

BF
20.5
UL
2003
H884
C:2

CAROL HUDON,

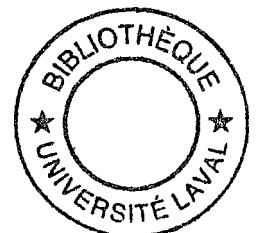
**PROPRIÉTÉS DES STIMULI ET FONCTION MNÉMONIQUE DE LA
FORMATION HIPPOCAMPIQUE CHEZ LE RAT**

Thèse
présentée
à l'École de Psychologie
de l'Université Laval
pour l'obtention
du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)

ÉCOLE DE PSYCHOLOGIE
FACULTÉ DES SCIENCES SOCIALES
UNIVERSITÉ LAVAL
QUÉBEC

FÉVRIER 2003

© Carol Hudon, 2003



RÉSUMÉ

Le but de cette thèse est d'étudier le rôle des propriétés des stimuli dans la fonction mnémonique de la formation hippocampique chez le rat. Les neuf expériences rapportées dans ce texte comparent la performance de rats avec une lésion du fornix (FX) à celle d'animaux contrôles avec lésion simulée (SH) dans des tâches de mémoire spatiale (labyrinthe radial) et non spatiale (labyrinthe radial et épreuves de reconnaissance d'odeurs). Dans la version spatiale de la tâche du labyrinthe radial, le déficit des rats du groupe FX s'explique à la fois par l'organisation des stimuli et par le maintien des informations en mémoire de travail. Dans d'autres versions inédites et non exclusivement spatiales de la tâche du labyrinthe radial, des résultats tout à fait inattendus montrent que l'apprentissage des groupes FX dépend en partie de l'emplacement des stimuli pertinents, mais aussi de la stabilité de leurs positions relatives. Enfin, tant dans les tâches spatiales que non spatiales, des résultats indiquent que les groupes FX ont des difficultés à reconnaître des stimuli qui présentent des chevauchements avec d'autres stimuli. Donc, la fonction mnémonique de la formation hippocampique n'est pas exclusivement spatiale puisque diverses propriétés des stimuli y sont traitées.

Carol Hudon

François Y. Doré

Sonia Goulet

RÉSUMÉ

Cette thèse examine le rôle des propriétés des stimuli dans la fonction mnémonique de la formation hippocampique chez le rat. Les neuf expériences rapportées dans ce texte comparent la performance de rats avec une lésion du fornix (FX) à celle d'animaux contrôles avec lésion simulée (SH) dans diverses tâches de mémoire spatiale (labyrinthe radial) et de mémoire non spatiale (labyrinthe radial et épreuves de reconnaissance d'odeurs). Dans une première série d'expériences (Chapitres II et III), deux tâches classiques du labyrinthe radial sont modifiées afin de vérifier si, en plus de la nature spatiale ou non spatiale des informations, les comportements de choix et les paramètres des tâches peuvent rendre compte de la performance des sujets lésés selon la tâche à laquelle ils sont exposés. Dans la tâche spatiale (*place task*), le déficit du groupe FX s'explique à la fois par l'organisation spatiale des stimuli et par le maintien de listes d'items en mémoire de travail. Dans la tâche indicée (*cue task*), des résultats tout à fait inattendus montrent que l'apprentissage des rats des groupes FX dépend en partie de l'emplacement (distal vs proximal) des stimuli pertinents et en partie aussi de la stabilité de leurs positions relatives. La deuxième série d'expériences (Chapitre IV) a recours à des versions innovatrices de la tâche indicée du labyrinthe radial qui permettent d'étudier le rôle de la mémoire relationnelle. Les résultats indiquent que les stimuli sont traités sur la base de relations et que le système de mémoire hippocampique est nécessaire pour diminuer l'ambiguïté des relations entre stimuli présentés simultanément. Dans une troisième série d'expériences (Chapitres V et VI), des tâches non spatiales de reconnaissance d'odeurs utilisent des stimuli de complexité variable. Les résultats indiquent que les rats avec une lésion du fornix ont de la difficulté à reconnaître des stimuli qui possèdent une seule composante nominale ou des composantes multiples partagées par d'autres stimuli. En somme, cette thèse apporte trois contributions à l'étude de la fonction hippocampique: 1) elle démontre que les paramètres d'une tâche de mémoire et les propriétés des stimuli discriminatifs influencent la performance de rats avec lésion du fornix; 2) elle confirme que la fonction mnémonique de

la formation hippocampique n'est pas exclusivement spatiale; et 3) elle indique que cette fonction est hétérogène plutôt que spécialisée.

Carol Hudon

François Y. Doré

Sonia Goulet

SUMMARY

The present thesis investigated the role of stimulus properties in the function of the hippocampal formation in memory. In nine experiments, fornix-transected (FX) rats and sham-operated (SH) controls were trained on various spatial (radial arm maze) and nonspatial (radial arm maze and odor recognition) memory tasks. In the first series of experiments (Chapters II and III), two widely used radial maze tasks were modified in order to examine if, in addition to the spatial nature of stimulus information, choice behaviors and task parameters could account for the performance of FX-transected rats. In the place task, results demonstrated that the impairment of the FX group could be explained by the disruption of both spatial and working memory processes. In the standard cue task, unexpected results showed that the location of relevant stimuli and the stability of their topological relationships somewhat influenced FX-transected rats' performance. In a second series of experiments (Chapter IV), new cue tasks were utilized to examine the role of relational memory. The findings suggested that the information was processed on a relational basis rather than on an individual basis, even in cue tasks. They were also consistent with the hypothesis that a functional hippocampal memory system is required to disambiguate overlapping relations between stimuli presented simultaneously. In a final set of experiments (Chapters V and VI), the role of stimulus properties was examined in two nonspatial tasks requiring recognition of simple and complex olfactory stimuli. The results indicated that FX-transected rats were impaired on recognition of stimuli comprising either a single component or multiple overlapping components. Overall, this thesis made three contributions to the investigation of the function of the hippocampal formation in memory: 1) it demonstrated that the parameters of a memory task and the stimulus properties may influence significantly the performance of FX-transected rats; 2) it confirmed that the function of the hippocampal formation is not dedicated exclusively to spatial information; and 3) it indicated that this function appears heterogeneous rather than specialized.

AVANT-PROPOS

Cette thèse adopte une forme non traditionnelle. Cinq articles scientifiques rédigés en anglais sont insérés entre un chapitre d'introduction et un chapitre de conclusion rédigés en français. Cette formule a été approuvée par le Comité de programme de doctorat (orientation générale) en psychologie lors de sa réunion du 11 avril 2002. Tous les articles ont été acceptés ou sont présentement soumis dans des revues avec comité d'évaluation. Ma contribution a été significative lors de toutes les étapes menant à leur publication : conception et réalisation des expériences, analyse des résultats et rédaction des manuscrits. Pour cette raison, mon nom apparaît en premier dans l'ordre des auteurs de tous les articles. Par ailleurs, dans presque tous les cas, les noms de mes codirecteurs de thèse, François Doré et Sonia Goulet, apparaissent respectivement en deuxième et troisième positions. La seule exception concerne l'article du Chapitre VI, où les noms de deux étudiants de l'École de psychologie de l'Université Laval, Kevin Allen et Olivier Potvin, sont insérés entre le mien et ceux de mes codirecteurs. Ces deux étudiants ont offert une contribution importante à la conception et à la réalisation de la première expérience du Chapitre VI. Des autorisations écrites pour l'insertion des articles dans cette thèse et pour leur microfilmage ont été fournies par ces étudiants de même que par mes codirecteurs (voir Annexe).

Cette thèse n'aurait pu exister sans la contribution directe ou indirecte de plusieurs personnes autour de moi. D'abord, je remercie particulièrement mes codirecteurs de recherche, les Drs François Y. Doré et Sonia Goulet pour la grande qualité de leur supervision durant mes études doctorales. Vous possédez d'excellentes qualités sur le plan pédagogique et vous savez les exploiter à leur juste valeur. J'ai beaucoup apprécié votre disponibilité à répondre à toutes mes petites et grandes questions. Tout au long de ma carrière, je saurai bénéficier de la rigueur avec laquelle vous travaillez dans le cadre de vos recherches.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance envers les membres de mon comité de thèse qui, outre mes codirecteurs, était composé de madame Marie Poirier (1998-99) et de messieurs James Everett, Claude Messier et Robert Rousseau (2000-02). Grâce aux commentaires et recommandations que vous avez formulées lors de nos rencontres annuelles, cette thèse a largement gagné en qualité.

Par ailleurs, les bourses qui m'ont été offertes par le CRSNG (1997-99), le FCAR (1999-2000) et la Fondation Desjardins (2000-01) ont grandement facilité la réalisation de mon doctorat. Un très grand merci à ces trois organismes! Merci aussi à toutes ces personnes au Centre de recherche Université Laval Robert-Giffard (CRULRG) qui ont su m'enseigner de multiples techniques de laboratoire. Je pense entre autres au Dr Martin Deschênes, à Carole Émond, Cynthia Moore, Martin Lévesque, Philippe Lavallée, Jonathan Vinet et Pierre Veinante. Je ne saurais non plus passer sous silence l'apport de tous les étudiants de « Recherche dirigée » qui, à leur façon, ont tous contribué à l'avancement de mes travaux: un merci tout spécial à Kevin Allen, Olivier Potvin, Marie-Claire Doré, Sophie Côté, Annick Milette et Philippe Lapointe. Merci aussi à Geneviève Thibodeau, Mathieu Savard, Natacha Godbout, Marie-Elsa Légère, Xavier Lessard, Geneviève Grimard et Marie-Ève Roussel.

Enfin, j'aimerais exprimer ma sincère gratitude à tous mes proches dont la présence a su me fournir les encouragements et les énergies nécessaires à la réalisation de cette thèse. Donc, merci à ma famille et merci à toi, Lyne, pour ton amour, ton soutien et ta patience.

Pour toutes ces personnes que j'ai mentionnées (et peut-être oubliées), je tiens à dire que ma réussite est en partie aussi la vôtre.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	i
RÉSUMÉ	ii
SUMMARY	iv
AVANT-PROPOS	v
TABLE DES MATIÈRES	vii
LISTE DES FIGURES	xiii
LISTE DES ABBRÉVIATIONS	xvi
INTRODUCTION GÉNÉRALE	I
CHAPITRE I NEUROANATOMIE ET FONCTION DE LA FORMATION HIPPOCAMPIQUE DANS L'APPRENTISSAGE ET LA MÉMOIRE	7
1.1 Neuroanatomie de la formation hippocampique chez le rat	8
1.1.1 La formation hippocampique	8
1.1.2 Le système hippocampique	10
1.1.3 Système de projection de la formation hippocampique	10
1.2 Fonction de la formation hippocampique dans l'apprentissage et la mémoire	14
1.2.1 Paradigmes expérimentaux.....	14
1.2.1.1 Labyrinthe radial.....	14
1.2.1.2 Labyrinthe aquatique de Morris.....	17
1.2.1.3 Non-appariement différé de l'échantillon (DNMS)	18
1.2.2 Théorie de la carte cognitive	20
1.2.2.1 Définitions de la carte cognitive	20
1.2.2.2 Conception d'O'Keefe et Nadel	22
1.2.2.3 Données contradictoires.....	27
1.2.3 Théorie de l'intégration du parcours	32
1.2.3.1 Données contradictoires.....	34

1.2.4 Théorie de la mémoire de travail.....	34
1.2.4.1 Données contradictoires et critique	37
1.2.5 Théorie de la non-contiguïté temporelle.....	39
1.2.5.1 Données contradictoires.....	41
1.2.6 Théorie de la mémoire déclarative	42
1.2.6.1 Critiques.....	45
1.2.7 Théorie de la mémoire relationnelle.....	47
1.2.7.1 Données contradictoires et critiques.....	51
1.2.8 Théorie de la mémoire configurale.....	53
1.2.8.1 Version originale	53
1.2.8.1.1 Données contradictoires	57
1.2.8.2 Version révisée de la théorie configurale	59
1.2.8.2.1 Données contradictoires	61
1.2.9 Théorie de l'espace-mémoire	62
1.2.9.1 Données contradictoires.....	67
1.2.10 Modèles connexionnistes.....	68
1.2.10.1 Critiques et données contradictoires.....	74
1.2.11 Synthèse.....	75
CHAPITRE II MÉMOIRE SPATIALE ET COMPORTEMENT DE CHOIX DANS LE LABYRINTHE RADIAL À LA SUITE D'UNE TRANSECTION DU FORNIX.....	79
2.1 Résumé	80
2.2 Spatial memory and choice behavior in the radial arm maze after fornix transection	83
2.2.1 Abstract.....	84
2.2.2 Introduction	85
2.2.3 Method.....	88
2.2.3.1 Animals.....	88
2.2.3.2 Surgery.....	89
2.2.3.3 Apparatus.....	90

2.2.3.4 Procedure	90
2.2.3.4.1 Training to criterion.....	91
2.2.3.4.2 Test.....	92
2.2.3.5 Histology.....	92
2.2.3.6 Statistical analyses.....	93
2.2.4 Results	93
2.2.4.1 Histology.....	93
2.2.4.2 Number of errors, retroactive interference, and latency to re-entry	94
2.2.4.3 Macrochoices.....	95
2.2.4.4 Microchoices.....	97
2.2.5 Discussion.....	100
2.2.5.1 Main performance effects	100
2.2.5.1.2 Number of errors	100
2.2.5.2 Detailed performance analyses	101
2.2.5.2.1 Retroactive interference and memory trace decay	101
2.2.5.2.2 Microchoice.....	101
2.2.5.3 Support for the cognitive map and the working memory theoretical frameworks	102
2.2.6 Conclusion.....	103
CHAPITRE III DÉFICIT CHEZ DES RATS AVEC TRANSECTION DU FORNIX DANS UNE VERSION DISTALE DE LA TÂCHE INDICÉE DU LABYRINTHE RADIAL.....	121
3.1 Résumé	122
3.2 Impaired Performance of Fornix-Transected Rats on a Distal but not on a Proximal Version of the Radial Arm Maze Cue Task.....	125
3.2.1 Abstract.....	126
3.2.2 Introduction	127
3.2.3 General Method	130
3.2.4 Experiment 1: Proximal version of the cue task.....	132
3.2.4.1 Materials and Method.....	132
3.2.4.2 Results.....	134
3.2.4.3 Discussion.....	135

3.2.5 Experiment 2: Distal version of the cue task.....	135
3.2.5.1 Materials and Method.....	135
3.2.5.2 Results.....	136
3.2.5.3 Discussion.....	137
3.2.6 General Discussion.....	137

**CHAPITRE IV TRANSECTION DU FORNIX CHEZ LES RATS ET
DÉSAMBIGUÏSATION DES CHEVAUCEMENTS ENTRE DES
STIMULI ET LEURS RELATIONS DANS L'APPRENTISSAGE DE
NOUVELLES TÂCHES INDICÉES DU LABYRINTHE RADIAL.....** 150

4.1 Résumé	151
4.2 Fornix transection in rats and disambiguation of overlapping simultaneous relations between stimuli in new radial maze cue tasks.	154
4.2.1 Abstract.....	155
4.2.2 Introduction	156
4.2.3 Experiment 1	160
4.2.3.1 Materials and Methods	160
4.2.3.2 Results and Discussion	164
4.2.3.2.1 Histological analysis	164
4.2.3.2.2 Behavioral task.....	164
4.2.4 Experiment 2	165
4.2.4.1 Materials and Methods	165
4.2.4.2 Results and Discussion	166
4.2.5 Experiment 3	167
4.2.5.1 Materials and Methods	168
4.2.5.2 Results and Discussion	169
4.2.6 General Discussion.....	169

**CHAPITRE V DÉFICIT SÉLECTIF CHEZ DES RATS AVEC TRANSECTION DU
FORNIX DANS UNE NOUVELLE TÂCHE NON SPATIALE DE
RECONNAISSANCE OLFACTIVE** 183

5.1 Résumé	184
------------------	-----

5.2 Selective impairment of fornix-transected rats on a new nonspatial, odor-guided task	186
5.2.1 Abstract.....	187
5.2.2 Research report.....	188
5.2.4 Detailed Methods.....	196
5.2.4.1 Subjects.....	196
5.2.4.2 Surgery.....	196
5.2.4.3 Apparatus.....	197
5.2.4.4 Shaping procedure	197
CHAPITRE VI DÉFICITS SÉLECTIFS DANS L'APPRENTISSAGE D'UNE TÂCHE DE DNMS CONTINU OLFACTIF CHEZ DES RATS AVEC TRANSECTION DU FORNIX	203
6.1 Résumé	204
6.2 Selective impairments in rats on an odor-guided continuous delayed nonmatching-to-sample (cDNMS) task after fornix transection	206
6.2.1 Abstract.....	207
6.2.2 Introduction	208
6.2.3 Experiment 1	211
6.2.3.1 Method.....	211
6.2.3.2 Results and Discussion	215
6.2.3.2.1 Histology	215
6.2.3.2.2 Behavioral task.....	216
6.2.4 Experiment 2	217
6.2.4.1 Method.....	218
6.2.4.2 Results and Discussion	220
6.2.4.2.1 Histology	220
6.2.4.2.2 Behavioral task.....	220
6.2.5 General Discussion.....	222
6.2.5.1 Effects of the lesion on training to criterion	222
6.2.5.2 Effects of the lesion on testing with delays	223

6.2.6 Conclusion.....	226
CHAPITRE VII CONCLUSION GÉNÉRALE.....	238
RÉFÉRENCES	259
ANNEXE Autorisations écrites des auteurs pour l’insertion d’articles dans cette thèse et pour leur microfilmage	301

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE I

Figure 1. Représentation tridimensionnelle de l'organisation de la formation hippocampique dans le cerveau du rat	9
Figure 2. Représentation des différents faisceaux de fibres associés à la formation hippocampique.....	12
Figure 3. Représentation et dimensions du labyrinthe radial à huit couloirs tel que celui utilisé dans cette thèse.....	15
Figure 4. Protocole expérimental des tests de transitivité et de symétrie	50
Figure 5. Systèmes d'associations élémentaires et configurales selon le modèle de la mémoire configurale	55
Figure 6. Représentation de l'espace-mémoire hippocampique. Modèle conceptuel illustrant différentes propriétés du traitement réalisé par les neurones hippocampiques selon l'hypothèse espace-mémoire	64

CHAPITRE II

Figure 1. Representative coronal brain sections stained with cresyl violet and for acetylcholinesterase activity from a sham-operated and a fornix-transected rat	105
Figure 2. Mean frequencies of errors (\pm SEM) per blocks of two trials made by sham-operated and fornix-transected rats during training and testing phases	107
Figure 3. Mean numbers of macrochoices (\pm SEM) made by sham-operated and fornix-transected rats and mean latencies (sec; \pm SEM) between the first and the second visit of a same arm.	109
Figure 4. Mean frequencies of macrochoice (\pm SEM) and of microchoices made by sham-operated and fornix-transected rats over training and testing at four possible distances.....	111
Figure 5. Mean percentages of microchoice directed toward baited arms (\pm SEM) in sham-operated and fornix-transected rats on training and testing phases.....	113

- Figure 6. Mean percentages of microchoice directed toward baited arms (\pm SEM) in sham-operated and fornix-transected rats as a function of the phase of trials115
- Figure 7. Mean frequencies of incorrect rejection (\pm SEM) per block of two trials made by sham-operated and fornix-transected rats over training and testing117
- Figure 8. Mean frequencies of microchoice (\pm SEM) made by sham-operated and fornix-transected rats over training and testing as a function of the number of previous correct macrochoices.....119

CHAPITRE III

- Figure 1. Coronal brain sections stained with cresyl violet and for acetylcholinesterase activity from a sham-operated and a fornix-transected rat142
- Figure 2. Mean numbers of errors (\pm S.E.M.) per blocks of four trials made by sham-operated and fornix-transected rats in the V and F conditions of the proximal (intramaze) version of the cue task144
- Figure 3. Coronal brain section stained with cresyl violet from a fornix-transected rat trained on the V condition of the distal cue task.....146
- Figure 4. Mean numbers of errors (\pm S.E.M.) per blocks of four trials made by sham-operated and fornix-transected rats in the V and F conditions of the distal (extramaze) version of the cue task148

CHAPITRE IV

- Figure 1. Schematic representation of the proximal relational cue task, the distal relational cue task, and the distal overlapping cue task173
- Figure 2. Representative coronal brain sections stained with cresyl violet and for acetylcholinesterase activity from a sham-operated and a fornix-transected rat175
- Figure 3. Mean frequencies of errors (\pm SEM) per blocks of four trials made by sham-operated and fornix-transected rats in cued and relational arms, on the intramaze (proximal) variant of the relational cue task.177
- Figure 4. Mean frequencies of error (\pm SEM) per blocks of four trials made by sham-operated and fornix-transected rats in cued and relational arms, on the extramaze (distal) variant of the relational cue task.179

Figure 5. Mean frequencies of errors ($\pm SEM$) per blocks of four trials made by sham-operated and fornix-transected rats in UT and OT arms, on the overlapping cue task using extramaze (distal) visual stimuli181

CHAPITRE V

Figure 1. Representative coronal brain sections stained with cresyl violet and for acetylcholinesterase activity from a sham-operated and a fornix-transected rat199

Figure 2. Mean numbers of sessions ($\pm SEM$) required to reach the training criterion in sham-operated and fornix-transected rats201

CHAPITRE VI

Figure 1. Mean numbers of sessions ($\pm SEM$) required to reach the training criterion and mean percentages of correct *no go* responses ($\pm SEM$) as a function of delays in sham-operated rats of Experiment 1228

Figure 2. Mean percentages of correct *go* responses ($\pm SEM$) as a function of delays in sham-operated rats of Experiment 1230

Figure 3. Representative coronal brain sections stained with cresyl violet and for acetylcholinesterase activity from a sham-operated and a fornix-transected rat.232

Figure 4. Mean numbers of sessions ($\pm SEM$) required to reach the training criterion and mean percentages of correct *no go* responses ($\pm SEM$) in sham-operated and fornix-transected rats of Experiment 2.....234

Figure 5. Mean percentages of correct *go* responses ($\pm SEM$) as a function of delays in sham-operated and fornix-transected rats of Experiment 2236

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

AChE	Acetylcholinesterase
ANOVA	Analysis of variance
AP	Anterior posterior
CI	Couloir indicé
CR	Couloir relationnel
DNMS	Delayed nonmatching-to-sample
DNMSc	Delayed nonmatching-to-sample continu
DMS	Delayed matching-to-sample
DV	Dorsal ventral
F condition	Fixed relative position of the stimuli
FX	Fornix
i.p.	Intraperitoneal injection
ML	Medial lateral
NMDA	N-Methyl-D-Aspartate
NO pairs	Pairs made of different and non overlapping odors
O pairs	Pairs made of different and overlapping odors
SAE	Système associatif élémentaire
SAC	Système associatif configural
SEM	Standard error of the mean
s.c.	Subcutanea injection
SC	Stimulus conditionnel
SI	Stimulus inconditionnel
SH	Sham
S pairs	Pairs made of replicates of the same odor
TC	Triade avec un élément commun
TU	Triade avec éléments uniques

UT arms	Arms identified by unique triads
OT arms	Arms identified by overlapping triads
V condition	Varied relative position of the stimuli

INTRODUCTION GÉNÉRALE

L'origine des recherches contemporaines sur la fonction mnémonique de la formation hippocampique remonte au milieu du siècle dernier avec la première étude de cas du patient H.M. (Scoville & Milner, 1957). Souffrant d'épilepsie grave résistante aux traitements pharmacologiques classiques, H.M. a subi, en dernier recours, une lobectomie temporale interne bilatérale¹. Cette intervention chirurgicale consiste en l'ablation bilatérale de la région temporale médiane et entraîne la destruction de l'hippocampe et des régions avoisinantes. Suite à son opération, H.M. souffrait d'amnésie antérograde sévère, accompagnée d'un certain degré d'amnésie rétrograde. Les capacités intellectuelles du patient étaient préservées, mais tout nouvel apprentissage de type déclaratif ou explicite était devenu impossible. L'étude des capacités mnémoniques de H.M. a amené Scoville et Milner (1957) à proposer que l'hippocampe joue un rôle de premier plan dans les fonctions mnésiques chez l'humain. Dans les années qui ont suivi cette découverte, l'hippocampe s'est vu attribuer le rôle de structure centrale dans les activités d'apprentissage et de mémoire. Au fil des années, toutefois, les connaissances et méthodes de recherche se sont raffinées et ont montré que la mémoire ne constitue pas une entité unique, localisée dans une seule région, mais qu'elle sollicite plutôt des processus et des systèmes cérébraux multiples (Eichenbaum, Otto & Cohen, 1994; Gaffan, 1994; McDonald & White, 1993; Nadel, 1994; Nadel & Wexler, 1985; Olton, Becker & Handelman, 1979; O'Keefe & Nadel, 1978, 1979; Rudy & Sutherland, 1995; Squire, 1992, 1994).

Depuis quelques décennies, les chercheurs essaient d'identifier la fonction spécifique des différentes composantes du système de mémoire hippocampique dans l'apprentissage et la mémoire. En ce qui concerne plus particulièrement la fonction de l'hippocampe proprement dit, la théorie dominante dans les expériences sur le rat a été pendant longtemps celle de la carte cognitive qui attribue à l'hippocampe un rôle limité aux processus de

¹ Dans l'article original, Scoville et Milner (1957) ont décrit l'utilité de la lobectomie temporale bilatérale en référant aux propriétés épiléptogéniques connues de l'uncus et du complexe hippocampique (p.11).

mémoire spatiale (O'Keefe & Nadel, 1978, 1979; Nadel, 1991, 1994)². Au cours de la période entourant la publication de la théorie de la carte cognitive, une hypothèse alternative a proposé que l'activation de l'hippocampe est liée aux traitements faisant appel à la mémoire de travail (Olton, 1978; Olton et al., 1979); selon cette conception, le rôle de l'hippocampe est de garder actives des informations récentes afin de faciliter la réalisation d'une tâche d'apprentissage³. Plus récemment, une autre hypothèse influente stipule que la fonction mnémonique de l'hippocampe est reliée à la mémoire déclarative (Eichenbaum, 1994; Squire, 1987, 1992). Les termes « mémoire relationnelle » (Eichenbaum et al., 1994), « mémoire configurale » (Rudy & Sutherland, 1989, 1995; Sutherland & Rudy, 1989) et « mémoire explicite » (Schacter, 1987, 1992) sont aussi parfois utilisés pour décrire ce type de fonction cognitive. Chez l'humain, la mémoire déclarative fait référence aux connaissances dont le sujet a conscience et dont le contenu peut être rapporté ou décrit verbalement (Squire, 1992). De façon évidente, il est plus difficile d'appliquer cette notion aux animaux. Chez le rat, la mémoire déclarative fait davantage référence à la capacité de former de nouvelles relations entre des caractéristiques perceptives ou sensorielles des stimuli non liées entre elles normalement (Eichenbaum et al., 1994) ou encore, à l'habileté de créer des associations par configuration où une combinaison de stimuli doit être encodée pour résoudre un problème donné (Rudy & Sutherland, 1995; Sutherland & Rudy, 1989). En somme, plusieurs théories et hypothèses de la fonction mnémonique de l'hippocampe ont

² Aujourd'hui encore, la théorie de la carte cognitive occupe une place importante dans les travaux réalisés chez les rongeurs. Actuellement, en effet, les données recueillies auprès des rats ont souvent tendance à corroborer les postulats fondamentaux de la conception d'O'Keefe et Nadel (1978, 1979). Cependant, avec le temps, cette conception n'a pas su rendre compte adéquatement des déficits de la mémoire chez les humains ayant un dommage dans la région du lobe temporal médian. Les données sur les humains sont principalement corroborées par les résultats obtenus avec les primates dans des tâches de reconnaissance d'objets (Squire, 1992). Il y a donc une certaine incohérence entre les travaux sur les humains et les primates et les travaux sur les rats.

³ Comme le souligne Eichenbaum (1994; voir aussi Shapiro & Eichenbaum, 1999), la notion de mémoire de travail employée par Olton correspond moins à la notion de mémoire de travail chez l'humain (Baddeley & Hitch, 1974) et plus à la notion de mémoire épisodique (Tulving, 1972), cette dernière étant responsable de l'emmagasinage de souvenirs d'événements et d'expériences personnelles. Cette nuance est importante car chez les patients amnésiques présentant un dommage au lobe temporal médian, la mémoire de travail est intacte et la mémoire épisodique est atteinte (Squire, 1992). Nous reviendrons sur cette question dans la section 1.2.4.1 du Chapitre 1.

été proposées depuis la découverte de Scoville et Milner, en 1957. Toutefois, aucune ne fait encore l'objet d'un consensus parmi les chercheurs œuvrant dans le domaine de la neurobiologie de l'apprentissage et de la mémoire.

Les hypothèses récentes proposent que les systèmes de mémoire hippocampique et non hippocampique peuvent être distingués par les propriétés des stimuli et que, contrairement à ce que propose la théorie de la carte cognitive (O'Keefe & Nadel, 1978, 1979), l'hippocampe n'intervient pas exclusivement quand la tâche à apprendre requiert le traitement et la mémorisation de relations spatiales. Ainsi, l'hippocampe pourrait aider à minimiser l'ambiguïté possible entre différentes représentations en entreposant et en conservant une liste de stimuli regroupés, formés par des configurations de stimuli dont les éléments multiples se chevauchent (Gluck & Myers, 1993; Myers, Gluck & Granger, 1995; Rudy & Sutherland, 1995; Sutherland & Rudy, 1989) ou encore, qui sont en relation les uns avec les autres (Eichenbaum et al., 1994).

Les expériences présentées dans cette thèse contribuent à préciser la fonction spécifique de l'hippocampe dans l'apprentissage et la mémoire et ce, en comparant dans des tâches de mémoire classiques et nouvelles la performance de rats dont la formation hippocampique est dysfonctionnelle à celle d'animaux contrôles. Des hypothèses sur la fonction hippocampique sont testées en manipulant, en particulier, les propriétés des stimuli à mémoriser dans différentes tâches du labyrinthe radial et dans des tâches non spatiales de mémoire olfactive. Dans l'ensemble, les expériences de cette thèse ciblent trois objectifs généraux.

Le premier objectif de cette thèse est abordé dans les Chapitres II et III, où l'apprentissage et la rétention de la tâche spatiale (Chapitre II) et de deux tâches indicées (Chapitre III) du labyrinthe radial sont étudiées en présence ou en l'absence d'une transection du fornix. Des analyses visent à caractériser la performance des rats. Ainsi, l'introduction de variables nouvelles et l'application de méthodes d'analyse peu souvent

employées permettent de nuancer les interprétations formulées par le passé pour expliquer les résultats généralement obtenus dans deux tâches classiques du labyrinthe radial après un dommage hippocampique. Plus précisément, des analyses visent à vérifier si les comportements de choix dans la tâche spatiale et si certains paramètres des tâches indicées, reposant peu ou pas du tout sur la composante spatiale, sont susceptibles d'expliquer la performance des sujets ayant une lésion du fornix.

Le deuxième objectif général de cette thèse est abordé dans le Chapitre IV et il vise à tester la possibilité que les déficits d'apprentissage observés dans la tâche spatiale du labyrinthe radial, chez les rats avec un dommage au système hippocampique, ne soient pas liés exclusivement au traitement des relations spatiales, mais aussi au traitement d'autres propriétés des stimuli utilisés pour différencier chacun des couloirs de l'appareil (Winocur, 1980). D'abord, les Expériences 1 et 2 du troisième chapitre rapportent les résultats d'une nouvelle tâche indicée du labyrinthe radial qui compare, au cours d'un même essai et chez les mêmes rats, la mémorisation de stimuli uniques qui présentent des relations avec d'autres indices et la mémorisation de stimuli uniques qui ne présentent pas de relations. Ensuite, l'Expérience 3 expose les résultats provenant d'une autre tâche indicée inédite qui elle, examine la capacité de différencier et de mémoriser des triades de stimuli dont un des éléments est commun à d'autres triades. Ensemble, ces deux tâches permettent de vérifier si les difficultés d'apprentissage des rats avec une lésion du fornix proviennent de l'incapacité à mettre en branle des processus relationnels ou à différencier des stimuli dont l'ambiguïté est déterminée par la présence de chevauchements entre certaines caractéristiques discriminatives.

Enfin, parce que le labyrinthe radial constitue à la base une tâche spatiale, son utilisation pose certaines limites pour la mise à l'épreuve des différentes hypothèses et théories de la fonction de l'hippocampe. En effet, en éliminant toute composante spatiale d'une tâche d'apprentissage, il devient possible de manipuler la nature et la façon de

présenter les stimuli, pour ensuite mesurer les effets d'une lésion hippocampique sur l'acquisition et la rétention de la tâche. Ceci constitue le troisième objectif général de la présente thèse et les expériences exposées dans les Chapitres V et VI sont précisément conçues à cet effet. Des rats lésés et contrôles sont testés dans des tâches non spatiales fondées sur la reconnaissance de stimuli olfactifs simples et complexes. Après l'analyse de ces expériences suivra une comparaison fort intéressante entre les conclusions des expériences où indépendamment de la stratégie de résolution adoptée par l'animal, l'espace constitue une composante primordiale et difficilement dissociable des stimuli, et des expériences faites avec des tâches strictement non spatiales. Advenant la possibilité que les rats avec une transection du fornix montrent des difficultés à apprendre ou à retenir des stimuli qui présentent des relations ou des chevauchements avec d'autres éléments et ce, dans les deux types de tâches, les théories non spatiales de la fonction hippocampique seront appuyées (*e.g.* Eichenbaum et al., 1994; Gluck & Myers, 1993; Rudy & Sutherland, 1995).

Avant la description des expériences de cette thèse et des résultats obtenus, il importe de bien définir le contexte théorique dans lequel s'insèrent ces recherches. Ainsi, le premier chapitre de ce document est consacré à la neuroanatomie du système hippocampique chez le rat et à la description des principales théories et hypothèses de la fonction mnémonique de l'hippocampe.

CHAPITRE I

NEUROANATOMIE ET FONCTION DE LA FORMATION HIPPOCAMPIQUE DANS L'APPRENTISSAGE ET LA MÉMOIRE

1.1 Neuroanatomie de la formation hippocampique chez le rat

La neuroanatomie de la formation hippocampique est très complexe et une certaine controverse persiste quant aux structures qui la compose. Afin d'éliminer toute confusion, la première partie de ce chapitre précise la neuroanatomie de la formation hippocampique chez le rat et la terminologie employée tout au long de ce document.

1.1.1 La formation hippocampique

La formation hippocampique occupe une part importante du cerveau du rat (Figure 1). Vue en trois dimensions, elle épouse une forme en « C » qui s'étend, dans l'axe longitudinal, du noyau septal jusqu'au lobe temporal du cerveau. Bien qu'un nombre incalculable d'études se soient penchées sur l'organisation et la fonction de la formation hippocampique, la composition exacte de cet ensemble de structures ne fait toujours pas l'objet d'un consensus. Selon Amaral et Witter (1995), les désaccords s'expliqueraient par le fait que les critères proposés pour définir la formation hippocampique se basent souvent sur les caractéristiques physiques des structures, par exemple le nombre de couches corticales qu'elles comprennent, plutôt que sur les liens fonctionnels entre chacune de ses composantes. Les structures de la formation hippocampique présentent une particularité qui la distingue des autres régions cérébrales. En effet, au lieu d'être reliées par des connexions réciproques, les composantes de la formation hippocampique sont reliées entre elles de façon unidirectionnelle. Sur les bases de ce critère et de la classification d'Amaral et Witter (1995), la formation hippocampique comprend six structures distinctes: le gyrus dentelé, l'hippocampe proprement dit, le subiculum, le présubiculum, le parasubiculum et le cortex entorhinal. L'hippocampe, qui est subdivisé en trois champs de cellules pyramidales (CA1, CA2 et CA3), est ainsi l'une des composantes de la formation hippocampique.

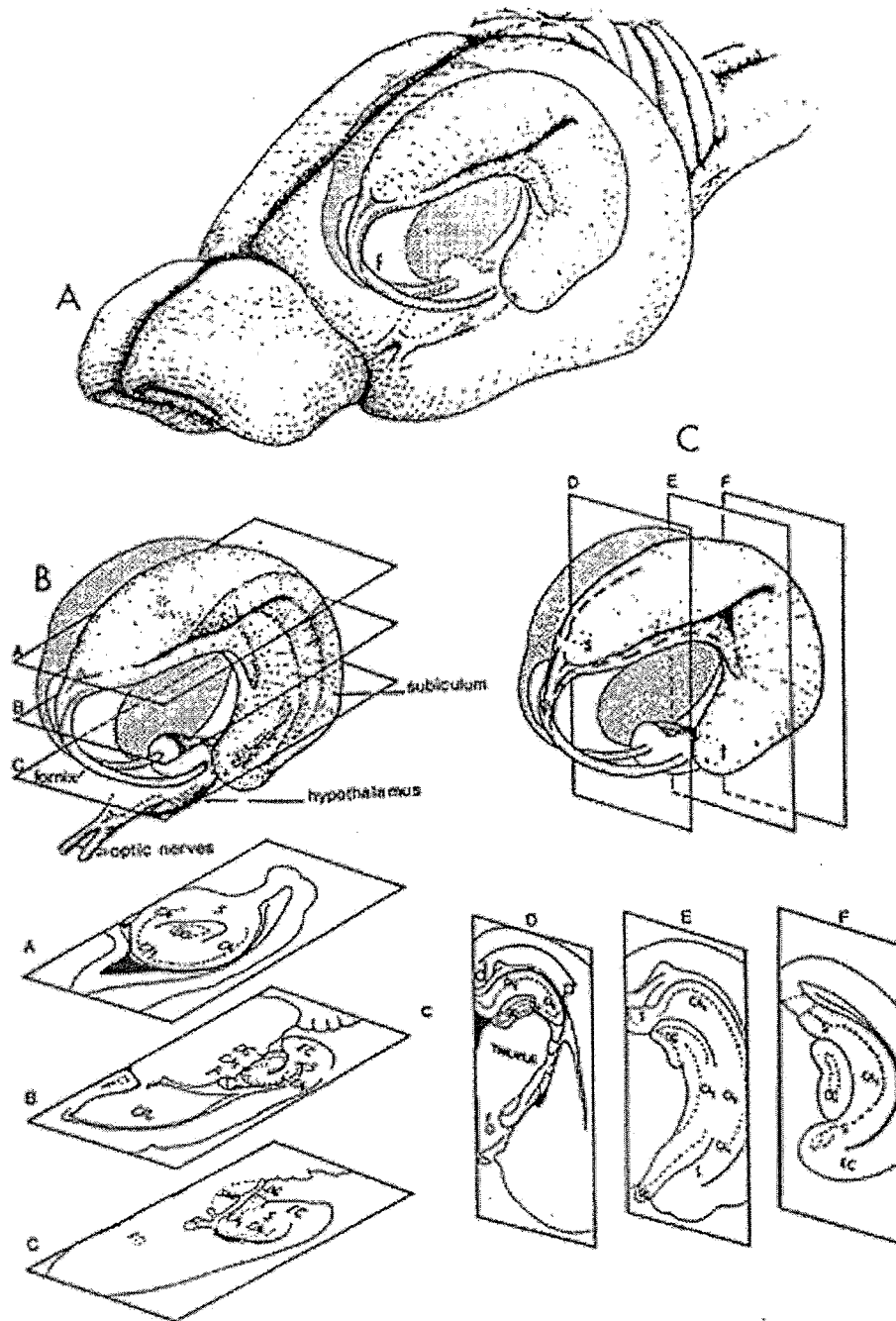


Figure 1. Représentation tridimensionnelle de l'organisation de la formation hippocampique dans le cerveau du rat. (A) La forme en C de l'hippocampe est montrée à l'intérieur du cerveau du rat. Noter les colonnes du fornix (f) qui descendent au pôle septal de l'hippocampe. (B) Trois coupes horizontales (petites majuscules A, B et C) sont représentées à différents niveaux dorso-ventraux de la formation hippocampique. (C) Trois coupes coronales (petites majuscules D, E et F) de la formation hippocampique sont montrées à différents niveaux rostro-caudaux. Les pôles septal (s) et temporal (t) de l'hippocampe sont indiqués. EC, cortex entorhinal; CA1 et CA3, champs pyramidaux de l'hippocampe; Cpu, noyau caudé et putamen; DG, gyrus dentelé; fi, fimbria; S, subiculum. Source: Amaral & Witter (1995).

