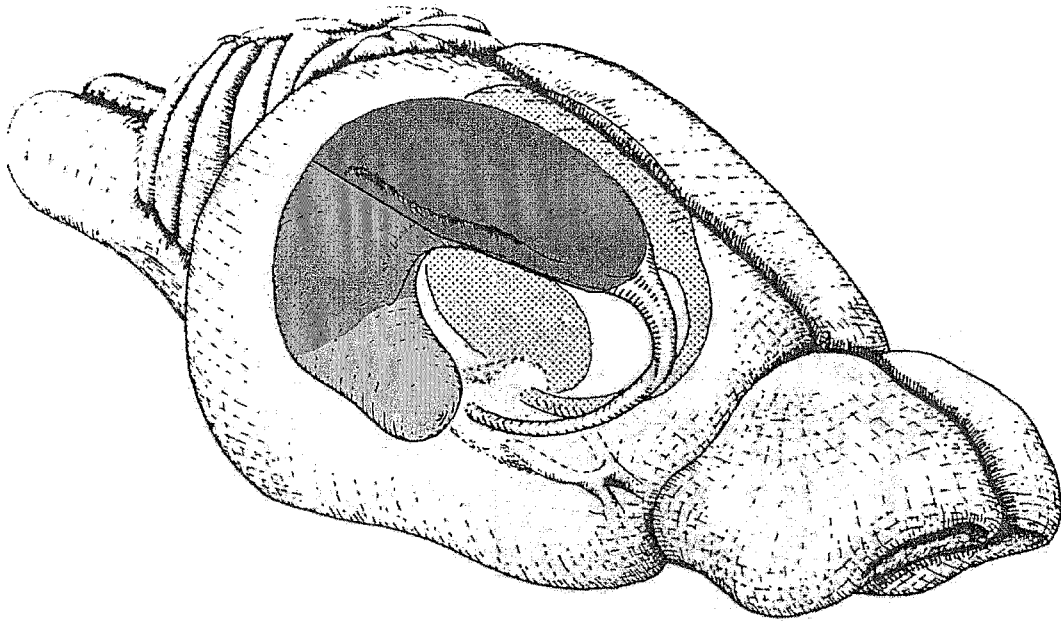
Récemment, la portion antérieure de l'hippocampe a été associée à la mémoire relationnelle chez l'humain (Giovanello, Schnyer, & Verfaellie, 2004; Heckers, Zalesak, Weiss, Ditman, & Titone, 2004; Preston, Shrager, Dudukovic, & Gabrieli, 2004). Deux publications (Heckers et al., 2004; Preston et al., 2004) utilisant l'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique (IFRM) ont mesuré l'activité de l'hippocampe dans des tâches d'inférence transitive sensibles aux dommages à l'hippocampe chez le rat (Bunsey & Eichenbaum, 1996; Dusek & Eichenbaum, 1997). Preston et al. (2004) utilisent, par exemple, une tâche d'association entre des visages et des maisons. Un visage (A) est associé à une maison (B), un autre visage (C) est associé à la même maison (B), et deux autres visages (D et E) sont associés l'un à l'autre. On présente ensuite un échantillon (e.g. A) et deux éléments de choix (e.g. C et D). Le participant doit choisir lequel des deux éléments est associé à l'échantillon. L'activité cérébrale lors de l'association D-E est comparée à celle lors de l'association implicite A-C. Les résultats de ces expériences (Heckers et al., 2004; Preston et al., 2004) vont dans le même sens que ceux obtenus chez le rat et démontrent que l'hippocampe, plus spécifiquement l'hippocampe antérieur, est activé lors de tâches d'inférence transitive. Dans une tâche de reconnaissance de mots, l'IFRM indique également que la partie antérieure de l'hippocampe est active lorsque la consigne d'une tâche de reconnaissance est d'identifier si deux mots ont déjà été présentés ensemble (Giovanello et al., 2004). Cette activation n'est pas présente lorsque les sujets doivent identifier si chacun des mots a déjà été présentés. Les auteurs concluent que

l'hippocampe antérieur joue un rôle dans la récupération par un traitement relationnel effectué pendant l'encodage.