1.1.2 Le système hippocampique

L'expression « formation hippocampique » n'est pas la seule à être employée dans les travaux consacrés à l'étude de la fonction mnémonique de la région de l'hippocampe. Dans certains travaux, il est aussi fait mention du « système hippocampique » (e.g. Eichenbaum et al., 1994). Afin d'éviter toute confusion possible, il importe de préciser que « système hippocampique » n'est pas synonyme de « formation hippocampique ». Selon la terminologie d'Amaral et Witter (1995), le système comprend la formation hippocampique et les aires corticales périrhinales et parahippocampiques. Le cortex parahippocampique¹ regroupe le présubiculum, le parasubiculum et le cortex entorhinal. Enfin, les termes « hippocampe » ou « complexe hippocampique » sont parfois utilisés lorsqu'il est question du complexe formé par l'hippocampe proprement dit et le gyrus dentelé.

Le cortex périrhinal constitue l'une des entrées les plus importantes de l'information au sein de la formation hippocampique. Il projette massivement vers le cortex entorhinal adjacent, mais les liens entre les deux structures sont réciproques. Pour cette raison et malgré son rôle dans les processus de mémoire de reconnaissance (Meunier, Bachevalier, Mishkin & Murray, 1993; Mumby & Pinel, 1994; Murray & Mishkin, 1986; Otto & Eichenbaum, 1992a; Suzuki, Zola-Morgan, Squire & Amaral, 1993; Zola-Morgan, Squire & Amaral, 1989a; Zola-Morgan, Squire, Amaral & Suzuki, 1989; Zola-Morgan, Squire, Clower & Rempel, 1993), le cortex périrhinal n'est pas inclus parmi les structures faisant partie de la formation hippocampique.

1.1.3 Système de projection de la formation hippocampique

Le système de projection de la formation hippocampique comporte des afférences et efférences corticales et sous-corticales, de même que des liens intrahippocampiques. Tel que

¹ Parfois appelé aussi cortex rétrohippocampique (e.g. Eichenbaum et al., 1994).

mentionné auparavant, les six structures de la formation hippocampique sont reliées entre elles par des projections unidirectionnelles, ce qui favorise un traitement séquentiel de l'information. Dans un premier temps, un faisceau de fibres très dense quitte le cortex entorhinal et se dirige vers le gyrus dentelé qui lui, envoie la plupart de ses efférences au champ CA3 de l'hippocampe; des projections directes moins denses atteignent aussi le champ CA1. Du champ CA3, les fibres se dirigent ensuite au champ CA1 et de là, au subiculum. Finalement, le subiculum projette vers le présubiculum et le parasubiculum. Ces deux dernières structures représentent une entrée importante des influences thalamiques vers le système hippocampique et elles se projettent toutes les deux vers le cortex entorhinal. Par ailleurs, le cortex entorhinal constitue la principale voie d'entrée des afférences corticales dans le système hippocampique et le subiculum représente la voie de sortie la plus importante (Amaral & Witter, 1995), ses projections les plus denses étant dirigées vers les cortex préfrontal, prélimbique et infralimbique (Witter, Groenewegen, Lopes da Silva & Lohman, 1989).

De façon plus détaillée, les projections entre le cortex entorhinal et le gyrus dentelé empruntent la voie perforante ou le faisceau angulaire. Les fibres du faisceau angulaire se dirigent, par ailleurs, vers les champs CA1 et CA3 de l'hippocampe (Steward, 1976; Steward & Scoville, 1976; Witter et al., 1989). Entre le gyrus dentelé et le champ CA3, l'information voyage par l'entremise des fibres moussues; une certaine partie, moins importante, des fibres moussues projette aussi vers les champs CA1 et CA2. Les projections quittent le champ CA3 de l'hippocampe selon deux voies: par les collatérales de Schaffer ou par la fimbria vers le fornix. Les collatérales de Schaffer vont se lier aux cellules pyramidales du champ CA1 (Swanson, Sawchenlo & Cowan, 1980). Le champ cellulaire CA1 comporte deux voies principales de projections intrahippocampiques: la première, comme nous l'avons vu au paragraphe précédent, se dirige vers le subiculum, alors que la deuxième converge vers les couches profondes (principalement la couche V) du cortex entorhinal.

La formation hippocampique reçoit des informations en provenance des autres régions du cerveau par l'entremise de deux faisceaux importants: le fornix et le faisceau angulaire (Figure 2). Le fornix représente une source majeure d'afférences et d'efférences sous-corticales. Mentionnons que les afférences les plus importantes proviennent de la région septale, plus précisément du noyau septal médian et du noyau des bandes diagonales de Broca, et elles se terminent en grande partie dans le gyrus dentelé et le champ CA3 de l'hippocampe proprement dit (Amaral & Kurz, 1985; Swanson, 1978; Swanson & Cowan, 1977). Cette dernière projection est responsable principalement de l'excitation cholinergique² des structures de la formation hippocampique (Amaral & Kurz, 1985). Le faisceau angulaire, quant à lui, est une voie par laquelle l'information en provenance du cortex entorhinal ventral parvient au gyrus dentelé, à l'hippocampe et au subiculum (Amaral & Witter, 1995).

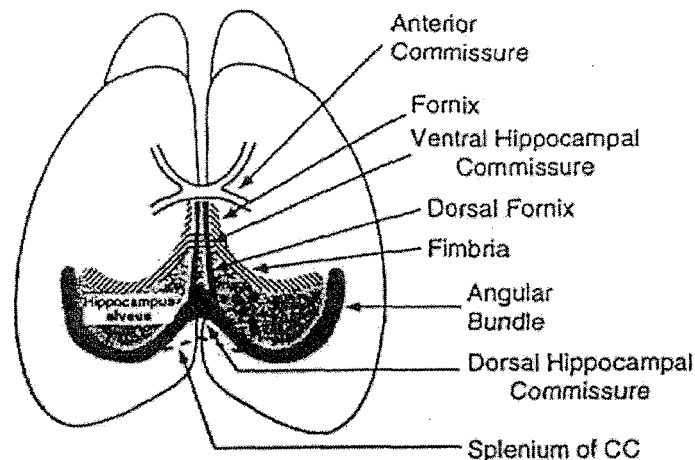


Figure 2. Représentation des différents faisceaux de fibres associés à la formation hippocampique. CC, corps calleux. Source: Amaral & Witter (1995).

² L'acétylcholine est un neurotransmetteur qui joue un rôle très important dans l'apprentissage et la mémoire (Baxter, Bucci, Holland & Gallagher, 1999; De Rosa & Hasselmo, 2000; Dunnet, 1992; Hasselmo & Bower, 1993; Hasselmo, Wyble & Wallenstein, 1996; Myers et al., 1996).

Évidemment, de nombreuses autres connexions relient les structures de la formation hippocampique entre elles et avec le reste du cerveau. Cependant, comme le but de cette thèse est davantage de comprendre la nature des informations traitées par la formation hippocampique (et l'hippocampe en particulier) que de clarifier la complexité de son organisation, il n'en sera pas fait mention ici³.

La formation hippocampique présente une organisation qui favorise le traitement d'informations nouvelles et donc, l'apprentissage. Par exemple, lorsqu'un sujet est exposé pour la première fois à une situation dans son environnement et que cette situation doit faire l'objet d'un apprentissage, toute l'information pertinente est d'abord captée par des systèmes sensoriels différents et, après des traitements préliminaires au sein des aires associatives, elles parviennent au système hippocampique. Sur le plan fonctionnel, cette organisation de l'entrée des informations au sein de la formation hippocampique est intéressante car elle pourrait permettre le traitement de plusieurs informations présentées simultanément. Par ailleurs, on croit que les projections réciproques de la formation hippocampique avec les noyaux septal et amygdalien participent au processus de consolidation de nouvelles informations en leur attribuant une valeur motivationnelle ou émotionnelle (Cardinal, Parkinson, Hall & Everitt, 2002; Gallagher & Chiba, 1996; Nishijo et al., 1997; Treit, Pesold & Rotzinger, 1993). Dans la formation hippocampique, les projections unidirectionnelles entre les différentes structures contribuent à la mise en place de multiples traitements séquentiels et parallèles où sont raffinés les processus d'encodage de nouvelles informations (Alvarez & Squire, 1994; Murre, 1996). Les informations transmises aux cortex préfrontal, prélimbique et infralimbique sont ensuite traitées dans des aires associatives polysensorielles qui participeraient au processus de mémorisation à long terme (Alvarez & Squire, 1994; Laroche, Davis & Jay, 2000; Murre, 1996). En somme, la combinaison et l'intégration de tous ces traitements seraient tributaires de la qualité de

³ Pour en connaître davantage, le lecteur intéressé pourra consulter l'excellente synthèse d'Amaral et Witter (1995).

l'apprentissage de l'organisme et, vraisemblablement, de l'intégrité de la formation hippocampique.

1.2 Fonction de la formation hippocampique dans l'apprentissage et la mémoire

Les structures de la région hippocampique sont impliquées dans certains états neuropsychiatriques tels la maladie d'Alzheimer (Braak & Braak, 1996; Pellegrini-Giampietro, Bennett & Zukin, 1994; Stephan, Laroche & Davis, 2001), la schizophrénie (Gray, 1998; Schmajuk, Christiansen & Cox, 2000), les troubles anxieux (Gray & McNaughton, 2000; Richmond et al., 1999), le syndrome de stress post-traumatique (Sapolsky, 2001; Yehuda, 2001) et la dépression (Duman, Heninger & Nestler, 1997). Le rôle le plus connu et le plus étudié de ces structures concerne les processus d'apprentissage et de mémoire (pour une recension des écrits sur cette question, voir Squire, 1992). De nombreuses théories de la fonction mnémonique du système hippocampique ont été proposées à la suite d'expériences réalisées chez les rongeurs dans le labyrinthe radial et le labyrinthe aquatique de Morris (en anglais, *Morris water maze*) ou chez les primates dans le paradigme du non-appariement différé de l'échantillon (en anglais, *delayed nonmatching-to-sample*: DNMS). Une description brève de la nature de ces trois tâches de mémoire précède donc la présentation des principales théories et hypothèses de la fonction mnémonique de l'hippocampe.

1.2.1 Paradigmes expérimentaux

1.2.1.1 Labyrinthe radial

Mis au point par Olton et Samuelson (1976), le labyrinthe radial (Figure 3) est un appareil surélevé comprenant une plate-forme centrale entourée d'un nombre variable de

couloirs étroits, généralement huit. À l'extrémité opposée de la plate-forme centrale, chaque couloir se termine par un puits d'alimentation pouvant contenir un renforçateur alimentaire. Dans la plupart des tâches développées dans cet appareil, l'animal doit apprendre à se rendre au bout de tous les couloirs pour y consommer les renforçateurs disponibles. De plus, les puits d'alimentation n'étant pas réapprovisionnés au cours d'un essai, le sujet doit éviter de retourner une seconde fois dans un même couloir. Pour s'orienter et choisir seulement les couloirs appâtés, l'animal apprend graduellement à reconnaître les stimuli qu'il perçoit à partir de la plate-forme centrale de l'appareil. C'est, du moins, la façon la plus courante d'expliquer comment un animal comme un rongeur peut parvenir à résoudre cette tâche après avoir fait l'expérience d'un nombre suffisant d'essai.

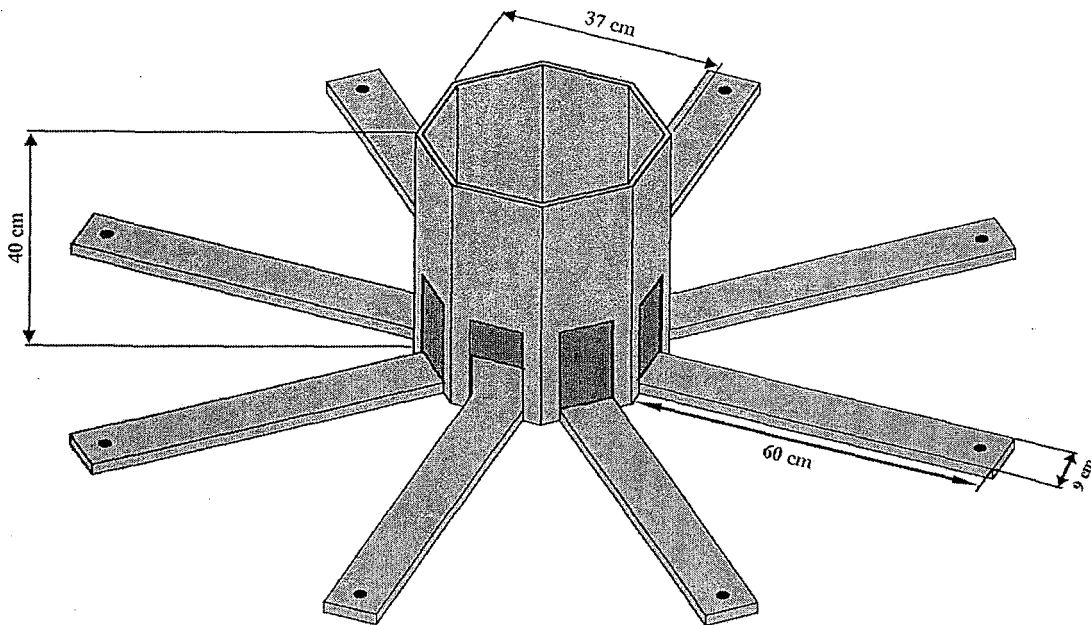


Figure 3. Représentation et dimensions du labyrinthe radial à huit couloirs tel que celui utilisé dans cette thèse. De la plate-forme centrale (diamètre: 37 cm; hauteur: 40 cm), des portes à guillemet donnent accès aux huit couloirs (60 x 9 cm).

Note: les dimensions de chaque composante du labyrinthe ne sont pas à l'échelle.

Les tâches spatiale et indicée ont été parmi les plus utilisées dans le labyrinthe radial. Dans leurs versions classiques, ces deux tâches se distinguent l'une de l'autre par la nature et l'organisation des stimuli disponibles. Dans la tâche spatiale (en anglais, *place task*), le labyrinthe est entouré d'objets divers, généralement des éléments constituant de la pièce où se trouve l'appareil (porte, fenêtre, affiche, etc.), et leur position demeure inchangée d'un essai à l'autre; aucun stimulus n'est associé à un couloir spécifique et le même stimulus, ne serait-ce qu'en raison de sa taille ou de sa hauteur par rapport à l'appareil, peut être vu de plusieurs couloirs adjacents. Par ailleurs, plusieurs stimuli peuvent être perçus simultanément à partir de l'entrée de chaque couloir. Pour éviter de retourner dans un couloir déjà visité, le rat doit reconnaître une combinaison particulière de stimuli extrinsèques à l'appareil en retenant leurs positions relatives. Comme tous les stimuli sont associés à au moins deux couloirs, la vue d'un seul objet ne peut servir à localiser un couloir appâté ou non appâté. Dans la tâche spatiale, donc, l'animal doit acquérir une représentation des relations spatiales entre les stimuli extrinsèques pour produire une performance optimale (Suzuki, Augerinos & Black, 1980).

Dans la tâche indicée (en anglais, *cue task*) la plus couramment utilisée, le sujet n'a pas accès aux stimuli extrinsèques soit parce que la lumière ambiante est réduite, soit parce que le labyrinthe est entouré d'un rideau. Chaque couloir de l'appareil est identifié par un stimulus spécifique situé à l'intérieur du labyrinthe; ces stimuli intrinsèques consistent en des ajouts tactiles (*e.g.* papier sablé) ou visuels (*e.g.* motifs) recouvrant le plancher de chaque couloir. Les positions relatives des stimuli varient aléatoirement d'un essai à l'autre, de sorte que l'animal ne peut utiliser les relations spatiales entre les indices pour s'orienter dans l'appareil. Au contraire, il doit reconnaître chaque stimulus individuellement pour identifier les couloirs appâtés et non appâtés. La tâche indicée du labyrinthe radial constitue donc un test non spatial en ce sens que les relations spatiales sont instables et le rat doit baser son choix sur la reconnaissance de stimuli spécifiques à chaque couloir.

En somme, les deux tâches standards du labyrinthe radial diffèrent l'une de l'autre sur quatre aspects: 1) l'emplacement des stimuli discriminatifs (extrinsèques/distaux dans la tâche spatiale *vs* intrinsèques/proximaux dans la tâche indicée); 2) la stabilité de la position relative des stimuli d'un essai à l'autre; 3) le nombre d'indices permettant d'identifier un couloir; et 4) la présence ou l'absence de chevauchements entre les stimuli.

1.2.1.2 Labyrinthe aquatique de Morris

Le labyrinthe aquatique de Morris (Morris, 1981) se compose d'un bassin d'environ deux mètres de diamètre rempli d'un liquide rendu opaque par l'ajout de lait en poudre (*e.g.* Gallagher, Burwell & Burchinal, 1993) ou encore, de peinture blanche non toxique (*e.g.* Baxter, Bucci, Sobel, Williams, Gorman, & Gallagher, 1996). En un endroit précis du bassin se trouve une plate-forme submergée et par conséquent invisible. Même s'ils sont de bons nageurs, les rats recherchent activement un lieu sécuritaire pour s'extraire de l'eau une fois mis dans le labyrinthe aquatique de Morris. Typiquement, lors de chaque essai, le rat est déposé à l'un ou l'autre des quatre points cardinaux de l'appareil, selon une séquence aléatoire, et sa tâche consiste à trouver la plate-forme. Dans la tâche spatiale, les indices extrinsèques au bassin sont généralement visibles mais, s'ils sont dissimulés par un rideau, des indices visuels (motifs ou objets) sont fixés sur le rideau en différents endroits et tiennent lieu d'indices extrinsèques. Dans cette tâche, le rat apprend rapidement à reconnaître les relations spatiales entre les indices pour retrouver la plate-forme submergée. Dans la tâche indicée, le bassin est entouré d'un rideau ou est mis dans une semi-obscurité et un objet est fixé soit à la surface du liquide ou sur le rebord du bassin. Dans cette tâche, l'animal est « guidé » par un indice unique et l'utilisation des relations spatiales n'est pas possible.

L'utilisation du labyrinthe aquatique de Morris peut sembler avantageuse par rapport à l'emploi du labyrinthe radial. D'une part, le labyrinthe aquatique ne requiert aucune mesure particulière pour assurer une motivation suffisante dans la tâche car les rats cherchent spontanément un endroit sécuritaire où s'échapper de l'eau. À l'inverse, dans le labyrinthe radial, la quantité de nourriture quotidienne ingérée par les animaux doit être contrôlée pour accroître leur motivation à exécuter la tâche. D'autre part, la durée requise pour apprendre les deux tâches est très différente. Dans le labyrinthe aquatique, l'expérimentation s'échelonne généralement sur une période de 5 à 7 jours alors que dans le labyrinthe radial, les expériences s'étendent sur de plus longues périodes (jusqu'à 30 jours dans certains cas). Hormis ses avantages, l'emploi du labyrinthe aquatique présente toutefois un inconvénient par rapport au labyrinthe radial: dans le premier appareil, les animaux sont soumis à un apprentissage aversif (échappement du stimulus aversif que représente l'eau) alors que dans le labyrinthe radial, les sujets sont soumis à un apprentissage appétitif (recherche de nourriture). Cette dissociation pourrait expliquer les effets différents parfois observés entre les deux tâches (Dudchenko, Goodridge, Seiterle & Taube, 1997).

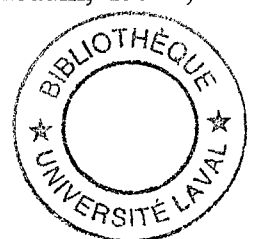
1.2.1.3 Non-appariement différé de l'échantillon (DNMS)

La tâche du DNMS, perfectionnée durant les années 1970 par Mishkin et ses collaborateurs (Mishkin, 1978; Mishkin & Delacour, 1975), a joué un rôle majeur dans le développement d'un modèle animal de l'amnésie antérograde (voir les travaux de Mishkin, Murray, Squire, Zola-Morgan et leurs collègues dans les années 1980 et 1990). D'abord développée pour des expériences sur les singes, cette tâche exploite la préférence naturelle pour la nouveauté chez l'animal (Mishkin & Delacour, 1975). Dans la version classique de ce paradigme expérimental, un essai comporte une phase d'échantillonnage et une phase de choix. Dans la phase d'échantillonnage, le sujet, traditionnellement un singe, doit déplacer

l'objet unique qui lui est présenté de façon à libérer l'accès à un puits d'alimentation, au-dessus duquel était posé l'objet, qui renferme un renforçateur alimentaire. La phase de choix survient après un certain délai (de quelques secondes à quelques minutes) au terme duquel l'expérimentateur présente deux objets. L'un de ces objets est une copie de celui vu dans la phase d'échantillonnage et l'autre, un objet parfois connu de l'animal mais considéré comme nouveau par rapport à l'essai en cours. L'animal n'est renforcé dans la phase de choix que s'il déplace le nouvel objet, d'où le nom *nonmatching-to-sample* en anglais; il est, par contre, renforcé s'il déplace l'objet-échantillon lorsque le protocole de recherche requiert l'apprentissage de l'appariement à l'échantillon (DMS; Gaffan, 1974; Carr, 1981), une procédure beaucoup moins répandue, toutefois, que le DNMS en raison de sa plus grande complexité. Habituellement, l'appariement ou le non-appariement des objets se fait sur la base des indices visuels, mais des versions tactiles de la tâche ont aussi été développées (Murray & Mishkin, 1984; Suzuki et al., 1993). Par ailleurs, dans la plupart des protocoles, de nouveaux objets sont présentés à chaque essai (en anglais, *trial-unique stimuli*).

Une expérience typique de DNMS se déroule en deux étapes: l'entraînement et le test. Au cours de l'entraînement, le singe est soumis quotidiennement à une vingtaine d'essais consécutifs, jusqu'à ce qu'il déplace l'objet non apparié 90% du temps. En fait, c'est durant cette phase de l'expérience que l'animal apprend la règle de la tâche. Lors de la phase du test, des délais croissants sont introduits entre l'échantillonnage et le choix. La performance de l'animal est évaluée pour chaque délai, selon un nombre prédéterminé d'essais.

Chez les rongeurs, il existe plusieurs variantes de la tâche de DNMS. Comme chez le singe, la version visuelle de la tâche exige que l'animal déplace des objets pour obtenir un renforcement (Mumby, Pinel & Wood, 1990; Rothblat & Hayes, 1987). Il existe aussi une version olfactive du DNMS, surtout employée avec les rats (Otto & Eichenbaum, 1992a,



1992b). Dans ce cas particulier, les stimuli sont présentés de façon continue (DNMSc): les odeurs sont introduites une à la fois et chaque stimulus constitue à la fois un échantillon pour l'essai suivant et un choix présent basé sur le stimulus présenté à l'essai précédent.

1.2.2 Théorie de la carte cognitive

La théorie de la carte cognitive (O'Keefe & Nadel, 1978, 1979; voir aussi Nadel, 1991) est sans contredit la conception dominante dans les recherches sur la fonction mnémonique de l'hippocampe chez le rat. Dans ce modèle, le rôle de l'hippocampe dans les processus d'apprentissage et de mémoire est spécialisé dans le traitement et la mémorisation de relations spatiales. Selon O'Keefe et Nadel (1978, 1979), l'activité hippocampique contribue à la formation d'une représentation mentale de l'espace analogue à une carte de l'environnement physique. Appelée « carte cognitive », cette représentation mentale aide l'animal à explorer son environnement de façon efficiente. La notion de carte cognitive n'étant pas exclusive aux travaux d'O'Keefe et Nadel, il importe, avant de décrire cette théorie, de présenter brièvement différentes définitions de ce concept.

1.2.2.1 Définitions de la carte cognitive

Selon les théories behavioristes radicales du milieu du siècle dernier, l'apprentissage spatial s'explique par une série d'associations S-R: lorsqu'un rat est placé dans un labyrinthe, il réussit à s'orienter en formant graduellement des associations entre les stimuli de l'appareil et les réponses successives fournies par ses propres mouvements (Hull, 1943). C'est grâce aux travaux de Tolman (1948) et de ses collaborateurs (Tolman, Ritchie, & Kalish, 1946a, 1946b) qu'est apparu le concept de carte cognitive. À l'époque, ces chercheurs ont constaté que les rats peuvent faire usage de raccourcis quand ils apprennent à s'orienter dans un labyrinthe complexe. Tolman (1948) a alors suggéré que les animaux

sont non seulement capables de retenir des ensembles d'indices, ils peuvent aussi acquérir une représentation de l'espace comprenant les relations entre différents lieux de l'environnement. Cette représentation, qu'il a appelé « carte cognitive », facilite l'orientation de l'animal dans son environnement.

Selon Cheng (1986), la représentation de l'espace s'organise sous forme de modules. Cet auteur a proposé, tout comme O'Keefe et Nadel (1978, 1979) et O'Keefe (1991), l'existence d'un module géométrique⁴ qui inclue la forme générale de l'environnement; l'animal utilise les propriétés globales et les relations géométriques de l'espace pour localiser un endroit recherché. Par contre, le module géométrique ne contient pas d'information sur la localisation des objets ou sur d'autres caractéristiques de ce milieu. Les caractéristiques de l'environnement, qui sont plutôt conservées dans des sous-systèmes distincts, peuvent par ailleurs contribuer à localiser un lieu par la coordination de processus d'activation entre les sous-systèmes et le module géométrique.

Gallistel (1990), pour sa part, propose une définition de la carte cognitive qui incorpore les relations géométriques de l'environnement et qui permet de planifier et d'organiser les mouvements en fonction d'un but recherché. Selon lui, l'espace n'est pas représenté sous la forme d'une carte proprement dite mais les distances, les angles et les surfaces constituent des aspects fondamentaux du contenu de la carte cognitive d'un animal. Par contre, les propriétés intrinsèques d'un lieu ne font pas partie de la représentation de l'espace; elles déterminent seulement s'il faut approcher ou éviter ce lieu. Quand une motivation suffisante incite l'animal à rechercher ou à éviter un emplacement de l'environnement, un système de navigation se met en branle et la carte cognitive est utilisée pour orienter l'animal.

⁴ Cheng (1986) emploie l'expression « module géométrique » plutôt que « carte cognitive ». Malgré son appellation différente, le concept décrit par Cheng (1986) est fondamentalement semblable à celui d'O'Keefe et Nadel (1978, 1979).

1.2.2.2 Conception d'O'Keefe et Nadel

À l'époque des travaux de Tolman (1948), aucune discipline des neurosciences ne pouvait expliquer comment le cerveau parvient à construire une carte cognitive de l'environnement. La découverte des cellules de lieu (en anglais, *place cells*), dans les champs pyramidaux de l'hippocampe (O'Keefe & Dostrovsky, 1971), a fourni un substrat neural à la formation des cartes cognitives. L'une des principales propriétés des cellules de lieu hippocampiques est l'augmentation des décharges quand le sujet traverse un emplacement particulier de l'environnement: cet emplacement est appelé champ localisationnel (en anglais, *place field*; pour revues, voir O'Keefe, 1979 et Muller, 1996) et représente en quelque sorte le champ récepteur de la cellule. Le champ localisationnel des cellules de lieu peut être très restreint (O'Keefe, 1976) ou aussi grand qu'un couloir entier du labyrinthe radial (Olton, Branch & Best, 1978). Dans une recension des écrits publiée en 1979, O'Keefe fournit trois définitions des cellules hippocampiques de lieu. La définition qui rend le mieux compte de la fonction de ces cellules s'appuie sur les résultats d'O'Keefe et Conway (1978): « une cellule de lieu est une cellule servant à construire la notion de lieu dans un environnement en reliant ensemble plusieurs perceptions multisensorielles, lesquelles peuvent être perçues lorsque l'animal se trouve dans un endroit particulier de l'environnement » (O'Keefe, 1979, p. 425, traduction de l'anglais). Les premières études sur les cellules de lieu ont décrit des unités neuronales qui sont activées selon la position de l'animal par rapport aux stimuli de son environnement (O'Keefe, 1979; O'Keefe & Conway, 1978; O'Keefe & Dostrovsky, 1971), mais indépendamment de la direction de l'animal ou du comportement en cours (O'Keefe, 1979). Au fil des années, l'accumulation de données a mis en évidence un caractère beaucoup plus dynamique de ce type de cellule (Nadel & Eichenbaum, 1999; O'Keefe, 1999). Par exemple, dans certains appareils tel le labyrinthe radial, les décharges des cellules de lieu dépendent de la direction du mouvement de

l'animal⁵ (Maaswinkel, Jarrard & Whishaw, 1999; McNaughton et al., 1996; McNaughton, Barnes & O'Keefe, 1983; McNaughton, Chen, & Markus, 1991; Muller, Bostock, Taube & Kubie, 1994; Whishaw & Maaswinkel, 1998) ou encore, de la disposition particulière et de la présence d'indices pertinents (Benhamou & Poucet, 1998; Cressant, Muller & Poucet, 1999; Greene & Cook, 1997; O'Keefe & Burgess, 1996; Shapiro, Tanila & Eichenbaum, 1997). De plus, les dimensions de l'environnement déterminent la forme et le lieu des champs localisationnels (Muller & Kubie, 1987; O'Keefe & Burgess, 1996). Le champ localisationnel d'une cellule de lieu peut être préservé même si certains points de repère de l'environnement disparaissent (Muller & Kubie, 1987; Muller, Kubie & Ranck, 1987; O'Keefe & Conway, 1978; O'Keefe & Speakman, 1987).

La démonstration de l'existence et des propriétés des cellules de lieu a donc contribué à l'élaboration de la théorie de la carte cognitive (O'Keefe & Nadel, 1978, 1979), selon laquelle l'hippocampe⁶ joue un rôle central et spécialisé dans les processus de mémoire spatiale. Bien que cette théorie ait été élaborée surtout à partir de données recueillies chez les rongeurs, l'hippocampe est aussi sollicité dans les fonctions spatiales chez le singe (Ono, Nakamura, Nishijo & Eifuku, 1993; Parkinson, Murray & Mishkin, 1988) et l'humain (Maguire, Frackowiak & Frith, 1997; Maguire et al., 2000). Selon le présent modèle, la carte cognitive correspond, sur le plan physiologique, à l'activation répétée et conjointe des cellules hippocampiques de lieu et est acquise par une exposition suffisante à un environnement, chaque secteur de l'espace étant désormais représenté au niveau cellulaire. Grâce aux connexions intrinsèques des neurones de l'hippocampe, la carte cognitive se raffine graduellement et en vient à incorporer les relations géométriques de l'espace, de même que des informations sur la localisation des objets dans cet espace; elle permet donc l'orientation efficiente du sujet. La théorie d'O'Keefe et Nadel (1978, 1979)

⁵ Dans d'autres appareils (*e.g. open field*), toutefois, la direction du mouvement n'influence pas toujours la décharge des cellules de lieu (Muller et al., 1994).

⁶ Et de façon secondaire, des structures comme le cortex entorhinal, le septum et le subiculum (O'Keefe & Nadel, 1979).

propose que dans un environnement comme le labyrinthe radial, la carte cognitive guide l'animal vers les couloirs appâtés de l'appareil. En activant la représentation spatiale construite et entreposée dans l'hippocampe, le rat peut rapidement déterminer les endroits contenant de la nourriture et ce, peu importe où il se trouve dans l'appareil. Il peut donc reconnaître et éviter les couloirs qu'il a déjà visités et choisir de visiter seulement ceux qui contiennent encore de la nourriture.

Le postulat central de la théorie de la carte cognitive stipule que la formation hippocampique est le centre d'un système de mémoire qui traite l'information spatiale allocentrique (*i.e.*, indépendante du point de vue de l'observateur), en opposition à l'information spatiale égocentrique qui elle, mobilise les structures extrahippocampiques comme le lobe pariétal. Les représentations entreposées dans l'hippocampe sont ultérieurement utilisées pour construire des relations spatiales et guider les mouvements du sujet dans son environnement. De plus, le système hippocampique tient compte des relations entre des signaux perceptifs distincts pour former des cartes spatiales, des contextes ou des configurations de stimuli (O'Keefe & Nadel, 1979). Ces mécanismes sont à l'opposé des systèmes non hippocampiques de mémoire qui eux, sont mobilisés lors d'un apprentissage associatif non spatial. En effet, la théorie d'O'Keefe et Nadel présuppose l'existence de sous-systèmes d'apprentissage indépendants qui correspondent aux notions de « savoir que » et « savoir comment » (Nadel, 1991, 1994; voir aussi Restle, 1957⁷). Ces deux notions constituent respectivement le système de localisation (en anglais, *locale system*) et le système taxique (en anglais, *taxon system*).

Le système de localisation, qui met en jeu la formation hippocampique et qui traite l'information spatiale allocentrique, emmagasine des souvenirs renseignant l'animal sur le

⁷ Restle (1957) a démontré que le comportement des rats dans un labyrinthe fermé est déterminé par tous les stimuli uniques disponibles (association S-R). Cependant, dans un appareil ouvert et surélevé, les animaux préfèrent utiliser les relations spatiales entre les stimuli situés à l'extérieur du labyrinthe (association S-S). Ces résultats ont pavé la voie à la conceptualisation des deux principaux systèmes de la théorie de la carte cognitive.

lieu et le moment d'une action (contexte spatio-temporel). Dans ce cas, les propriétés, les relations spatiales et les distances entre différents stimuli environnementaux sont encodées et contribuent à la formation d'une carte cognitive. La théorie d'O'Keefe et Nadel assume que le système de localisation contient une carte de chaque environnement faisant partie de l'expérience antérieure de l'animal. Il est à noter, cependant, que les modifications sporadiques⁸ caractérisant un environnement particulier n'entraînent pas la formation d'une carte cognitive additionnelle; elles provoquent uniquement une modification de la décharge des cellules de lieu (O'Keefe & Conway, 1978) et, par conséquent, une réorganisation des champs localisationnels de la carte existante (Shapiro & Eichenbaum, 1999). Lorsque la carte cognitive du système de localisation est établie, l'animal peut se rendre d'un endroit à l'autre de la carte sans même l'utilisation de points de repères allocentriques : (...) *places can be reached from any other place, by any available behaviours, even when landmarks are unavailable* (...) (O'Keefe & Nadel, 1978, p. 95).

Le système taxique, quant à lui, ne dépend pas de la formation hippocampique, traite l'information spatiale égocentrique et emmagasine les informations sous forme d'unités stimulus-réponse; il dépend des contingences de renforcement, sans égard au contexte. Ce système agit selon des mécanismes de guidage et d'orientation. Les mécanismes de guidage attribuent une valence positive ou négative à un stimulus particulier, ce qui détermine si ce stimulus doit être approché ou évité. Les mécanismes d'orientation impliquent le type spécifique de comportement à adopter en présence du stimulus. Dans le système taxique, les repères de l'environnement et leurs caractéristiques sont utilisés de façon successive afin de renseigner l'animal sur la direction de son axe corporel; la route à suivre repose sur les repères qui jalonnent cette route. Les concepts, les catégories, l'apparence, les sensations, l'appétence, l'aversion, etc. sont tous représentés dans le système taxique.

⁸ Des variations constantes d'un environnement rendent impossible la construction d'une carte cognitive, car ce processus requiert une certaine stabilité des relations spatiales allocentriques.

O'Keefe et Nadel (1978) ont tenté d'appliquer la théorie de la carte cognitive au phénomène de l'amnésie humaine. Pour ce faire, ils ont modifié leur conception en tenant compte des connaissances de l'époque sur la latéralisation des fonctions cognitives dans le cerveau humain (*e.g.* Prohovnik, 1978; voir Hugdahl, 2000 pour une recension des écrits récente). Ainsi, l'hippocampe droit de l'humain fonctionnerait de la même façon que chez le rat. Par contre, l'hippocampe gauche fournirait une structure linguistique servant à construire des cartes sémantiques qui permettent la compréhension du langage. L'activation de telles cartes permettrait d'attribuer un même sens à des phrases construites différemment: « Michel accompagne Josée » et « Josée est accompagnée de Michel ». Les cartes sémantiques permettraient aussi l'attribution d'un sens différent à un même bruit ou un même son et ce, selon le contexte.

En ce qui concerne la recherche animale, des rats avec lésion de l'hippocampe présentent généralement un déficit dans l'acquisition de la tâche spatiale du labyrinthe radial et un apprentissage relativement normal de la tâche indicée non spatiale (Jarrard, 1983, 1993, 1995; Jarrard, Okaichi, Steward Goldschmidt, 1984; Nadel & MacDonald, 1980; Rasmussen, Barnes & McNaughton, 1989). Qui plus est, plusieurs études ont démontré que les lésions de l'hippocampe produisent des déficits d'apprentissage dans d'autres appareils servant à mesurer la mémoire spatiale telles le labyrinthe aquatique de Morris (Duva, Floresco, Wunderlich, Lao, Pinel & Phillips, 1997; Eichenbaum, Stewart & Morris, 1990; Morris, Garrud, Rawlins & O'Keefe, 1982) et le labyrinthe en Y (Aggleton et al., 1986). Par ailleurs, chez des rats normaux ayant déjà appris la tâche spatiale du labyrinthe radial, la performance devient aléatoire quand la position des stimuli distaux subissent une transposition (Suzuki et al., 1980), ce qui suggère l'encodage d'une représentation spatiale de l'environnement. De prime abord, ces résultats, combinés à l'existence des cellules de lieu dans l'hippocampe, appuient fortement la théorie de la carte cognitive. Cependant, de nombreuses données remettent en question des énoncés centraux de cette théorie.

1.2.2.3 Données contradictoires

Premièrement, plusieurs expériences ont montré qu'avec l'emploi de procédures particulières, des rats avec une lésion hippocampique peuvent apprendre une tâche spatiale (Ramos, 2000, 2001; Day, Weisend, Sutherland, & Schallert, 1999; Whishaw, Cassel & Jarrard, 1995; Whishaw & Jarrard, 1996; Whishaw & Tomie, 1997). Par exemple, dans le labyrinthe en croix, les rats lésés peuvent localiser efficacement un couloir contenant de la nourriture si, durant l'entraînement, un stimulus (*e.g.* papier sablé) est apposé sur le couloir-cible (Ramos, 2000, 2001). Les rats sont ainsi entraînés jusqu'à l'atteinte d'un critère, après quoi on leur administre un test de transfert. Dans ce test, le stimulus intrinsèque est absent et le rat doit s'en remettre uniquement à la configuration des stimuli extrinsèques pour localiser le couloir contenant de la nourriture. On constate alors que les rats avec une lésion électrolytique de l'hippocampe réussissent à localiser ce couloir (Ramos, 2000, 2001). Ces résultats suggèrent que des structures extrahippocampiques, et non pas seulement l'hippocampe, permettent l'apprentissage d'une tâche de mémoire spatiale (Ramos, 2000; Whishaw & Jarrard, 1996).

Deuxièmement, Diez-Chamizo, Sterio et Macintosh (1985) ont testé, dans le labyrinthe radial, l'hypothèse de l'indépendance des systèmes de localisation et taxique. Pour ce faire, ils ont assumé, tout comme O'Keefe et Nadel (1978), que le système taxique est requis pour l'apprentissage des indices proximaux uniques apposés sur les couloirs du labyrinthe, alors que le système de localisation est requis pour apprendre à localiser des indices distaux situés à l'extérieur de l'appareil. Dans une expérience, des rats non lésés ont d'abord été entraînés soit avec les indices proximaux, soit avec les indices distaux. Les animaux ont ensuite été soumis à une phase de test dans laquelle les deux types d'indices étaient utilisés simultanément dans la même tâche. Chez les rats d'abord entraînés avec des

stimuli proximaux, un phénomène de blocage⁹ est observé envers les stimuli distaux. Dans une autre expérience, des rats ont d'abord été entraînés avec l'utilisation simultanée des stimuli proximaux et distaux. Par la suite, ils ont été soumis à des tâches qui utilisaient un seul type de stimulus. Si la tâche utilise des stimuli distaux, la performance est normale. Par contre, si des stimuli proximaux sont utilisés, la qualité de la performance diminue significativement. Il est donc évident que les indices proximaux peuvent masquer¹⁰ les indices distaux, mais pas l'inverse (Diez-Chamizo et al., 1985). Plus tard, March, Chamizo et Mackintosh (1992) ont démontré que même avec des expériences de renforcement équivalentes, les indices proximaux masquent les indices distaux. Sans équivoque, ces résultats prouvent l'existence d'une interaction entre les processus du système de localisation et ceux du système taxique. Du coup, ils contredisent le postulat de la théorie de la carte cognitive stipulant que ces deux systèmes sont tout à fait indépendants.