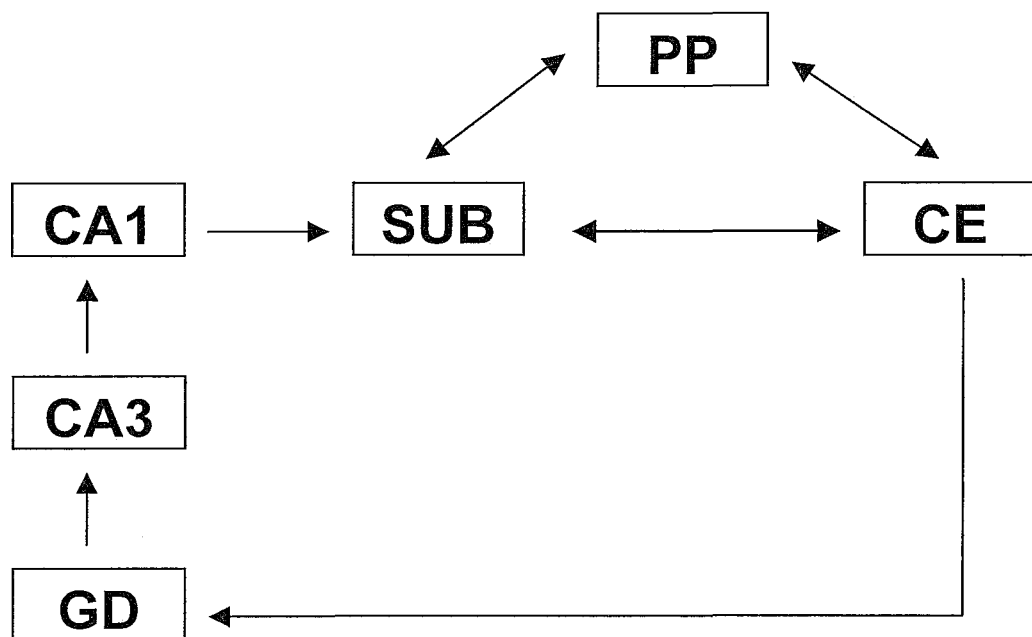
Strange et al. (1999) proposent que le rôle de l'hippocampe antérieur serait d'enregistrer les différences entre l'expérience présentement vécue et les prédictions faites à partir des expériences récentes. Lorsque l'expérience nouvelle est jugée pertinente, l'hippocampe postérieur serait alors mis à contribution. Ces auteurs ont émis cette hypothèse lorsqu'ils ont remarqué que l'hippocampe antérieur était activé durant la présentation de stimuli nouveaux alors que l'activation de l'hippocampe postérieur correspondait plutôt à l'accroissement de la familiarité des stimuli pertinents à la réussite d'une tâche.

Finalement, des recherches observent que le volume de l'hippocampe est anormal dans plusieurs pathologies. Des données révèlent que la taille de l'hippocampe des personnes autistes est plus grande que celle de sujets contrôles (Raymond, Bauman, & Kemper, 1996; Schumann et al., 2004). Laakso et al. (2001) remarquent que le volume de l'hippocampe postérieur est corrélé négativement avec le degré de sévérité du trouble de personnalité antisociale. Des atrophies globales de l'hippocampe sont présentes dans le syndrome de stress post-traumatique (Bremner et al., 1995; Bremner et al., 1997; Gurvits et al., 1996; Stein, Koverola, Hanna, Torchia, & McClarty, 1997) et dans la schizophrénie (McCarley et al., 1999; Nelson, Saykin, Flashman, & Riordan, 1998). Des expériences plus récentes rapportent plus spécifiquement une réduction du volume hippocampique antérieur chez les personnes atteintes de schizophrénie (Lieberman et al., 2001; Luchins, Nettles, & Goldman, 1997; Narr et al., 2004; Pegues, Rogers, Amend, Vinogradov, & Deicken, 2003; Szeszko et al., 2003) et un dysfonctionnement du flux sanguin dans l'hippocampe est corrélée avec des déficits de mémoire épisodique (Heckers et al., 1998) et déclarative (Ragland et al., 1998) chez ces patients. Une atrophie de l'hippocampe survient également dans les premières phases de la démence de type Alzheimer (Braak & Braak, 1995; Golebiowski, Barcikowska, & Pfeffer, 1999; Jack et al., 2002; Juottonen, Laakso, Partanen, & Soininen, 1999; Laakso et al., 1996; Lehtovirta et al., 1995; Sencakova et al., 2001) et cette perte de neurones correspond à un déficit de mémoire épisodique (Perry & Hodges, 2000).

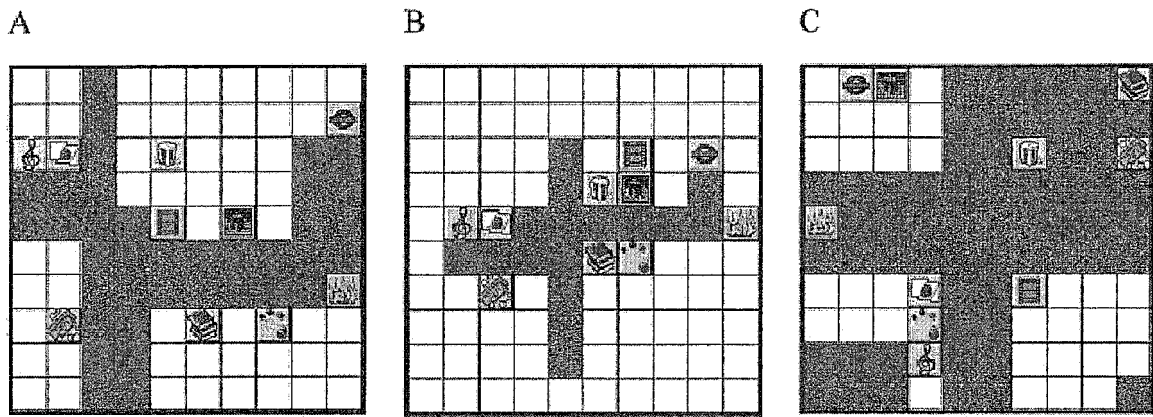
En résumé, l'expérience présentée dans ce mémoire appuie l'hypothèse d'une dissociation fonctionnelle entre la portion dorsale et la portion ventrale de l'hippocampe chez le rat. La partie dorsale de l'hippocampe est impliquée de façon plus importante dans les tâches de mémoire spatiale et ce, peu importe la charge mnésique sollicitée. Un nombre plus restreint d'expériences portent sur le rôle de l'hippocampe ventral et celui-ci demeure toujours imprécis. D'autres expériences seront nécessaires afin d'établir clairement sa contribution dans la mémoire. Une dissociation fonctionnelle entre les pôles de l'hippocampe est observée également chez le singe et chez l'humain. De plus, ces portions de l'hippocampe font l'objet de recherches établissant un lien entre le volume de celles-ci et certaines pathologies. L'étude neuropsychologique de la mémoire chez le rat constitue donc un apport important à la compréhension des systèmes mnésiques chez plusieurs espèces. Au cours des prochaines décennies, ce type d'expériences permettra de guider les recherches réalisées chez l'humain afin d'améliorer la prévention, le dépistage et les traitements offerts aux personnes amnésiques et aux personnes souffrant de démences ou de troubles neuropsychiatriques.