Troisièmement, une expérience effectuée chez des rats normaux dans le labyrinthe radial (Brown, 1992) a aussi remis en question l'existence d'une carte spatiale ou cognitive telle que décrite par O'Keefe et Nadel (1978). Si une carte cognitive guide l'orientation spatiale d'un rat, la simple consultation de cette carte devrait permettre la localisation des couloirs appâtés du labyrinthe radial et ce, sans que l'animal n'ait à examiner les stimuli extrinsèques pour effectuer son choix (Brown, 1992). En effet, en se souvenant des lieux qu'il a déjà visités et en se référant à la carte cognitive qu'il a antérieurement acquise, le rat devrait déterminer rapidement les lieux qu'il lui reste à visiter. Or, l'observation directe du comportement des animaux dans la tâche spatiale du labyrinthe radial a montré que les rats passent beaucoup de temps à s'orienter vers chacun des couloirs, au lieu de passer directement d'un couloir à un autre (Brown & Cook, 1986; Brown, 1992). Ils manifestent

⁹ Le blocage se manifeste quand l'apprentissage initial d'une association entre un indice et un renforcement réduit ou bloque, ultérieurement, l'établissement d'une association entre un nouvel indice et le renforcement (Kamin, 1969; Mackintosh, 1973).

¹⁰ Le masquage survient lorsque plusieurs stimuli sont présents et renforcés simultanément; un seul stimulus acquiert alors une force associative, les autres stimuli étant masqués (Baker, 1968; Mackintosh, 1976).

une tendance à examiner les couloirs à proximité de ceux déjà visités et chaque couloir sondé est accepté ou rejeté sur la base de traitements qui se sont produits antérieurement durant l'exploration du labyrinthe. En bref, Brown (1992) a montré de plusieurs façons que les rats ne semblent pas recourir à une carte cognitive dans la tâche du labyrinthe radial: 1) avant de faire un choix, les rats s'orientent vers des couloirs qu'ils visiteront ou non, suggérant qu'ils ne savent pas à l'avance où se diriger afin d'obtenir de la nourriture; 2) de plus, les rats examinent de plus en plus de couloirs au fur et à mesure qu'augmente le nombre de couloirs déjà visités à l'intérieur d'un essai; 3) finalement, le comportement d'exploration est biaisé vers les couloirs adjacents au dernier couloir examiné. Selon Brown, le labyrinthe radial est une tâche qui entraîne la production d'une séquence de décisions *go-no go* fondées sur l'inspection successive des stimuli caractérisant un couloir. Sur le plan comportemental, ces décisions se traduisent par des microchoix, i.e. une orientation corporelle et/ou une inspection visuelle vers les couloirs du labyrinthe radial, qui conduisent à la visite (*go*) ou au rejet (*no go*) du couloir (Brown, Wheeler & Riley, 1989). Par ailleurs, les microchoix sont indépendants de toute décision *go-no go* prise depuis la dernière visite (macrochoix), car le rat doit sonder chaque couloir du labyrinthe pour déterminer lesquels ont été visités au cours de l'essai et lesquels ne l'ont pas été (Brown, 1992). À mesure que la proportion des couloirs appâtés diminue, de plus en plus de couloirs doivent être sondés afin que l'animal puisse localiser un endroit qui contient de la nourriture. Ceci corrobore en quelque sorte la théorie d'Olton (1978), selon laquelle les informations à retenir sont entreposées dans l'hippocampe sous la forme de listes d'items (cette conception sera abordée dans la section 1.4). En somme, le modèle de choix séquentiel de Brown (1992) propose que les rats ne disposent d'informations à propos de la présence d'un renforcement dans un couloir qu'à partir du moment où ils ont accès aux indices visuels

disponibles dans le labyrinthe (i.e. lors de la production d'un microchoix)¹¹.

Quatrièmement, des données contradictoires de la théorie de la carte cognitive ont été obtenues grâce à l'emploi d'une approche lésionnelle. Des études ont montré qu'une lésion hippocampique n'affecte pas seulement les tâches de mémoire spatiale et plusieurs paradigmes non spatiaux ont donné lieu à des déficits chez des rats lésés (e.g. Alvarado & Rudy, 1995a, 1995b, 1995c; Alvarez, Lipton, Melrose & Eichenbaum, 2001; Bunsey & Eichenbaum, 1995, 1996; Dusek & Eichenbaum, 1997, 1998; Eichenbaum, 1996; Rudy & Sutherland, 1989, 1995; Sutherland & Rudy, 1989; Wood, Mumby, Pinel & Phillips, 1993). Par exemple, l'hippocampe est nécessaire pour l'acquisition de tâches d'inférence transitive (Dusek & Eichenbaum, 1997) dans lesquelles des rats sont entraînés à discriminer des stimuli présentant des chevauchements entre eux (e.g. AB, BC, CD, etc.). Dans cette tâche, il existe une certaine hiérarchie entre les stimuli: présenté conjointement avec un autre élément, un stimulus particulier (e.g. « B ») est soit renforcé (en présence de « C »), soit non renforcé (en présence de « A »). Ces stimuli peuvent être encodés séparément ou, de façon alternative, en tant que représentation unique de relations hiérarchiques entre les indices. Pour bien réussir la tâche, les rats doivent apprendre le principe général suivant: si $A > B$, $B > C$ et $C > D$, alors $A > C > D$ et $B > D$. De même, une lésion iboténique combinée de l'hippocampe et du subiculum perturbe la transmission sociale de préférences alimentaires (Alvarez et al., 2001; Bunsey & Eichenbaum, 1995). Dans cette tâche, qui a été originellement élaborée par Galef et Wigmore (1983), un rat « observateur » est mis en présence d'un rat « démonstrateur » qui a préalablement consommé un aliment dégageant une odeur caractéristique. Après avoir senti l'odeur de cet aliment sur l'haleine du rat démonstrateur, le rat observateur a le choix entre l'aliment qu'il a déjà senti et un autre

¹¹ Cette idée a été remise en question par une étude utilisant une tâche spatiale du labyrinthe radial dans laquelle l'accès aux stimuli extrinsèques de l'appareil était limité par l'ajout d'écrans opaques à l'entrée des couloirs. Afin de prendre connaissance de l'identité des indices associés à chaque couloir, les rats devaient déplacer ces écrans. Dans une telle condition, le nombre de microchoix a diminué et ont été produits principalement envers les endroits contenant de la nourriture (Brown, Rish, VonCulin & Edberg, 1993).

aliment dégageant aussi une odeur caractéristique. Un rat normal préfère généralement l'aliment qu'il a senti chez le rat démonstrateur, tandis que cette préférence n'apparaît pas chez un rat ayant subi une lésion iboténique de l'hippocampe et du subiculum (Alvarez et al., 2001; Bunsey & Eichenbaum, 1995).¹²

Cinquièmement, certaines situations de conditionnement classique qui ne présentent aucune composante spatiale sont aussi affectées par les lésions hippocampiques. Bien qu'une lésion de l'hippocampe ne produise aucun effet sur le conditionnement classique différé, où la fin du stimulus conditionnel (SC) recoupe le début du stimulus inconditionnel (SI), elle affecte le conditionnement classique de trace, où un bref intervalle temporel sépare la fin du SC et le début du SI (James, Hardiman & Yeo, 1987; Moyer, Deyo & Disterhoft, 1990; Port, Romano, Steinmetz, Mikhail & Patterson, 1986; Solomon, Vander Schaaf, Thompson & Weisz, 1986).

Finalement, selon Eichenbaum (2000), la théorie de la carte cognitive explique difficilement l'amnésie humaine consécutive à un dommage hippocampique qui se caractérise par des déficits de la mémoire des faits et des expériences personnelles tant sur le plan spatial que sur le plan non spatial (Squire, 1992; Vargha-Kadem et al., 1997; Zola-Morgan, Squire & Amaral, 1986). Aussi, alors que l'existence des cellules de lieu est reconnue par tous, l'idée selon laquelle l'hippocampe génère des cartes spatiales de l'environnement est plutôt contestée. Plusieurs résultats relativement récents indiquent que l'activité des cellules de lieu n'est pas déterminée uniquement par l'emplacement de l'animal dans son environnement; elle peut aussi dépendre des expériences récentes et des comportements en cours (*e.g.* Franck, Brown & Wilson, 2000; Wood, Dudchenko & Eichenbaum, 1999) ou encore, de la direction du mouvement de l'animal (Maaswinkel et al., 1999; McNaughton et al., 1983, 1991, 1996; Muller et al., 1994; Whishaw & Maaswinkel,

¹² Il faut cependant préciser qu'une étude récente n'a pas réussi à reproduire ces résultats (Burton, Murphy, Qureshi, Sutton & O'Keefe, 2000).

1998), En somme, selon Eichenbaum (1996, 2000), l'ensemble de ces résultats contradictoires suggère que la nature des représentations, et non pas la qualité spatiale ou non spatiale des informations dans une tâche de mémoire, détermine le rôle particulier de la formation hippocampique dans les activités d'apprentissage et de mémoire.

1.2.3 Théorie de l'intégration du parcours

La théorie de la carte cognitive (O'Keefe & Nadel, 1978, 1979), nous l'avons vu, stipule que l'hippocampe permet le développement d'une représentation spatiale de l'environnement qui intègre les relations entre des stimuli extrinsèques et l'information spatiale allocentrique pour permettre à un animal de s'orienter efficacement dans son milieu. Depuis quelques années, de nouvelles conceptions ont élargi et redéfini le rôle de l'hippocampe dans le traitement des informations spatiales. Ainsi, l'activité conjointe de l'hippocampe et des autres structures de la formation hippocampique contribuerait à un processus d'orientation spatiale nommé « intégration du parcours » (en anglais, *path integration*; McNaughton et al., 1991, 1996; Samsonovitch & McNaughton, 1997; Whishaw, McKenna & Maaswinkel, 1997). Dans l'intégration du parcours, les animaux utilisent les stimuli idéothétiques, c'est-à-dire générés par leurs propres mouvements¹³.

Darwin (1873) avait déjà suggéré que les animaux peuvent employer un mécanisme de navigation à l'estime (en anglais, *dead-reckoning*) qui calcule approximativement leur position par rapport à un point de départ en intégrant les multiples indices générés par leurs propres mouvements entre le point de départ et la position actuelle. Ce processus hypothétique a permis, entre autres, d'expliquer des comportements de navigation tels les mouvements migratoires de certaines espèces (voir Gallistel, 1990). De plus en plus de

¹³ Dans les rapports de recherche traitant de l'intégration du parcours, plutôt que d'employer les termes « allocentriques » et « égocentriques » pour définir les types de stimuli utilisés par les animaux lorsqu'ils s'orientent dans l'espace, on adopte respectivement les expressions « allothétiques » et « idéothétiques ».

données tendent à démontrer que l'hippocampe joue un rôle crucial dans les mécanismes d'intégration du parcours (Golob & Taube, 1997; Maaswinkel et al., 1999; McNaughton et al., 1996; O'Mara, Rolls, Berthoz & Kesner, 1994; Whishaw, 1998; Whishaw & Maaswinkel, 1998; Whishaw et al., 1997). L'une des démonstrations les plus convaincantes provient d'expériences réalisées par Whishaw et Maaswinkel (1998). Ces chercheurs ont comparé des rats avec une lésion du fornix et des rats contrôles dans une tâche de recherche de nourriture. Dans un appareil circulaire à aire ouverte similaire au labyrinthe de Barnes (1979), les rats quittent un refuge, recherchent de la nourriture et reviennent au point de départ pour consommer la nourriture qu'ils ont ramassée au cours du trajet. La longueur totale du parcours et le temps requis pour produire la séquence comportementale constituent des mesures de l'efficacité du retour au refuge. Dans le test le plus concluant, les rats portent un masque empêchant l'utilisation de points de repère visuels lors des déplacements et l'influence des indices olfactifs est aussi contrôlée. Les rats sans lésion reviennent rapidement et facilement au point de départ de l'essai, mais pas les rats avec la lésion du fornix qui, eux, sont désorientés.

Selon la théorie de l'intégration du parcours, l'hippocampe contient une structure de référence spatiale innée qui génère des vecteurs entre différents points de l'espace (McNaughton et al., 1996; Samsonovich & McNaughton, 1997; Whishaw, Coles & Bellerive, 1995; Whishaw et al., 1997). Cette représentation de l'espace repose sur les mouvements de l'organisme et est indépendante des informations fournies par les points de repère de l'environnement. Les cellules de lieu et celles de direction de la tête (en anglais, *head-direction cells*) seraient les substrats neuraux de ce type de représentation. Les cellules de direction de la tête sont situées dans le postsubiculum (Taube, Muller & Ranck, 1990), le noyau thalamique antérieur (Taube, 1995), dans le thalamus dorsal latéral (Mizumori & Williams, 1993) et, en moins grande quantité, dans le cortex rétrosplénial (Chen, Lin, Green, Barnes & McNaughton, 1994). Leur activité ne dépend pas de la localisation de l'animal dans l'environnement; ces cellules déchargent quand la tête de l'animal pointe dans une

direction spécifique et elles informent le sujet sur la position de sa tête grâce aux signaux de déplacement angulaire (Dudchenko & Taube, 1997; McNaughton et al., 1996).

1.2.3.1 Données contradictoires

La théorie de l'intégration du parcours décrit une fonction particulière de l'activité hippocampique mais ne nie pas que la formation hippocampique joue un rôle dans la mémoire non spatiale (Whishaw et al., 1997). En bonne partie pour cette raison, la théorie de l'intégration du parcours est moins facilement falsifiable que le modèle d'O'Keefe et Nadel (1978, 1979). Seuls Alyan et McNaughton (1999) ont réussi à démontrer, chez le rat, que l'hippocampe n'est pas absolument nécessaire pour intégrer un parcours. Dans leur étude, des rats avec une lésion excitotoxique de l'hippocampe et des rats contrôles sont entraînés à se déplacer, dans le noir, entre différents lieux et à retourner ensuite au point de départ. Les résultats indiquent que les deux groupes d'animaux utilisent l'intégration du parcours pour s'orienter dans le noir, ce qui amène les auteurs à conclure que les circuits permettant le calcul des vecteurs entre différents points de l'espace sont nécessairement localisés dans des régions extrahippocampiques (Alyan & McNaughton, 1999).

1.2.4 Théorie de la mémoire de travail

Tandis que la théorie de la carte cognitive définit la formation hippocampique comme le substrat d'une mémoire à contenu spécifique, en l'occurrence, la mémoire spatiale, la théorie d'Olton (1978; Olton et al., 1979) s'appuie sur la distinction établie par Honig (1978) entre mémoire de travail et mémoire de référence. Les informations encodées en mémoire de travail ne sont conservées que pour la durée d'un seul essai lors d'un test de mémoire. À l'opposé, celles entreposées en mémoire de référence sont conservées et utilisées dans tous les essais d'une expérimentation (Honig, 1978). La mémoire de travail

tient compte des actions posées récemment et du contexte dans lequel le comportement en cours est effectué. Afin de produire une réponse adéquate en temps opportun, l'animal doit retenir, lors d'un essai en cours, un ou des stimuli pendant une certaine période de temps. Ensuite, lorsque l'essai est terminé, le contenu de la mémoire de travail doit être effacé pour éviter que le souvenir d'un stimulus présenté récemment n'interfère de façon proactive avec la présentation d'un nouveau stimulus lors d'un essai subséquent. La capacité de la mémoire de travail est limitée et le temps est l'un des facteurs les plus déterminants de son fonctionnement: non seulement l'animal doit-il se souvenir des stimuli présentés récemment, il doit aussi retenir le moment où ils ont été présentés (Olton et al., 1979). Les informations demeurent actives et accessibles durant les quelques minutes que requière un test de mémoire. À la fin du test, un mécanisme de ré-initialisation permet à l'animal de vider le contenu de sa mémoire de travail et d'encoder de nouvelles informations lors d'un test ultérieur. Quant à la mémoire de référence, elle fait appel à la capacité de se remémorer les connaissances accumulées avec l'expérience sur les principes généraux d'exécution de la tâche. Dans ce type de mémoire, le temps joue un rôle beaucoup moins crucial. Peu importe le moment, la réponse correcte envers un stimulus demeure toujours la même. Par exemple, la nourriture dans le labyrinthe devient accessible en franchissant la distance entre la plate-forme centrale de l'appareil et l'extrémité des couloirs.

La théorie de la mémoire de travail prédit qu'à la suite d'un dommage au système hippocampique, la performance sera déficitaire dans les composantes de la tâche sollicitant la mémoire de travail et sera intacte dans celles mettant à profit la mémoire de référence. Dans le labyrinthe radial, la mémoire de référence entrepose la disposition spatiale des couloirs de l'appareil. Elle gère aussi l'information sur les caractéristiques répétitives de la tâche comme, par exemple, le fait que de la nourriture soit toujours dissimulée au bout de certains couloirs et jamais dans d'autres, comme c'est le cas dans ce qu'on appelle communément la version « mémoire de travail/mémoire de référence » de la tâche du labyrinthe radial et qui sera décrite plus en détails un peu plus loin. La mémoire de travail,

quant à elle, traite l'information sur les couloirs visités et non visités au cours d'un essai. Pour éviter de retourner dans un couloir déjà visité, un rat coordonne l'information contenue en mémoire de travail avec celle contenue en mémoire de référence. Les listes d'items entreposées en mémoire de travail via l'activation de l'hippocampe sont traitées indépendamment de leur connotation spatiale.

Pour vérifier les postulats de cette théorie, Olton et Papas (1979) comparent, dans le labyrinthe radial, la performance de rats contrôles à celle de rats ayant une lésion du fornix. Dans cette tâche, 17 couloirs sont divisés en deux catégories. Dans l'une de ces catégories, neuf couloirs ne sont jamais appâtés et servent à mesurer la mémoire de référence. Dans l'autre catégorie, huit couloirs sont appâtés et servent à mesurer la mémoire de travail. Les rats doivent apprendre à ne jamais visiter les couloirs non appâtés et à visiter les couloirs appâtés, mais en évitant de retourner dans un couloir déjà visité au cours d'une session. Selon Olton et Papas (1979), afin de réussir la composante « mémoire de référence », les rats doivent se rappeler leur expérience lors des sessions d'entraînement antérieures. Par exemple, ils doivent se souvenir que le couloir « x » ne contient pas de renforcement, même quand il s'agit de la première visite dans ce couloir au cours d'un essai donné. Quant à la composante « mémoire de travail », les rats doivent se remémorer les couloirs appâtés qu'ils ont déjà visités durant l'essai en cours et, pour ce faire, ils doivent se référer à leur comportement et à leur expérience récente. Dans cette tâche, les rats avec la lésion du fornix commettent davantage d'erreurs que les sujets contrôles dans les couloirs sollicitant la mémoire de travail, mais pas dans ceux faisant appel à la mémoire de référence (Olton & Papas, 1979), confirmant que l'activité de l'hippocampe participe aux processus de mémoire de travail (Olton, 1978; Olton et al., 1979).

Selon Olton et al. (1979), le substrat neural de la mémoire de travail serait les cellules d'approche-consommation-discordance (en anglais, *approach-consummate-mismatch units*) ou de déplacement (en anglais, *displace units*) dans l'hippocampe dont

l'activité électrophysiologique a été observée respectivement par Ranck (1973) et O'Keefe (1976). De façon caractéristique, la décharge de ces cellules augmente lorsque l'animal perçoit, depuis sa dernière visite, un changement dans un environnement familier. Dans la théorie de la mémoire de travail, ces cellules encoderaient la disposition antérieure d'un emplacement pour la comparer à la disposition actuelle.

La théorie de la mémoire de travail était particulièrement propice au développement d'un modèle animal de l'amnésie humaine. En effet, la distinction entre mémoire de travail et mémoire de référence est équivalente à celle établie chez les humains entre mémoire épisodique et mémoire sémantique (Tulving, 1972). L'effet différentiel d'une lésion hippocampique sur les mémoires de travail et de référence a été mis en parallèle avec la dissociation des effets d'un traumatisme cranio-encéphalique sur les mémoires épisodique et sémantique chez l'humain: chez plusieurs patients amnésiques, on observe en effet un déficit de mémoire épisodique et une mémoire sémantique relativement intacte (Kinsbourne & Wood, 1975). Les déficits des rats et des humains respectivement soumis aux tâches de mémoire de travail et de mémoire épisodique pourraient ainsi sous-tendre des mécanismes similaires (Gaffan, 1974; Kesner, Dixon, Picket & Berman, 1975).

1.2.4.1 Données contradictoires et critique

La théorie de la mémoire de travail prédit qu'un dommage au système hippocampique entraîne un déficit de la performance dans toute tâche possédant une composante de mémoire de travail et ce, sans égard au type d'information à mémoriser. Dans le cas particulier du labyrinthe radial, autant dans la tâche indicée que dans la tâche spatiale, les rats doivent utiliser la mémoire de travail afin de se souvenir de l'emplacement des couloirs déjà visités au cours d'un essai et ainsi éviter d'y retourner (Olton, 1978). Par conséquent, la théorie de la mémoire de travail suppose que la performance de rats avec lésion hippocampique devrait être perturbée de façon équivalente dans les deux tâches.

Quelques expériences ont réussi à démontrer qu'une lésion de l'hippocampe perturbe le fonctionnement de la mémoire de travail dans les tâches de labyrinthe radial (Olton & Feustle, 1981; Olton & Papas, 1979) et dans les tâches de DNMS ou de DMS (Aggleton, Hunt & Rawlins, 1986; Jagielo, Nonneman, Isaac & Jackson-Smith, 1990; Raffaele & Olton, 1988; Stäubli, Le & Lynch, 1995). Cependant, la plupart des travaux appuient plutôt les prédictions de la théorie de la carte cognitive (O'Keefe & Nadel, 1978, 1979) et contredisent la théorie de la mémoire de travail (Olton, 1978; Olton et al., 1979) en démontrant, par exemple, que l'apprentissage et la rétention postopératoires de la tâche du labyrinthe radial diffèrent selon la tâche. Tel que mentionné auparavant, les rats ayant subi une lésion de l'hippocampe montrent généralement un retard dans l'acquisition de la tâche spatiale et un apprentissage relativement normal de la tâche indicée (Jarrard, 1983, 1993; Jarrard et al., 1984; Nadel & MacDonald, 1980; Rasmussen et al., 1989). De plus, des expériences ont remis en question le postulat de la capacité limitée de la mémoire travail en ce qui a trait aux informations de nature spatiale. En effet, les animaux peuvent mémoriser un très grand nombre de lieux dans leur environnement (Menzel, 1978; Roberts, 1979) et ce, pour une durée qui excède les limites temporelles de la mémoire de travail (Knowlton, McGowan, Olton & Gamzu, 1985). Finalement, des processus d'interférence proactive (Roberts & Dale, 1981) ou rétroactive (Maki, Brokofsky & Berg, 1979; Roberts, 1981) peuvent influencer la performance des animaux dans le labyrinthe radial, ce qui remet en question le postulat d'Olton sur le mécanisme de ré-initialisation de la mémoire de travail.

Eichenbaum (1994; voir aussi Shapiro & Eichenbaum, 1999) a formulé une critique importante à l'égard de la théorie d'Olton et al. (1979). Selon lui, la notion de mémoire de travail employée par Olton (1978; Olton et al., 1979) ne convient pas à la description de l'étendue des troubles de la mémoire après une atteinte des structures de la région hippocampique. La notion de mémoire épisodique (Tulving, 1972) serait plus appropriée et permettrait de mieux faire le parallèle entre les résultats chez les animaux et l'observation de troubles sévères de la mémoire épisodique dans l'amnésie humaine (Schacter & Tulving,

1982; Squire, 1992). Du point de vue de Eichenbaum (1994), dans une tâche du labyrinthe radial, l'animal doit se souvenir de son interaction récente avec les stimuli de l'appareil (*i.e.* se rappeler les épisodes comportementaux récents) et non pas seulement retenir une liste de stimuli qui correspondent aux couloirs visités et non visités durant une session d'entraînement.

1.2.5 Théorie de la non-contiguïté temporelle

Selon Rawlins (1985), le rôle de l'hippocampe n'est pas défini par le type de stimuli utilisés dans une tâche; il est plutôt déterminé par la façon d'utiliser les informations pour résoudre un problème. À l'instar du modèle de la mémoire de travail (Olton et al., 1979), la théorie de la non-contiguïté temporelle (Rawlins, 1985) propose une conception à processus spécifique dans lequel le temps joue aussi, mais différemment, un rôle crucial. De ce fait, l'hippocampe constitue un entrepôt mnésique à moyen terme de grande capacité d'emmagasinage dans lequel les stimuli de toutes les modalités peuvent être représentés. La fonction principale de l'hippocampe consiste à former une association entre les représentations de deux événements sans contiguïté temporelle. Pour ce faire, l'hippocampe garde active, pendant un certain temps, la représentation d'un stimulus qu'il associe ultérieurement avec d'autres événements qui surviennent à des moments différents. Lorsque l'intervalle temporel entre deux événements est court, un entrepôt mnésique à court terme, extrahippocampique et de faible capacité d'emmagasinage, gère le processus associatif. Selon Rawlins (1985), les systèmes hippocampique et extrahippocampique se coordonnent et opèrent de façon parallèle. La théorie de la non-contiguïté temporelle est semblable à la théorie de la mémoire de travail en ce sens que dans les deux modèles, l'hippocampe doit conserver une représentation d'un stimulus pendant une certaine période, jusqu'à ce que cette représentation soit comparée à un événement subséquent. Par contre, les deux théories se distinguent quant aux associations entre des événements séparés par de courts intervalles.

La théorie de la mémoire de travail prédit un effet perturbateur d'une lésion hippocampique, mais pas celle de la non-contiguïté temporelle car ce type de situation implique des régions extrahippocampiques. Donc, dans la conception de Rawlins (1985), un hippocampe sain est nécessaire pour résoudre certaines tâches de mémoire de travail seulement.

La théorie de la non-contiguïté temporelle postule que les paramètres d'un protocole expérimental est le principal facteur déterminant l'activation de l'hippocampe dans une tâche de mémoire. Ainsi, le simple fait d'altérer le degré de contiguïté temporelle modifie la sensibilité de la tâche aux lésions hippocampiques. Par exemple, dans une tâche de reconnaissance comme le DNMS, alors que les lésions du système hippocampique ne produisent pas d'effet avec de très courts délais entre les phases d'échantillonnage et de choix, des déficits apparaissent avec l'allongement des délais (Alvarez, Zola-Morgan & Squire, 1995; Beason-Held, Rosene, Killiany & Moss, 1999; Clark, West, Zola & Squire, 2001; Clark, Zola & Squire, 2000; Hudon, Doré & Goulet, 2000; Hudon, Allen, Potvin, Doré et Goulet, 2002; Zola et al., 2000; Zola-Morgan, Squire & Ramus, 1994; Zola-Morgan, Squire, Rempel, Clower & Amaral, 1992). Cette situation démontre donc que ce n'est pas la tâche de DNMS comme telle qui détermine le rôle de l'hippocampe, mais plutôt la non-contiguïté temporelle des deux événements que sont les phases d'échantillonnage et de choix. Cette théorie explique les problèmes d'apprentissage observés dans les tâches de mémoire spatiale chez les animaux avec lésion hippocampique par le processus suivant. L'exploration spatiale exige de l'animal qu'il déambule et s'arrête en différents endroits de l'environnement, qu'il regarde, sente, etc. les différents stimuli, ce qui exige du temps. Or, comme une lésion hippocampique diminue la capacité de maintenir actives des informations récentes, les sujets peuvent difficilement associer des stimuli localisés en des endroits différents de l'environnement. Par conséquent, ils ne peuvent se représenter adéquatement l'environnement.

1.2.5.1 Données contradictoires

Très peu de recherches se sont consacrées à tester *a priori* les prédictions de la théorie de la non-contiguïté temporelle. En fait, seules trois études ont été recensées. Deux de celles-ci ont corroboré la théorie de la non-contiguïté temporelle (Rawlins, 1985) en utilisant une procédure d'alternance de pression de levier (Rawlins & Tsaltas, 1983) ou le labyrinthe en Y (Rawlins, Feldon & Butt, 1985). La troisième a infirmé la théorie (Rasmussen et al., 1989). Dans cette recherche, différents groupes de rats contrôles et avec lésion électrolytique du cortex entorhinal¹⁴ sont entraînés dans des tâches spatiale et non spatiale du labyrinthe radial dans lesquelles sont incluses des composantes de mémoire de travail et de mémoire de référence. Par ailleurs, les essais sont soit distribués (*e.g.* 1 essai par jour), soit concentrés (*e.g.* 4 essais par jour avec un intervalle de 15 min entre chaque essai). Deux résultats contredisent particulièrement la théorie de Rawlins (1985). En effet, cette théorie prédit, chez les rats lésés, une performance normale dans la composante de mémoire de référence de la tâche spatiale et un trouble d'apprentissage dans la composante de mémoire de travail de la tâche non spatiale. Or, des résultats opposés ont été obtenus.

Par ailleurs, un certain nombre d'études électrophysiologiques montrent que, indépendamment du délai entre des événements importants, certains comportements ou événements peuvent, en soi, entraîner l'activation des cellules de l'hippocampe dans les tâches spatiales (*e.g.* O'Keefe, 1979; Wiener, Paul & Eichenbaum, 1989) ou non spatiales (*e.g.* Otto & Eichenbaum, 1992b; Young, Fox & Eichenbaum, 1994; Wood et al., 1999)¹⁵. Par exemple, l'hippocampe est actif dans la tâche du DNMS, peu importe le délai entre l'échantillonnage et le choix (Otto & Eichenbaum, 1992b) et cette activité est déterminée par des comportements comme l'approche du stimulus (Wood et al., 1999).

¹⁴ Le cortex entorhinal envoie des projections massives vers l'hippocampe proprement dit en passant par le gyrus dentelé (voir Chapitre 1). Ainsi, indirectement, la lésion du cortex entorhinal reproduit en partie les effets d'une lésion de l'hippocampe.

¹⁵ Pour une revue des différentes situations ou comportements entraînant l'activation de l'hippocampe, voir Eichenbaum et al. (1999).

Finale­ment, la comparaison *a posteriori* de plusieurs expériences remet en question les postulats centraux de la théorie de la non-contiguïté temporelle. Mahut (1971) a démontré qu'avec des délais identiques, des singes avec une lésion hippocampique ont un déficit dans plusieurs tâches d'alternance différée (en anglais, *delayed alternation*), mais pas dans certaines tâches *go-no go*¹⁶. De plus, toujours avec des délais identiques, des singes avec une lésion du fornix présentent un déficit dans des tâches de mémoire de reconnaissance, mais pas dans des tâches de mémoire associative (Gaffan, 1974).

1.2.6 Théorie de la mémoire déclarative

Une autre hypothèse influente propose une distinction entre mémoire déclarative et mémoire non déclarative (Squire, 1992, 1994). Fondamentalement, la mémoire déclarative évoque la notion de reconnaissance ou de rappel explicite d'informations apprises, alors que la mémoire non déclarative intervient plutôt dans l'utilisation non consciente d'apprentissages réalisés de façon implicite. Plus précisément, la mémoire non déclarative, aussi appelée « mémoire procédurale » (Winograd, 1975; Cohen & Squire, 1980) ou « mémoire implicite » (Schacter, 1987), regroupe un ensemble de processus mnésiques inconscients dont l'apprentissage d'habiletés diverses, la formation d'habitudes, le conditionnement classique et l'amorçage¹⁷ (en anglais, *priming*). À l'opposé, la mémoire déclarative, aussi appelée « mémoire explicite » (Schacter, 1987, 1992) fait référence aux connaissances dont l'individu a conscience et qu'il peut rapporter ou décrire verbalement (Squire, 1992). La mémoire déclarative est responsable de la formation rapide et flexible de nouvelles associations entre des stimuli différents. Cette habileté est généralement mesurée

¹⁶ Les tâches *go-no go* exigent que l'animal produise (*go*) ou inhibe (*no go*) une certaine réponse selon le contexte.

¹⁷ L'amorçage se définit par la capacité accrue à détecter ou à traiter un stimulus quand celui-ci a été présenté récemment.

dans les tâches de rappel libre ou indicé, de même que dans les tâches de reconnaissance. De façon évidente, il est plus difficile chez les animaux d'évoquer la notion de conscience qui caractérise la mémoire déclarative. Pour résoudre le problème, Eichenbaum et ses collaborateurs (Eichenbaum, 1992, 1994; Eichenbaum et al., 1994) proposent que la mémoire déclarative animale soit définie comme la capacité à former des relations entre des éléments, tandis que Rudy et Sutherland (Rudy & Sutherland, 1995; Sutherland & Rudy, 1989) la définissent comme l'habileté à créer des associations par configuration où une combinaison de stimuli doit être encodée pour résoudre un problème donné. Les termes « mémoire relationnelle » et « mémoire configurale » décrivent aussi ce type de fonction cognitive. Ces concepts seront abordés plus en détails dans les sections 1.7 et 1.8 de ce chapitre.

Selon la théorie de la mémoire déclarative, le fonctionnement normal de la mémoire non déclarative repose sur des structures comme le néostriatum (Saint-Cyr, Taylor & Lang, 1988), le cervelet (Thompson, 1986), l'amygdale (Davis, 1986) ou encore, la région du néocortex postérieur (Squire et al., 1992). En revanche, le fonctionnement de la mémoire déclarative dépend surtout de l'intégrité des composantes de la formation hippocampique (et de leurs connexions), mais aussi d'un ensemble de structures situées dans le diencephale: les noyaux médiodorsal et antérieur du thalamus, la voie mammillothalamique et la strie médullaire interne (Zola-Morgan & Squire, 1993). Le rôle particulier des structures de la formation hippocampique est de former, grâce à des mécanismes de potentialisation à long terme (PLT; Bliss & Lomo, 1973) de nouvelles associations ou conjonctions entre des stimuli différents (*e.g.* Shimamura & Squire, 1989). Ce rôle est temporaire (Zola-Morgan & Squire, 1990): les nouvelles associations sont d'abord encodées dans le système hippocampique, après quoi leurs représentations sont transférées en différents endroits du néocortex pour un entreposage à long terme (Alvarez & Squire, 1994).

Les patients amnésiques éprouvent généralement des difficultés à reconnaître ou à se rappeler consciemment de nouvelles informations (pour une recension des écrits à ce sujet, voir Squire, 1992). L'amnésie est généralement antérograde, mais peut aussi présenter, jusqu'à un certain degré, une composante rétrograde. La sévérité de l'amnésie antérograde et le gradient temporel de l'amnésie rétrograde sont déterminés, à tout le moins chez le singe, par la nature et l'ampleur des dommages subis dans le lobe temporal médian (Zola-Morgan et al., 1994). En contrepartie, les patients amnésiques peuvent normalement acquérir une multitude d'habiletés nécessitant la contribution de processus mnésiques non conscients. Ainsi, l'amnésie humaine ne perturbe généralement pas l'apprentissage d'habiletés motrices (Brooks & Baddeley, 1976), perceptives (Cohen & Squire, 1980) et cognitives (Squire & Frambach, 1990) et les patients continuent de bénéficier de l'effet d'amorçage (Shimamura, 1986).

Les données chez les humains ont permis de démontrer que le lobe temporal médian joue un rôle crucial dans le fonctionnement de la mémoire déclarative. Cependant, pour connaître la contribution précise de chacune des structures de cette région du cerveau, il est nécessaire de léser sélectivement ces structures ou encore, d'enregistrer leur activité. Même si les nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle, comme l'imagerie par résonance magnétique, ouvrent de nouvelles possibilités pour l'étude des fonctions et des pathologies de la mémoire, les études lésionnelles ne sont possibles qu'avec les animaux. Depuis quelques décennies, la recherche animale a contribué significativement à la compréhension du rôle des structures de la région hippocampique dans la mémoire déclarative.

Plusieurs chercheurs ont tenté de concevoir un modèle animal de l'amnésie humaine et la tâche de DNMS chez les singes a joué un rôle particulièrement important dans la mise au point d'un tel modèle (Doré & Goulet, 2002). De l'avis de plusieurs, cette tâche met en jeu des processus associés à la mémoire déclarative (Squire, 1992; mais voir O'Keefe, 1999 pour un avis contraire). Les premières expériences de DNMS ont montré l'existence d'un

déficit sévère lorsque les singes présentaient une lésion combinée de l'hippocampe et de l'amygdale (Bachevalier, Parkinson & Mishkin, 1985; Mishkin, 1978; Murray & Mishkin, 1984; Murray & Mishkin, 1986; Zola-Morgan et al., 1989a, 1989b). Par contre, ce déficit n'apparaissait pas après la lésion de l'une ou l'autre de ces deux structures (Bachevalier, Saunders & Mishkin, 1985; Zola-Morgan & Squire, 1986). Quelques années plus tard, des recherches ont démontré que les déficits dans la tâche de DNMS sont plutôt causés par la destruction du cortex rhinal¹⁸, autant chez les primates (Gaffan & Murray, 1992; Meunier, Bachevalier, Mishkin & Murray, 1993; Suzuki et al., 1993; Zola-Morgan et al., 1989c, 1993) que chez les rongeurs (Mumby & Pinel, 1994; Otto & Eichenbaum, 1992a). Les recherches récentes ne nient pas le rôle de l'hippocampe dans la tâche de DNMS (Alvarez et al., 1995; Beason-Held et al., 1999; Clark et al., 2000, 2001; Zola-Morgan et al., 1992, 1994; Zola et al., 2000), mais ont tendance à lui attribuer un rôle moindre que dans le passé (Duva et al., 1997; Mumby, Pinel, Kornecook, Shen & Redial, 1995; Mumby, Wood & Pinel, 1992; Murray & Mishkin, 1998; Wiig & Bilkey, 1995) ou encore, à critiquer vivement cette hypothèse (Nadel, 1994; 1995). En somme, les recherches animales corroborent l'observation que, chez l'humain, une lésion du lobe temporal médian perturbe la mémoire déclarative. Par contre, il existe encore une vive controverse quant au rôle exact de chaque structure du système hippocampique.

1.2.6.1 Critiques

Chez l'humain, la probabilité d'observer un déficit de rappel ou de reconnaissance est très élevée après un dommage à l'une ou l'autre des parties du lobe temporal médian (Squire, 1992). En partie pour cette raison, il existe peu de données remettant en question les fondements de la théorie de la mémoire déclarative. Cependant, tel que mentionné, il y a un débat sur le rôle distinct de chaque structure du système hippocampique dans les

¹⁸ Une telle destruction est inévitable lors d'une lésion par aspiration combinée de l'hippocampe et de l'amygdale.

processus de rappel et de reconnaissance. Chez les primates et les rongeurs, les déficits dans la tâche de DNMS sont les plus sévères après une lésion du cortex rhinal. Mais, sous certaines conditions, l'hippocampe proprement dit jouerait aussi un rôle. Une expérience récente avec des tâches de reconnaissance a démontré que l'hippocampe contribue aux jugements de familiarité sur un arrangement d'objets; le cortex périrhinal, quant à lui, traite le degré de familiarité d'éléments séparés (Wan, Aggleton & Brown, 1999). D'un autre côté, peu importe le type de stimulus utilisé, au moins trois facteurs pourraient influencer la présence d'un déficit après une lésion de l'hippocampe dans les tâches usuelles de DNMS (Clark et al., 2001). Premièrement, la probabilité d'observer un déficit semble accrue quand les sujets ne sont soumis à aucun entraînement pré-opératoire (Mumby et al., 1992). Deuxièmement, les déficits se manifestent surtout avec l'utilisation de longs délais (Alvarez et al., 1995; Mumby et al., 1992, 1995) ou, autrement dit, dans les situations où la charge en mémoire est accrue. Troisièmement, plus l'étendue de la lésion hippocampique est grande, plus les chances d'observer un déficit augmentent (Clark et al., 2001; Zola-Morgan et al., 1994, 1995; Zola & Squire, 2001; mais voir Baxter & Murray, 2001).

Quelques critiques ont aussi été formulées à l'égard du rôle des structures de la formation hippocampique dans la mémoire déclarative. D'abord, Nadel (1994) soulève un problème de clarté de la définition de ce type de mémoire; selon lui, cette fonction cognitive englobe des formes de mémoire trop diverses pour être soutenues par un seul système neuronal. Ensuite, certains travaux (*e.g.* Alvarez et al., 1995) n'ont observé de déficits que dans les conditions de très longs délais (10 et 40 min), *i.e.* quand l'animal est retourné dans sa cage d'hébergement entre les phases d'échantillonnage et de choix. Selon Nadel (1995), cette procédure introduit inévitablement une modification du contexte spatial de la tâche : lorsque remis dans l'appareil d'expérimentation, l'animal doit non seulement se souvenir de la nature de l'objet-échantillon, il doit aussi se remémorer le contexte (*e.g.* spatial) dans lequel cet objet a été préalablement présenté. La critique de Nadel (1995) est tout à fait fondée, car des résultats ultérieurs confirment l'absence de déficit dans la tâche du DNMS

quand l'animal n'est pas retourné dans sa cage d'hébergement durant les délais plus longs (Murray & Mishkin, 1998). Cette procédure explique en partie les résultats d'Alvarez et al. (1995) car il est reconnu que l'hippocampe joue un rôle critique dans la mémorisation du contexte (Anagnostaras, Gale & Fanselow, 2001; Corcoran & Maren, 2001; Good & Honey, 1991; Hirsh, 1974; Mizuromi, Ragozzino, Cooper & Leutgeb, 1999; Nadel & Willner, 1980; Penick & Solomon, 1991; Phillips & LeDoux, 1994; Richmond et al., 1999). Par ailleurs, le manque de cohérence des résultats obtenus avec des lésions hippocampiques dans les tâches de DNMS constitue, selon Nadel (1994), un autre problème important de la théorie de la mémoire déclarative. Cette théorie propose un rôle crucial de l'activation de l'hippocampe dans ce type de mémoire et, pourtant, plusieurs recherches n'ont pas réussi à démontrer un déficit sévère dans les tâches de DNMS après une lésion de l'hippocampe (*e.g.* Meunier et al., 1993; Suzuki et al., 1993; Zola-Morgan et al., 1989, 1993).

1.2.7 Théorie de la mémoire relationnelle

La théorie de la mémoire relationnelle (Eichenbaum et al., 1994) est en quelque sorte une variante « animale » de la théorie de la mémoire déclarative humaine (Squire, 1992). Ce modèle s'appuie sur les processus mnésiques qui sont communs aux animaux et aux humains plutôt que sur le rappel conscient des souvenirs. Le principal mécanisme est la capacité à comparer et à associer (*i.e.* mettre en relation) des informations en provenance de différents systèmes fonctionnels de façon à permettre l'utilisation inférentielle des souvenirs dans des contextes différents (Cohen, 1984; Eichenbaum et al., 1992, 1994). Cette définition a permis l'élaboration de nouvelles situations expérimentales dans l'étude de la mémoire animale (pour revue, voir Eichenbaum, 1994).

Selon Eichenbaum (1994; Eichenbaum et al., 1994), il existe dans la mémoire relationnelle deux processus fondamentaux qui dépendent de l'activité du système

hippocampique. D'une part, ce système offre la possibilité d'encoder des stimuli uniques et de maintenir leur représentation dans un tampon mnésique pour une période d'au plus quelques minutes. La capacité temporelle exacte de ce processus dépend, entre autres, de la nature des stimuli représentés. D'autre part, durant la période de maintien, l'activité du système hippocampique favorise la comparaison des éléments uniques eux-mêmes ou encore, la comparaison entre un élément et un souvenir déjà existant. Ces deux processus dépendent de structures différentes dans le système hippocampique: alors que le maintien des représentations d'éléments uniques relève de la région parahippocampique, la capacité de comparaison des éléments est liée à la formation hippocampique¹⁹. L'activité conjointe de ces deux composantes du système hippocampique permet la formation de relations entre des éléments perceptifs distincts et assure l'expression flexible des représentations, de même que l'utilisation efficiente d'inférences dans de nouvelles situations (Eichenbaum et al., 1994). Une «représentation relationnelle» est le résultat de l'association d'éléments préalablement distincts et le produit de cette association n'altère en rien la composition initiale des stimuli uniques (Cohen & Eichenbaum, 1993). Elle permet d'attribuer à une conjonction de stimuli une force associative qui diffère de celle des éléments uniques.

La théorie de la mémoire relationnelle prédit qu'une lésion de la région parahippocampique entraîne d'abord et avant tout un déficit de mémoire temporaire pour les stimuli uniques. Par extension, un dommage parahippocampique affecte aussi la mémoire relationnelle car, comme nous l'avons vu, la rétention à moyen terme d'éléments individuels est un processus préalable à la mise en relation des stimuli. Quant aux structures de la formation hippocampique, leur atteinte perturbe seulement la mémoire relationnelle et donc, toute tâche de mémoire qui requiert la comparaison et l'association d'éléments distincts (Eichenbaum, 1992, 1994; Eichenbaum et al., 1994; Eichenbaum, Otto & Cohen, 1992).

¹⁹ Contrairement à la terminologie d'Amaral et Witter (1995) adoptée dans cette thèse, Eichenbaum et al. (1994) ont regroupé au sein de la région parahippocampique les cortex entorhinal, périrhinal et parahippocampique. Quant à la formation hippocampique, ils y ont inclus l'hippocampe proprement dit, le gyrus dentelé, le subiculum et le fornix.

C'est le cas, entre autres, des tâches de mémoire spatiale (Eichenbaum et al., 1990). Par exemple, dans la tâche du labyrinthe radial, un rat peut percevoir à partir de la plate-forme centrale de l'appareil différents objets dans l'environnement (e.g. porte, fenêtre, affiche, bureau, luminaire, etc.). Du point de vue de l'observateur, la perception de ces objets varie d'un endroit à l'autre de la plate-forme. Pour connaître son emplacement exact et ainsi, mieux déterminer les couloirs contenant de la nourriture, le rat doit mettre en relation un certain nombre de ces objets. La vue d'un seul indice ne renseigne aucunement l'animal sur sa position dans l'appareil. C'est seulement quand les différents indices sont mis en relation que l'orientation spatiale devient efficiente. Ainsi, un animal normal arrivera graduellement à savoir qu'il se trouve dans la partie nord de la plate-forme centrale quand la porte se trouve dans son champ visuel gauche et à droite de la fenêtre; de la même façon, il saura qu'il se situe dans la partie ouest quand la porte se retrouve dans son champ visuel droit et à gauche de l'affiche; il sera dans la partie nord-ouest quand la porte sera directement devant lui, entre l'affiche à gauche et la fenêtre à droite. Un animal ayant subi une lésion de la formation hippocampique ne pourra procéder au traitement de telles relations entre les stimuli. Selon Eichenbaum et al. (1994), les relations spatiales sont encodées grâce à l'activité des cellules de lieu.

La théorie de la mémoire relationnelle a aussi été testée dans des paradigmes expérimentaux non spatiaux. À part les tests d'inférence transitive (Dusek & Eichenbaum, 1997) et de transmission sociale de préférences alimentaires (Bunsey & Eichenbaum, 1995) décrits précédemment, le rôle de l'hippocampe dans la mémoire relationnelle a été démontré dans les tests de transitivité et de symétrie (Bunsey & Eichenbaum, 1996; Dusek & Eichenbaum, 1997), de même que dans certaines tâches de discrimination de stimuli olfactifs (Eichenbaum, Fagan, Mathews & Cohen, 1988; Eichenbaum, Mathews & Cohen, 1989). Dans les tests de transitivité et de symétrie (Figure 4), les rats sont préalablement entraînés à associer des odeurs. Chaque essai se déroule en deux phases: la phase d'échantillonnage et la phase de choix. Dans la phase d'échantillonnage du premier

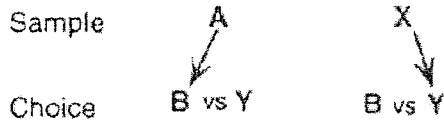
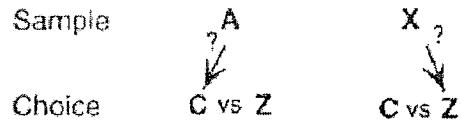
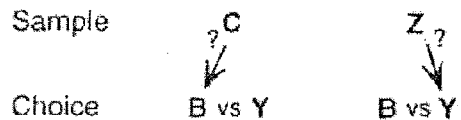
Training Set 1: AB & XYTest for Transitivity: AC & XZTraining Set 2: BC & YZTest for Symmetry: CB & ZY

Figure 4. Protocole expérimental des tests de transitivité et de symétrie. Source: Bunsey et Eichenbaum (1996).

entraînement, le rat doit sentir une odeur prédéterminée (A ou X) contenue dans un récipient rempli de sable. En creusant, il peut récupérer la nourriture cachée dans le fond du récipient. Dans la phase de choix, l'animal est mis en présence de deux récipients différents contenant chacun une odeur différente (B et Y). L'animal doit apprendre à choisir l'odeur B quand l'odeur A est l'échantillon et à choisir l'odeur Y quand l'échantillon est l'odeur X. Lorsque ces associations sont acquises, les rats apprennent, au cours d'un second entraînement, à associer B et C ainsi que Y et Z. Dans le test de transitivité, les rats sont mis en présence des échantillons du premier entraînement et des choix du second entraînement mais aucun stimulus n'est renforcé. Pendant 10 sec consécutives, l'expérimentateur note pour chaque récipient le temps total passé à creuser. Les rats contrôles de l'expérience de Bunsey et Eichenbaum (1996) ont préféré le « choix transitif » davantage que les animaux avec lésion sélective de l'hippocampe. Dans le test de symétrie, les échantillons du second entraînement deviennent les stimuli corrects de la phase de choix et les choix corrects antérieurs deviennent les stimuli échantillons. La première réponse de creusage est enregistrée. Dans

l'étude de Bunsey et Eichenbaum (1996), les rats contrôles ont préféré le « choix symétrique » davantage que les rats lésés. Donc, dans l'ensemble, les rats contrôles n'ont démontré aucune difficulté à traiter une nouvelle combinaison de stimuli en tenant compte de l'information apprise auparavant. À l'inverse, le comportement des rats lésés a été plutôt inflexible et tout indique que ces animaux ont traité la présentation d'une combinaison inhabituelle de stimuli comme étant un nouveau problème. Ces résultats fournissent un appui important à l'idée que l'hippocampe encode des relations entre des stimuli en vue d'utiliser ce type de représentation dans des situations diverses.

Les mêmes interprétations ont été proposées à la suite d'une expérience testant une série de problèmes de discrimination d'odeurs chez des rats avec une lésion du fornix et des rats contrôles (Eichenbaum et al., 1989). Dans cette étude, les rats apprennent d'abord qu'une seule odeur d'un composé est renforcée (*e.g.* A^+B^- et C^+D^-) et ils doivent produire une réponse envers cette odeur. La lésion du fornix n'a eu aucun effet sur l'apprentissage de ce type de discrimination, mais entraîne un déficit dans une situation utilisant de nouvelles combinaisons de stimuli connus (*e.g.* A^+D^- et C^+B^-) (Eichenbaum et al., 1989).

1.2.7.1 Données contradictoires et critiques

Alors qu'un consensus tend à s'établir sur le rôle général du lobe temporal médian dans la mémoire déclarative, tous ne s'entendent pas sur le rôle spécifique de cette région dans les traitements reliés à la mémoire relationnelle. Eichenbaum et ses collègues (Bunsey & Eichenbaum, 1995, 1996; Dusek & Eichenbaum, 1997) ont démontré, de multiples façons, que le système hippocampique permet la mise en relation de stimuli qui, au départ, ne sont pas liés entre eux. À titre d'exemple, dans la tâche d'inférence transitive, le système hippocampique gère l'apprentissage de stimuli organisés hiérarchiquement (*e.g.* $A > B > C$). Or, jusqu'à maintenant, aucune expérience n'a tenté de reproduire les résultats obtenus dans le paradigme d'inférence transitive (Dusek & Eichenbaum, 1997), ni dans le paradigme de

symétrie (Bunsey & Eichenbaum, 1996). Cette situation représente un problème majeur de la théorie relationnelle car la reproduction indépendante de résultats détermine en partie la viabilité d'une théorie. Seule la tâche de transmission sociale de préférences alimentaires a été reprise (Alvarez et al., 2001; Burton et al., 2000). Dans cette tâche, qui nécessite la mémoire relationnelle, un rat observateur doit associer l'odeur d'un aliment sentie sur l'haleine d'un rat démonstrateur à celle de l'un des aliments présentés dans une phase de test. Deux expériences ont démontré qu'une lésion de l'hippocampe combinée à un dommage au subiculum perturbe ce type d'apprentissage (Alvarez et al., 2001; Bunsey & Eichenbaum, 1995). Par contre, une expérience récente n'est pas parvenue à reproduire ce résultat et ce, peu importe le délai entre l'échantillonnage de l'odeur et le choix d'un nouvel aliment (Burton et al., 2000).

Selon O'Keefe (1999; voir aussi Nadel, 1994), ce ne sont pas tous les types de traitement relationnel qui dépendent du système hippocampique; il est impensable que l'hippocampe puisse associer à lui seul les possibilités infinies de relations entre stimuli. Conséquemment, il est difficile d'identifier les relations qui sont spécifiquement traitées par l'hippocampe et cette difficulté constitue un problème majeur de la théorie relationnelle. Par ailleurs, Eichenbaum et ses collègues (1994) suggèrent que les souvenirs relationnels qui relèvent uniquement de l'activité hippocampique ont pour caractéristique commune d'être flexibles, *i.e.* utilisables dans d'autres circonstances que celles où ils ont été acquis. Plus récemment, ils ont proposé que ce type de souvenirs implique les événements discontinus dans le temps et l'espace (Wallenstein et al., 1998). Or, selon O'Keefe (1999), le critère de flexibilité ne serait pas opérationnel et serait empiriquement difficile à appliquer. Dans certaines expériences sur la tâche de DNMS (*e.g.* Wood et al., 1999), il n'est pas évident que l'activité électrophysiologique de l'hippocampe traduise de façon importante l'apprentissage de la relation entre la réponse à émettre face aux stimuli de la phase de choix et celle produite lors de la phase d'échantillonnage. En effet, dans l'étude de Wood et al. (1999), 75% des cellules actives enregistrées augmentaient leur décharge face à des événements ne

requérant pas un traitement relationnel de l'information. Ces cellules étaient activées par la position des stimuli, par leurs caractéristiques intrinsèques (*i.e.* leur odeur) ou par le comportement d'approche à l'égard des objets de l'environnement. Seulement 25% des cellules hippocampiques actives enregistrées répondaient à un type de traitement relationnel, c'est-à-dire l'appariement ou le non-appariement des stimuli des phases d'échantillonnage et de choix.

En somme, la théorie de la mémoire relationnelle suppose que les structures du système hippocampique participent significativement à la mise en relation des stimuli dans les situations tant spatiales que non spatiales et que la carte cognitive (O'Keefe & Nadel, 1978) n'est qu'un exemple de traitement relationnel de l'information. En soi, cette idée est attrayante. À tout le moins, elle a le potentiel et le mérite de mieux rendre compte de la complexité de la fonction mnémonique des structures de la formation hippocampique. Toutefois, dans l'avenir, de nouvelles expériences devront tester directement la fonction hippocampique dans les tâches nécessitant l'utilisation de la mémoire relationnelle (*e.g.* inférence transitive).

1.2.8 Théorie de la mémoire configurale

1.2.8.1 Version originale

La théorie configurale (Sutherland & Rudy, 1989; Rudy & Sutherland, 1995) de la fonction hippocampique est aussi une variante de la théorie de la mémoire déclarative (Squire, 1992). Dans la version originale de cette théorie, Sutherland et Rudy (1989) se sont principalement penchés sur les processus mis en jeu dans la tâche de conditionnement négatif (en anglais, *negative patterning*). Dans ce paradigme, deux stimuli sont renforcés lorsqu'ils sont présentés seuls (A+, B+) et ils sont non renforcés quand ils surviennent en co-

occurrence (AB-)²⁰. L'animal doit émettre une réponse envers les stimuli uniques et inhiber cette réponse envers le stimulus composé. La force associative du composé « AB » étant différente de la somme des forces associatives des éléments A et B séparés, le problème du conditionnement négatif ne peut être résolu que si le sujet traite le composé sous la forme d'une unité fonctionnellement distincte pouvant être discriminée de ses propres éléments constituants. Ce processus fait référence à un apprentissage configural. Avant la publication de cette théorie, l'apprentissage du conditionnement négatif avait été observée chez plusieurs espèces animales dont le chien (Woodbury, 1943), le lapin (Whitlow & Wagner, 1972) et le rat (Rescorla, 1972). Par contre, aucune de ces recherches n'avait fait mention du substrat neural sous-jacent. L'idée a fait son apparition avec la publication de la première version de la théorie configurale (Sutherland & Rudy, 1989); cette fonction mnémonique a alors été attribuée à l'activation des structures de l'hippocampe proprement dit.

Sutherland et Rudy (1989) ont distingué deux systèmes d'apprentissage différents: le système associatif élémentaire (SAE), qui repose sur l'activation de structures extrahippocampiques, et le système associatif configural (SAC), qui requiert la contribution de l'hippocampe. Les deux systèmes sont représentés à la Figure 5. Cette figure illustre une situation où un animal perçoit deux événements (A et B) suivie d'un troisième stimulus (c). Dans le SAE, il peut y avoir création d'associations élémentaires indépendantes entre les représentations des événements séparés « a » et « b » et la représentation du stimulus « c ». Ici, la capacité de « a » ou de « b » à activer seul la représentation « c » est déterminée par les forces associatives spécifiques aux liens a-c et b-c; la capacité des deux éléments combinés à activer la même représentation « c » est fonction de la *somme* des forces associatives des liens a-c et b-c. Dans le SAC, les éléments « a » et « b » peuvent former une conjonction d'événements « ab » qui s'associe à la représentation « c ». La force

²⁰ Par exemple, des rats sont renforcés à appuyer sur un levier en présence soit d'une lumière, soit d'un son et en présence du son et de la lumière, ils ne sont pas renforcés.

associative du lien ab-c est unique et indépendante de la somme des forces associatives des événements séparés. Autrement dit, la fonction du SAC consiste à combiner les représentations d'événements distincts pour former une unité fonctionnelle unique (configuration) nécessaire à l'expression flexible des comportements. Dans la terminologie de Sutherland et Rudy (1989; Rudy & Sutherland, 1995), le SAE permet la résolution de problèmes linéaires, alors que les configurations de stimuli formées par le SAC contribuent à la résolution de problèmes non linéaires.

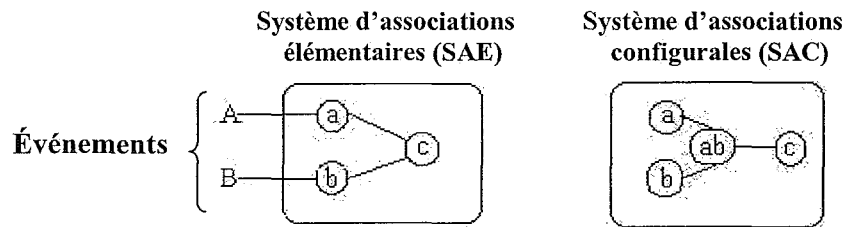


Figure 5. Systèmes d'associations élémentaires et configurales selon le modèle de la mémoire configurale. Adapté d'après Rudy et Sutherland (1995).

Un certain nombre de travaux ont démontré le rôle essentiel de l'hippocampe dans l'apprentissage du conditionnement négatif (e.g. Alvarado & Rudy, 1995a; Rudy & Sutherland, 1989; Sutherland & McDonald, 1990; Sutherland, McDonald & Hill, 1989). D'autres tâches sollicitent aussi directement la mémoire configurale. C'est le cas, entre autres, du paradigme de conditionnement transversal (en anglais, *transverse patterning*). Typiquement, le conditionnement transversal fait appel à la capacité de discriminer trois combinaisons différentes de stimuli (e.g. A+B-; B+C-; C+A-). Chaque élément d'une combinaison est associé également soit avec une réponse renforcée (+), soit avec une réponse non renforcée (-) et donc, les forces associatives de tous les éléments uniques sont équivalentes. Pour illustrer concrètement cette tâche, supposons qu'un rat est entraîné à obtenir de la nourriture en déplaçant un contenant qui renferme une odeur spécifique. Lors

de chaque essai, deux contenants sont présentés et l'animal doit déplacer le contenant associé à l'odeur renforcée. L'odeur A est le bon choix si elle est présentée conjointement avec B, mais pas si elle est présentée avec C; l'odeur B est le bon choix si elle est présentée conjointement avec C, mais pas si elle est présentée avec A, etc. Afin de résoudre le problème, le rat doit nécessairement combiner les représentations de chaque odeur pour former une unité fonctionnelle unique, c'est-à-dire une configuration. Plusieurs études ont démontré le rôle de la formation hippocampique dans l'apprentissage du conditionnement transversal tant chez le rat (Alvarado & Rudy, 1992, 1995b, 1995c) que chez le singe (Alvarado, Wright & Bachevalier, 1995).

Sutherland et Rudy (1989; Rudy & Sutherland, 1995) ont aussi discuté de deux tests indirects de leur théorie: le conditionnement contextuel spécifique et le conditionnement de peur contextuelle. Dans le conditionnement contextuel spécifique, les animaux sont entraînés à discriminer un indice « A » dans un contexte (C1) et un indice « B » dans un contexte différent (C2). Après l'apprentissage, les sujets sont testés avec l'utilisation des deux types d'indices dans les deux contextes. Chez des rats contrôles, on observe généralement un conditionnement propre au contexte. Plus précisément, ces sujets répondent davantage envers un indice quand celui-ci est présenté dans son environnement d'origine (*e.g.* A dans C1) que lorsqu'il est présenté dans l'autre environnement (*e.g.* A dans C2). Cependant, après une lésion iboténique de l'hippocampe, les rats ne montrent pas de conditionnement contextuel spécifique (Honey & Good, 1993). Ces résultats corroborent indirectement la théorie configurale car ils suggèrent que les rats contrôles, mais pas les rats lésés, ont encodé une configuration représentant la co-occurrence d'une situation et d'un indice (*e.g.* C1A). Quant au conditionnement de peur contextuelle, il consiste en l'acquisition d'une réponse d'évitement consécutivement à l'association entre un SC (*e.g.* un son), son contexte d'apparition et un SI aversif (*e.g.* un choc électrique). Après un certain nombre d'essais, un rat normal acquiert une réponse de peur à l'égard du contexte dans lequel l'apprentissage a eu lieu et à l'égard du SC lui-même. Toutefois, des rats avec un

dommage hippocampique démontrent une réponse de peur uniquement envers le SC (Kim & Fanselow, 1992; Phillips & LeDoux, 1992). Ces résultats fournissent également un appui indirect à la théorie configurale car, pour en arriver à manifester une peur du contexte, les rats doivent encoder une représentation unique qui tient compte de la co-occurrence de l'ensemble des éléments qui composent un contexte (Fanselow, 1990; Rudy & O'Reilly, 1999).

1.2.8.1.1 Données contradictoires

La théorie configurale originale (Sutherland & Rudy, 1989) a été la cible de nombreuses critiques (*e.g.* Nadel, 1994) et plusieurs données ont démontré que sous certaines conditions, l'apprentissage de stimuli configuraux n'est pas affecté par une lésion hippocampique (Davidson, McKernan, & Jarrard, 1993; Gallagher & Holland, 1992; Killiany & Mahut, 1990; Saunders & Weiskrantz, 1989; Wishaw & Tomie, 1991). Il y a eu certaines polémiques quant aux types de tests appropriés pour mettre la théorie à l'épreuve (*e.g.* Davidson & Jarrard, 1992; Rudy & Sutherland, 1992). De plus, Nadel (1994) soulève deux problèmes conceptuels. D'une part, il est très difficile de définir ce que représentent des stimuli simples et configuraux²¹. D'autre part, le modèle ne fait état d'aucune contrainte quant à la spécificité des configurations traitées par l'hippocampe, ce qui, selon Nadel (1994) est incompatible avec l'idée généralement acceptée que les informations transmises dans le cerveau empruntent des réseaux neuronaux à contenus très spécifiques.

Des expériences n'ont pas obtenu d'effet sur l'apprentissage de la tâche de conditionnement négatif (Davidson et al., 1993) et dans l'entraînement à la discrimination d'une caractéristique neutre (en anglais, *feature-neutral discrimination problem*; Alvarado

²¹ Il importe de désamorcer cette critique car dans la version originale de la théorie de la mémoire configurale, Sutherland et Rudy (1989) définissent clairement ce qu'ils entendent par stimuli simples et configuraux. Ces définitions ont été rapportées dans la section 1.2.8.1 et illustrées à la Figure 5.

& Rudy, 1995a; Gallagher & Holland, 1992) à la suite d'une lésion iboténique de l'hippocampe chez le rat. Ce dernier paradigme consiste à distinguer quatre types de stimuli (e.g. AC+, C-, AB+ et B-) et constitue un test direct de la théorie configurale (Rudy & Sutherland, 1995). Le rat est récompensé s'il produit une réponse envers le stimulus « C » quand celui-ci est présenté conjointement avec la caractéristique « A » et il n'est pas récompensé quand « C » apparaît seul. Le même principe s'applique avec le composé « AB » et le stimulus unique « B ». Quant à la tâche de discrimination biconditionnelle (en anglais, *biconditional discrimination*), les rats avec une lésion par injections d'acide kainique/colchicine dans l'hippocampe (Whishaw & Tomie, 1991) et les primates avec une lésion par aspiration de l'hippocampe (Killiany & Mahut, 1990) ou une transection du fornix (Saunders & Weiskrantz, 1989) peuvent résoudre ce type de problème. Dans le paradigme de discrimination biconditionnelle, quatre éléments (A, B, C et D) sont combinés pour créer deux composés renforcés (AB+, CD+) et deux composés non renforcés (AC- et DB-). Chaque élément est parfois récompensé, parfois non récompensé, et seule la formation de configurations de stimuli permet de distinguer ces événements (Rudy & Sutherland, 1995). Finalement, dans les tâches de conditionnement contextuel, les rats avec dommage hippocampique peuvent acquérir une peur contextuelle après plusieurs sessions (Phillips & LeDoux, 1994; Winocur et al., 1987), ce qui pose un problème certain pour la version originale de la théorie configurale (Sutherland & Rudy, 1989).

Le type d'agent neurochimique employé dans les lésions excitotoxiques de l'hippocampe pourrait expliquer les résultats contradictoires (Davidson et al., 1993; mais voir Alvarado & Rudy, 1995b). En effet, l'utilisation de l'acide kainique est fortement critiquable car le dommage produit par cet agent ne se limite pas, contrairement à l'acide iboténique ou au N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA), à la structure dans laquelle il est injecté (Jarrard, 2001). Par exemple, lorsque injecté dans l'hippocampe, l'acide kainique produit aussi des dommages dans le subiculum, les cortex entorhinal et piriforme, les noyaux thalamiques, et des régions du système olfactif (Jarrard, 1983; Kohler, Schwarcz, & Fuxe,

1979). Il est donc possible que l'utilisation d'une solution d'acide kainique et de colchicine ait entraîné des dommages extrahippocampiques additionnels qui pourraient être responsables des déficits d'apprentissage observés dans de nombreuses tâches de mémoire configurale (Alvarado & Rudy, 1995a, 1995c; Rudy & Sutherland, 1989; Sutherland & McDonald, 1990, Sutherland et al., 1989).

En résumé, de nombreuses données ont remis en question la validité de la théorie configurale en démontrant que dans certaines conditions, un animal avec une lésion hippocampique peut acquérir des associations configurales. Il semble que des variations paramétriques des tâches configurales peuvent influencer à elles seules la performance d'animaux lésés. Par extension, la classification des tâches selon qu'elles font appel à la résolution de problèmes linéaires et non linéaires n'est pas adéquate et elle ne permet pas de déterminer les tâches qui dépendent ou ne dépendent pas de l'activation des structures de la formation hippocampique (Davidson & Jarrard, 1992; Rudy & Sutherland, 1995). Rudy et Sutherland (1995) ont dû réviser leur position originale et ils ont proposé une nouvelle formulation de la théorie configurale.

1.2.8.2 Version révisée de la théorie configurale

L'idée que la formation hippocampique sert à encoder des configurations de stimuli a été abandonnée. Dans la nouvelle version de la théorie configurale, 1) la construction des associations configurales dépend largement des voies corticales extrahippocampiques et 2) la formation hippocampique contribue au traitement de stimuli configuraux en amplifiant l'activation ou la saillance de représentations conjointes construites dans d'autres aires du cortex (Rudy & Sutherland, 1995). En présence d'une configuration de stimuli (e.g. AB), il y a, d'une part, activation d'unités corticales représentant le composé AB et, d'autre part, activation d'unités corticales représentant les éléments A et B. Un stimulus composé AB peut être traité grâce à la somme des forces associatives de ses constituants A et B ou

encore, en tant qu'unité configurale distincte. Illustrons cette idée avec un exemple concret de conditionnement négatif où les deux stimuli utilisés sont une lumière et un son. Le rôle de l'hippocampe consiste à amplifier sélectivement la saillance des unités corticales qui représentent la co-occurrence de la lumière et du son et ce, afin de diminuer la similarité entre les représentations du composé « lumière-son » et les représentations individuelles des éléments « lumière » et « son ». L'importance de l'amplification des représentations dépend d'au moins deux facteurs: la similitude des indices qui constituent un problème de même que le niveau d'opposition entre les forces associatives distinctes des éléments d'un composé (*e.g.* A et B) et la force associative du composé lui-même (*e.g.* AB).

La théorie configurale révisée prédit un déficit à la suite d'une lésion de la formation hippocampique, dans l'apprentissage de problèmes où les stimuli individuels ont des valences ambiguës. Dans les problèmes non linéaires décrits précédemment, l'ambiguïté de la valence des stimuli diffère. Ainsi, l'amplification de la saillance d'un composé devrait être absolument indispensable pour résoudre la tâche de conditionnement négatif (A+, B+, AB-), un peu moins cruciale pour résoudre la discrimination d'une caractéristique neutre (AC+, B+, AB-, C-) et encore moins importante pour résoudre la discrimination biconditionnelle (AB+, CD+, AC-, DB-). Quant au conditionnement transversal (A+B-; B+C-; C+A-), il peut sembler paradoxal, de prime abord, que l'apprentissage de ce paradigme repose sur l'activation de la formation hippocampique car tous les éléments sont présentés sous forme de composés et jamais seuls. Ainsi, on pourrait s'attendre à ce que les forces associatives de chaque élément n'entrent pas en conflit avec celles des représentations configurales. Or, compte tenu du protocole de la tâche, ceci peut effectivement être le cas. En effet, dans la résolution du problème de conditionnement transversal, l'animal doit émettre une réponse envers chaque élément individuel: lorsque les stimuli A et B sont présentés, l'animal doit choisir A; lorsque les stimuli B et C sont présentés, l'animal doit choisir B, etc. Même si le choix du stimulus renforcé est fonction du composé que forment deux stimuli, la tâche exige que l'animal réponde à chaque élément individuellement. Donc,

les représentations des éléments séparés acquièrent des propriétés qui sont susceptibles d'entrer en conflit avec celle des représentations configurales.

La nouvelle théorie de Rudy et Sutherland (1995) permet d'expliquer pourquoi les rats avec une lésion hippocampique peuvent apprendre la discrimination d'une caractéristique neutre (Gallagher & Holland, 1992) ou la discrimination biconditionnelle (Killiany & Mahut, 1990; Saunders & Weiskrantz, 1989; Whishaw & Tomie, 1991). Par ailleurs, elle prédit que dans les tâches de conditionnement contextuel, une lésion hippocampique perturbera l'apprentissage dans trois situations différentes: 1) lorsqu'il y a seulement une ou un petit nombre de sessions de conditionnement; 2) lorsqu'il y a possibilité de généraliser les stimuli du contexte d'apprentissage à ceux d'autres contextes non pertinents; 3) et lorsque la saillance relative de tous les indices contextuels est diminuée par l'ajout d'un indice saillant distinct. Enfin, la théorie révisée rend compte des troubles de la mémoire spatiale chez les animaux ayant une lésion hippocampique. Dans la tâche spatiale du labyrinthe radial, par exemple, il existe des différences notables entre les groupes d'indices perçus dans les couloirs adjacents et ceux perçus dans les couloirs opposés: dans les premiers, il existe des chevauchements importants entre les stimuli discriminatifs, alors que dans les seconds, les stimuli sont distincts. Donc, dans les couloirs adjacents, l'hippocampe doit amplifier la saillance des configurations d'indices en raison de l'ambiguïté produite par les chevauchements entre les éléments discriminatifs. En l'absence d'un hippocampe fonctionnel, ce type de traitement ne peut être réalisé.

1.2.8.2.1 Données contradictoires

Il existe encore peu de données contredisant les prédictions de la théorie configurale révisée. Toutefois, dans la tâche de conditionnement transversal, des résultats équivoques ont indiqué que la performance des rats avec des lésions sélectives (iboténique et acide kainique/colchicine) de l'hippocampe est normale quand les stimuli de la tâche sont

introduits successivement (d'abord A+B-, ensuite B+C- et enfin, C+A-) et déficitaire quand les stimuli sont introduits aléatoirement (Alvarado & Rudy, 1995a, 1995b). D'autres laboratoires ont montré que les rats avec une lésion électrolytique du fornix peuvent apprendre la tâche de conditionnement transversal quand les stimuli sont présentés aléatoirement (Dusek & Eichenbaum, 1998) et ces rats peuvent même bénéficier d'un effet de facilitation par rapport aux rats contrôles dans l'acquisition de la tâche selon le type de stimulus utilisé (Bussey, Warburton, Aggleton & Muir, 1998). Ces résultats sont donc en nette opposition avec l'analyse de Rudy et Sutherland (1995).

1.2.9 Théorie de l'espace-mémoire

Récemment, Eichenbaum et al. (1999) ont proposé l'hypothèse « espace-mémoire » (en anglais, *memory space*). Ce modèle de la fonction hippocampique rend compte de plusieurs phénomènes observés à la suite de lésions de l'hippocampe chez l'humain et les animaux dans des tâches de mémoires spatiale et non spatiale. Il intègre aussi de nombreux concepts proposés dans d'autres théories (*e.g.* représentation spatiale de l'environnement, mémoire des configurations, des relations et des chevauchements entre les stimuli, etc). L'hypothèse espace-mémoire rejette l'idée que la fonction mnémonique de l'hippocampe est spécifique au contenu spatial, sans toutefois nier l'existence des cellules de lieu. Selon Eichenbaum et al. (1999), les cellules de lieu n'encodent pas exclusivement les indices spatiaux et, surtout, elles ne s'organisent pas sous la forme d'une carte cognitive; leur organisation et leur activité ne représentent en réalité qu'une partie de l'expérience de l'animal. En effet, d'autres cellules hippocampiques encodent des aspects non spatiaux de l'expérience globale d'un sujet, que ce soit la direction d'un mouvement (*e.g.* Muller et al., 1994; Wiener et al., 1989), la discrimination de stimuli olfactifs, visuels et auditifs (Eichenbaum et al., 1987; Wiener et al., 1989; Sakurai, 1996) ou l'approche et l'échantillonnage des stimuli dans la tâche de DNMS (Hampson, Heyser & Deadwyler,

1993; Otto & Eichenbaum, 1992b; Wood et al., 1999; Young et al., 1994). Or, bien que l'on connaisse depuis longtemps l'existence de cellules hippocampiques qui ne déchargent que durant la réalisation de comportements non spatiaux comme, par exemple, lorsque l'animal mange ou lorsqu'il se toilette (O'Keefe, 1976; Ranck, 1973), l'étude de ces cellules non spatiales a largement été négligée.

En référant aux principes hebbiens de compétition synaptique (Hebb, 1949), l'hypothèse espace-mémoire soutient que les cellules de l'hippocampe encodent les régularités présentes dans l'expérience du sujet, peu importe la nature des stimuli et des actions en cours. En raison des afférences corticales diverses de l'hippocampe, chaque cellule hippocampique peut encoder divers types d'informations. Lorsqu'une combinaison spécifique de décharges neuronales influence « simultanément » (selon une différence temporelle de ± 200 ms) une cellule, les liens synaptiques déjà existants sont modifiés. Cet encodage conjoint représente une combinaison particulière de stimuli ou de caractéristiques comportementales et constitue ce qu'Eichenbaum et al. (1999) nomment un « événement ». Certains événements sont très sélectifs et spécifiques à une combinaison de régularités (Wood et al., 1999). Les répétitions successives d'expériences similaires façonnent la nature et la spécificité de chaque neurone. Avec le temps, une cellule répond de façon spécifique à des séquences répétitives d'événements ou à des stimuli qui se chevauchent de façon régulière.

Dans toutes les tâches de mémoire spatiale ou de mémoire non spatiale, un sous-groupe de neurones hippocampiques demeure actif à tout moment de l'exécution de la tâche, ce qui suggère selon Eichenbaum et al. (1999) l'existence d'un encodage continu et automatique des expériences. Également, le large éventail des propriétés des cellules hippocampiques pourrait engager des mécanismes d'association entre les représentations d'expériences distinctes quand des événements similaires surviennent. Selon ces auteurs, ces spécificités des neurones hippocampiques permettent la formation d'un « espace-

mémoire » qui constitue une représentation organisée d'épisodes liés entre eux par leurs caractéristiques communes. Les épisodes se composent d'une séquence d'événements faisant partie de l'expérience de l'organisme (voir Figure 6).

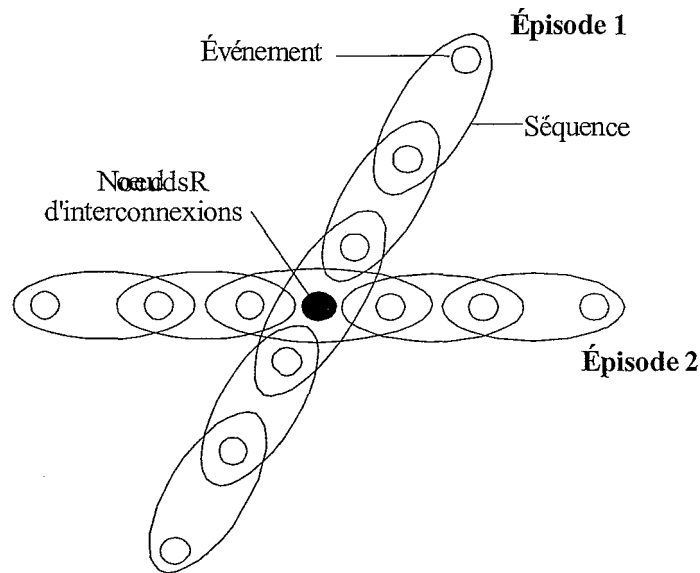


Figure 6. Représentation de l'espace-mémoire hippocampique. Modèle conceptuel illustrant différentes propriétés du traitement réalisé par les neurones hippocampiques selon l'hypothèse espace-mémoire. Source: Eichenbaum et al. (1999). Traduit de l'anglais.

Chaque événement est caractérisé par une combinaison particulière de stimuli spatiaux et non spatiaux, de même que par des comportements spécifiques. Les séquences permettent de lier entre eux des événements différents qui, ensemble, forment un épisode comportemental. De plus, certaines cellules associent différents épisodes partageant des caractéristiques communes telles que, par exemple, des odeurs (Wood et al., 1999). Ces cellules sont à la base des nœuds d'interconnexions (en anglais, *nodes*) et des chevauchements entre épisodes qui partagent une configuration d'indices définissant un emplacement précis, un stimulus non spatial particulier, l'exécution d'un comportement

spécifique, etc. Leur rôle consiste à diminuer l'ambiguïté entre des stimuli partageant des caractéristiques communes²².