Appendice 1. Illustration montrant les divisions de l'hippocampe selon les projections du cortex entorhinal vers le gyrus denté. Illustration modifiée de Amaral et Witter (1995).



Appendice 2. Position du subiculum parmi la formation hippocampique. CA1 et CA3: Cornes d'Ammon. CE: cortex entorhinal. GD: gyrus denté. PP: cortex périrhinal et postrhinal. SUB: subiculum.



Appendice 3. A: Représentation cartographique idéale à laquelle le patient et les sujets contrôles étaient comparés. B: Carte de la ville construite par un sujet contrôlé C: Carte de la ville réalisée par le patient Jon ayant des dommages à l'hippocampe. Illustration de Spiers et al. (2001).

Références

- Aggleton, J. P., Keith, A. B., Rawlins, J. N., Hunt, P. R., & Sahgal, A. (1992). Removal of the hippocampus and transection of the fornix produce comparable deficits on delayed non-matching to position by rats. *Behavioural Brain Research*, *52*, 61-71.
- Allen, K., Potvin, O., Doré, F. Y., & Goulet, S. (2004). Modulation of the impairment of hippocampectomized rats on the radial-arm maze cue task by visual characteristics and subicular damage. *Behavioral Neuroscience*, *118*, 1214-1224.
- Allen, K., Potvin, O., Thibaudeau, G., Doré, F. Y., & Goulet, S. (2004, Octobre). Hippocampal and vestibular contributions to four-arm radial maze tasks. Poster session presented at the annual meeting of the Society for neuroscience. San Diego, CA.
- Alvarado, M. C., & Rudy, J. W. (1995). A comparison of kainic acid plus colchicine and ibotenic acid-induced hippocampal formation damage on four configural tasks in rats. *Behavioral Neuroscience*, *109*, 1052-1062.
- 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. *The Journal of Comparative Neurology*, *240*, 37-59.
- Amaral, D. G., & Witter, M. P. (1995). Hippocampal formation. In G. Paxinos (Ed.), *The rat nervous system second edition* (pp. 443-493): Academic Press.
- Anderson, P., Bliss, T. V., & Skrede, K. K. (1971). Lamellar organization of hippocampal pathways. *Experimental Brain Research*, *13*, 222-238.
- Bancroft, A., & Levin, E. D. (2000). Ventral hippocampal alpha4beta2 nicotinic receptors and chronic nicotine effects on memory. *Neuropharmacology*, *39*, 2770-2778.
- 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. *Behavioural Brain Research*, *139*, 197-213.
- Bannerman, D. M., Rawlins, J. N. P., McHugh, S. B., Deacon, R. M. J., Yee, B. K., Bast, T., et al. (2004). Regional dissociations within the hippocampus-memory and anxiety. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *28*, 273-283.
- 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.
- Bast, T., Zhang, W. N., & Feldon, J. (2001). The ventral hippocampus and fear conditioning in rats. Different anterograde amnesias of fear after tetrodotoxin inactivation and infusion of the GABA(A) agonist muscimol. *Experimental Brain Research*, *139*, 39-52.
- Bettany, J. H., & Levin, E. D. (2001). Ventral hippocampal alpha 7 nicotinic receptor blockade and chronic nicotine effects on memory performance in the radial-arm maze. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *70*, 467-474.

- Bolhuis, J. J., Stewart, C. A., & Forrest, E. M. (1994). Retrograde amnesia and memory reactivation in rats with ibotenate lesions to the hippocampus or subiculum. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *47B*, 129-150.
- Braak, H., & Braak, E. (1995). Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of Aging*, *16*, 271-284.
- Bremner, J. D., Randall, P., Scott, T. M., Bronen, R. A., Seibyl, J. P., Southwick, S. M., et al. (1995). MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *152*, 973-981.
- Bremner, J. D., Randall, P., Vermetten, E., Staib, L., Bronen, R. A., Mazure, C., et al. (1997). Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse--a preliminary report. *Biological Psychiatry*, *41*, 23-32.
- Bunsey, M., & Eichenbaum, H. (1996). Conservation of hippocampal memory function in rats and humans. *Nature*, *379*, 255-257.
- Burgess, N., Maguire, E. A., & O'Keefe, J. (2002). The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*, *35*, 625-641.
- Burns, L. H., Annett, L., Kelley, A. E., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (1996). Effects of lesions to amygdala, ventral subiculum, medial prefrontal cortex, and nucleus accumbens on the reaction to novelty: implication for limbic-striatal interactions. *Behavioral Neuroscience*, *110*, 60-73.
- 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. (1998a). Cortical afferents of the perirhinal, postrhinal, and entorhinal cortices of the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, *398*, 179-205.
- Burwell, R. D., & Amaral, D. G. (1998b). Perirhinal and postrhinal cortices of the rat: interconnectivity and connections with the entorhinal cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, *391*, 293-321.
- Cassel, J. C., Gaurivaud, M., Lazarus, C., Bertrand, F., Galani, R., & Jeltsch, H. (2002). Grafts of fetal septal cells after cholinergic immunotoxic denervation of the hippocampus: a functional dissociation between dorsal and ventral implantation sites. *Neuroscience*, *113*, 871-882.
- Cho, Y. H., & Jaffard, R. (1995). Spatial location learning in mice with ibotenate lesions of entorhinal cortex or subiculum. *Neurobiology of Learning and Memory*, *64*, 285-290.
- Cruz-Morales, S. E., Santos, N. R., & Brandao, M. L. (2002). One-trial tolerance to midazolam is due to enhancement of fear and reduction of anxiolytic-sensitive behaviors in the elevated plus-maze retest in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *72*, 973-978.
- de Hoz, L., Knox, J., & Morris, R. G. (2003). Longitudinal axis of the hippocampus: both septal and temporal poles of the hippocampus support water maze spatial learning depending on the training protocol. *Hippocampus*, *13*, 587-603.
- Deadwyler, S. A., & Hampson, R. E. (2004). Differential but complementary mnemonic functions of the hippocampus and subiculum. *Neuron*, *42*, 465-476.

- Devi, L., Diwakar, L., Raju, T. R., & Kutty, B. M. (2003). Selective neurodegeneration of hippocampus and entorhinal cortex correlates with spatial learning impairments in rats with bilateral ibotenate lesions of ventral subiculum. *Brain Research*, *960*, 9-15.
- Dolorfo, C. L., & Amaral, D. G. (1998). Entorhinal cortex of the rat: topographic organization of the cells of origin of the perforant path projection to the dentate gyrus. *The Journal of Comparative Neurology*, *398*, 25-48.
- 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.
- Dusek, J. A., & Eichenbaum, H. (1997). The hippocampus and memory for orderly stimulus relations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *94*, 7109-7114.
- Eichenbaum, H. (1994). The hippocampal system and declarative memory in humans and animals: Experimental analysis and historical origins. In D. L. Schacter & E. Tulving (Eds.), *Memory systems* (pp. 147-201). Cambridge, MA: MIT Press.
- Eichenbaum, H., Dudchenko, P., Wood, E., Shapiro, M., & Tanila, H. (1999). The hippocampus, memory, and place cells: is it spatial memory or a memory space? *Neuron*, *23*, 209-226.
- Ekstrom, A. D., Kahana, M. J., Caplan, J. B., Fields, T. A., Isham, E. A., Newman, E. L., et al. (2003). Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature*, *425*, 184-188.
- Felix, R., & Levin, E. D. (1997). Nicotinic antagonist administration into the ventral hippocampus and spatial working memory in rats. *Neuroscience*, *81*, 1009-1117.
- Ferbinteanu, J., & McDonald, R. J. (2000). Dorsal and ventral hippocampus: Same or different? *Psychobiology*, *28*, 314-324.
- Ferbinteanu, J., Ray, C., & McDonald, R. J. (2003). Both dorsal and ventral hippocampus contribute to spatial learning in Long-Evans rats. *Neuroscience Letters*, *345*, 131-135.
- Fernandes, C., & File, S. E. (1996). The influence of open arm ledges and maze experience in the elevated plus-maze. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *54*, 31-40.
- Fernandez, G., Weyerts, H., Schrader-Bolsche, M., Tendolkar, I., Smid, H. G., Tempelmann, C., et al. (1998). Successful verbal encoding into episodic memory engages the posterior hippocampus: a parametrically analyzed functional magnetic resonance imaging study. *The Journal of Neuroscience*, *18*, 1841-1847.
- File, S. E., & Gonzalez, L. E. (1996). Anxiolytic effects in the plus-maze of 5-HT_{1A}-receptor ligands in dorsal raphe and ventral hippocampus. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *54*, 123-128.
- File, S. E., Gonzalez, L. E., & Andrews, N. (1996). Comparative study of pre- and postsynaptic 5-HT_{1A} receptor modulation of anxiety in two ethological animal tests. *The Journal of Neuroscience*, *16*, 4810-4815.
- File, S. E., Kenny, P. J., & Cheeta, S. (2000). The role of the dorsal hippocampal serotonergic and cholinergic systems in the modulation of anxiety. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *66*, 65-72.
- Fisone, G., Wu, C. F., Consolo, S., Nordstrom, O., Brynne, N., Bartfai, T., et al. (1987). Galanin inhibits acetylcholine release in the ventral hippocampus of the rat: histochemical, autoradiographic, in vivo, and in vitro studies. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, *84*, 7339-7343.