En bref, les unités de base de l'espace-mémoire sont les événements. Les événements temporels s'organisent en séquences, alors que les événements traduisant l'encodage de caractéristiques communes des stimuli s'organisent sous forme de nœuds. La représentation organisée d'épisodes mnésiques liés entre eux selon leurs caractéristiques communes forme une structure nommée « espace-mémoire ». En termes fonctionnels, la notion d'espace-mémoire attribuée à l'hippocampe a un rôle de premier plan dans les traitements liés à la mémoire épisodique. Elle se distingue de la notion de carte cognitive quant au principe d'organisation des représentations hippocampiques. En effet, ces représentations sont organisées sur la base de séquences d'événements dans le temps, et non exclusivement en fonction des relations spatiales entre les objets.

Le modèle d'Eichenbaum et al. (1999) vise à expliquer les nombreux résultats en apparence contradictoires. Par exemple, il permet de rendre compte de la décharge sélective des cellules hippocampiques en présence de stimuli explicitement non spatiaux (*e.g.* Otto & Eichenbaum, 1992b; Wiener et al., 1989; Wood et al., 1999; Young et al., 1994). De plus, les propriétés des cellules hippocampiques mises en évidence dans ce modèle permettent de mieux comprendre comment s'effectue l'apprentissage de plusieurs tâches comportementales. La décharge des neurones hippocampiques encode des configurations de stimuli et d'actions qui composent des événements, lesquels surviennent dans des épisodes comportementaux significatifs pour l'organisme. Ainsi, dans les tâches de mémoire spatiale, des cellules individuelles encodent de petits groupes d'indices, leurs relations spatiales, ainsi que les autres aspects des événements comportementaux et ces types d'encodage s'organisent sous la forme d'une séquence d'expériences vécues par l'organisme dans son

²² Cette idée a aussi été développée dans le modèle de Gluck et Myers (1993) qui sera décrit dans la section sur les modèles connexionnistes.

environnement. Plus les épisodes sont réactivés, plus des nœuds d'interconnexions se développent pour représenter les régularités spatiales encodées dans les épisodes. Ces traitements aboutissent à la formation d'une représentation de l'espace qui contient toutes les relations spatiales entre les différents indices de l'environnement. Selon Eichenbaum et al. (1999), la représentation de l'espace ne prend pas la forme d'une carte cognitive; elle est plutôt le produit des mémoires relationnelle et inférentielle et elle est construite selon une structure d'associations définies par les nœuds qui lient les éléments de l'environnement afin de diminuer l'ambiguïté entre des stimuli qui partagent des positions spatiales similaires.

L'hypothèse espace-mémoire formule de nouvelles prédictions sur les patrons de décharge des cellules hippocampiques. D'abord, lorsqu'un rat se retrouve dans une nouvelle situation, les neurones de l'hippocampe devraient montrer des taux de réponses initiaux relativement bas à l'égard des caractéristiques spatiales et non spatiales de la situation; les réponses devraient être renforcées et devenir plus robustes avec l'expérience répétée de la même combinaison de caractéristiques spatiales et non spatiales. Ensuite, certaines cellules hippocampiques devraient présenter des patrons de décharge qui reflètent les différences entre les épisodes comportementaux d'une tâche. Cette prédiction a été corroborée récemment par une expérience dans le labyrinthe en Y et dans laquelle certaines cellules de l'hippocampe étaient activées en fonction de la nature du prochain choix à réaliser (*e.g.* tourner à gauche) ou encore, en fonction de la nature du choix précédent (Franck et al., 2000; Wood, Dudchenko, Robitsek & Eichenbaum, 2000). Finalement, l'hypothèse espace-mémoire postule l'existence d'autres neurones hippocampiques possédant les mêmes patrons de décharge dans deux épisodes distincts. Ces unités représenteraient les interconnexions entre les événements communs d'épisodes différents. Ainsi, supposons qu'un rat est entraîné à produire un comportement spécifique envers une odeur définie et ce, en quelques endroits seulement de l'environnement. Dans ce cas-ci, des cellules devraient décharger sélectivement selon la combinaison de ces quelques événements (endroits) possibles. Cependant, au cours de l'expérience, si l'odeur définie peut être perçue dans tous les

endroits possibles de l'environnement, des cellules d'interconnexions déchargeront de façon similaire dans tout l'environnement. Cette prédiction est corroborée par l'expérience de Wood et al. (1999) montrant que certaines unités hippocampiques déchargent en fonction de la nature de l'odeur présentée, peu importe l'emplacement du stimulus dans l'appareil dans lequel se déroule l'apprentissage de la tâche de mémoire.

En somme, la conception d'Eichenbaum et al. (1999) intègre des éléments de plusieurs théories de la fonction mnémonique de l'hippocampe. Elle harmonise les théories dans lesquels l'espace (O'Keefe & Nadel, 1978, 1979) et/ou le temps (Rawlins, 1985; Wallenstein et al., 1998) constituent les principes d'organisation de la mémoire et elle est en accord avec les postulats de nombreux modèles connexionnistes (*e.g.* Alvarez & Squire, 1994; McClelland, McNaughton & O'Reilly, 1995; Rolls, 1996).

1.2.9.1 Données contradictoires

Il existe encore très peu de données contradictoires de l'hypothèse espace-mémoire. En réalité, une seule étude a été recensée (Lenck-Santini, Save et Poucet, 2001). Dans cette recherche, l'activité de cellules hippocampiques a été enregistrée pendant que des rats accomplissaient une tâche d'alternance spatiale continue dans un labyrinthe en Y. Les prédictions de la théorie de la carte cognitive (O'Keefe & Nadel, 1978, 1979) et de l'hypothèse espace-mémoire ont été confrontées. Selon la théorie de la carte cognitive (O'Keefe & Nadel, 1978, 1979), l'hippocampe contient un nombre important de cellules de lieu et celles-ci déchargent en fonction de l'emplacement de l'animal dans son environnement; leur organisation détermine la représentation de l'espace. À l'opposé, selon l'hypothèse d'Eichenbaum et al. (1999), les cellules hippocampiques forment un espace-mémoire plutôt qu'une carte topographique de l'espace. Ainsi, les cellules créent non seulement une représentation de l'espace, mais aussi une représentation des régularités de l'expérience de l'animal. Dans leur étude, Lenck-Santini et al. (2001) ont testé l'hypothèse

selon laquelle les cellules des nœuds de l'espace-mémoire déchargent différemment entre les épisodes d'une tâche comportementale et ce, même si l'animal se retrouve toujours au même emplacement et qu'il se déplace vers la même direction générale. En d'autres termes, ils ont voulu vérifier si les cellules hippocampique encodent des événements particuliers, à des endroits spécifiques, plutôt que simplement la localisation de l'animal dans son environnement. Selon eux, si les cellules de lieu représentent en réalité des nœuds d'interconnexions, tel que l'affirment Eichenbaum et al. (1999), alors une grande partie de ces unités devraient répondre différemment selon que le rat choisit de tourner à droite ou à gauche lorsqu'il se trouve dans le couloir de départ d'un labyrinthe en Y. De plus, un certain nombre de cellules devraient décharger différemment dans le couloir de départ de l'appareil selon que l'événement de l'essai précédent a amené l'animal à entrer dans le couloir de gauche ou de droite. Les résultats ont montré que peu importe le choix à venir ou la nature du choix précédent, les cellules hippocampiques possèdent des patrons de décharge très similaires (Lenck-Santini et al., 2001).

Même si ces résultats remettent clairement en question l'un des postulats fondamentaux de l'hypothèse espace-mémoire, le modèle d'Eichenbaum et al. (1999) demeure très intéressant compte tenu de la diversité des phénomènes qu'il permet d'expliquer. Ce modèle mérite qu'on lui accorde une attention particulière.

1.2.10 Modèles connexionnistes

De nombreux modèles connexionnistes postulent que l'hippocampe a pour fonction d'associer des représentations mnésiques entreposées dans différentes aires néocorticales. Le modèle *Tracelink* (Murre, 1996), largement inspiré du modèle de Teyler et DiScenna (1986), postule l'existence de trois systèmes principaux: 1) un système de trace localisé dans les aires du néocortex, 2) un système de liaison localisé principalement dans l'hippocampe et, à un moindre degré, dans le cortex entorhinal, et 3) un système modulateur localisé dans

l'hippocampe, le fornix et certains noyaux du télencéphale ventral (voir aussi Hasselmo, 1995). L'hippocampe a une double fonction puisqu'il fait partie à la fois du système de liaison et du système modulateur. D'une part, il contribue de façon très importante à l'établissement, au renforcement et à la consolidation des connexions entre les aires du néocortex. D'autre part, de par son action modulatrice, il constitue en quelque sorte un centre de contrôle de la plasticité des liens synaptiques et il permet l'apprentissage et la détection de nouveaux stimuli. Quant au système néocortical de trace, il correspond au lieu d'entreposage des souvenirs épisodiques et sémantiques. Il se compose de modules qui contiennent chacun un nombre limité de nœuds d'interconnexions et chaque réseau est formé d'un petit groupe de neurones interreliés. Entre chaque module, certains nœuds peuvent être associés, mais cette possibilité est relativement limitée. Les représentations mnémoniques dans le néocortex sont modulées par l'activation et la modification des liens entre les nœuds d'interconnexions et, tel que mentionné plus haut, ce rôle est principalement rempli par l'hippocampe.

Le modèle *Tracelink* de Murre (1996) propose que tout apprentissage épisodique ou sémantique se déroule en quatre étapes. Supposons qu'une représentation du néocortex (*e.g.* le visage d'un ami) est activée par l'entremise d'un système sensoriel. Au premier stade de l'apprentissage, la représentation dans le néocortex active le système de liaison hippocampique. En deuxième lieu, le système modulateur vient augmenter la force des connexions entre le néocortex et l'hippocampe. Au troisième temps, il y a consolidation des représentations; si, pour une représentation donnée, seulement une partie des nœuds est activée, l'hippocampe s'occupe d'activer les nœuds restants. Par exemple, la représentation du visage de l'ami active des représentations associées à un repas partagé avec lui quelques jours plus tôt (*e.g.* le lieu du repas, les sujets de discussion, le menu, les vêtements portés à cette occasion, etc.). Chaque réactivation entraîne le renforcement des connexions entre les diverses représentations du néocortex jusqu'à ce que la représentation de la trace dans le néocortex soit assez forte ou, dit autrement, jusqu'à ce qu'elle soit consolidée pour permettre

la rétention à long terme du repas partagé avec un ami. À la dernière étape, l'hippocampe redevient disponible pour associer des représentations plus récentes; l'activation des traces ne dépend plus des systèmes de liaison et modulateur.

Selon ce modèle, un dommage à l'hippocampe affecte à la fois le système de liaison et le système modulateur. Si le système de liaison est dysfonctionnel, les processus de consolidation ne sont plus possibles. Il s'ensuit alors une amnésie antérograde et une amnésie rétrograde avec gradient temporel: les nouveaux apprentissages (amnésie antérograde) sont difficiles à consolider et les souvenirs récemment acquis (amnésie rétrograde) souffrent d'un manque d'activation. Les souvenirs récents sont dégradés avant les souvenirs anciens, ces derniers ayant été suffisamment activés pour être bien consolidés. Par ailleurs, si le système modulateur est altéré, l'effet concerne l'amnésie antérograde seulement.

Plusieurs autres modèles (Alvarez & Squire, 1994; Gluck & Myers, 1993, 1995; McClelland et al., 1995; McClelland & Goddard, 1996; O'Reilly & McClelland, 1994; Rolls, 1996; Treves & Rolls, 1994) possèdent des caractéristiques communes avec celui de Murre (1996). Cependant, la principale caractéristique distinctive du modèle *Tracelink* est qu'il attribue à l'hippocampe un rôle non seulement dans l'association des souvenirs, mais aussi dans le contrôle de la plasticité. Cette double fonction permet de bien comprendre les interactions complexes entre les amnésies antérograde et rétrograde chez l'humain.

Le modèle d'Alvarez et Squire (1994) est très semblable à celui de Murre (1996). En effet, il stipule que la région du lobe temporal médian (l'hippocampe, le cortex rhinal et le cortex parahippocampique) contribue également aux processus de consolidation et les souvenirs consolidés sont aussi entreposés dans les aires du néocortex. Durant un apprentissage, le lobe temporal médian permet la réactivation dans le néocortex de représentations d'expériences récentes, d'une part, et l'association de ces représentations, d'autre part. La consolidation survient lorsque des liens fonctionnels s'établissent entre

différentes représentations néocorticales. Après un certain temps, si les souvenirs sont suffisamment consolidés, l'activation des représentations en vient à être assumée par le néocortex seulement et, ainsi, à ne plus dépendre du lobe temporal médian. Ce modèle permet d'élucider les mêmes phénomènes de l'amnésie humaine expliqués par le modèle de *Tracelink* (Murre, 1996). Par exemple, après un dommage au lobe temporal médian, les patients souffrent souvent d'amnésie antérograde et d'amnésie rétrograde avec gradient temporel dont la sévérité est corrélée, chez l'humain (Squire, 1992) et le singe (Zola-Morgan et al., 1994), avec l'étendue du dommage. Selon Alvarez et Squire (1994), l'incapacité de procéder à de nouveaux apprentissages résulte de l'atteinte du système de consolidation et les souvenirs récents disparaissent s'ils n'ont pas été suffisamment consolidés avant le moment où est survenu le dommage cérébral. Seules les représentations anciennes dont l'activation est assumée par le néocortex sont préservées, d'où le gradient temporel dans la composante rétrograde de l'amnésie.

McClelland et Goddard (1996), quant à eux, présupposent que les souvenirs récents s'intercalent avec les expériences antérieures. Ils proposent un modèle de l'organisation des systèmes d'apprentissage dans lequel les structures de la formation hippocampique jouent un rôle subsidiaire aux mécanismes néocorticaux. Ces structures hippocampiques encodent d'abord les représentations d'épisodes nouveaux. Ensuite, lors d'expériences ultérieures, la réactivation des représentations hippocampiques contribue à mettre en branle des processus de généralisation qui aboutissent à la formation et à l'entreposage à long terme des souvenirs dans le néocortex. Le modèle de McClelland et Goddard (1996) postule l'existence de trois sous-systèmes hippocampiques. Le premier sous-tend des connexions entre le cortex entorhinal et le néocortex qui permettent la compression et la réversibilité, dans le cortex entorhinal, des patrons d'activités corticales. Ce système est spécialisé dans l'extraction graduelle d'activités organisées provenant de l'ensemble des événements faisant partie de l'expérience de l'organisme; il permet le renforcement de connexions entre des neurones responsables de processus de généralisation. Le deuxième utilise les liens entre le cortex

entorhinal, le gyrus dentelé et le champ CA3 de l'hippocampe proprement dit; il contribue à l'encodage, l'entreposage et la récupération des informations et il sert à minimiser l'interférence entre des représentations qui se chevauchent. Finalement, le dernier sous-système mobilise les projections unidirectionnelles des collatérales de Schaffer entre les champs CA1 et CA3, de même que les projections bidirectionnelles entre le cortex entorhinal et le champ CA3; il permet la réactivation, dans le cortex entorhinal, des représentations entreposées dans le champ CA3.

Tout comme les modèles précédents, Rolls (1996; voir aussi Treves & Rolls, 1994) suggère que l'hippocampe permet d'associer entre elles des représentations entreposées dans les aires néocorticales. Selon cet auteur, les cellules pyramidales du champ CA3 peuvent encoder de nouvelles informations épisodiques et réactiver des représentations entreposées dans le néocortex. L'idée de base de ce modèle connexionniste est que l'hippocampe favorise des processus d'auto-association entre les nouvelles informations encodées et les représentations néocorticales récupérées. Par ailleurs, durant l'apprentissage, les cellules granulaires et les fibres moussues du gyrus dentelé modulent l'activité des cellules du champ CA3 en produisant de nouveaux patrons de décharge lors de chaque nouvel épisode. Un dommage à l'hippocampe ou au gyrus dentelé entraîne une difficulté à former de nouveaux souvenirs, mais n'affecte pas la récupération de souvenirs anciens.

Finalement, Gluck et Myers (1993) proposent un modèle dans lequel l'hippocampe est essentiel pour l'expression de la mémoire sous presque toutes ses formes. Selon eux, la région hippocampique contribue à la formation de nouveaux souvenirs en jouant un rôle primordial dans la compression et la différenciation des régularités stimulus-stimulus (probabilité que deux stimuli apparaissent conjointement) et stimulus-conséquence (probabilité que des stimuli prédisent la même conséquence). Ces traitements s'effectuent dans le but d'accroître ou de minimiser la généralisation des représentations. Par exemple, si un stimulus A apparaît toujours dans un contexte B, le système hippocampique tendra à

compresser ou à grouper les représentations de A et de B. Par contre, si A survient souvent sans B, le même système aura tendance à différencier leurs représentations respectives (Myers et al., 1995). Les processus de compression se déroulent dans le cortex entorhinal et les processus de différenciation, quant à eux, prennent place dans l'hippocampe proprement dit (Myers et al., 1995). Le modèle de Gluck et Myers (1993) assume aussi que les régions du néocortex sont le lieu d'entreposage à long terme des souvenirs. Ces aires peuvent procéder à des associations simples stimulus-réponse mais, contrairement aux régions hippocampiques, elles ne permettent pas la formation de nouvelles représentations.

À la différence des autres modèles connexionnistes, celui de Gluck et Myers (1993) ne rend pas seulement compte des effets connus d'une lésion hippocampique, il formule aussi une série de prédictions sur des phénomènes encore non étudiés. Par exemple, dans le cas de l'inhibition latente²³, le modèle postule que ce phénomène dépend des processus de compression et donc, prédit que la lésion du cortex entorhinal, mais pas de l'hippocampe, devrait compromettre son expression. Cette prédiction a été confirmée à quelques reprises (*e.g.* Coutureau, Galani, Gosselin, Majchrzak & Di Scala, 1999; Shohamy, Allen & Gluck, 2000). De plus, suite à une lésion hippocampique, il devrait exister une difficulté à regrouper ou à différencier des stimuli composés qui présentent des chevauchements. En plus d'être corroboré par des résultats obtenus dans une tâche de DNMS non spatiale (Rawlins, Lyford, Seferiades, Deacon & Cassaday, 1993), ce postulat suppose que dans la tâche spatiale du labyrinthe radial, par exemple, les déficits d'apprentissage des animaux avec une lésion de l'hippocampe pourraient traduire une difficulté à différencier les couloirs adjacents, car ceux-ci possèdent plusieurs éléments communs. Un tel postulat fournit aussi une explication inédite de l'absence de déficit d'apprentissage dans la tâche indicée du labyrinthe radial. En effet, le modèle de Gluck et Myers (1993) postule que l'apprentissage

²³ L'inhibition latente s'observe dans les situations où un stimulus neutre présenté seul, de façon répétée et non renforcée, entraîne ensuite un retard d'apprentissage lorsque ce stimulus devient associé à un SI.

de stimuli uniques ne repose ni sur l'hippocampe, ni sur le cortex entorhinal car, au départ, ces indices ne sont pas ambigus et ne nécessitent ni compression, ni différenciation.

1.2.10.1 Critiques et données contradictoires

À quelques exceptions près, les modèles connexionnistes de l'apprentissage et de la mémoire se contentent de modéliser des phénomènes neuropsychologiques observés dans des désordres neuropathologiques comme l'amnésie ou certains types de démence (e.g. Murre, 1999). Leurs prédictions sont souvent limitées, voire difficilement testables. Par ailleurs, il n'existe aucune donnée réfutant clairement et directement les modèles connexionnistes. Parfois même, leur invalidation est impossible. En effet, dans certaines conceptions de ce type, toute donnée initialement non expliquée entraîne une modification *ad hoc* des prémisses de base du modèle. Ces façons de faire ont été sévèrement critiquées par certains épistémologistes (Lakatos & Musgrave, 1970; Popper, 1973).

Les prédictions du modèle de Gluck et Myers (1993) sont les plus facilement testables. Par exemple, il est relativement facile de comparer l'effet d'une lésion de l'hippocampe versus l'effet d'une lésion du cortex entorhinal sur le phénomène de l'inhibition latente ou encore, d'évaluer le rôle du nombre de stimuli et des chevauchements entre éléments multiples dans une multitude de tâches spatiales ou non spatiales. Il existe même quelques données contradictoires quant aux prédictions du modèle sur le phénomène d'inhibition latente. En effet, quelques recherches ont montré que des lésions sélectives de l'hippocampe peuvent abolir ou minimiser le phénomène de l'inhibition latente (Honey & Good, 1993; Solomon & Moore, 1975).

1.2.11 Synthèse

Jusqu'à maintenant, ce chapitre a permis d'illustrer le rôle prépondérant des structures de la formation hippocampique dans une multitude de processus d'apprentissage et de mémoire chez l'humain et l'animal. Depuis quelques décennies, des efforts considérables ont été mis en œuvre pour élucider les fonctions respectives des structures de cette région cérébrale et, plus particulièrement, la fonction exacte de l'hippocampe proprement dit. Malgré tout, aucun consensus n'a été établi à ce sujet. Pour saisir pleinement l'état de la situation, il suffit de constater le très grand nombre de théories élaborées au sujet de la fonction hippocampique dans l'apprentissage et la mémoire. Ce chapitre n'avait pas la prétention de décrire toutes les théories proposées. Il avait essentiellement pour objectif de présenter les conceptions qui sont ou ont été les plus influentes dans le domaine. Il existe de nombreuses autres théories de la fonction mnémonique des structures de la formation hippocampique. À titre d'exemples, on peut citer la théorie de l'inhibition comportementale (Douglas, 1967), le modèle d'indexation de la mémoire (Teyler & DiScenna, 1986), les théories du contexte (Hirsh, 1974; Winocur & Breckenridge, 1973), de la médiation cognitive (Warrington & Weiskrantz, 1982) et du traitement temporel (Solomon, 1980) ou encore, d'autres versions du rôle de l'hippocampe dans la mémoire épisodique (Aggleton & Brown, 1999; Squire & Zola, 1998).

La théorie de la carte cognitive (O'Keefe & Nadel, 1978, 1979) est, chez le rat, la conception qui a été la plus influente et qui demeure encore très présente dans l'étude de la fonction mnémonique de l'hippocampe. Cependant, même si elle a longtemps résisté à l'invalidation, elle est de plus en plus remise en question. D'une part, la théorie de la carte cognitive parvient mal à prédire ou à expliquer les conséquences d'un dommage hippocampique sur les fonctions mnésiques de l'humain. D'autre part, nonobstant les effets négatifs reconnus d'une lésion de l'hippocampe sur la performance des animaux dans les tâches de mémoire spatiale, plusieurs recherches ont démontré que la fonction

hippocampique n'est pas exclusive à ce type de mémoire et que les déficits d'apprentissage consécutifs à un dommage de l'hippocampe émanent de l'atteinte de processus nécessaires, autant dans les tâches de mémoire spatiale que dans les tâches de mémoire nonspatiale (*e.g.* Eichenbaum et al., 1994, 1999; Gluck & Myers, 1993; Olton et al., 1979; Rawlins, 1985; Rudy & Sutherland, 1995). En considérant ces dernières indications, de nouvelles théories ont vu le jour et ont proposé que l'hippocampe (et d'autres structures de la formation hippocampique) agit de façon à minimiser l'ambiguïté existant entre certains stimuli discriminatifs (Eichenbaum et al., 1999) et ce, en traitant des groupes de stimuli dont les multiples éléments se chevauchent (Gluck & Myers, 1993; Myers et al., 1995; Rudy & Sutherland, 1995) ou qui sont en relation les uns avec les autres (Eichenbaum et al., 1994). Selon ces théories, donc, la nature ou les propriétés des stimuli jouent un rôle très important dans la fonction mnémonique de l'hippocampe. Bien qu'un nombre grandissant d'expériences tendent à confirmer cette conclusion, il reste encore beaucoup à faire avant de connaître avec précision les formes de représentation mnésique encodées par l'hippocampe. Les expériences de cette thèse s'inscrivent précisément dans cette démarche. Pour parvenir à cette fin, la méthode privilégiée est de tester quelques prédictions fondamentales des théories classiques et plus récentes en employant une approche lésionnelle et en soumettant des rats à des tâches classiques et nouvelles dans le labyrinthe radial, ainsi qu'à des tâches de mémoire olfactive.

Toutes les expériences présentées dans cette thèse examinent la performance de rats ayant ou n'ayant pas subi une transection mécanique du fornix. Rappelons que le fornix représente une source importante d'afférences et d'efférences sous-corticales corticales pour la formation hippocampique. Les principales afférences proviennent de la région septale et elles se terminent en bonne partie dans le gyrus dentelé et dans le champ CA3 de l'hippocampe proprement dit. Ces fibres sont cholinergiques et elles exercent une influence neuromodulatrice sur les processus d'apprentissage et de mémoire (pour des démonstrations récentes, voir De Rosa & Hasselmo, 2000; Hasselmo, Wyble & Wallenstein, 1996).

Plusieurs études entre les années 1970 et le milieu des années 1990 ont eu recours à ce type de lésion pour étudier la fonction mnémonique de l'hippocampe et des structures qui lui sont associées. On considérait que la transection du fornix était fonctionnellement équivalente à la lésion de l'hippocampe proprement dit, car la destruction de ces deux structures produisait des effets analogues dans de nombreuses tâches d'apprentissage et de mémoire (e.g. Aggleton, Keith, Rawlins, Hunt & Sahgal, 1992; Eichenbaum et al., 1994; McDonald & White, 1993; Myers et al., 1995; O'Keefe & Nadel, 1978). Or, depuis quelques années, des résultats tendent à démontrer que les effets des deux types de lésion ne sont pas toujours équivalents (Cassel et al., 1998; Coutureau, Galani, Jarrard & Cassel, 2000; Galani, Obis, Coutureau, Jarrard & Cassel, 2002; Jarrard, 1995, 2001; McDonald et al., 1997; Pouzet et al., 1999; Whishaw & Jarrard, 1995). La transection du fornix ne bloque pas complètement le fonctionnement de l'hippocampe, mais il le rend dysfonctionnel ce qui, dans certains cas, peut produire des déficits plus sévères (Galani et al., 2002) et, dans d'autres cas, des déficits moins sévères (Cassel et al., 1998; McDonald et al., 1997) qu'une lésion sélective de l'hippocampe. Dans le but d'étudier la fonction mnémonique de l'hippocampe, de plus en plus de travaux ont recours à des lésions sélectives par administration d'une substance excitotoxique (e.g. NMDA ou acide iboténique) au détriment de la transection du fornix. Les lésions excitotoxiques détruisent les corps cellulaires de la structure dans laquelle la substance est injectée sans affecter, en principe, les fibres de passage qui relient entre elles des structures adjacentes (Jarrard, 1993, 1995, 2001). En théorie, les lésions excitotoxiques permettent d'examiner la fonction mnémonique d'une seule structure à la fois. Par contre, en pratique, il existe de nombreux problèmes associés à ce type de dommage (voir Agster, Fortin & Eichenbaum, 2002). Par exemple, même avec beaucoup de précautions, il est encore très difficile d'éviter l'atteinte de structures extrahippocampiques comme le subiculum, le gyrus dentelé, le cortex rhinal ou le cortex pariétal. De plus, les lésions sélectives nécessitent l'usage de substances toxiques dont l'administration entraîne souvent des effets secondaires très importants et non contrôlés comme des crises épileptiques postopératoires. Finalement, il existe encore des différences importantes entre plusieurs

laboratoires en ce qui a trait aux concentrations et aux quantités injectées pour détruire une structure comme l'hippocampe proprement dit (Jarrard, 2001)²⁴. Pour toutes ces raisons, nous estimons que la transection mécanique du fornix s'avère encore une solution plus acceptable pour étudier la fonction mnémonique de la formation hippocampique. En effet, cette procédure chirurgicale endommage le fornix sans affecter les structures adjacentes (pour une rare exception, voir la Figure 3 du Chapitre III) et elle n'entraîne pas d'effets secondaires postopératoires. Par ailleurs, puisqu'un bon nombre de théories ont été élaborées en tenant compte de résultats obtenus à la suite de la destruction du fornix (e.g. Eichenbaum et al., 1994; O'Keefe & Nadel, 1978; Olton et al., 1979; Rawlins, 1985; Rudy & Sutherland, 1995; Sutherland & Rudy, 1989), son emploi dans cette thèse est tout à fait approprié.

²⁴ À court terme, pour favoriser l'obtention de résultats fiables et comparables entre différentes recherches, des efforts devront être consacrés à la résolution de ces problèmes. Ce travail est actuellement mené par un étudiant de deuxième cycle (Kevin Allen) au sein de notre laboratoire.

CHAPITRE II

MÉMOIRE SPATIALE ET COMPORTEMENT DE CHOIX DANS LE LABYRINTHE RADIAL À LA SUITE D'UNE TRANSECTION DU FORNIX

2.1 Résumé

Il est largement reconnu qu'une lésion de l'hippocampe perturbe la mémoire spatiale (*e.g.* Aggleton et al., 1986; Duva *et al.*, 1997; Eijkenboom & Van Der Staay, 1999; Jarrard, 1983; Jarrard et al., 1984; Morris et al., 1982; O'Keefe & Nadel, 1978; Olton et al., 1979; Parkinson et al., 1988; Wörtwein, Holm Saerup, Charlottenfeld-Starpov & Mogensen, 1995). De prime abord, ces résultats corroborent la théorie de la carte cognitive O'Keefe et Nadel (1978, 1979; Nadel, 1991, 1994) selon laquelle l'hippocampe traite et emmagasine une représentation mentale de l'espace. Comme nous l'avons mentionné au chapitre précédent, la carte cognitive comprend les relations géométriques de l'espace (O'Keefe & Burgess, 1996) ainsi que la localisation des objets ou des renforçateurs (Dallal & Meck, 1990; O'Keefe & Nadel, 1978) et, une fois formée, sa simple consultation permet à un animal motivé de se diriger directement (*i.e.* en utilisant des raccourcis) là où il y a de la nourriture (O'Keefe & Nadel, 1979). Dans le labyrinthe radial, par exemple, la consultation de la carte cognitive devrait permettre à un rat de se diriger vers les couloirs appâtés sans avoir à examiner systématiquement les stimuli qui identifient chaque emplacement. Or, ce postulat a été remis en question par une série d'analyses des comportements de choix chez les rats normaux (Brown, 1992; Brown et al., 1989; Brown & Cook, 1986).

Brown (1992) a proposé un modèle des comportements de choix stipulant que, dans le labyrinthe radial, le choix d'un couloir résulte de la production de séquences de décisions *go-no go*. Essentiellement, ce modèle affirme que toute visite d'un couloir (macrochoix) est nécessairement précédée d'une orientation corporelle et/ou visuelle (microchoix) vers les stimuli propres à ce couloir. De plus, chaque microchoix aboutit à la décision de visiter (*go*) ou de rejeter (*no go*) le couloir. Même si cette idée a rapidement été remise en question par la démonstration que, dans certaines conditions, les rats semblent utiliser une carte cognitive pour s'orienter dans le labyrinthe radial (Brown et al., 1993), le modèle original de Brown (1992) a fourni de nouveaux outils pour l'étude de la performance des rats dans le labyrinthe

radial. À notre connaissance, aucune expérience n'a tenté jusqu'à maintenant d'examiner l'effet d'une lésion du système hippocampique sur la production de microchoix dans la tâche spatiale du labyrinthe radial.

Cette expérience compare la performance de rats avec une transection mécanique du fornix (FX) et de rats contrôles avec lésion simulée (SH) dans la tâche spatiale du labyrinthe radial, en utilisant les indices usuels, mais aussi des mesures du comportement de choix. Le but est de vérifier si l'apprentissage de cette tâche requiert l'acquisition d'une carte ou s'il repose, au contraire, sur d'autres processus. Les mesures recueillies dans cette expérience sont: 1) le nombre de choix séparant deux visites d'un même couloir (indice d'interférence rétroactive); 2) la latence entre deux visites d'un même couloir (indice de dégradation de la trace mnésique); et 3) les microchoix (indice du comportement de choix). Ici, parce qu'il est impossible d'exclure totalement la possibilité que les rats utilisent des informations sensorielles autres que les indices visuels lors des décisions *go-no go*, les microchoix dans la présente expérience sont définis comme étant simplement une orientation du corps de l'animal vers l'entrée d'un couloir.

Les résultats montrent que le déficit d'apprentissage des rats du groupe FX dans la tâche spatiale n'est pas attribuable à des effets d'interférence rétroactive. En effet, le nombre de choix entre deux visites d'un même couloir est équivalent chez les deux groupes de rats. Par contre, la latence d'erreur est significativement plus courte chez les animaux du groupe FX comparativement à ceux du groupe SH, ce qui suggère que la détérioration de la trace mnésique est plus rapide après un dommage du système hippocampique. Quant aux analyses des microchoix, les résultats indiquent que les rats du groupe FX, par rapport au groupe SH, 1) produisent davantage ce type de comportement, 2) font plus de microchoix envers l'un des deux couloirs adjacents au dernier couloir examiné et, 3) entre chaque choix, le premier microchoix d'une séquence est moins souvent effectué devant un couloir appâté.

Par contre, aucune différence n'est obtenue dans le nombre de couloirs examinés entre chaque macrochoix correct.

Certains résultats de cette expérience sont compatibles avec la théorie de la carte cognitive (O'Keefe & Nadel, 1978, 1979), et d'autres offrent plutôt un appui à la théorie de la mémoire de travail (Olton et al., 1979). De plus, aucune de ces deux interprétations n'arrive à expliquer pourquoi le nombre de microchoix augmente également dans les deux groupes au fil d'un essai. Donc, ni la théorie de la carte cognitive, ni la théorie de la mémoire de travail ne rend compte adéquatement de tous les comportements qui caractérisent le déficit d'apprentissage dans la tâche spatiale du labyrinthe radial (voir aussi Okaichi & Oshima, 1990). Le comportement des rats dans le labyrinthe radial s'expliquerait par une combinaison des deux théories et par une distinction entre des processus de mémoire prospective et rétrospective (Roitblat, 1987).

2.2 Spatial memory and choice behavior in the radial arm maze after fornix transection

by

Carol Hudon, François Y. Doré, and Sonia Goulet

École de psychologie, Université Laval and Centre de recherche
Université Laval Robert-Giffard, Québec, Canada

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 26(6), 1113-1123.

2.2.1 Abstract

In the radial arm maze task, it is well established that performance of rats with hippocampal damage is severely impaired on the Place version which relies heavily, if not exclusively, on spatial information. However, very little is known about the effects of hippocampal damage on actual choice behavior. To address this issue, sham-operated (SH) and fornix-transected (FX) rats were trained and tested on the Place task in the eight-arm radial maze. The following measures were recorded: the frequency of re-entry errors; the number of choices separating repeated visits to the same arm; the latency to arm re-entry; the distribution and targets of microchoices defined as orientations toward an arm or entries in the proximal portion of an arm (Brown, 1992). These measures were used as indexes of performance, within-trial retroactive intrusion, memory trace decay, and choice behavior, respectively. As generally observed in the literature, the frequency of errors was higher in rats of the FX group than in rats of the SH group; the impairment persisted even after the training criterion was reached. The analysis of latency to arm re-entry and of the number of choices separating re-entries suggested that this impairment was the result of faster memory decay rather than retroactive interference. Both FX and SH groups exhibited a systematic pattern of microchoices, but the frequency of microchoices was higher in FX lesioned rats than in SH controls. Moreover, in lesioned animals, relatively fewer of the initial microchoices were directed toward the baited arms during training-to-criterion. Some of the results provide support to the working memory theory (Olton et al., 1979) whereas others look more consistent with the cognitive map view (O'Keefe & Nadel, 1978). The discussion suggests that both theories and a distinction between prospective and retrospective memory may be required to account for the function of the hippocampal formation in memory.

Keywords: cognitive map; fornix; hippocampus; macrochoice; microchoice; prospective memory; radial maze; rat; retrospective memory; working memory

2.2.2 Introduction

Memory impairments have been observed after hippocampal damage in a variety of spatial tasks (Aggleton et al., 1986; Duva et al., 1997; Jarrard, 1983; Morris et al., 1982; Nadel & MacDonald, 1980; O'Keefe & Nadel, 1978; Parkinson et al., 1988; Wörtwein et al., 1995). These impairments, along with results from single-unit recording studies (O'Keefe & Speakman, 1987), were consistent with theoretical interpretations emphasizing the spatial content and function of the hippocampal memory system (Nadel, 1991; O'Keefe & Nadel, 1978, 1979). The original cognitive map theory (O'Keefe & Nadel, 1978) proposed that cumulative hippocampal neurons activity provides a maplike representation of the environment that helps an animal to orient itself. The cognitive map incorporates information on the location of objects (Dallal & Meck, 1990; O'Keefe & Nadel, 1978, 1979), the location of previously visited and remaining unvisited arms (Roberts, 1984), and on the presence or absence of reinforcers (O'Keefe & Nadel, 1978, 1979). Such mental representation would be used to generate a motor program guiding the animal from its current position in the environment to a location containing a reinforcer (O'Keefe & Nadel, 1979). In the radial arm maze, in particular, utilization of a cognitive map would enable animals to move directly from one baited arm to another with minimal visual inspection of the extramaze stimuli (O'Keefe & Nadel, 1979, see p. 489). However, this prediction has been challenged by observations of choice behavior in normal rats showing that a great deal of time was spent visually orienting toward maze arms prior to entering one and reaching the food well (Brown & Cook, 1986). Furthermore, a sequential choice model of radial maze performance has rather proposed that individual maze arms are processed as spatially independent entities (Brown, 1992). Three kinds of results corroborated the sequential choice model and suggested that discrimination of visited and unvisited arms in the radial maze Place task may not rely entirely on cognitive mapping (Brown, 1992). First, while on the central platform, rats tended to orient toward arms adjacent to the last investigated arm instead of moving directly toward baited arms. Second, before any arm entry, rats inspected

both baited and unbaited arms and identified baited locations only after visual inspection of the stimuli surrounding an arm. Third, as the number of correct choices increased within a trial, rats examined an increasing number of arms before making a choice. According to Brown (1992), this last result is consistent with Olton's (1978; Olton et al., 1979) hypothesis that baited or unbaited arms are stored as a list in working memory. That is to say, each inspection of stimuli would be intended to check in a working memory list if an arm has been visited or not.

Although a later experiment (Brown et al., 1993) has questioned some assumptions of the sequential choice model, Brown's (1992) original model provides an additional mean to examine lesioned rats' behavior in the radial arm maze. In the sequential choice model, a distinction is made between 1) *macrochoices* consisting in full arm entries in a baited or in an unbaited arm, and 2) *microchoices* including either body orientation toward a maze arm or a partial entry into a maze arm. Essentially, macrochoices derive from *go-no go* decisions: prior to each arm visit, rats sequentially examine several arm entrances and either visit (*go*) or reject (*no go*) the arm they are investigating. Moreover, choice accuracy could be accounted for in terms of sequences of *go-no go* decisions.

To our knowledge, macrochoice and microchoice analyses have never been applied to hippocampal lesioned rats. Therefore, the first aim of the present experiment was to examine the effect of damage to the hippocampal memory system on choice behavior in the radial arm maze Place task. The second aim was to examine to which extent the pattern of choice behavior supports either the cognitive map view (O'Keefe & Nadel, 1978) or the working memory hypothesis (Olton et al., 1979) of hippocampal function. During the present study, sham-operated (SH) and fornix-transected (FX) rats were first trained to criterion on the radial maze Place task to allow for the acquisition of a cognitive map, assuming that this could be indeed the kind of mental representation used by rodents to solve the task. Then, animals were tested for 10 additional trials. The frequency of errors, the

number of macrochoices before arm re-entry, and the latency to arm re-entry were recorded as indices of performance, retroactive interference, and memory decay, respectively. Microchoices, which in the present experiment were defined as body orientations toward maze arms, were analyzed to provide a more detailed picture of choice behavior. More specifically, the frequency and distribution of microchoices, the status (baited vs. unbaited) of the arm toward which the first microchoice of a sequence was made, the frequency of incorrect rejections of a maze arm, and the frequency of microchoices as a function of the number of arms previously visited were recorded.