- Gaffan, E. A., Bannerman, D. M., & Healey, A. N. (2000). Rats with hippocampal lesions learn about allocentric place cues in a non-navigational task. *Behavioral Neuroscience*, *114*, 895-906.
- Gage, F. H., & Thompson, R. G. (1980). Differential distribution of norepinephrine and serotonin along the dorsal-ventral axis of the hippocampal formation. *Brain Research Bulletin*, *5*, 771-773.
- Galani, R., Weiss, I., Cassel, J. C., & Kelche, C. (1998). Spatial memory, habituation, and reactions to spatial and nonspatial changes in rats with selective lesions of the hippocampus, the entorhinal cortex or the subiculum. *Behavioural Brain Research*, *96*, 1-12.
- Giovanello, K. S., Schnyer, D. M., & Verfaellie, M. (2004). A critical role for the anterior hippocampus in relational memory: evidence from an fMRI study comparing associative and item recognition. *Hippocampus*, *14*, 5-8.
- Golebiowski, M., Barcikowska, M., & Pfeffer, A. (1999). Magnetic resonance imaging-based hippocampal volumetry in patients with dementia of the Alzheimer type. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *10*, 284-288.
- Gray, J. A. (1978). The neuropsychology of anxiety. *British Journal of Psychology*, *69*, 417-434.
- Gray, J. A. (1982). *The neuropsychology of anxiety: an enquiry into functions of the septo-hippocampal system*. Oxford: Oxford University Press.
- Gurvits, T. V., Shenton, M. E., Hokama, H., Ohta, H., Lasko, N. B., Gilbertson, M. W., et al. (1996). Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, *40*, 1091-1099.
- Hartley, T., Maguire, E. A., Spiers, H. J., & Burgess, N. (2003). The well-worn route and the path less traveled: distinct neural bases of route following and wayfinding in humans. *Neuron*, *37*, 877-888.
- Heckers, S., Rauch, S. L., Goff, D., Savage, C. R., Schacter, D. L., Fischman, A. J., et al. (1998). Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. *Nature Neuroscience*, *1*, 318-323.
- Heckers, S., Zalesak, M., Weiss, A. P., Ditman, T., & Titone, D. (2004). Hippocampal activation during transitive inference in humans. *Hippocampus*, *14*, 153-162.
- Hock, B. J., Jr., & Bunsey, M. D. (1998). Differential effects of dorsal and ventral hippocampal lesions. *The Journal of Neuroscience*, *18*, 7027-7032.
- Hogg, S. (1996). A review of the validity and variability of the elevated plus-maze as an animal model of anxiety. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *54*, 21-30.
- Holdstock, J. S., Mayes, A. R., Cezayirli, E., Isaac, C. L., Aggleton, J. P., & Roberts, N. (2000). A comparison of egocentric and allocentric spatial memory in a patient with selective hippocampal damage. *Neuropsychologia*, *38*, 410-425.
- Holscher, C., Jacob, W., & Mallot, H. A. (2004). Learned association of allocentric and egocentric information in the hippocampus. *Experimental Brain Research*, *158*, 233-240.
- Honig, W. K. (1978). Studies of working memory in the pigeon. In S. H. Hulse, H. Fowler & W. K. Honig (Eds.), *Cognitive processes in animal behavior*. Hillsdale, N.J.: Erlbaum Associates.
- Horii, A., Russell, N. A., Smith, P. F., Darlington, C. L., & Bilkey, D. K. (2004). Vestibular influences on CA1 neurons in the rat hippocampus: an electrophysiological study in vivo. *Experimental Brain Research*, *155*, 245-250.

- Howell, D. C. (1997). *Statistical methods for psychology* (4th edition ed.). Belmont, CA: Wadsworth Publishing Company.
- Hughes, K. R. (1965). Dorsal and ventral hippocampus lesions and maze learning: influence of preoperative environment. *Canadian Journal of Psychology*, *19*, 325-332.
- Jack, C. R., Jr., Dickson, D. W., Parisi, J. E., Xu, Y. C., Cha, R. H., O'Brien, P. C., et al. (2002). Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology*, *58*, 750-757.
- Jacobs, L. F., & Schenk, F. (2003). Unpacking the cognitive map: the parallel map theory of hippocampal function. *Psychological Review*, *110*, 285-315.
- Jarrard, L. E. (1983). Selective hippocampal lesions and behavior: effects of kainic acid lesions on performance of place and cue tasks. *Behavioral Neuroscience*, *97*, 873-889.
- 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., Davidson, T. L., & Bowering, B. (2004). Functional differentiation within the medial temporal lobe in the rat. *Hippocampus*, *14*, 434-449.
- Jay, T. M., Glowinski, J., & Thierry, A. M. (1989). Selectivity of the hippocampal projection to the prelimbic area of the prefrontal cortex in the rat. *Brain Research*, *505*, 337-340.
- Jay, T. M., & Witter, M. P. (1991). Distribution of hippocampal CA1 and subicular efferents in the prefrontal cortex of the rat studied by means of anterograde transport of Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *The Journal of Comparative Neurology*, *313*, 574-586.
- Jung, M. W., Wiener, S. I., & McNaughton, B. L. (1994). Comparison of spatial firing characteristics of units in dorsal and ventral hippocampus of the rat. *The Journal of Neuroscience*, *14*, 7347-7356.
- Juottonen, K., Laakso, M. P., Partanen, K., & Soininen, H. (1999). Comparative MR analysis of the entorhinal cortex and hippocampus in diagnosing Alzheimer disease. *American Journal of Neuroradiology*, *20*, 139-144.
- 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 Science of the United States of America*, *99*, 10825-10830.
- Kloosterman, F., Witter, M. P., & Van Haefen, T. (2003). Topographical and laminar organization of subicular projections to the parahippocampal region of the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, *455*, 156-171.
- Krettek, J. E., & Price, J. L. (1977). Projections from the amygdaloid complex and adjacent olfactory structures to the entorhinal cortex and to the subiculum in the rat and cat. *The Journal of Comparative Neurology*, *172*, 723-752.
- Laakso, M. P., Partanen, K., Riekkinen, P., Lehtovirta, M., Helkala, E. L., Hallikainen, M., et al. (1996). Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease

- with and without dementia, and in vascular dementia: An MRI study. *Neurology*, *46*, 678-681.
- Laakso, M. P., Vaurio, O., Koivisto, E., Savolainen, L., Eronen, M., Aronen, H. J., et al. (2001). Psychopathy and the posterior hippocampus. *Behavioural Brain Research*, *118*, 187-193.
- Laxmi, T. R., Bindu, P. N., Raju, T. R., & Meti, B. L. (1999). Spatial memory impairment in ventral subicular lesioned rats. *Brain Research*, *816*, 245-248.
- Lehtovirta, M., Laakso, M. P., Soinen, H., Helisalmi, S., Mannermaa, A., Helkala, E. L., et al. (1995). Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobe in Alzheimer patients with different apolipoprotein E genotypes. *Neuroscience*, *67*, 65-72.
- 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.
- Lieberman, J., Chakos, M., Wu, H., Alvir, J., Hoffman, E., Robinson, D., et al. (2001). Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *49*, 487-499.
- Luchins, D. J., Nettles, K. W., & Goldman, M. B. (1997). Anterior medial temporal lobe volumes in polydipsic schizophrenic patients with and without hypo-osmolemia: a pilot study. *Biological Psychiatry*, *42*, 767-770.
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., et al. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *97*, 4398-4403.
- Maguire, E. A., Spiers, H. J., Good, C. D., Hartley, T., Frackowiak, R. S., & Burgess, N. (2003). Navigation expertise and the human hippocampus: a structural brain imaging analysis. *Hippocampus*, *13*, 250-259.
- Mahut, H., Moss, M., & Zola-Morgan, S. (1981). Retention deficits after combined amygdalo-hippocampal and selective hippocampal resections in the monkey. *Neuropsychologia*, *19*, 201-225.
- Mao, J. B., & Robinson, J. K. (1998). Microinjection of GABA-A agonist muscimol into the dorsal but not the ventral hippocampus impairs non-mnemonic measures of delayed non-matching-to-position performance in rats. *Brain Research*, *784*, 139-147.
- Maren, S. (1999). Neurotoxic or electrolytic lesions of the ventral subiculum produce deficits in the acquisition and expression of Pavlovian fear conditioning in rats. *Behavioral Neuroscience*, *113*, 283-290.
- Marshall, V. J., McGregor, A., Good, M., & Honey, R. C. (2004). Hippocampal lesions modulate both associative and nonassociative priming. *Behavioral Neuroscience*, *118*, 377-382.
- Maruki, K., Izaki, Y., Hori, K., Nomura, M., & Yamauchi, T. (2001). Effects of rat ventral and dorsal hippocampus temporal inactivation on delayed alternation task. *Brain Research*, *895*, 273-276.
- McCarley, R. W., Wible, C. G., Frumin, M., Hirayasu, Y., Levitt, J. J., Fischer, I. A., et al. (1999). MRI anatomy of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *45*, 1099-1119.
- McHugh, S. B., Deacon, R. M., Rawlins, J. N., & Bannerman, D. M. (2004). Amygdala and ventral hippocampus contribute differentially to mechanisms of fear and anxiety. *Behavioral Neuroscience*, *118*, 63-78.

- Mishima, K., Iwasaki, K., Tsukikawa, H., Matsumoto, Y., Egashira, N., Abe, K., et al. (2000). The scopolamine-induced impairment of spatial cognition parallels the acetylcholine release in the ventral hippocampus in rats. *The Japanese Journal of Pharmacology*, *84*, 163-173.
- Mishkin, M. (1978). Memory in monkeys severely impaired by combined but not by separate removal of amygdala and hippocampus. *Nature*, *273*, 297-298.
- 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. *European Journal of Neuroscience*, *2*, 1016-1028.
- Moser, E., Moser, M.-B., & Andersen, P. (1993). Spatial learning impairment parallels the magnitude of dorsal hippocampal lesions, but hardly present following ventral lesions. *The Journal of Neuroscience*, *13*, 3916-3925.
- Moser, M. B., & Moser, E. I. (1998a). Distributed encoding and retrieval of spatial memory in the hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, *18*, 7535-7542.
- Moser, M. B., & Moser, E. I. (1998b). 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.
- Moss, M., Mahut, H., & Zola-Morgan, S. (1981). Concurrent discrimination learning of monkeys after hippocampal, entorhinal, or fornix lesions. *The Journal of Neuroscience*, *1*, 227-240.
- Murray, E. A., & Mishkin, M. (1984). Severe tactual as well as visual memory deficits follow combined removal of the amygdala and hippocampus in monkeys. *The Journal of Neuroscience*, *4*, 2565-2580.
- Murray, E. A., & Mishkin, M. (1986). Visual recognition in monkeys following rhinal cortical ablations combined with either amygdalotomy or hippocampectomy. *The Journal of Neuroscience*, *6*, 1991-2003.
- Naber, P. A., & Witter, M. P. (1998). Subicular efferents are organized mostly as parallel projections: a double-labeling, retrograde-tracing study in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, *393*, 284-297.
- 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. (1968). Dorsal and ventral hippocampal lesions and behavior. *Physiology and Behavior*, *3*, 891-900.
- Narr, K. L., Thompson, P. M., Szeszko, P., Robinson, D., Jang, S., Woods, R. P., et al. (2004). Regional specificity of hippocampal volume reductions in first-episode schizophrenia. *Neuroimage*, *21*, 1563-1575.
- Nelson, M. D., Saykin, A. J., Flashman, L. A., & Riordan, H. J. (1998). Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Archives of General Psychiatry*, *55*, 433-440.
- Ogren, S. O., Schott, P. A., Kehr, J., Yoshitake, T., Misane, I., Mannstrom, P., et al. (1998). Modulation of acetylcholine and serotonin transmission by galanin. Relationship to