The mechanical fornix transection used in the present experiment deprives the hippocampus of its cholinergic input and thus, disrupts hippocampal normal functioning without damaging the cortex that surrounds this structure. A number of data (Jarrard et al., 1984; McDonald & White, 1993) has shown that fornix lesions impair place learning in the radial arm maze and produce deficits functionally similar to selective hippocampal damage. Previous experiments have also demonstrated that hippocampal damage accelerates memory decay in nonspatial tasks (Bunsey & Eichenbaum, 1995; Clark et al., 2001; Zola et al., 2000) and in spatial tasks using very short delays (Morris, 1991; Jackson-Smith et al., 1993). Therefore, FX lesioned rats were expected to make more errors than controls and to show shorter latencies to re-entry, that is, shorter delays between the first and the second visit to an arm. Except under certain circumstances (Elmes, 1988; Roberts, 1981), spatial memory in normal (Beatty & Shavalia, 1980; Maki et al., 1979) and hippocampal lesioned (Jarrard & Elmes, 1982) rats is generally not prone to retroactive interference from one trial to another. However, in animals (Wright et al., 1984) and in humans (Neath et al., 1999), memory traces can be degraded by retroactive interference between two items presented sequentially within the same trial. If transection of the fornix results in greater sensitivity to within-trial retroactive interference, rats of the FX group should make fewer macrochoices than rats of the SH group before re-entering an arm.

Since microchoices have never been studied in rats with hippocampal lesions, predictions on this measure have to be extrapolated from Brown's (1992) interpretation of choice behavior in normal rats as well as from basic assumptions of the cognitive map (O'Keefe & Nadel, 1978) and of the working memory (Olton et al., 1979) theories. According to O'Keefe and Nadel (1978), the cognitive map, once acquired, guides choice behavior in normal rats. Therefore, during testing, the frequency of microchoices should be lower than during training. Assuming that spatial representation is conditional on the integrity of hippocampal formation, we predict that FX lesioned rats will be more likely to orient toward different maze arms, thus resulting in a higher frequency of microchoices in these rats compared to controls. The cognitive map is also thought to facilitate the choice of baited arms by incorporating information on the status of each arm. Therefore, in control rats but not in lesioned rats, more initial microchoices should be made toward baited arms. If hippocampal representation is in the form of a list of items in working memory (Olton et al., 1979) contrary to the view defended by O'Keefe and Nadel (1978, 1979), rats have then to inspect successive arms of the radial maze in order to decide whether these have already been visited within the current trial. As the list of visited arms lengthens, it becomes increasingly difficult to maintain in working memory. It is therefore predicted that the frequency of microchoices should increase as a function of the number of visited arms as observed by Brown (1992), and this tendency should be stronger in FX lesioned rats than in controls.

2.2.3 Method

2.2.3.1 Animals

Subjects were 16 male Long Evans rats (Charles River, St-Constant, Canada) weighing 260-330 g at the beginning of the experiment. They were divided into two groups,

SH controls (n=8) and FX lesioned (n=8) rats. All subjects were housed individually under a 12:12-hr light-dark cycle and tested during the light phase of the cycle.

2.2.3.2 Surgery

The surgical procedure was based on coordinates for fornix transection provided by Wörtwein et al. (1995). General anesthesia was provided by injections (i.p.) of a solution of ketamine (87 mg/kg) and xylazine (13 mg/kg), and the ears and scalp were locally anesthetized by injections (s.c.) of xylocaine (13 mg/kg). Rats were placed in the stereotaxic frame and the scalp was incised to reveal the skull. With bregma and lambda flat, two holes were drilled in the skull at the following coordinates, relative to bregma (Paxinos and Watson, 1986): AP = -1,1 mm; ML = \pm 1,2 mm. In the FX group, a cannula containing a wire knife (Kopf Instruments) was first inserted just above the fornix (DV = -3,7 mm). The wire knife was extracted (2,0 mm), lowered to the ventral fornix (DV = -5,5 mm), retracted, and kept in place for 1 min. Then, the knife was extracted again, raised above the fornix (DV = -3,7 mm), and retracted for another 1 min. The wire knife was lowered and raised twice; then, the cannula was rotated 180° and the transection was repeated. The whole lesion procedure was repeated in the contralateral hemisphere. In rats of the SH group, the wire knife was never extracted from the cannula and the cannula was lowered only once in each hole. At the end of surgery, the wound was sutured and treated with a topical antibiotic ointment (Polysporin) to prevent infection. Rats were hydrated (lactate, 5 ml, s.c.) and received a daily injection of an analgesic (Anafen, 6 mg/kg, s.c.) during the first three postoperative days.

A 14-day postoperative recovery period preceded behavioral testing. Food was provided without restriction during the first 10 days post-surgery, after which it was controlled to reduce weight to approximately 85% of free feeding level. Access to water was ad libitum.

2.2.3.3 Apparatus

The apparatus was a wooden eight-arm radial maze elevated 60 cm from the floor. The octagonal central platform was 37 cm in diameter and was surrounded by a wall (height: 40 cm). The maze arms were 60 cm long and 9 cm wide. The entrance of each arm was blocked by an acrylic guillotine door. Squared wooden podiums (9 x 9 cm) were fixed at 0.5 cm beyond the end of maze arms and a recessed food well (diameter: 1,5 cm; depth: 1 cm) was located on the center of each podium. Reinforcers were concealed in these food wells. Since the square podiums were separated from the whole apparatus, the maze arms could be rotated without altering the position of the reinforcers relative to extramaze cues. The maze was located in a room with a number of extramaze cues (e.g. poster, sink, door, paper bin, vertical opaque screen); each object was visible from two or more adjacent arms. A video camera, connected to a video recorder and a monitor, was fixed above the maze. The experimenter, who remained hidden behind a vertical opaque screen (135 cm wide and 180 cm high) during all testing sessions, used a system of translucent treads terminated with metal hoops to raised and lowered, from a distance, the guillotine doors providing access to each maze arm. Microchoices and macrochoices were videotaped for later examination.

2.2.3.4 Procedure

During four days, the rats were handled for 5 min each. On the following five days, rats were familiarized to the maze apparatus. In order to prevent relevant learning to occur during familiarization, access to extramaze cues was blocked by opaque screens (height: 180 cm) that surrounded the apparatus at 20 cm relative to the end of the arms. On Day 1 of familiarization, a few food pellets were scattered on the central platform and on the full length of the arms. From Day 2 to Day 4, pellets were gradually moved away from arm entrance and on Day 5, reinforcers were available only in the food wells at the end of the arms. Rats freely explored the radial maze individually for 10 min or until all food pellets

(Noyes Precision Food Pellets, 45 mg) had been retrieved. From Day 3 to Day 5, rats were habituated to the movement and noise produced by the guillotine doors and by the rotation of the maze. Rotation of maze arms was intended to minimize the probability of successful arm visits on the sole basis of olfactory cues (Olton & Collison, 1979). If some rats did not seem completely at ease with the apparatus or were unable to retrieve the reinforcers after five days, familiarization was continued for a maximum of five additional days.

The standard procedure of the Place task was slightly modified in this experiment. While the rat was on the central platform and the guillotine doors were closed, the maze arms were rotated by 45°, 90°, and 135° after 4, 8, and 12 visits respectively. A macrochoice was recorded when the rat's snout crossed a line located at 15 cm from an arm entrance (hereafter called the *macrochoice line*) and a microchoice was defined as a clear body orientation toward a maze arm or as entering only the first 15 cm from the arm entrance without proceeding to the end. From guide marks placed at 15 cm relative to arm entrances, the macrochoice lines were drawn directly on the screen of the TV monitor used to observe rats' movements. All trials were videotaped and relevant behaviors were later coded with CODER2 software (Kappas, 1995) by two independent observers. CODER2 makes easier the development of coding system as it permits the user to enter the codes directly into a database, and automatically records the time of each event. Because observation of microchoices relied more heavily on personal judgment than macrochoices, an interrater agreement was calculated on the arms toward which microchoices were made, for 25% of the trials.

2.2.3.4.1 Training to criterion

At the beginning of each daily trial, rats were placed on the central platform and, a few seconds later, the eight guillotine doors were opened. A trial ended when one of the following criteria was reached, whichever came first: i) all baited arms have been visited; ii) a total of 16 macrochoices were made; iii) or 10 min elapsed. When the rat crossed the

macrochoice line of an arm, the guillotine doors corresponding to all of the other arms were closed to remove the possibility of a premature run within one of those. As soon as the rat returned to the central platform, the last door that had remained open until that point was closed as well. Between each macrochoice, subjects were confined to the central platform for a period of 10 sec in order to decrease the probability that a simple algorithm (e.g., visit the arms in a systematic clockwise fashion) would be used in task completion and to encourage maze patrolling based on the memory of arms previously visited (McDonald & White, 1993). An error was recorded when rats re-entered an arm and crossed the macrochoice line. Rats of the SH and FX groups were trained daily until the group to which they belonged made less than one error on average over two consecutive days.

2.2.3.4.2 Test

The test began the day after the group met the training criterion and included 10 daily trials. The procedure during the test phase was the same as on the training phase

2.2.3.5 Histology

After completion of behavioral task, rats were deeply anesthetized (ketamine, 87 mg/kg; xylazine, 13 mg/kg) and were perfused transcardially with 0,9% buffered saline, followed by 4% paraformaldehyde and 10% sucrose. Brains were excised and placed in a solution containing 4% paraformaldehyde and 30% sucrose for 2-3 days, after which they were cut in 40 μ m coronal sections. All sections of the fornix region were mounted on gelatin-coated slides and stained with cresyl violet. Throughout the hippocampus, every 6th section was saved and stained for acetylcholinesterase (AChE) activity.

2.2.3.6 Statistical analyses

Frequencies of errors during training were subjected to an ANOVA with Group as a between-subject factor and Block of two trials as a within-subject factor. Frequencies of errors during testing, numbers of arms visited before re-entry, and latencies to re-entry were analyzed with two-tailed *t* tests for independent samples. The distribution of macrochoices and microchoices was subjected to two separate ANOVAs with Group as a between-subject factor and with Phase of experiment and Distance as within-subject factors (Distance refers to the number of maze arms separating successive macrochoices and successive microchoices). A preliminary analysis of the overall percentages of initial microchoices toward baited arms was performed using an ANOVA with Group as a between-subject factor and with Phase of experiment as a within-subject factor. More specific analyses of the targets of initial microchoices were performed using two separate ANOVAs with Group as a between-subject factor and with Phase of trial as a within-subject factor. Incorrect rejections of baited arms were subjected to an ANOVA with Group as a between-subject factor and with Phase of experiment and Block of two trials as within-subject factors. Finally, the distribution of microchoices as a function of the number of previous macrochoices was analyzed with an ANOVA with Group as a between-subject factor and with Phase of experiment and Number of macrochoices as within-subject factors. Analyses of simple main effects (with Satterthwaite's correction for the error term and its degrees of freedom; Howell, 1997) and Newman-Keuls tests served to locate specific significant effects.

2.2.4 Results

2.2.4.1 Histology

The top row of Figure 1 presents representative photomicrographs of brain sections (40 μ m) stained with cresyl violet of a SH (A) and of a FX lesioned (B) rat. Except for some cortical damage likely related to cannula insertion, the mechanical fornix transection and

sham-operation caused no apparent extradamage. The photomicrographs on the bottom row show brain sections stained for AChE activity in the hippocampus in a SH (C) and a FX lesioned (D) rat. The sharp decrease of AChE activity in the hippocampus of FX lesioned rats confirmed that the bilateral transection of the fornix was performed successfully. Histology revealed individual differences in the extent of the lesion: the transection was complete or close to complete in four rats, and it was partial in the other four rats. No animals were excluded from this experiment on histological grounds.

2.2.4.2 Number of errors, retroactive interference, and latency to re-entry

Figure 2a shows the mean frequencies of errors per block of two trials for both groups. These seemed to differ between FX lesioned rats and SH controls on the first block of trials, but not on the four subsequent blocks, and both groups met the training criterion on the fifth block of trials. The ANOVA revealed that the factor Block, $F(4, 56) = 16.83$; $p < .001$, and the interaction, $F(4, 56) = 2.63$; $p < .05$, were significant but the factor Group, $F(1, 14) < 1$, was not. The analysis of simple main effects confirmed that rats of the FX group made more errors than rats of the SH group on the first block of trials, $F(1, 58) = 8.73$; $p < .005$, but not on the four subsequent blocks, $F(1, 58) < 1$. Thus, fornix transection modestly impaired initial acquisition of the radial maze Place task. During post-criterion testing (Figure 2b), the mean number of errors was inferior to one in both groups, but the overall average frequency of errors in FX lesioned rats was significantly higher than in SH controls, $t(14) = 2.06$; $p < .05$. Therefore, besides that the two groups did not significantly differ on the last four blocks of training, that they reached the learning criterion on the same block of trials, and that they both achieved high levels of performance on the task, FX lesioned rats somewhat differed from control animals on their overall capacity to maintain learning.

In the present experiment, the numbers of macrochoices between two entries in the same arm served as an index of within-trial retroactive interference. Indeed, it was assumed

that recently visited arms would interfere with memories of arms visited earlier within an ongoing trial. Results from training and testing were combined for this measure (Figure 3a) because of the relatively small number of errors, especially during testing. There was no indication in these results that retroactive interference affected performance. On average, the first and second macrochoices to the same arm were separated by visits to approximately five other arms, and there was no difference between groups, $t(14) = 0.50$. On the other hand, it seems that memory decay was faster in the FX than in the SH group: the groups significantly differed on latency to arm re-entry (Figure 3b), $t(14) = 1.92$; $p < .05$, and FX lesioned rats re-entered an arm 30 sec sooner than control animals. This effect cannot be accounted for by unequal total trial duration between groups. Indeed, rats of the FX and of the SH group needed on average 242 and 274 sec, respectively, to complete a trial and the difference between groups was not significant, $t(14) = 1.29$.

2.2.4.3 Macrochoices

Figure 4a presents the average numbers of macrochoices made at a distance of 1, 2, 3, or 4 arms from the last macrochoice, which respectively corresponded to 45°, 90°, 135°, and 180° angles. Since rats rarely returned to the last arm they just visited (only 5 choices out of 2913 in the present experiment), *distance 0* was eliminated from Figure 4a and from statistical analyses. *Distance 1* indicates that a rat went to an arm immediately adjacent to the last visited arm, either on the left or on the right side of this arm; *distance 2* means that two consecutive macrochoices were separated by one arm; and so on, for *distance 3* and *distance 4*. For *distances 1, 2, and 3*, there were always two alternatives (left or right) whereas for *distance 4*, there was only one. Although data for *distance 4* were included in the statistical analyses, these were only indicative.

Because macrochoices included errors as well as correct choices, the ANOVA provided a comparison of the number of choices required by each group to visit the eight

baited arms, on training (trials 1-10) and on testing (trials 11-20). The factors Group, $F(1, 14) = 4.60$; $p < .05$, and Phase of experiment, $F(1, 14) = 79.75$; $p < .0001$, but not the interaction Group x Phase of experiment, $F(1, 14) < 1$, were significant. Overall, rats of the FX group made more macrochoices than rats of the SH group during training and testing, which is consistent with the results previously described on the frequency of errors. Also, in both groups, rats made more macrochoices on training than on testing and thus, baited arms became easier to locate as they progressed into the second stage of the Experiment.

The same ANOVA also provided a test of the efficiency of our confinement procedure between successive macrochoices, that is, whether this procedure prevented the use of an algorithm for task completion. As shown in Figure 4a, the overall tendency to choose an arm located at *distance 1* from the last macrochoice was not stronger than the tendency to visit an arm located at *distance 2* or *3*. The interaction Group x Distance was significant, $F(3, 42) = 5.61$; $p < .01$, but the interactions Phase of experiment x Distance, $F(3, 42) < 1$, and Group x Phase of experiment x Distance, $F(3, 42) = 2.75$, were not. The analysis of simple main effects of the Group x Distance interaction showed that in control rats, $F(3, 55) = 30.89$; $p < .0001$, and in FX lesioned rats, $F(3, 55) = 27.13$; $p < .0001$, the frequencies of macrochoices made at the four distances significantly differed. A Newman-Keuls test ($p < .01$) revealed that in SH controls, more macrochoices were made at *distance 2* and *distance 3* than at *distance 1* (and obviously, more macrochoices were made at *distance 1* than at *distance 4*). In FX lesioned animals, more macrochoices were made at *distance 1* and *distance 2* than at *distance 3* (and more macrochoices were made at *distance 3* than at *distance 4*). Neither group had a tendency to choose exclusively arms located at *distance 1* from the last macrochoice, thus invalidating an interpretation of rats' performance based on an algorithm. However, SH controls were more prone to visit distant arms relative to the last macrochoice than FX lesioned rats except for *distance 4* that was the most rarely chosen.

2.2.4.4 Microchoices

The interrater agreement on microchoices was very high. For the SH group, 94.5% of the microchoices recorded by the first observer were also coded by the second observer. For the FX group, the interrater agreement was 97.1%.

Confinement of the rats on the central platform successfully precluded task solving on the basis of an algorithm as just demonstrated with statistical analyses applied to macrochoices. However, systematic sequences of microchoices between two successive macrochoices were observed. The ANOVA on the distance separating successive microchoices during training and testing (Figure 4b) showed that the factor Distance, $F(3, 42) = 345.82$; $p < .001$, was significant and Figure 4b clearly shows that a majority of microchoices were directed toward arms located at *distance 1*. The Group x Distance interaction, $F(3, 42) = 10.81$; $p < .001$, was also significant, and the analysis of the simple main effects revealed that FX lesioned rats made more microchoices at *distance 1* than SH controls, $F(1, 56) = 42.20$; $p < .001$. The factor Group was significant, indicating that FX lesioned rats made more microchoices overall than SH controls, $F(1, 14) = 4.60$; $p < .05$. It also showed that the frequencies of microchoices did not differ between training and testing: the factor Phase of experiment, $F(1, 14) = 2.16$, its double interactions with the factors Group, $F(1, 14) = 1.22$, or Distance, $F(3, 42) < 1$, and the triple interaction, $F(3, 42) = 1.35$, were not significant. A systematic pattern in the sequence of microchoices was found: more microchoices were directed toward an arm immediately adjacent to the last microchoice.

If the cognitive map incorporates information on the status of each arm (O'Keefe & Nadel, 1979) and if such map is highly conditional upon the integrity of the hippocampal formation, control but not lesioned rats should have been able to locate a baited arm and orient themselves toward it as soon as they came back to the central platform. In the present experiment, the target of the first microchoice following each opening of guillotine doors was recorded. Figure 5 presents the overall percentages of first microchoices directed toward

baited arms during each trial. The ANOVA confirmed the prediction based on the cognitive map view. The factor Group was significant, $F(1, 14) = 6.11$; $p < .05$, and initial microchoices toward baited arms were significantly more frequent in SH than in FX lesioned rats. Because the factor Phase of experiment was significant, $F(1, 14) = 8.14$; $p < .05$, but not the interaction, $F(1, 14) < 1$, the percentage of initial microchoices made toward baited arms was significantly higher during testing than during training in both groups.

Within a trial, the probability to make a microchoice toward a baited arm decreases as the number of correct macrochoices increases. Thus, in order to verify if the group difference demonstrated by the preceding analysis persisted throughout a whole trial, trials were partitioned into two equal phases according to the number of correct macrochoices already done. As illustrated in Figure 6, whatever the phase of experiment, both groups targeted more initial microchoices toward a baited arm in the first phase (correct macrochoices 1-4) compared with the second phase (correct macrochoices 5-8) of a trial. The first ANOVA was performed on data of the training-to-criterion phase. The factor Group was significant, $F(1, 14) = 7.86$; $p < .05$, and initial microchoices toward baited arms were significantly more frequent in SH than in FX lesioned rats. Because the factor Phase of trial was significant, $F(1, 14) = 651.50$; $p < .0001$, but not the interaction, $F(1, 14) < 1$, the percentage of initial microchoices made toward baited arms was significantly higher during the first than the second phase of the trials. The second ANOVA was performed on data of the test phase. The factor Group was not significant, $F(1, 14) < 1$, thus initial microchoices toward baited arms were equally frequent in SH and FX lesioned rats. Once again, because the factor Phase of trial was significant, $F(1, 14) = 576.01$; $p < .0001$, but not the interaction, $F(1, 14) < 1$, the percentage of initial microchoices made toward baited arms was significantly higher during the first than the second phase of the trials.

A microchoice could be followed by two kinds of incorrect choices: a re-entry error, that is, entering an unbaited arm, or rejection of a baited arm. As shown in Figure 7, the

frequencies of incorrect rejections of baited arms decreased across blocks of trials, and between training and testing. The factors Block, $F(4, 56) = 7.39$; $p < .0001$, and Phase of experiment, $F(1, 14) = 11.22$; $p < .005$, were significant. However, scores within each group were highly variable and incorrect rejections did not statistically differ in SH and FX lesioned rats. The factor Group, $F(1, 14) < 1$, and all the interactions (Group x Phase of experiment: $F(1, 14) < 1$; Group x Block: $F(4, 56) < 1$; Phase of experiment x Block: $F(4, 56) < 1$; Group x Phase of experiment x Block: $F(4, 56) < 1$) were not significant.

Figure 8 presents the mean frequencies of microchoices made by SH and FX lesioned rats before a correct macrochoice on training and testing as a function of the number of correct macrochoices already made within a trial. This figure and the statistical analyses included only microchoices followed by correct macrochoices because, unlike incorrect macrochoices or errors, the total number of correct macrochoices was the same in all rats and provided a common basis to compare microchoices in the course of a trial.

The authors have already shown that rats of the FX group made more microchoices than rats of the SH group, overall. They also made more microchoices than controls before a correct macrochoice. The factor Group was significant, $F(1, 14) = 6.00$; $p < .05$, and did not interact with any of the other factors (Group x Phase of experiment: $F(1, 14) = 1.30$; Group x Number of macrochoices: $F(7, 98) = 1.42$; Group x Phase of experiment x Number of macrochoices: $F(7, 98) = 1.40$). Therefore, although the frequencies of microchoices differed in SH and FX rats, the general pattern of behavior was similar in both groups. The number of microchoices made before a correct macrochoice significantly increased as a function of the number of macrochoices, $F(7, 98) = 73.87$; $p < .0001$, and a Newman-Keuls test ($p < .01$) revealed that more microchoices were made after seven than after zero to six correct macrochoices, and after five than after zero to three correct macrochoices. The factor Phase of experiment was not significant, $F(1,14) < 1$, but it interacted with the factor Number of macrochoices, $F(7, 98) = 4.33$; $p < .001$. The analysis of simple main effects

showed that significantly more microchoices were made before the first correct macrochoice, that is, at the beginning of a trial, during training than testing, $F(1, 98) = 11.00$; $p < .005$. However, significantly more microchoices were made during testing than training after six, $F(1, 98) = 6.22$; $p < .05$, and seven, $F(1, 98) = 13.61$; $p < .0005$, correct macrochoices.

2.2.5 Discussion

2.2.5.1 Main performance effects

2.2.5.1.1 Number of errors

In the present experiment, the frequency of errors in FX transected rats was higher than in SH controls, but only at the very beginning of training-to-criterion in the Place version of the radial arm maze task. The deficit was less severe than in previous reports on hippocampal lesioned rats submitted to the radial arm maze, and to other so called “Place tasks” (e.g. Aggleton et al., 1986; Duva et al., 1997; Jarrard, 1983; Morris et al., 1982; Olton et al., 1979). It could be tempting to conclude that our lesioned group did well because the intended damage was only partial in half of the rats. However, the deficit observed was in fact significant and persistent. Even after reaching the training criterion, rats of the FX group made more errors overall than rats of the SH group, and they had to make more macrochoices before finding the reinforcers in the eight baited arms. This result might indicate that, although our training criterion was similar to criteria used in other experiments (McDonald & White, 1993), it was not demanding enough to ensure that learning was complete in the present experiment. But, it remains that FX lesioned rats were impaired because they still differed from controls after 20 trials.

2.2.5.2 Detailed performance analyses

2.2.5.2.1 Retroactive interference and memory trace decay

The poorer performance of lesioned rats in terms of errors cannot be explained by within-trial retroactive interference: the number of arms visits separating the first and second entry of any given arm did not differ from controls. On the other hand, rats of the FX group re-entered an arm sooner within a trial than rats of the SH group, which suggests a faster decay of memory traces. This finding is consistent with previous results showing that damage to the hippocampus accelerates memory decay in both spatial (Morris, 1991; Jackson-Smith et al., 1993) and nonspatial tasks (Bunsey & Eichenbaum, 1995; Clark et al., 2001; Zola et al., 2000).

2.2.5.2.2 Microchoice

An exhaustive analysis of orienting behaviors and hesitations displayed toward an arm or in the first 15 cm of an arm revealed that FX lesioned rats made more of those microchoices than controls, but orientation toward maze arms was a major component of choice behavior in both groups. Between eight and 12 microchoices on average were made on each trial, which means that most macrochoices were preceded by at least one microchoice, and some of them were preceded by more than one. The microchoices were distributed according to a systematic pattern: they were preferably directed toward the first arm adjacent to the location of the preceding microchoice either on the left or on the right and, therefore, successive microchoices tended to be directed toward neighboring arms. Furthermore, in both FX and SH groups, the frequencies of microchoices did not differ during training and testing. During trial progression, the frequency of microchoices increased along with the number of correct macrochoices. As for the frequency of microchoices followed by rejections of baited arms, there was no difference between both groups. Finally, compared with control animals in the training-to-criterion phase of

experiment, FX lesioned rats made fewer initial microchoices toward baited arms after the 10-s confinement on the central platform.

2.2.5.3 Support for the cognitive map and the working memory theoretical frameworks

According to Brown (1992), the systematic pattern of microchoice distribution is more consistent with the working memory (Olton et al., 1979) than with the cognitive map (O'Keefe & Nadel, 1978) theory of hippocampal function and we concur with such assertion. Indeed, contrary to the cognitive map view which predicts that the maplike representation helps the rat moving directly from a baited arm to another location containing food, rats tend to move from one arm to an adjacent arm or to a location in close proximity to the arm just investigated regardless of remaining food distribution (Brown, 1992; Olton, 1978).

Additional results are also more consistent with the working memory than with the cognitive map theory. At the time of testing, when the cognitive map was presumably already acquired by control rats, choice behavior should have been guided by that map. Thus, rats of the SH group should have produced fewer microchoices during testing than during training whereas rats of the FX group, which we assumed could not benefit from this kind of mental representation, should have kept relying on visual inspection of the arms. On the contrary, in both groups, the frequencies of microchoices remained stable during training and testing. Also, the increase in the frequency of microchoices, as the list of visited arms lengthened, would possibly indicate that the list was increasingly difficult to maintain in working memory.

Despite the preceding argumentation, the results on choice behavior did not unequivocally support the working memory theory. First, microchoices' tendency to increase with the number of visited arms was not stronger in FX lesioned rats in which

working memory was presumably impaired than in SH controls. Second, although errors or macrochoices directed toward unbaited arms were more frequent in the FX group than in the SH group, the frequency incorrect rejections of baited arms did not differ in the two groups. This last result suggests that lesioned rats were as good as controls in choosing baited arms and were impaired only on recognizing unbaited arms.

One result appeared more consistent with the cognitive map theory than with the working memory theory: FX lesioned rats were less able than controls to locate a baited arm as shown by the smaller percentage of initial microchoices made toward baited arms during the training-to-criterion phase of experiment. This impairment may explain why rats of the SH group more often entered an arm located farther from the last macrochoice than did rats of the FX group. Indeed, in the SH group, visits to arms located at *distances 2* and *3* from the preceding macrochoice were more frequent than at *distance 1* whereas in the FX group, visits to arms located at *distances 1* or *2* were more frequent than at *distance 3*. Lesioned rats, like controls, tended to inspect adjacent arms as shown by the systematic pattern of microchoices. However, they were less able than controls to immediately locate a baited arm and were thus more likely to begin inspection of the radial maze with one of the unbaited arms, including the last arm they entered. If the probability of beginning inspection of the maze with the last visited arm was higher in the FX than in the SH group, the probability of entering an arm close to the last macrochoice, that is, at *distances 1* or *2*, was also higher.

2.2.6 Conclusion

Okaichi and Oshima (1990) concluded that neither the working memory theory, nor the cognitive map theory predicts all the characteristics of the impairment observed in hippocampectomized rats on the radial arm maze task. One may be tempted to reach the same conclusion from the results of this experiment. Another possibility is that behavior in the radial arm maze task would be explained by a combination of both theories and by a distinction between prospective and retrospective memory (Roitblat, 1987).

In the present experiment, there is no indication as to the exact nature of the spatial information (distance, angles, geometric relations, etc.) incorporated in the cognitive map but the results suggest that the status (baited or unbaited) of each arm is part of it. By providing a maplike representation of the environment, the hippocampal formation would support prospective memory and would enable normal rats to anticipate the location of baited arms, a capacity that is impaired in hippocampal lesioned rats. On the other hand, the hippocampal formation would also support retrospective memory and would be required to maintain a list of visited arms in working memory. The role of working memory in the radial arm maze task is suggested by the increasing frequency of microchoices as a function of the number of visited arms in both groups. It is also suggested by the impairment of FX lesioned rats as exhibited in the greater reliance on orientation toward maze arms (higher frequency of microchoices), in faster memory decay (latency to arm re-entry) and in lower recognition of unbaited arms (errors).

Figure 1. Representative coronal brain sections (40 μm). Top row: sections stained with cresyl violet from a SH (A) and a FX (B) rat. Bottom row: sections stained for acetylcholinesterase (AChE) activity from a SH (C) and a FX (D) rat, showing a decrease of AChE activity in the hippocampus of the FX rat.

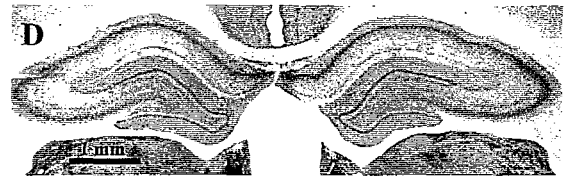
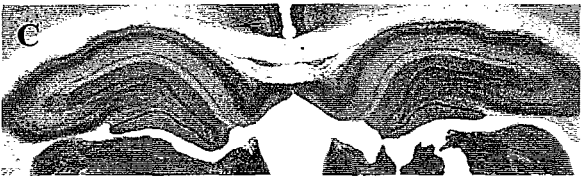
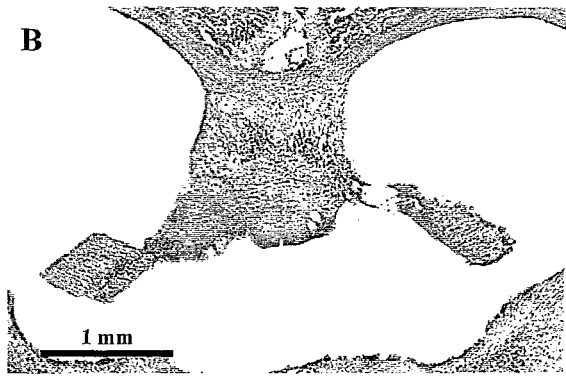


Figure 2. A. Mean frequencies of errors (\pm SEM) per blocks of two trials made by sham-operated and fornix-transected rats during training phase. B. Mean frequencies of error (\pm SEM) made by sham-operated and fornix-transected rats during testing phase.

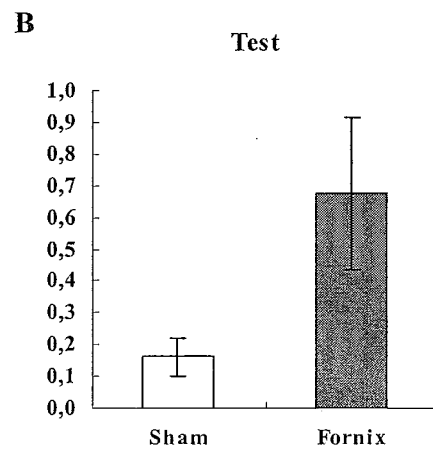
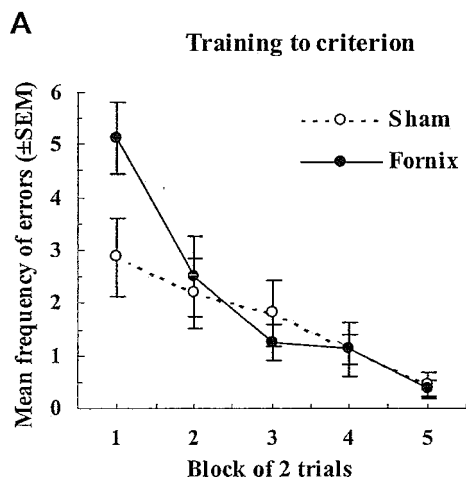


Figure 3. A. Mean numbers of macrochoices (\pm SEM) made by sham-operated and fornix-transected rats between the first and the second visit of a same arm. B. Mean latencies (sec; \pm SEM) observed on sham-operated and fornix-transected rats between the first and the second visit of a same arm.

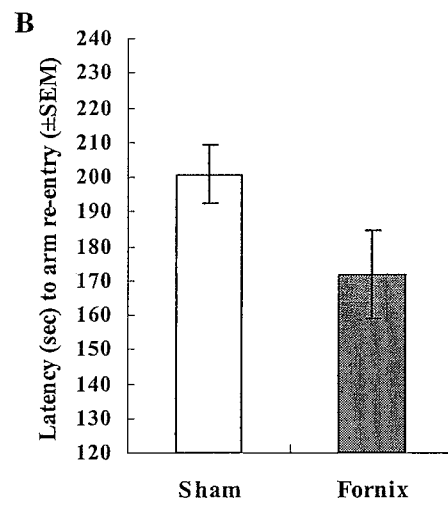
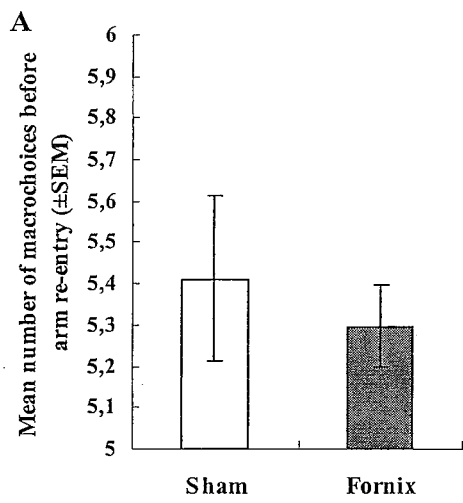
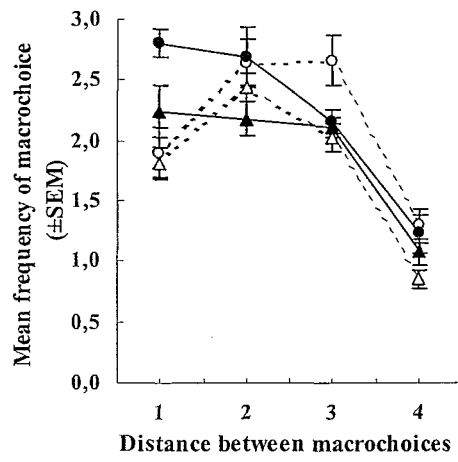


Figure 4. A. Mean frequencies of macrochoices (\pm SEM) made by sham-operated and fornix-transected rats over training (1-10) and testing (11-20) at four possible distances from the last macrochoice. Distance represents the number of arms spatially separating two successive macrochoices, each arm being separated by 45° angles. B. Mean frequencies of microchoices (\pm SEM) made by sham-operated and fornix-transected rats over training (1-10) and testing (11-20) at four possible distances from the last microchoice.

A



B

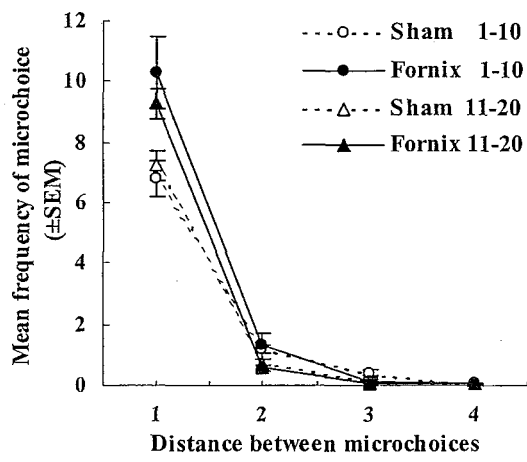


Figure 5. Mean percentages of microchoices directed toward baited arms (\pm SEM) in sham-operated and fornix-transected rats on training (1-10) and testing (11-20) phases.

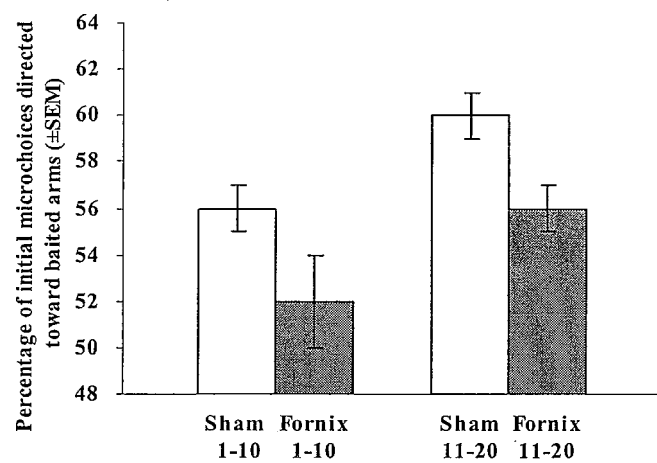


Figure 6. Mean percentages of microchoice directed toward baited arms (\pm SEM) in sham-operated and fornix-transected rats as a function of the phase of trials. 1-4: initial microchoices made before the first four correct macrochoices of a trial; 5-8: initial microchoices made before the last four correct macrochoices of a trial.

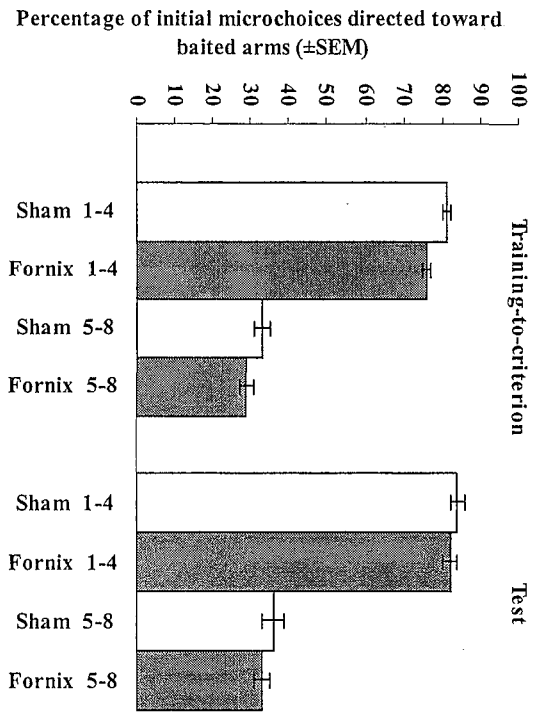


Figure 7. Mean frequencies of incorrect rejection (\pm SEM) per block of two trials made by sham-operated and fornix-transected rats over training (1-10) and testing (11-20).