- spatial and aversive learning. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 863, 342-363.
- 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*: Oxford University Press.
- O'Keefe, J., Nadel, L., Keightley, S., & Kill, D. (1975). Fornix lesions selectively abolish place learning in the rat. *Experimental Neurology*, 48, 152-166.
- Olton, D. S., Becker, J. T., & Handelmann, G. E. (1979). Hippocampus, space, and memory. *The Behavioral and Brain Sciences*, 2, 313-365.
- Olton, D. S., & Werz, M. A. (1978). Hippocampal function and behavior: spatial discrimination and response inhibition. *Physiology and Behavior*, 20, 597-605.
- O'Reilly, R. C., & Rudy, J. W. (2001). Conjunctive representations in learning and memory: principles of cortical and hippocampal function. *Psychological Review*, 108, 311-345.
- Parkinson, J. K., Murray, E. A., & Mishkin, M. (1988). A selective mnemonic role for the hippocampus in monkeys: memory for the location of objects. *The Journal of Neuroscience*, 8, 4159-4167.
- Pegues, M. P., Rogers, L. J., Amend, D., Vinogradov, S., & Deicken, R. F. (2003). Anterior hippocampal volume reduction in male patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 60, 105-115.
- Pellow, S., Chopin, P., File, S. E., & Briley, M. (1985). Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 14, 149-167.
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (2000). Relationship between functional and neuropsychological performance in early Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 14, 1-10.
- Petrovich, G. D., Canteras, N. S., & Swanson, L. W. (2001). Combinatorial amygdalar inputs to hippocampal domains and hypothalamic behavior systems. *Brain Research Reviews*, 38, 247-289.
- Phillips, R. G., & Eichenbaum, H. (1998). Comparison of ventral subicular and hippocampal neuron spatial firing patterns in complex and simplified environments. *Behavioral Neuroscience*, 112, 707-713.
- Pitkanen, A., Pikkarainen, M., Nurminen, N., & Ylinen, A. (2000). Reciprocal connections between the amygdala and the hippocampal formation, perirhinal cortex, and postrhinal cortex in rat. A review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 911, 369-391.
- Pothuizen, H. H., Zhang, W. N., Jongen-Relo, A. L., Feldon, J., & Yee, B. K. (2004). Dissociation of function between the dorsal and the ventral hippocampus in spatial learning abilities of the rat: a within-subject, within-task comparison of reference and working spatial memory. *European Journal of Neuroscience*, 19, 705-712.
- Poucet, B., Thinus-Blanc, C., & Muller, R. U. (1994). Place cells in the ventral hippocampus of rats. *Neuroreport*, 5, 2045-2048.
- Preston, A. R., Shrager, Y., Dudukovic, N. M., & Gabrieli, J. D. (2004). Hippocampal contribution to the novel use of relational information in declarative memory. *Hippocampus*, 14, 148-152.

- Ragland, J. D., Gur, R. C., Glahn, D. C., Censits, D. M., Smith, R. J., Lazarev, M. G., et al. (1998). Frontotemporal cerebral blood flow change during executive and declarative memory tasks in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Neuropsychology, 12*, 399-413.
- Raymond, G. V., Bauman, M. L., & Kemper, T. L. (1996). Hippocampus in autism: a Golgi analysis. *Acta Neuropathologica, 91*, 117-119.
- Redish, A. D., & Touretzky, D. S. (1997). Cognitive maps beyond the hippocampus. *Hippocampus, 7*, 15-35.
- Richmond, M. A., Yee, B. K., Pouzet, B., Veenman, L., Rawlins, J. N., Feldon, J., et al. (1999). Dissociating context and space within the hippocampus: effects of complete, dorsal, and ventral excitotoxic hippocampal lesions on conditioned freezing and spatial learning. *Behavioral Neuroscience, 113*, 1189-1203.
- Riepert, C., Galani, R., Heilig, S., Lazarus, C., Cosquer, B., & Cassel, J. C. (2004). Electrolytic lesions of the ventral subiculum weakly alter spatial memory but potentiate amphetamine-induced locomotion. *Behavioural Brain Research, 152*, 23-34.
- Risold, P. Y., & Swanson, L. W. (1996). Structural evidence for functional domains in the rat hippocampus. *Science, 272*, 1484-1486.
- Robinson, J. K., & Mao, J. B. (1997). Differential effects on delayed non-matching-to-position in rats of microinjections of muscarinic receptor antagonist scopolamine or NMDA receptor antagonist MK-801 into the dorsal or ventral extent of the hippocampus. *Brain Research, 765*, 51-60.
- Russell, N. A., Horii, A., Smith, P. F., Darlington, C. L., & Bilkey, D. K. (2003). Long-term effects of permanent vestibular lesions on hippocampal spatial firing. *The Journal of Neuroscience, 23*, 6490-6498.
- Ruth, R. E., Collier, T. J., & Routtenberg, A. (1982). Topography between the entorhinal cortex and the dentate septotemporal axis in rats: I. Medial and intermediate entorhinal projecting cells. *The Journal of Comparative Neurology, 209*, 69-78.
- Schumann, C. M., Hamstra, J., Goodlin-Jones, B. L., Lotspeich, L. J., Kwon, H., Buonocore, M. H., et al. (2004). The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages. *The Journal of Neuroscience, 24*, 6392-6401.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 20*, 11-21.
- Sencakova, D., Graff-Radford, N. R., Willis, F. B., Lucas, J. A., Parfitt, F., Cha, R. H., et al. (2001). Hippocampal atrophy correlates with clinical features of Alzheimer disease in African Americans. *Arch Neurol, 58*, 1593-1597.
- Sharp, P. E. (1999). Complimentary roles for hippocampal versus subicular/entorhinal place cells in coding place, context, and events. *Hippocampus, 9*, 432-443.
- Sinnamon, H. M., Freniere, S., & Kootz, J. (1978). Rat hippocampus and memory for places of changing significance. *Journal of Comparative and Physiological Psychology, 92*, 142-155.
- Spiers, H. J., Burgess, N., Hartley, T., Vargha-Khadem, F., & O'Keefe, J. (2001). Bilateral hippocampal pathology impairs topographical and episodic memory but not visual pattern matching. *Hippocampus, 11*, 715-725.
- Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological Review, 99*, 195-231.

- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, *253*, 1380-1386.
- Stein, M. B., Koverola, C., Hanna, C., Torchia, M. G., & McClarty, B. (1997). Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychological Medicine*, *27*, 951-959.
- Stevens, R., & Cowey, A. (1973). Effects of dorsal and ventral hippocampal lesions on spontaneous alternation, learned alternation and probability learning in rats. *Brain Research*, *52*, 203-224.
- Strange, B. A., Fletcher, P. C., Henson, R. N., Friston, K. J., & Dolan, R. J. (1999). Segregating the functions of human hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, *96*, 4034-4039.
- Sutherland, R. J., & Rudy, J. W. (1989). Configural association theory: The role of the hippocampal formation in learning, memory, and amnesia. *Psychobiology*, *17*, 129-144.
- 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. (1977). An autoradiographic study of the organization of the efferent connections of the hippocampal formation in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, *172*, 49-84.
- Szeszko, P. R., Goldberg, E., Gunduz-Bruce, H., Ashtari, M., Robinson, D., Malhotra, A. K., et al. (2003). Smaller anterior hippocampal formation volume in antipsychotic-naïve patients with first-episode schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *160*, 2190-2197.
- Thomas, G. J., & Gash, D. M. (1988). Differential effects of hippocampal ablations on dispositional and representational memory in the rat. *Behavioral Neuroscience*, *102*, 635-642.
- van Groen, T., & Wyss, J. M. (1990). Extrinsic projections from area CA1 of the rat hippocampus: olfactory, cortical, subcortical, and bilateral hippocampal formation projections. *The Journal of Comparative Neurology*, *302*, 515-528.
- Vann, S. D., Brown, M. W., Erichsen, J. T., & Aggleton, J. P. (2000). Fos imaging reveals differential patterns of hippocampal and parahippocampal subfield activation in rats in response to different spatial memory tests. *The Journal of Neuroscience*, *20*, 2711-2718.
- Verney, C., Baulac, M., Berger, B., Alvarez, C., Vigny, A., & Helle, K. B. (1985). Morphological evidence for a dopaminergic terminal field in the hippocampal formation of young and adult rat. *Neuroscience*, *14*, 1039-1052.
- Verwer, R. W., Meijer, R. J., Van Uum, H. F., & Witter, M. P. (1997). Collateral projections from the rat hippocampal formation to the lateral and medial prefrontal cortex. *Hippocampus*, *7*, 397-402.
- Whishaw, I. Q., & Gorny, B. (1999). Path integration absent in scent-tracking fimbria-fornix rats: evidence for hippocampal involvement in "sense of direction" and "sense of distance" using self-movement cues. *The Journal of Neuroscience*, *19*, 4662-4673.
- Whishaw, I. Q., Hines, D. J., & Wallace, D. G. (2001). Dead reckoning (path integration) requires the hippocampal formation: evidence from spontaneous exploration and spatial learning tasks in light (allothetic) and dark (idiothetic) tests. *Behavioural Brain Research*, *127*, 49-69.

- Whishaw, I. Q., & Jarrard, L. E. (1995). Similarities vs. differences in place learning and circadian activity in rats after fimbria-fornix section or ibotenate removal of hippocampal cells. *Hippocampus*, *5*, 595-604.
- Whishaw, I. Q., & Maaswinkel, H. (1998). Rats with fimbria-fornix lesions are impaired in path integration: a role for the hippocampus in "sense of direction". *The Journal of Neuroscience*, *18*, 3050-3058.
- Wood, E. R., Agster, K. M., & Eichenbaum, H. (2004). One-trial odor-reward association: a form of event memory not dependent on hippocampal function. *Behavioral Neuroscience*, *118*, 526-539.
- Worsley, C. L., Recce, M., Spiers, H. J., Marley, J., Polkey, C. E., & Morris, R. G. (2001). Path integration following temporal lobectomy in humans. *Neuropsychologia*, *39*, 452-464.
- Zhang, W. N., Pothuizen, H. H., Feldon, J., & Rawlins, J. N. (2004). Dissociation of function within the hippocampus: effects of dorsal, ventral and complete excitotoxic hippocampal lesions on spatial navigation. *Neuroscience*, *127*, 289-300.
- Zola-Morgan, S., & Squire, L. R. (1986). Memory impairment in monkeys following lesions limited to the hippocampus. *Behavioral Neuroscience*, *100*, 155-160.
- Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Mishkin, M. (1982). The neuroanatomy of amnesia: amygdala-hippocampus versus temporal stem. *Science*, *218*, 1337-1339.