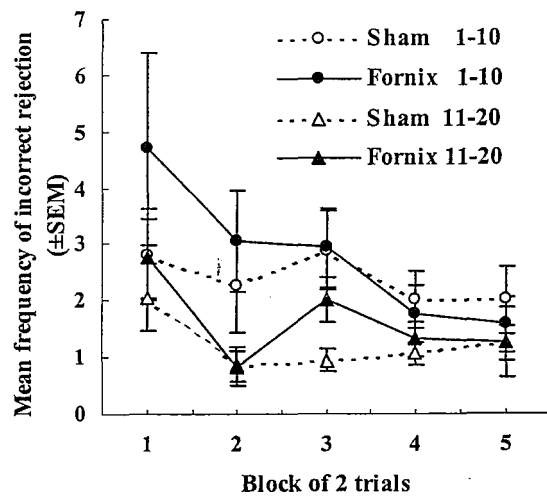
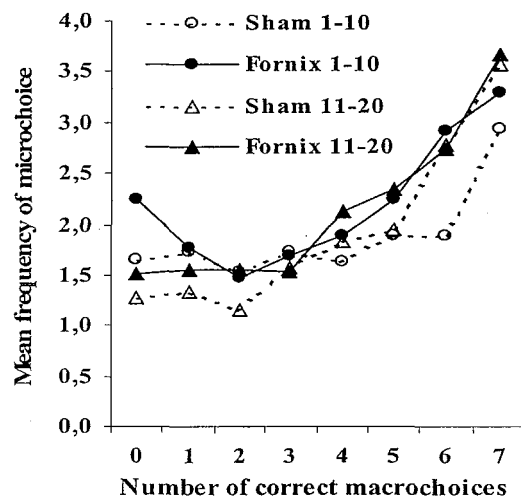


Figure 8. Mean frequencies of microchoice (\pm SEM) made by sham-operated and fornix-transected rats over training (1-10) and testing (11-20) as a function of the number of previous correct macrochoices.



CHAPITRE III

**DÉFICIT CHEZ DES RATS AVEC TRANSECTION DU FORNIX DANS UNE
VERSION DISTALE DE LA TÂCHE INDICÉE DU LABYRINTHE RADIAL**

3.1 Résumé

Alors que les rats avec une lésion hippocampique présentent un déficit de mémoire dans la tâche spatiale du labyrinthe radial, ils apprennent la tâche indicée normalement (Rasmussen et al., 1989) ou, s'ils présentent un retard, celui-ci est transitoire (Jarrard, 1983, 1993; Nadel & MacDonald, 1980). Même si ces deux tâches comportent des exigences communes, leurs procédures diffèrent par plusieurs aspects. Premièrement, les deux tâches se distinguent par l'emplacement des stimuli pertinents à la reconnaissance des couloirs du labyrinthe. Dans la tâche spatiale, des stimuli visuels de l'environnement (porte, fenêtre, lavabo, etc.) entourent l'appareil à une certaine distance de l'extrémité des couloirs. Dans la tâche indicée, les stimuli sont généralement des ajouts visuels, tactiles ou visuotactiles apposés sur le plancher des couloirs. Par conséquent, les stimuli sont extrinsèques (distaux) dans la tâche spatiale et intrinsèques (proximaux) dans la tâche indicée. Deuxièmement, les deux tâches diffèrent par les propriétés sensorielles et le nombre d'indices fournis par les stimuli identifiant un couloir. Dans la tâche spatiale, chaque couloir est identifié par des stimuli visuels tridimensionnels, constitués d'indices multiples et très contrastés, situés à des profondeurs différentes et qui présentent des éléments communs entre eux. Dans la tâche indicée, chaque couloir est identifié par un stimulus unique. Ce stimulus peut comporter une texture distinctive ou un ensemble visuel (bidimensionnel) particulier apposé sur chacun des couloirs de l'appareil. Troisièmement, les deux tâches diffèrent par la nature des informations récurrentes. Dans la tâche spatiale, les stimuli occupent toujours les mêmes positions relatives puisque ce sont généralement des objets fixes de l'environnement. Dans la tâche indicée, les positions relatives des stimuli intrinsèques changent aléatoirement d'un essai à l'autre, justement pour éliminer la composante spatiale et pour limiter l'apprentissage à l'acquisition d'indices individuels en mémoire.

De prime abord, l'effet différentiel d'une lésion hippocampique sur l'apprentissage des tâches spatiale et indicée semble appuyer les prédictions de la théorie de la carte

cognitive (O'Keefe & Nadel, 1978, 1979) puisque la lésion affecte uniquement l'apprentissage de la tâche spatiale. Par contre, cet effet différentiel met en doute la théorie de la mémoire de travail (Olton et al., 1979) puisque l'animal devrait, dans les deux tâches, maintenir une liste de stimuli en mémoire de travail et donc, l'apprentissage devrait être déficitaire aussi bien dans l'une que dans l'autre. Toutefois, à cause des différences paramétriques entre les tâches spatiale et indicée, il n'est pas certain que le déficit observé chez les rats avec lésion hippocampique soit dû uniquement ou principalement à la nature spatiale des informations à encoder. Des résultats antérieurs permettent de supposer que certaines propriétés de la tâche indicée masquent le rôle de la formation hippocampique. Par exemple, l'utilisation de stimuli intrinsèques dans le labyrinthe radial facilite l'apprentissage chez les rats normaux (Kraemer, Gilbert & Innis, 1983) ou avec une lésion de l'hippocampe (Winocur, 1980). De plus, les animaux normaux ne se comportent pas de la même façon envers les stimuli proximaux et distaux (Biegler & Morris, 1996; Diez-Chamizo et al., 1985; Kraemer et al., 1983; Lavenex & Schenk, 1995; March et al., 1992; M'Harzi & Jarrard, 1992; O'Keefe, 1991; Shapiro et al., 1997; Suzuki et al., 1980). Dans ces conditions, comment des rats lésés et contrôles agiraient-ils s'ils devaient apprendre une tâche indicée dont les paramètres, notamment la distance des stimuli, seraient semblables à ceux de la tâche spatiale? De même, se comporteraient-ils de façon analogue envers des stimuli qui occupent des positions relatives récurrentes qu'envers des positions relatives non récurrentes? Ce sont deux questions auxquelles les deux expériences rapportées dans ce chapitre tentent de répondre.

La tâche indicée classique est modifiée et des groupes de rats avec ou sans lésion du fornix sont entraînés dans deux conditions différentes. Dans la première condition (V), les positions relatives des stimuli varient d'un essai à l'autre et dans la seconde condition (F), les positions relatives des stimuli demeurent fixes. Dans les deux cas, les stimuli sont soit intrinsèques (proximaux), soit extrinsèques (distaux). L'analyse de la performance indique que dans la condition F, la transection du fornix ne produit aucun effet sur l'apprentissage et

ce, que les stimuli employés soient proximaux ou distaux. Dans la condition V, un déficit sévère apparaît avec l'emploi de stimuli distaux, mais la performance est normale avec l'emploi de stimuli proximaux. Ces résultats indiquent que la performance de rats avec une lésion du fornix peut être affectée dans la tâche indicée du labyrinthe radial selon les paramètres de la tâche et les processus sollicités en mémoire épisodique. Un paramètre important concerne la localisation des stimuli discriminatifs. Il est proposé que les stimuli distaux sont moins saillants et perçus moins longtemps que les stimuli proximaux. Donc, ils sont plus difficiles à encoder et à traiter. Par ailleurs, il semble que la stabilité inter-essai des positions relatives des indices puisse faciliter l'apprentissage des rats lésés. Les rats détectent cette régularité et s'en servent vraisemblablement pour localiser plus facilement les couloirs appâtés. Ces résultats remettent en question, dans une certaine mesure, les interprétations formulées antérieurement pour expliquer la dissociation des effets d'une lésion du système hippocampique sur l'apprentissage des tâches spatiale et indicée du labyrinthe radial. À tout le moins, ils appellent à la prudence lors de l'interprétation des processus mnésiques mesurés dans ces deux tâches.

3.2 Impaired Performance of Fornix-Transected Rats on a Distal but not on a Proximal Version of the Radial Arm Maze Cue Task

by

Carol Hudon, François Y. Doré, and Sonia Goulet

École de psychologie, Université Laval and Centre de recherche
Université Laval Robert-Giffard, Québec, Canada

Behavioral Neuroscience, in revision

3.2.1 Abstract

Standard radial arm maze place and cue tasks commonly used to assess lost and spared functions associated with brain insults in rodents differ on basic parameters. First, whereas the standard cue task uses intramaze stimuli (floor inserts), the place task uses extramaze stimuli (room fixtures). Second, in the cue task, each arm is associated with a unique intramaze stimulus but, in the place task, it can be recognized through a set of adjacent extramaze stimuli. Third, the relative positions of the stimuli are fixed in the place task, as opposed to varying randomly across trials in the cue task. The present experiments modified the standard cue task to produce several versions which are, with respect to aforementioned variables, more similar to the main features of the place task. These modified versions as well as the standard cue task were administered to rats in order to test whether damage to the hippocampal system would impair performance following the procedural changes. Rats that had sustained a fornix-transection or a sham-operation were trained on cue tasks in which the relative positions of the cues were either fixed (F condition) or varied (V condition) across trials. Experiment 1 used eight discriminative intramaze visual inserts affixed on each arm floor. On this proximal version of the cue task, performance of fornix-transected and sham-operated rats did not differ either in the F or V condition. Experiment 2 used extramaze stimuli: eight two-dimensional stimuli were fixed at the end of each arm on a black curtain surrounding the maze. On this distal version of the cue task, the fornix-transected group was severely impaired in the V condition, but performed normally in the F condition. These findings suggest that the location and stability of the relative positions of the stimuli influenced rats' performance in the radial arm maze. In other words, the performance of fornix lesioned rats can be impaired on the cue task depending on the parameters of the task and on the processing requirements in episodic memory.

3.2.2 Introduction

In the literature on the neurobiology of memory, a distinction is frequently made between hippocampal-dependent and hippocampal-independent tasks. The radial arm maze place and cue paradigms are representative examples of this distinction in rodents. Indeed, experiments generally showed that performance of hippocampal lesioned rats is severely impaired on the place task and is either normal (Rasmussen, Barnes & McNaughton, 1989) or transiently impaired (Jarrard, 1983, 1993; Nadel & MacDonald, 1980) on the cue task. It is now widely recognized that these results are not consistent with Olton's theory (Olton, Becker & Handelmann, 1979). According to this interpretation, the stimuli associated with baited or unbaited arms within a trial are maintained as a list of items in working memory¹, whereas features of the environment which are stable across trials are stored in reference memory. Whether the arms are associated with nonspatial (cue task) or spatial (place task) stimuli, hippocampal lesioned rats should be impaired in the radial arm maze. According to the cognitive map theory (O'Keefe & Nadel, 1978, 1979), the performance deficit of hippocampal lesioned rats on the place task is due to the specificity of the information processed by the hippocampal memory system. In the place task, discrimination and recognition of the different arms has to rely on the spatial relations between objects because no unique stimulus is associated with each arm. To succeed, the rat has to acquire a map-like representation of the environment which incorporates not only the relative positions of the objects, but also the presence or absence of reinforcers at the different locations. The acquisition and maintenance of this cognitive map, which is the specialized function of the hippocampal memory system, require a stable environment and fixed relative positions. By contrast, in the cue task, success can be achieved by representation of individual stimuli in

¹ According to Eichenbaum (1994; Shapiro & Eichenbaum, 1999), Olton's concept of "working memory" concept should be more properly referred to as "episodic memory". In fact, normal rats remember a number of locations that exceeds the capacity of working memory (Roberts, 1979) and they can remember the stimuli associated with unbaited arms for durations (Knowlton, McGowan, Olton & Gamzu, 1985) that exceed the temporal limit of working memory.

extrahippocampal memory; relative positions can vary across trials, and intact hippocampal function is not necessary. Memory impairments observed after hippocampal damage on other spatial tasks (e.g. Aggleton, Hunt & Rawlins, 1986; Duva et al., 1997; Morris, Garrud, Rawlins & O'Keefe, 1982; Wörtwein, Holm Særup, Charlottenfeld-Starpov & Mogensen, 1995) and results from single-unit recordings (e.g. O'Keefe & Burgess, 1996; O'Keefe & Speakman, 1987) are consistent with the predictions of the cognitive map theory.

Although the hippocampus is undoubtedly involved in learning spatial tasks, many experiments have questioned the idea that it is content-specific and specialized exclusively in spatial memory. It has been demonstrated that learning nonspatial tasks might be impaired following damage to the fornix (Cassaday & Rawlins, 1995; Ennaceur & Aggleton, 1994; Raffaele & Olton, 1988; Shaw & Aggleton, 1993). Of special interest, deficits have been reported in a plus maze using a cue task (Olton & Feustle, 1981) and a continuous delayed nonmatching-to-sample tasks (Yee & Rawlins, 1994). Considering such findings, it is intriguing that most studies fail to find similar impairment on the eight-arm radial maze cue task (Jarrard, 1983, 1993; Nadel & MacDonald, 1980).

In the eight-arm radial maze, the place and the cue tasks have the same behavioral requirements: the animal has to leave the central platform of the radial maze and visit the end of each arm where a reward was concealed at the beginning of the trial; an error is recorded each time the animal re-enters an arm. On the other hand, the standard procedures of the two tasks differ on a number of parameters. First, the relevant stimuli are not located at the same distance from the central platform: in the place task, the relevant stimuli are distal extramaze stimuli whereas in almost all experiments on the cue task (for an exception with normal rats, see Suzuki, Augerinos & Black, 1980), they are proximal intramaze stimuli. Second, the sensory properties and the number of stimuli associated with each arm differ in the two tasks. In the place task, the maze is surrounded by three-dimensional objects (e.g. door, window, table); due to the substantial size of these objects, more than one

object is usually visible from any given arm and objects overlap across arms, that is, different orientations or portions of the same object can be perceived from two or more adjacent arms. Conversely, in the cue task, a unique stimulus is typically associated with each arm: an insert with a distinctive texture and/or visual pattern covers the floor of each arm. Third, the relative positions of the relevant stimuli are always the same in the place task, whereas they vary randomly across trials in the cue task. Therefore, the place task includes a long-term or reference memory component (Olton & Feustle, 1981).

The two experiments reported in the present article focused on the radial arm maze cue task. By imposing different sets of modifications to the standard procedure and contrasting those new versions with the original, we wanted to test if the reason why this task is not relying on the hippocampal system is indeed because it does not involve spatial information and/or because some other parameters of the standard procedure differ from those of the hippocampal-dependent place task. In both experiments, two conditions were compared in sham-operated and fornix-transected rats: in one condition (V), the relative positions of the stimuli were varied randomly across trials (i.e. across days and not after every arm choice) as in the standard procedure of the cue task and in the other condition (F), they were fixed all through training as in the place task. In both conditions, the two groups could solve the task by learning the individual features of the stimuli. However, in condition F, control rats had a potential advantage over lesioned rats: they could also learn and use the spatial relations between the stimuli. Since multiple and convergent sources of information enhance learning and memory (Greene & Cook, 1997; Restle, 1957) and could be used only by control rats, it was hypothesized that the performance of fornix-transected rats would be impaired in condition F, but not in condition V.

In Experiment 1, the relevant stimuli were proximal intramaze cues as in the standard procedure of the cue task whereas in Experiment 2, they were distal extramaze cues as in the place task but unique to each arm. There were reasons to assume that in the cue

task, the effect of distal and of proximal stimuli on the performance of fornix-transected rats might be different. Electrophysiological studies showed that extramaze stimuli exert a stronger control on hippocampal place cells firing than intramaze cues (O'Keefe, 1991; Shapiro, Tanila & Eichenbaum, 1997), a result that is consistent with experiments indicating that, in normal rats, distal stimuli are used hierarchically or preferentially over local cues (Biegler & Morris, 1996; Diez-Chamizo, Sterio & Mackintosh, 1985; Kraemer, Gilbert & Innis, 1983; Lavenex & Schenk, 1995; M'Harzi & Jarrard, 1992; Suzuki et al., 1980). Without a functional hippocampal system, distal stimuli may be more difficult to process than proximal stimuli.

Mechanical fornix transection was chosen for two reasons. First, fornix transection deprives the hippocampus from a major cholinergic input and disrupts hippocampal system normal functions without damaging the surrounding cortex. Second, Olton and Feustle (1981) found that in a plus maze, fornix-transected rats were impaired on the cue task whether the relative positions of intramaze stimuli were fixed or interchanged. In the present experiments, we used an eight-arm radial maze instead of a plus maze. The effect of extramaze cues on performance was compared to that of intramaze inserts and the relative positions of stimuli were changed across daily trials rather than after each choice within a trial (Olton & Feustle, 1981).

3.2.3 General Method

Subjects. Seventy-four experimentally naive male Long Evans rats (Charles River, St-Constant, Canada), weighing 255-375 g at the start of testing, were used in the two experiments. Subjects were housed individually and were maintained under a 12:12-hr light-dark cycle, training being administered during the light phase of the cycle.

Apparatus. The apparatus was a wooden radial arm maze elevated 60 cm from the floor. The central platform was 37 cm in diameter and was surrounded by an octagonal wall, 40 cm high. Eight removable arms, 60 cm long and 9 cm wide, were made of black acrylic; 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. In order to prevent rats from seeing extramaze objects in the testing room, an opaque black curtain (height: 180 cm), which was fixed 20 cm away from the end of maze arms, surrounded the apparatus. A video camera, connected to a video recorder and a monitor, was fixed above the maze central platform and allowed the experimenter to record each trial while concealed behind the curtain. Each arm entrance could be blocked by an opaque acrylic guillotine door which was operated from a distance by the experimenter who pulled on or released a transparent thread connected to the top of the door.

Surgery. The surgical procedure was based on fornix transection coordinates provided by Wörtwein et al. (1995). General anesthesia was induced by i.p. injections of a solution of ketamine (87 mg/kg) and xylazine (13 mg/kg) and the ears and scalp were locally anesthetized by s.c. injections of xylocaïne (13 mg/kg). Rats were placed in the stereotaxic frame and the scalp was incised to reveal the skull. With bregma and lambda flat, two holes were drilled in the skull at the following coordinates relative to bregma (Paxinos & Watson, 1986): AP = -1,1 mm; ML = \pm 1,2 mm. In the fornix-transected group, a cannula containing a wire knife (Kopf Instruments, Tujunga, CA) was first inserted just above the fornix (DV = -3,7 mm). The wire knife was extracted (2,0 mm), lowered to the ventral fornix (DV = -5,5 mm), retracted, and kept in place for 1 min. Then, the knife was extracted again, raised above the fornix (DV = -3,7 mm), and retracted for another 1 min. The wire knife was lowered and raised twice; then, the cannula was rotated 180° and the transection was repeated. The whole lesion procedure was repeated in the contralateral hemisphere. The only differences between sham and fornix-transected rats were that in the former, the wire knife was never extracted from the cannula and the cannula was lowered only once within each tract. At the end of surgery, the wound was sutured and treated with a topical antibiotic

ointment (Polysporin) to prevent infection. Rats also received an injection of an analgesic (Anafen, 6 mg/kg, s.c.) and were hydrated (lactate, 5 ml, s.c.). During the first three postoperative days, rats received each day one injection of Anafen.

A 14-day postoperative recovery preceded behavioral training. Unrestricted food access was provided during the first 10 days post-surgery. From Day 11 onward, the animals were maintained at 85% of free-feeding body weight. Access to water was unrestricted during testing.

Histology. At the end of each experiment, rats were deeply anesthetized (ketamine, 87 mg/kg; xylazine, 13 mg/kg) and perfused transcardially with 0,9% buffered saline, followed by 4% paraformaldehyde and 10% sucrose. Brains were excised and stored in a solution containing 4% paraformaldehyde and 30% sucrose for 1-2 days, after which they were cut in 40 μ m coronal sections. All sections of the fornix region were mounted on gelatin-coated slides and stained with cresyl violet. Throughout the hippocampus, every 6th section was saved and stained for acetylcholinesterase (AChE) activity.

Statistical analyses. In each experiment, an ANOVA compared the mean numbers of errors (or re-entries) per block of four trials in sham-operated and fornix-transected groups. *Lesion* and *Condition* were between-subject factors and *Block* was a within-subject factor.

3.2.4 Experiment 1: Proximal version of the cue task

3.2.4.1 Materials and Method

Subjects. Nine sham-operated and 10 fornix-transected rats were trained on the V condition (for Variable relative positions) of the cue task whereas 10 sham-operated group and 11 fornix-transected rats were trained on the F condition (for Fixed relative positions).

Apparatus. Eight different inserts were affixed on the full length of arm floors. Intramaze stimuli consisted of black and white visual patterns (e.g. black and white stripes either perpendicular or parallel to the long axis of the arm, black circles on a white background, white squares on a black background, etc.).

Procedure. During the first four days of food restriction, animals were handled for 5 min each. On the fifth day, rats were familiarized to the apparatus. The black curtain surrounded the apparatus during familiarization but neither extramaze or intramaze cues were present. For a minimum of five days, rats individually explored the radial maze for 10 min or until all food pellets (45 mg Noyes Precision Food Pellets, Lancaster, NH) had been retrieved. On Day 1 of familiarization, several food pellets were scattered on the central platform and on the full arm length. Day after day, 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 and noise of the guillotine doors and animals were confined to the central platform with all guillotine doors closed for 2-3 sec between arm visits.

Sham-operated and fornix-transected groups were trained 20 trials daily either on condition V or on condition F. The rat was placed on the central platform with all doors closed. A trial began with the simultaneous opening of the eight guillotine doors and ended when one of the following criteria was reached, whichever came first: all baited arms have been visited, a total of 16 choices were made, or 10 min elapsed. A choice was recorded when the rat's snout crossed a line drawn on the monitor which corresponded, on the actual maze apparatus, to a distance of 15 cm from the arm entrance. An error was recorded when the rat re-entered an arm and crossed that line. During an arm visit, the guillotine doors of the other seven arms were closed; the door of the visited arm was lowered when the rat returned to the central platform. Between two arm visits, the rat was confined to the central

platform for a period of 10 sec in order to prevent the use of an algorithm and encourage maze patrolling based on the memory of arms previously visited (Hudon, Doré & Goulet, 2002; McDonald & White, 1993).

3.2.4.2 Results

Figure 1 illustrates representative photomicrographs of brain sections (40 μm) stained with cresyl violet of a sham-operated (A) and a fornix-transected (B) rat. Except for some cortical damage likely related to cannula insertion, the mechanical fornix transection and sham-operation caused no apparent extra-damage. The photomicrographs on the bottom row show brain sections stained for AChE activity in the hippocampus of a sham-operated (C) and a fornix-transected (D) rat. In the latter, a decrease of AChE activity in the hippocampus is apparent, confirming that the transection of the fornix was performed successfully. No animal was excluded from the present experiments on histological grounds.

Figure 2 shows the mean numbers of errors per block of four trials in the V (Figure 2a) and in the F (Figure 2b) conditions of the proximal version of the cue task. The numbers of arm re-entries in sham-operated and fornix-transected groups appeared different on the first block of trials, but not on the following four blocks. The ANOVA revealed that the factor Block was significant, $F(4, 144) = 54.16$; $p < .0001$, but the other factors (Lesion: $F(1, 36) = 3.26$; Condition: $F(1, 36) = 2.78$), and all the interactions (Lesion x Block: $F(4, 144) = 2.27$; Condition x Block: $F(4, 144) < 1$; Lesion x Condition: $F(1, 36) < 1$; Lesion x Condition x Block: $F(4, 144) < 1$) were not. Therefore, the frequencies of errors decreased across blocks of trials, but they did not differ in the two conditions or between groups even on the first block of trials.

3.2.4.3 Discussion

The results of Experiment 1 did not replicate those of Olton and Feustle (1981) in a plus maze. These authors showed that whether the relative positions of intramaze stimuli were fixed or interchanged, the performance of fornix-transected rats was impaired. In condition V of our proximal version of the task, which was highly comparable to the standard procedure of the cue task (see Nadel & MacDonald, 1980 for a description of the latter procedure), the performance of lesioned rats was intact as in most experiments (Jarrard, 1993). It was also intact in condition F where the relative positions of the inserts were fixed rather than varied across trials. An important difference between Olton and Feustle's procedure and ours may explain the discrepancy. In Olton and Feustle's experiment, the positions of the inserts were interchanged after each choice rather than across trials. The manipulation of the inserts between choices required confinement of the rat on the central platform for as long as 1 min, compared to 10 sec in our experiment. It also required the presence of the experimenter nearby the maze, a potential source of distraction or interference. Accordingly, the deficits in Olton and Feustle's fornix-transected rats may have been a consequence of increased representational demands.

3.2.5 Experiment 2: Distal version of the cue task

3.2.5.1 Materials and Method

Subjects. Nine sham-operated and 10 fornix-transected rats were trained on the V condition whereas eight sham-operated and seven fornix-transected rats were trained on the F condition.

Apparatus. Eight unique extramaze stimuli were fixed on the curtain surrounding the maze, at the end and at the level of the arms. Extramaze stimuli were white cards (21 x 28 cm) on which a prominent black shape (e.g. triangle, square, snow flake, etc.) was drawn.

Procedure. Except for the location of relevant stimuli, the procedure was identical to that of Experiment 1.

3.2.5.2 Results

In general, the sham-operation and mechanical fornix transection led to histological findings similar to that of the previous experiment. The only exception is some extra-damage sustained by one fornix-transected rat in the dorsal thalamus (see Figure 3). This animal was trained on the distal V condition of the cue task. Since its performance was similar enough to that of the group, it was not excluded from the present Experiment (see next paragraph).

Figure 4 shows the mean numbers of errors per block of four trials in the V (Figure 4a) and in the F (Figure 4b) condition of the distal version of the cue task. The number of errors clearly decreased across blocks of sessions in all groups and fornix-transected rats made more errors than sham-operated controls over the five blocks of trials in the V condition, but not in the F condition. In the V condition, the data from the rat with damage to the thalamus was included in the statistical analyses because the mean numbers of errors ($\pm SEM$) from Block 1 through Block 5 were very similar whether this animal was included (Block 1: 4.98 ± 0.67 ; Block 5: 1.43 ± 0.47) or excluded (Block 1: 5.14 ± 0.69 ; Block 5: 1.50 ± 0.49) from the group. The ANOVA revealed that the factors Block, $F(4, 120) = 44.26$; $p < .0001$, Group, $F(1, 30) = 7.92$; $p < .01$, and Condition, $F(1, 30) = 5.19$; $p < .05$, as well as the interaction Lesion x Condition, $F(1, 30) = 4.82$; $p < .05$, were significant. All of the other interactions were not significant (Lesion x Block: $F(4, 120) = 1.93$; Condition x Block: $F(4, 120) = 1.59$; Lesion x Condition x Block: $F(4, 120) < 1$). The analysis of simple main effects on the Lesion x Condition interaction confirmed that fornix-transected rats made significantly more errors than sham-operated controls in the V condition, $F(1, 30) = 14.23$; $p < .001$, but not in the F condition, $F(1, 30) < 1$. It is also clear from Figure 4 that

fornix-transected rats, but not sham-operated rats, made more errors on the condition V than on condition F.

3.2.5.3 Discussion

The results of Experiment 2 are only partially consistent with those of Olton and Feustle (1981). Again, contrary to these authors, our fornix-transected rats performed as well as controls when the relative positions of stimuli were fixed. On the other hand, fornix-transected rats were severely impaired in condition V of the distal task, a result which is in sharp contrast with prior experiments showing that learning on the standard proximal cue task is either normal (Rasmussen et al., 1989) or only transiently impaired (Jarrard, 1983, 1993; Nadel & MacDonald, 1980). As it will be discussed in the next section, this finding indicates that the location of relevant stimuli affects performance of fornix-transected rats on the radial arm maze cue task under certain conditions.

3.2.6 General Discussion

In the present experiments, fornix-transected and sham-operated rats were trained on cue tasks using either intramaze (Experiment 1) or extramaze (Experiment 2) stimuli. Across daily trials, the relative positions of the stimuli were fixed in the F condition and varied in the V condition. With proximal stimuli, performance of fornix-transected and sham-operated rats did not differ either in the F or V condition. However, with extramaze stimuli, fornix-transected rats were severely impaired in the V condition, but performed as controls in the F condition. These findings contradict those of Olton and Feustle (1981) in the plus maze. In addition to the differences in confinement procedures (see Discussion of Experiment 1), other variables may have accounted for this discrepancy. First, it appears from the comparison of histological findings that Olton and Feustle's radiofrequency lesions induced more complete destruction of the fimbria-fornix than our mechanical transection. This is

important because Olton and Feustle have provided evidence that an incomplete lesion of the fimbria-fornix fibers can lead to successful performance on the plus maze cue task. Second, while animals were trained preoperatively and tested postoperatively in Olton and Feustle's study, rats were only tested postoperatively in the present report. Therefore, the memory processes examined were different. Olton and Feustle looked at retention of the cue task in fornix-transected rats whereas we focused on acquisition of the task. There are multiple evidence from other behavioral tasks that acquisition may be intact and retention impaired in animals with damage to the hippocampal system (Maren, Aharonov & Fanselow, 1997; Otto & Eichenbaum, 1992; Ramos, 2001). Additional studies would be required to test the possibility that acquisition and retention are not equally disrupted in the cue task after a transection of the fornix.

Experiments that examined the effect of damage to the hippocampal system on nonspatial radial maze tasks have repeatedly found conflicting results. A possible reason for these discrepancies concerns the number of stimuli used. Studies that found transient or no deficit in the cue task used eight stimuli (Jarrard, 1983; Nadel & MacDonald, 1980; Rasmussen et al., 1989) whereas studies reporting deficits used two or four stimuli (Olton & Feustle, 1981; Yee & Rawlins, 1994). The present research was not especially designed to address this issue. However, it indicated that learning of both V and F conditions of the proximal cue task was normal using eight different stimuli. Moreover, when the task was made more difficult by using distal stimuli, a deficit was observed on the V condition, but not on the F condition. Further studies would be required to examine the impact on learning of the number of stimuli used in the radial arm maze as a function of the location of relevant stimuli and the recurrence of their topological relationships.

The normal performance of fornix-transected rats in condition F of both the proximal version (Experiment 1) and the distal version (Experiment 2) of the cue task does not support the prediction we derived from the cognitive map theory. Because in this condition

the relative positions of the stimuli did not vary across trials, we predicted that control rats, unlike lesioned rats, would learn and use this reference memory component in addition to the individual features of the stimuli affixed on the floor or at the end of each arm; therefore, fornix-transected rats were expected to make more errors than controls. The results showed that in condition F, the performance of the two groups did not differ either on the proximal or on the distal version of the task. The obvious conclusion would be that recognition of the stimulus associated with each arm was sufficient for optimal performance and that the presence of spatial information had no influence on learning and behavior. However, a comparison of condition F and V suggests that, at least on the distal version, reference memory for spatial information influenced learning and behavior: the performance of fornix-transected rats was impaired in condition V where the relative positions varied across trials, but not in condition F. These results seem consistent with the idea that fornix lesions have a detrimental effect on working memory (or according to Eichenbaum, 1994, episodic memory) but not on reference memory (Olton & Papas, 1979).

Conversely, in condition V, the intact performance of lesioned rats on the proximal version of the cue task (Experiment 1) and the deficit on the distal version (Experiment 2) is apparently inconsistent with working memory (Olton et al., 1979) or even, episodic memory hypotheses (Eichenbaum, Dudchenko, Wood, Shapiro & Tanila, 1999). If the cues associated with baited or unbaited arms are represented as a list of items or as episodes in the hippocampal memory system, retention of both intramaze and extramaze cues should be similarly affected by lesions to the system. However, experiments showed that the hippocampal memory system is either required or not to solve a task depending on the size and or the complexity of stimuli (Beason-Held, Rosene, Killiany & Moss, 1999; Cassaday & Rawlins, 1995; Rawlins, Lyford, Seferiades, Deacon & Cassaday, 1993; Yee & Rawlins, 1994). Contrary to small and/or simple objects, learning of large and/or complex objects is unimpaired in fornix-lesioned rats (Cassaday & Rawlins, 1995; Rawlins et al., 1993). Accordingly, fornix-transected rats may have been impaired on the distal cue task because

the stimuli were less salient than in the proximal cue task and they were impaired in condition V, but not in condition F, because less salient stimuli are even more difficult to encode and to process in episodic memory when their positions are unstable. There is another important difference that may account for the deficit of lesioned rats on the distal version and for the intact performance on the proximal version. Both intramaze and extramaze cues were visible while the rat inspected an arm from the central platform, walked to the end of the arm, and consumed the food reward. However, intramaze cues, but not extramaze cues, were also visible while the rat walked back to the central platform. Exposure to the relevant stimuli was longer in the proximal than the distal version, thus providing more time for processing in working (episodic) memory.

Distance is unlikely to be the sole factor to affect performance when the hippocampal working (episodic) memory system is not functional. For example, we recently developed a new nonspatial, odor-guided task where eight odor pairs were presented twice on each session (Hudon, Doré & Goulet, 2003). On the first occurrence of a pair, rats were reinforced for pushing the container in which the olfactory stimuli were placed. On the second occurrence, they were not reinforced and had to refrain from responding to succeed. Results showed that the number of sessions to reach criterion was significantly higher in fornix-transected rats than in sham-operated rats during training on odor pairs in which each member of the pair overlapped with that of another pair. The two groups did not differ on pairs made of replicates of the same odor or on pairs of different odors with no overlap. Therefore, overlapping between stimuli is another factor which may impair performance of rats with a dysfunctional hippocampal memory system (see also Agster, Fortin & Eichenbaum, 2002; Rawlins et al., 1993).

Although our results will have to be replicated and similar experiments will have to be conducted with selective lesions of the hippocampus, they suggest that as in the cue task, the deficit of rats with hippocampal damage in the place task may also be accounted for by

an episodic memory hypothesis that incorporates factors such as the salience of the relevant stimuli, the available time for processing the stimulus information, and the distinctiveness of the stimuli. This interpretation is supported by other experiments which showed that stimulus type and complexity may influence performance of fornix-lesioned rats in nonspatial memory tasks (Cassaday & Rawlins, 1995; Rawlins et al., 1993; Yee & Rawlins, 1994). Our results also indicate that the performance of fornix-lesioned rats can be impaired on the so-called “hippocampal-independent” cue task (Nadel & MacDonald, 1980), depending on the parameters of the task and the processing requirements in working (episodic) memory.

Figure 1. Coronal brain sections (40 μm). Top row: sections stained with cresyl violet from a sham-operated (A) and a fornix-transected (B) rat. Bottom row: sections stained for acetylcholinesterase (AChE) activity from a sham-operated (C) and a fornix-transected (D) rat, showing a decrease of AChE activity in hippocampus following the transection of the fornix.

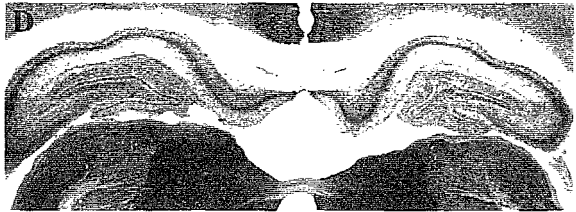
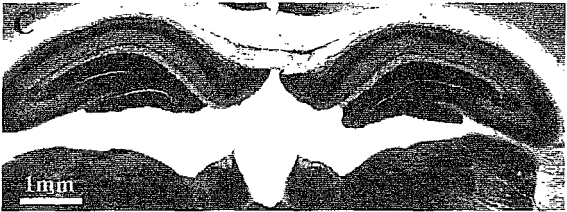
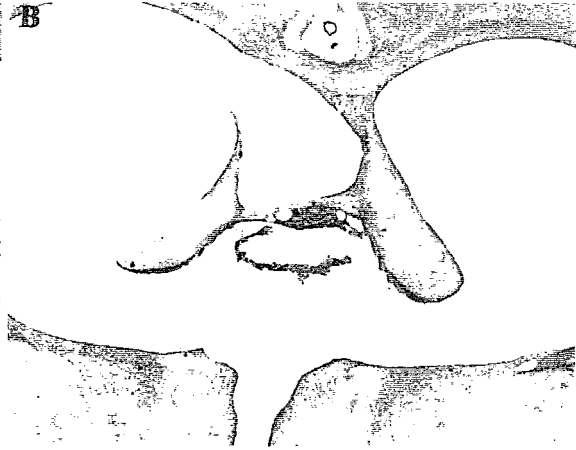
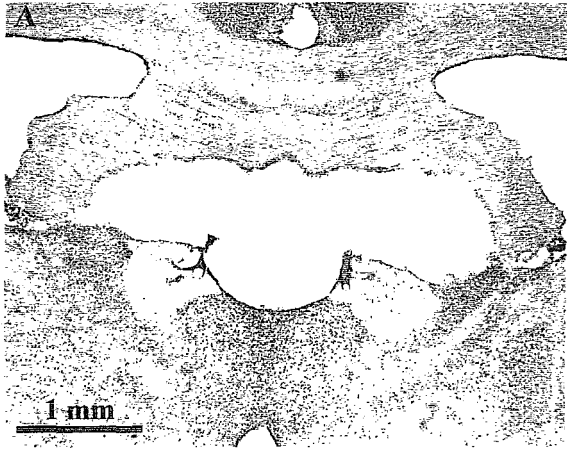


Figure 2. A. Mean numbers of errors (\pm S.E.M.) per blocks of four trials made by sham-operated and fornix-transected rats in the V condition of the proximal (intramaze) version of the cue task. B. Mean numbers of error (\pm S.E.M.) made by sham-operated and fornix-transected groups in the F condition of the proximal version of the cue task. V: varied relative position of the stimuli; F: fixed relative position of the stimuli.

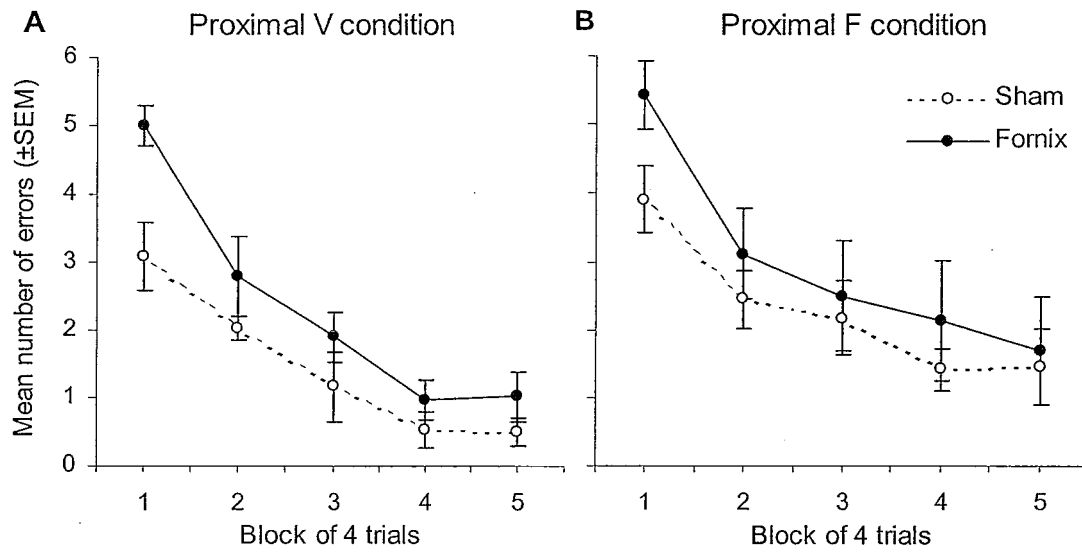


Figure 3. Coronal brain section (40 μm) stained with cresyl violet from a fornix-transected rat trained on the V condition of the distal cue task. This photomicrograph shows the only case of apparent extra-damage to the dorsal thalamus following the mechanical fornix transection.

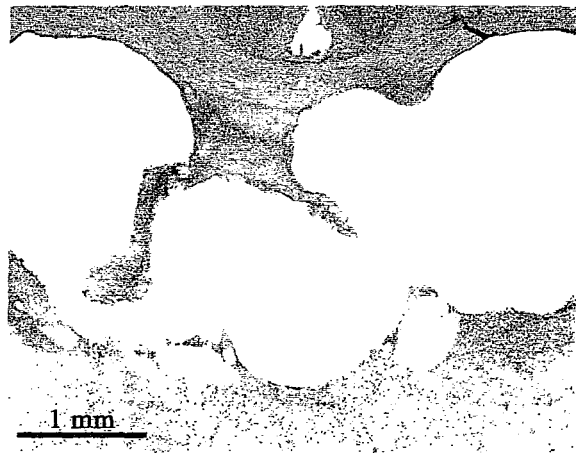
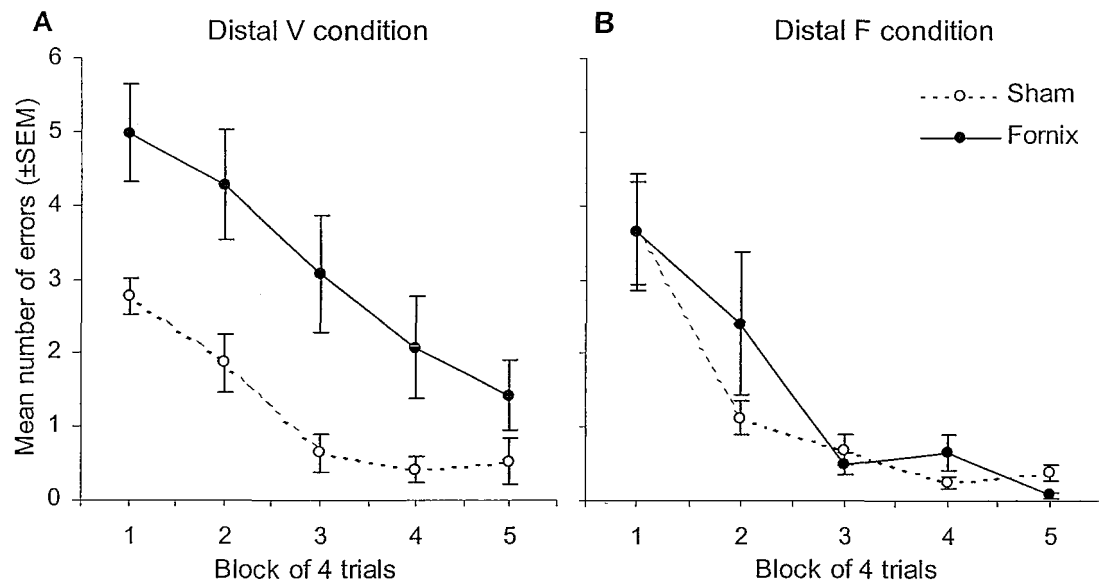


Figure 4. A. Mean numbers of errors (\pm S.E.M.) per blocks of four trials made by sham-operated (SH) and fornix-transected (FX) rats in the V condition of the distal (extramaze) version of the cue task. B. Mean numbers of error (\pm S.E.M.) made by SH and FX groups in the F condition of the distal (extramaze) version of the cue task. V: varied relative position of the stimuli; F: fixed relative position of the stimuli.



CHAPITRE IV

TRANSECTION DU FORNIX CHEZ LES RATS ET DÉSAMBIGUÏSATION DES CHEVAUchements ENTRE DES STIMULI ET LEURS RELATIONS DANS L'APPRENTISSAGE DE NOUVELLES TÂCHES INDICÉES DU LABYRINTHE RADIAL

4.1 Résumé

Eichenbaum et al. (1994) expliquent les déficits des rats avec une lésion hippocampique dans les tâches de mémoire spatiale par la perturbation de processus reliés à la mémoire relationnelle. Par exemple, dans le labyrinthe radial, la dispersion des indices dans la tâche spatiale encouragerait la formation de relations entre des objets discriminatifs, alors que les stimuli uniques favoriseraient l'utilisation d'associations simples stimulus-réponse (associations S-R) où la perception de l'indice détermine la réponse à privilégier. Le rôle du système hippocampique dans la mémoire relationnelle a été démontré dans la tâche spatiale du labyrinthe aquatique de Morris (Eichenbaum et al., 1990) de même que dans des paradigmes non spatiaux tels les tâches de symétrie (Bunsey & Eichenbaum, 1996) et d'inférence transitive (Dusek & Eichenbaum, 1997, 1998) mais pas, à notre connaissance, dans le labyrinthe radial.

Les trois expériences de ce chapitre visent à vérifier le rôle de la mémoire relationnelle (Eichenbaum et al., 1994) dans l'apprentissage de deux tâches indicées inédites. La première tâche, appelée *tâche relationnelle indicée*, combine au cours d'un même essai la mémorisation de stimuli relationnels et la mémorisation de stimuli uniques. Comme dans les expériences du chapitre précédent, cette tâche utilise des stimuli visuels bidimensionnels uniques proximaux (Expérience 1) et distaux (Expérience 2). Le labyrinthe est divisé en quatre couloirs relationnels (CR) orthogonaux, tous identifiés par le même stimulus, et quatre couloirs indicés (CI) orthogonaux, chacun identifiés par un stimulus différent. Le rat ne peut déterminer, à l'aide du stimulus fixé au bout d'un couloir CR seul, s'il a déjà visité ou non ce couloir puisque le même stimulus apparaît dans trois autres couloirs. Il doit tenir compte des stimuli fixés au bout des deux couloirs adjacents qui eux, sont distinctifs. La reconnaissance d'un couloir CR requiert donc la mémoire de relations entre des indices identifiant chaque couloir adjacent. Par contre, le rat peut reconnaître un couloir CI déjà visité en regardant simplement le stimulus particulier qui lui est associé. La

reconnaissance des couloirs CI requiert alors la mémoire d'un indice spécifique, sans utilisation des relations entre les stimuli des couloirs adjacents.

La seconde tâche (Expérience 3), appelée *tâche indicée avec chevauchement*, combine aussi deux types d'informations au cours d'un même essai, soit des triades de stimuli distaux bidimensionnels. Quatre couloirs orthogonaux sont identifiés par une triade d'éléments qui sont uniques à cette triade (TU) et ils alternent avec quatre couloirs orthogonaux identifiés par une triade dont un élément est commun (TC) avec les trois autres triades du même type. La tâche indicée avec chevauchement permet d'examiner, chez les rats avec une lésion du FX, le rôle de la formation hippocampique dans la différenciation et la rétention de stimuli qui se chevauchent.

Dans la tâche relationnelle indicée, les rats avec une lésion du FX présentent un déficit comparativement aux rats des groupes SH, ce déficit étant plus marqué si les stimuli sont distaux que s'ils sont proximaux. Par contre, il n'y a aucune différence significative entre les erreurs produites dans les couloirs CI et CR. Dans la tâche indicée avec chevauchement, les rats du groupe FX présentent aussi un déficit d'apprentissage, mais la fréquence des erreurs produites dans les couloirs TU et TC ne diffère pas. À première vue, ces résultats infirment la théorie de la mémoire relationnelle (Eichenbaum et al., 1994) de même que celles qui attribuent un rôle de la formation hippocampique dans la différenciation de stimuli qui partagent des caractéristiques communes (Eichenbaum et al., 1999; Gluck & Myers, 1993; Rudy & Sutherland, 1995; Sutherland & Rudy, 1989). Par contre, un examen plus poussé des propriétés des stimuli des deux tâches amène à proposer que les processus de différenciation sont mis à contribution autant dans les couloirs indicés (ou TU) que relationnels (ou TC). Les stimuli utilisés pour localiser les couloirs relationnels (ou TC) partagent, en effet, des caractéristiques communes car les indices associés aux couloirs indicés (ou TU) adjacents sont utilisés pour identifier les deux couloirs relationnels qui le jouxtent. Les rats doivent différencier les relations avec chevauchements afin de

reconnaître la relation spécifique à chaque emplacement. Cette analyse suggère, par ailleurs, que même dans une tâche indicée du labyrinthe radial, les stimuli ne sont pas traités individuellement mais plutôt sur la base de relations entre des stimuli discriminatifs.

4.2 Fornix transection in rats and disambiguation of overlapping simultaneous relations between stimuli in new radial maze cue tasks.

by

Carol Hudon, François Y. Doré, and Sonia Goulet

École de psychologie, Université Laval and Centre de recherche
Université Laval Robert-Giffard, Québec, Canada

Behavioural Brain Research, in preparation

4.2.1 Abstract

In three experiments, fornix-transected (FX) and sham-operated (SH) rats were trained on new eight-arm radial maze cue tasks to examine the function of the hippocampal memory system in relational representation and in disambiguation of overlapping stimuli. A proximal and a distal version of a relational cue task were administered in Experiments 1 and 2, respectively. In both versions, four orthogonal “cued” arms alternated with four orthogonal “relational” arms. The cued arms were each identified by a unique visual stimulus and the relational arms were all associated with exact replicates of a fifth stimulus. As a result, a cued arm could be recognized by its distinctive cue whereas a relational arm could only be recognized on the basis of the cues associated with its two immediately adjacent arms. In both experiments, results showed that FX-transected rats were impaired and the frequencies of errors in cued and relational arms did not differ. The deficit of FX-transected rats was more severe on the distal than on the proximal version of the task. Experiment 3 used extramaze triads of visual stimuli instead of single cues. Four orthogonal arms identified by unique triads (UT arms) alternated with four orthogonal arms associated with triads made of two unique component and one overlapping components (OT arms). FX-transected rats were impaired and, again, the frequency of errors in both types of arms did not differ. The analysis of the present findings and of prior results suggests that even in cue tasks, the information is processed on the basis of relations between stimuli instead of on individual stimuli. They are also consistent with the hypothesis that a functional hippocampal memory system is required to disambiguate or differentiate overlapping relations between stimuli presented simultaneously.

4.2.2 Introduction

In the radial arm maze place task, recognition of baited and unbaited arms relies on the spatial relations between objects because no single stimulus is associated with each arm. On the contrary, in the cue task, recognition of the status of each arm depends on representation of individual stimuli in extrahippocampal memory; the relative positions of stimuli vary across trials, thus making spatial information irrelevant to solve the task. These two tasks are representative examples of hippocampal-dependent and hippocampal-independent memory tasks. Experiments have generally shown that performance of hippocampal lesioned rats is either normal or only transiently impaired on the cue task whereas it is severely compromised on the place task (e.g. Jarrard, 1983, 1993; Jarrard et al., 1984; Nadel & MacDonald, 1980; Rasmussen et al., 1989). These results, along with early findings in the Morris water maze (Morris, 1981; Morris et al., 1982), were consistent with the cognitive map theory (O'Keefe & Nadel, 1978, 1979) which claims that the hippocampus is specialized in computation of spatial metrics and memories. However, data on hippocampal lesioned rats have also shown intact performance on variants of the Morris water maze task (e.g. Eichenbaum et al., 1990; Whishaw, Cassel & Jarrard, 1995; Whishaw & Tomie, 1997) as well as disrupted learning on nonspatial tasks (Agster et al., 2002; Alvarado & Rudy, 1995a, 1995b; Alvarez et al., 2001; Dusek & Eichenbaum, 1997; Eichenbaum, 1996; Hudon, Allen et al., 2002; Hudon et al., 2000, 2002, 2003; Olton & Feustle, 1981; Rawlins et al., 1993; Yee & Rawlins, 1994). According to rival interpretations (Eichenbaum, 1996, 2000; Eichenbaum et al., 1994, 1999; Gluck & Myers, 1993, 1997; Hasselmo, Wyble & Wallenstein, 1996; Myers et al., 1995; Olton et al., 1979; Rawlins, 1985; Rudy & Sutherland, 1995; Squire 1992), the hippocampus is critical for, but not dedicated to, spatial memory and it also plays an important role in nonspatial memory processes.

Eichenbaum's relational hypothesis (Cohen & Eichenbaum, 1993; Eichenbaum et al., 1994) proposed that the hippocampal memory system uses flexible representations of critical relations among items presented either simultaneously (Eichenbaum et al., 1988) or sequentially (Agster, Fortin & Eichenbaum, 2002). In the radial arm maze place task, the distributed arrangement of stimuli around the apparatus would encourage simultaneous relational representation. By comparing and contrasting individual objects, the hippocampal memory system would facilitate the discrimination of the overlapping stimuli perceived from adjacent arms. In the cue task, relational processing is not required because each stimulus is unique to an arm (Eichenbaum et al., 1994).

Other interpretations (Eichenbaum et al., 1999; Gluck & Myers, 1993, 1997; Hasselmo et al., 1996; Myers et al., 1995; Rudy & Sutherland, 1995) focus on the hippocampal function in differentiation (or disambiguation) of overlapping stimuli. For example, in Gluck and Myers' (1993, Myers et al., 1995) computational model, the entorhinal cortex compresses temporal and contextual regularities of stimulus representations whereas the hippocampus differentiates compound stimuli sharing common elements. According to these interpretations, the deficit observed on the place task after hippocampal damage is caused by impaired differentiation of overlapping stimuli in adjacent locations. By contrast, the hippocampus is not required for learning the cue task because the relevant stimuli are distinctive and do not overlap.

Whether the theoretical interpretations describe the function of the hippocampal memory system as specialized in cognitive mapping or as serving a more general function, they predict intact performance on the radial arm maze cue task. A rare exception is Olton et al.'s (1979) working memory hypothesis. One of the crucial experiments supporting this hypothesis used a plus maze instead of an eight-arm radial maze (Olton & Feustle, 1981). The task requirements were nevertheless the same: each arm was baited and had to be entered only once. Extramaze stimuli were eliminated by covering the apparatus with

translucent gauze, and visual and tactile inserts were affixed on the walls and walking surface of each arm. The relative positions of the arms were either fixed or rearranged after each choice while the rat was confined on the central platform. In the rearranged condition, the rat could encode the distinctive intramaze cues but no useful information with regard to task solving was provided by the relative locations of the arms. Rats with fornix transection suffered a deficit on both fixed and rearranged conditions of this cue task.

Recent experiments in our laboratory also demonstrated that fornix-transected rats can be impaired on a cue task administered in the eight-arm radial maze (Hudon et al., 2001). The rats were trained on a proximal and a distal version of the task. In the proximal version, a black curtain surrounded the maze and a unique visual insert was affixed on the floor of each arm. In the distal version, the floors of the eight arms were identical and a specific visual cue was fixed at the end of each arm on the black curtain. In the two versions of the task, the relative positions of the stimuli were either fixed or rearranged across daily trials. On the proximal version, the performance of fornix-transected (FX) and sham-operated (SH) rats did not differ whether the relative positions were fixed or rearranged across trials. On the distal version, the lesioned rats displayed a severe deficit when the relative positions varied across trials, and they performed normally when these positions were fixed. These findings suggested that the location and stability of the relative positions of the stimuli may influence rats' performance in the radial arm maze.

Rearranging the relative positions of the arms after each choice, as in Olton and Feustle (1981), presents two main disadvantages. First, the rat has to be repeatedly confined on the central platform of the maze 1 min at a time, thus increasing the probability of memory decay compared to situations with shorter delays or without confinement. Second, because the experimenter has to frequently come nearby the maze during the course of a trial, he or she becomes a potential source of distraction or interference. On the other hand, if the relative positions of the arms are rearranged only across days, as in Hudon et al.

(2001), the rat can rely on those relations as well as on the specific cues associated with the arms to maximize problem solving. For example, if the memory trace of cue B associated with an already entered arm has decayed, the rat can still avoid re-entering this arm by remembering that it was located on the right of the arm associated with cue A, on the left of the arm associated with cue C, or between the arms associated with cues A and C.

To examine if performance relies on relational representation in such cue task, we used a new task which enabled us to dissociate the information provided by the cues themselves and the spatial information provided by the relative positions of the stimuli, without rearranging the locations of the arms between choices. This task, hereafter called the *relational cue task*, also made it possible to compare, within the same trial and for the same rats, memory for relational information and memory for single cues. A proximal version (Figure 1a) and a distal version (Figure 1b) of the task were implemented in Experiment 1 and Experiment 2, respectively. FX-transected and SH-operated rats were trained in an eight-arm radial maze where four orthogonal “cued” arms identified by a unique visual stimulus alternated with four orthogonal “relational” arms which were all associated with replicates of a fifth stimulus. A relational arm could be recognized by the relative positions of the left and right adjacent cued arms, but not by its own intramaze or extramaze cue which was common to all relational arms. Conversely, a cued arm could be recognized by its own intramaze or extramaze cue, but adjacent relational arms provided no discriminative spatial information.

Experiment 3 used a different task to further test the hypothesis that the hippocampus is especially important to differentiate relational and overlapping compound stimuli presented simultaneously. Fornix-transected and sham-operated rats were trained on another version of the distal cue task, hereafter called the *overlapping cue task*. This task also combined cued and relational information within the same trial, but it used triads of extramaze cues rather than single cues (Figure 1c). Four orthogonal arms were each

associated with a unique triad (UT) and alternated with four orthogonal arms identified by overlapping triads (OT). All components of a UT arm were exclusive to this triad. In OT arms, two components were unique to the triad and one component was shared with the other OT arms. The relative positions of the components of a UT arm did not vary whereas in OT triads, they were rearranged randomly across trials in order to make the overlapping component more salient.

4.2.3 Experiment 1

Experiment 1 examined the performance of FX-transected and SH-operated rats on the proximal (intramaze) version of the relational cue task. As predicted by the relational theory (Eichenbaum et al., 1994), FX-transected rats should be impaired in recognizing the relational arms, but not the cued arms. Conversely, based on Olton and Feustle's (1981) findings and on the working memory theory (Olton et al., 1979), FX-transected rats might also produce more errors than controls in cued arms.

4.2.3.1 Materials and Methods

Animals. Twenty male Long Evans rats (Charles River, St-Constant, Canada), weighing 285-380 g at the start of testing, were used in this experiment. They were divided into a lesion group sustaining a mechanical transection of the fornix (n=11) and a control group receiving a sham operation (n=9). The rats were housed individually under a 12:12-hr light-dark cycle and were tested during the light phase of the cycle.

Surgery. The surgical procedure was based on coordinates for fornix transection provided by Wörtwein et al. (1995). General anaesthesia was provided by i.p. injections of a solution of ketamine (87 mg/kg) and xylazine (13 mg/kg) and the ears and scalp were locally anaesthetized by s.c. injections of xylocaine (13 mg/kg). Rats were placed in the stereotaxic frame and the scalp was incised to reveal the skull. With bregma and lambda flat, two holes

were drilled in the skull at the following coordinates, relative to bregma (Paxinos & Watson, 1986): AP = -1,1 mm; ML = \pm 1,2 mm. In the FX group, a cannula containing a wire knife (Kopf Instruments, Tujunga, CA) was first inserted just above the fornix (DV = -3,7 mm). The wire knife was extracted (2,0 mm), lowered to the ventral fornix (DV = -5,5 mm), retracted, and kept in place for 1 min. Then, the knife was extracted again, raised above the fornix (DV = -3,7 mm), and retracted for another 1 min. The wire knife was lowered and raised twice; then, the cannula was rotated 180° and the transection was repeated. The whole lesion procedure was repeated in the contralateral hemisphere. The only differences between the sham operation and the fornix transection were that during the former, the wire knife was never extracted from the cannula and the cannula was lowered only once in each hole. At the end of surgery, the wound was sutured and treated with a topical antibiotic ointment (Polysporin) to prevent infection. Rats also received an injection of an analgesic (Anafen, 6 mg/kg, s.c.) and were hydrated (lactate, 5 ml, s.c.). During the first three postoperative days, rats received each day one injection of Anafen.

A 14-day postoperative recovery period preceded behavioral testing. Food was provided without restriction during the first 10 days post-surgery. From Day 11 onward, the animals were maintained at 85% of free-feeding body weight. Access to water was unrestricted.

Apparatus. The apparatus was a wooden radial arm maze elevated 60 cm from the floor. The central platform was 37 cm in diameter and was surrounded by an octagonal wall, 40 cm high. The eight arms, 60 cm long and 9 cm wide, were separated from each other by a 45° angle. A 2 cm-high rim was fixed on each side and on the whole length of the arm, and a recessed food well (diameter: 1,5 cm; depth: 1 cm) was located at the end of each arm. On the central platform, opaque, acrylic guillotine doors blocked the arm entrances. In order to prevent rats from seeing the environment outside the maze, a black curtain (height: 180 cm) surrounded the apparatus at 20 cm from the end of the maze arms. During training, but not

during familiarization, the floors and the rims of the arms were covered with black and white inserts (e.g. black and white stripes either perpendicular or parallel to the long axis of the arm, black circles on a white background, etc.). Because the inserts covered the inner and outer surface of the rims, the visual pattern associated with an arm was visible from the two adjacent arms. A unique visual pattern was apposed on each of four orthogonal arms (cued arms) which alternated with four orthogonal arms all covered with the same uniform black insert (relational arms) (Figure 1a). A video camera connected to a video recorder and to a monitor located on the other side of the black curtain was fixed above the central platform. The experimenter observed the rat's behaviors on the monitor, raised and lowered the guillotine doors by pulling on transparent threads tied onto the top of each door, and recorded the errors.

Procedure. During each of the first four days of food restriction, rats were handled individually for 5 min. On the fifth day, they were familiarized with the maze. The opaque curtain surrounded the apparatus, but the floor inserts were not present. For a minimum of five days, rats were individually allowed to freely explore the radial maze for 10 min or until all food pellets (Noyes Precision Food Pellets, 45 mg) had been retrieved. On Day 1 of familiarization, several pellets were scattered on the central platform and on the whole length of the arms. On the following days, the pellets were gradually moved away from the arm entrance until the fifth day of familiarization where there was only one pellet concealed in the food well of each arm. On Days 1 and 2 of familiarization, the guillotine doors were left opened but on Day 3 to Day 5, the doors were lowered for 2-3 sec between arm visits in order to habituate the rat to the movement and noise of guillotine doors as well as to confinement on the central platform.

The day after the last session of familiarization, the inserts were apposed on the floors of the arms and training began. Rats were trained for 20 consecutive daily trials. At the beginning of a trial, a rat was placed on the central platform and the eight guillotine

doors were opened. A choice was recorded as the rat's snout crossed a line drawn on the monitor which corresponded to a distance of 15 cm from the actual arm entrance. An error was recorded when the rat re-entered an arm and crossed that line. Once an arm was chosen, the guillotine doors of the other seven arms were lowered; when the rat returned to the central platform, the door of the visited arm was also lowered. Between successive arm visits, the rat was confined to the central platform for a period of 10 sec to prevent the use of an algorithm in task completion (Hudon et al., 2002; McDonald & White, 1993). A trial ended when one of the following criteria was reached, whichever came first: all baited arms have been visited; a total of 16 choices were made; or 10 min elapsed.

Histology. At the completion of the experiments, rats were deeply anaesthetized (ketamine, 87 mg/kg; xylazine, 13 mg/kg) and perfused transcardially with 0,9% buffered saline, followed by 4% paraformaldehyde and 10% sucrose. Brains were excised and stored in a solution containing 4% paraformaldehyde and 30% sucrose for 1-2 days, after which they were cut in 40 μ m coronal sections. All sections of the fornix region were mounted on gelatin-coated slides and stained with cresyl violet. Throughout the hippocampus, every 6th section was saved and stained for acetylcholinesterase (AChE) activity.

Statistical analyses. Performance of SH and FX groups was compared using an ANOVA with "Group" as a between-subject factor and "Type of arm" and "Block of trials" as within-subject factors. Specific differences were located by an analysis of simple main effects (with Satterthwaite's correction for the error term and its degrees of freedom (Howell, 1997)).

4.2.3.2 Results and Discussion

4.2.3.2.1 Histological analysis

The histological findings were very similar between experiments. Therefore, to avoid useless repetitions, outcomes of histological analyses will be described in the present section only. The first row of Figure 2 shows representative photomicrographs of brain sections (40 μm) stained with cresyl violet of a sham-operated (A) and a fornix-transected (B) rat. Except for some cortical damage likely related to cannula insertion, the mechanical fornix transection and sham-operation caused no apparent extra-damage. The photomicrographs on the bottom row show brain sections stained for AChE activity in the hippocampus of a sham-operated (C) and a fornix-transected (D) rat. In the latter, a decrease of AChE activity in the hippocampus is apparent, confirming that the transection of the fornix was performed successfully. No animal was excluded from the present experiments on histological grounds.

4.2.3.2.2 Behavioral task

Figure 3 shows for each block of four trials the mean frequencies of errors made by the two groups in cued and relational arms, on the proximal version of the relational cue task. In the SH group, the frequency of errors decreased regularly across blocks of trials whereas in the FX group, it decreased in the first three blocks and then, in the last two blocks of trials, it stabilized in the cued arms and slightly increased in the relational arms. The ANOVA revealed that the factor Block, $F(4, 72) = 9.11$; $p < .001$, and the interaction Group x Block, $F(4, 72) = 2.86$; $p < .05$, were significant. All the other factors (Group: $F(1, 18) < 1$; Type of arm: $F(1, 18) < 1$) and interactions (Group x Type of arm: $F(1, 18) < 1$; Type of arm x Block: $F(4, 72) = 1.40$; Group x Type of arm x Block: $F(4, 72) < 1$) were not significant. The analysis of simple main effects of the interaction Group x Block confirmed that the FX group made more errors overall than the SH group on Block 4, $F(1, 53) = 6.31$; $p < .05$, and on Block 5, $F(1, 53) = 5.74$; $p < .05$.

In the proximal version of the relational cue task, FX-transected rats were slightly impaired as compared to SH-operated controls. The results in cued arms were consistent with those of Olton and Feustle (1981) and showed that memory for intramaze cues was impaired in a situation where there was nonspatial information provided by the relative positions of the arms within a trial and across trials. On the other hand, the frequencies of errors made in cued and in relational arms did not differ and thus, there was apparently no evidence supporting the relational theory (Eichenbaum et al., 1994).

4.2.4 Experiment 2

To control the influence of the location of stimuli (Hudon et al., 2001), Experiment 2 examined the performance of experimentally naive FX-transected and SH-operated rats on a distal (extramaze) version of the relational cue task. If the location of relevant cues exerts no influence on performance in the relational cue task, results of the previous experiment should be replicated.

4.2.4.1 Materials and Methods

Animals. Sixteen male Long Evans rats weighing 290-390 g at the start of testing were used in this experiment. They were divided into a FX group ($n = 8$) and a SH group ($n = 8$). The rats were housed individually under a 12:12-hr light-dark cycle and were tested during the light phase of the cycle.

Surgery. The surgical procedures for fornix transection and sham operation were identical to those of Experiment 1.

Apparatus. The apparatus was the same as that of Experiment 1, except for the relevant stimuli which were extramaze cues instead of intramaze inserts (Figure 1b). These

stimuli were black geometric shapes (triangle, square, circle, snow flake, and five-pointed star) filling 60-75% of the surface of white cards (21 x 28 cm). They were fixed on a black curtain surrounding the maze, at 20 cm from the end of each arm. The floors and rims of the eight arms were all black.

Procedure. The procedures for familiarization and for training were identical to those of Experiment 1. A unique extramaze cue was fixed at the end of four orthogonal arms which alternated with four orthogonal arms each associated with a replicate of the same stimulus (five-pointed star).

Histology. The methods for tissue processing and staining were the same as in Experiment 1.

Statistical analyses. The analysis used the same statistical tests as in Experiment 1 as well as a Tukey test for multiple comparisons.

4.2.4.2 Results and Discussion

Figure 4 illustrates the mean frequencies of errors on each block of four trials made by the two groups in cued and relational arms, on the distal version of the relational cue task. In both types of arms, the FX group made more errors than the SH group. The ANOVA revealed that the factor Group was significant, $F(1, 14) = 4.84$; $p < .05$, confirming that the FX group was impaired. The factor Block was also significant, $F(4, 56) = 22.53$; $p < .001$. The Tukey test ($p < .05$) revealed that fewer errors were made on Blocks 3 and 4 than on Blocks 1 and 2, and on Block 5 than on Block 1. The factor Type of arm, $F(1, 14) < 1$, and all of the interactions (Group x Type of arm: $F(1, 14) < 1$; Group x Block: $F(4, 56) = 1.02$; Type of arm x Block: $F(4, 56) < 1$; Group x Type of arm x Block: $F(4, 56) = 1.09$) were not significant.

The performance of FX-transected rats was impaired on the distal version of the relational cue task. The results in cued arms showed that memory for single extramaze cues was affected in lesioned animals as it was also the case in the proximal version of the same task administered in Experiment 1. Again, the frequencies of errors in cued and in relational arms did not differ. However, the impairment was more severe in the distal than in the proximal version of the task. In the former, FX rats made more errors than controls overall and not only in the last two blocks of trials. Hudon et al. (2001) proposed two possible interpretations for differences in performance on the proximal and distal versions of a cue task. First, distal cues are less salient than proximal inserts and seem more difficult to process in memory, as suggested by the stronger control they exert on hippocampal cell firing (O'Keefe, 1991; Shapiro et al., 1997). Second, exposure to the relevant stimuli is shorter in the distal than in the proximal version, leaving less time for processing the information. Indeed, whereas intramaze and extramaze cues are both visible while the rat walks toward the end of an arm, only intramaze cues are visible while it proceeds back to the central platform.

4.2.5 Experiment 3

Experiment 3 tested the hypothesis that the hippocampus is required to disambiguate compound stimuli with overlapping elements. Fornix-transected (FX) and sham-operated (SH) rats were trained on the overlapping (extramaze) cue task. If differentiation and memory of overlapping stimuli were impaired by fornix transection, the deficit of lesioned rats should be restricted to OT arms. On the contrary, because UT arms convey cued and non ambiguous information, FX-transected should recognize these arms as well as SH-operated controls (Eichenbaum et al., 1994; Gluck & Myers, 1993; Myers et al., 1995; Rudy & Sutherland, 1995). Since intramaze/proximal stimuli consistently enhance performance on

the radial maze cue task (Hudon et al., 2001; Experiment 1 of this report), we only trained rats on the extramaze/distal version of the overlapping cue task.

4.2.5.1 Materials and Methods

Animals. Sixteen experimentally naive male Long Evans rats, weighing 280-370 g at the start of testing, were divided into a FX-transected group ($n = 8$) and a SH-operated group ($n = 8$). The rats were housed individually under a 12:12-hr light-dark cycle and were tested during the light phase of the cycle.

Surgery. The surgical procedures for FX-transected and SH-operated rats were identical to those of Experiments 1 and 2.

Apparatus. The apparatus was the same as in Experiment 2, except that the relevant stimuli were triads of geometric shapes (e.g. triangle, square, diamond, ribbon, snow flake, five-pointed star, cross, horseshoe, etc.) instead of single cues. The individual shapes were drawn on the top, middle, and bottom of the same white card (21 x 28 cm), each shape occupying approximately 20-25% of the surface of the card. The triads were fixed on a black curtain surrounding the maze, at 20 cm from the end of each arm.

Procedure. The procedures for familiarization and for training were identical to those of Experiment 2. The triads of cues were present during training, but not during familiarization. Four triads assembled from 12 unique shapes were fixed at the end of four orthogonal UT arms which alternated with four orthogonal OT arms. OT triads were assembled from eight unique shapes and four replicates of another shape. In order to make the overlapping component in OT triads more salient, the relative positions of the three components (i.e. top, middle or bottom portion of the card) were rearranged randomly across trials.

Histology. The procedures for tissue processing and staining were the same as in Experiments 1 and 2.

Statistical analyses. The analysis used the same statistical tests as in Experiment 2.

4.2.5.2 Results and Discussion

Figure 5 shows the mean frequencies of errors made by FX-transected and SH-operated rats in UT and OT arms in each block of four trials on the overlapping cue task. The FX group made more errors overall than the SH group, but there was no apparent difference between the frequencies of errors in UT and OT arms. The ANOVA revealed that the factor Group was significant, $F(1, 14) = 16.31$; $p < .001$, confirming that the performance of FX-transected rats was affected by the lesion. The factor Block was also significant, $F(4, 56) = 36.79$; $p < .001$. The Tukey test ($p < .05$) revealed that fewer errors were made on Blocks 3, 4 and 5 than on Blocks 1 and 2. The factor Type of arm, $F(1, 14) < 2.07$, and all the interactions (Group x Type of arm: $F(1, 14) = 1.18$; Group x Block: $F(4, 56) = 1.50$; Type of arm x Block: $F(4, 56) < 1$; Group x Type of arm x Block: $F(4, 56) < 1$) were not significant.

In Experiment 3, the performance of FX-transected rats was impaired but the frequencies of errors in UT and in OT arms did not differ and there was apparently no evidence supporting theoretical interpretations proposing that the hippocampus is required for differentiation of multiple stimuli with overlapping elements (Gluck & Myers, 1993; Myers et al., 1995).

4.2.6 General Discussion

The present experiments examined, in new radial maze cue tasks, the role of the hippocampus in processing relational representations and in disambiguating overlapping

stimuli. Experiments 1 and 2 showed that the memory impairment of FX-transected rats was more severe on the distal version than on the proximal version of a relational cue task, but there was apparently no evidence supporting interpretations of hippocampal function in relational memory (Eichenbaum et al., 1994). In Experiment 3, FX-transected rats were also impaired on an overlapping extramaze cue task but there was apparently no evidence that the hippocampus is required to differentiate overlapping stimuli presented simultaneously (Gluck & Myers, 1993; Myers et al., 1995). Nevertheless, a close examination of prior (Hudon et al., 2001) and present results leads to the hypothesis that in the radial arm maze, intramaze and extramaze cues may be processed, like places, on a relational basis rather than individually. This analysis suggests that successful performance in radial arm maze tasks requires a functional hippocampal memory system to disambiguate overlapping relations between stimuli.

A previous work has shown that in a distal version of the standard cue task, the performance of FX-transected rats was severely impaired when the relative positions of extramaze cues were rearranged across daily trials, but was intact when they remained the same within a trial as well as across trials (Hudon et al., 2001). As hypothesized in the Introduction, these results suggest that recognition of an extramaze cue in FX-transected rats, and probably in normal rats, may be dependent on the relations between this cue and the extramaze cues associated with the adjacent arms. They also imply that recognition of “trial-unique” relations between cues is impaired after fornix damage and that recognition of repeated relations across trials is intact. This interpretation seems inconsistent with Hudon et al.’s (2001) other results in the proximal version of the task where the performance of lesioned rats was intact whether the relations between the cues were trial-unique or repeated across trials. But encoding and memory of intramaze cues may be less easily impaired because these stimuli are more salient and there is more time to process them than extramaze cues (see Results and Discussion of Experiment 2). There is, however, evidence of impaired performance after fornix lesion in situations where relations between intramaze cues are

variable (Olton & Feustle, 1981), a result which reinforces the possible relational processing even in cue tasks.

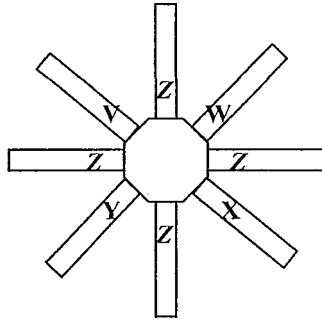
This interpretation is supported by the results of the present report. In Experiments 1 and 2, the relative positions of the intramaze and extramaze cues were repeated across daily trials but the relations between the cues overlapped. All cued arms were located between relational arms which were all associated with the same stimulus. The rat had to differentiate the relations with adjacent arms that all cued arms shared in order to recognize the unique stimulus identifying a cued arm. In relational arms, there was an overlapping cue but there were also overlapping relations. The cues associated with the left and right adjacent cued arms were unique, but each of these arms was also adjacent to one other relational arm. For example, on Figure 1, the position of cue “W” served to locate two relational arms whether it was associated with cue “V” or with cue “X”. Therefore, the relational cue task actually examined the capacity to differentiate relational and overlapping unique stimuli; the rat had to differentiate the overlapping relations shared by a relational arm with two others in order to isolate and recognize the unique relation between the adjacent arms which defined the arm located between them. We hypothesize that recognition of cued and relational arms was equally impaired in FX-transected rats because they both required differentiation of overlapping relations between stimuli. The deficit was more severe in the distal version than in the proximal version of the task because extramaze cues and consequently, relations between these cues, were more difficult to process than intramaze cues. In Experiment 3, the relations of a triad with its adjacent triads also overlapped with two other triads since each arm was adjacent to two arms. The deficit of FX-transected rats was severe in this task because the triads were extramaze cues and were therefore difficult to process.

In summary, prior and present results provided evidence that, even in radial arm maze cue tasks, the information may be processed on a relation basis and not on an individual basis as frequently mentioned in the literature on the radial arm maze. They are

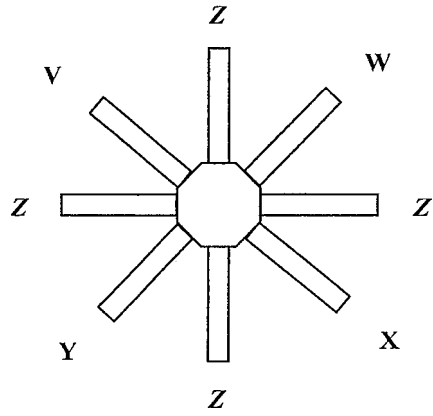
also consistent with the hypothesis that a functional hippocampal memory system is required to disambiguate overlapping relations between stimuli presented simultaneously (Eichenbaum et al., 1999).

Figure 1. Schematic representation of the proximal relational cue task (A), the distal relational cue task (B) and the distal overlapping cue task (C).

A



B



C

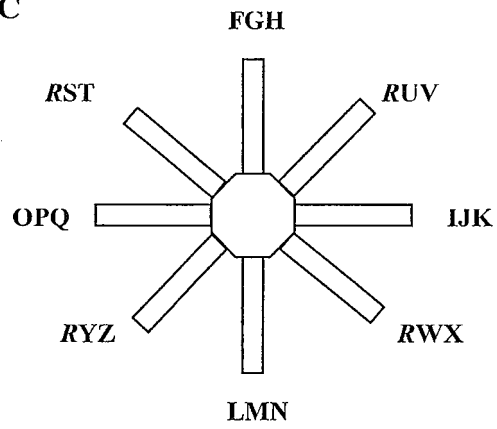


Figure 2. Representative coronal brain sections (40 μm) from a sham-operated and a fornix-transected rats. Top row: sections stained with cresyl violet from a SH (A) and a FX (B) rat. Bottom row: sections stained for acetylcholinesterase (AChE) activity from a SH (C) and a FX (D) rat, showing a decrease of AChE activity in the hippocampus following the transection of the fornix.

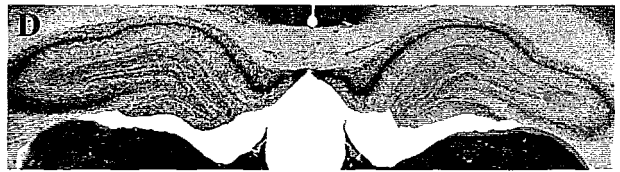
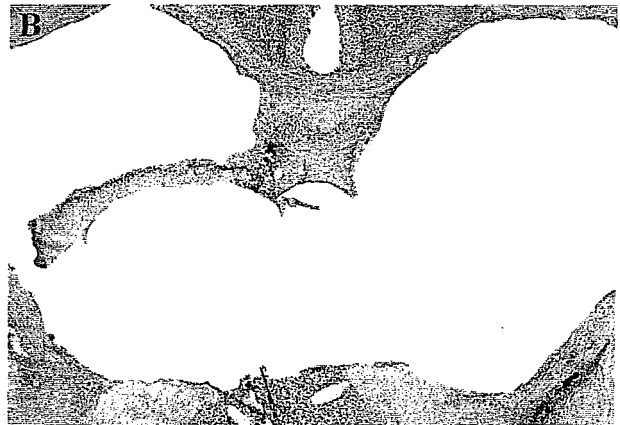
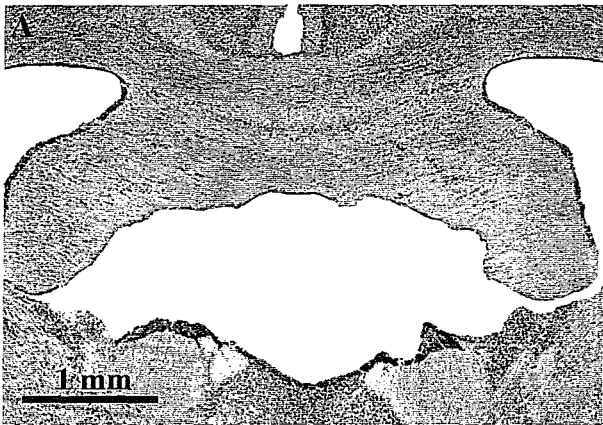


Figure 3. Mean frequencies of errors ($\pm SEM$) per blocks of four trials made by sham-operated (SH) and fornix-transected (FX) rats in cued and relational arms, on the intramaze (proximal) variant of the relational cue task.

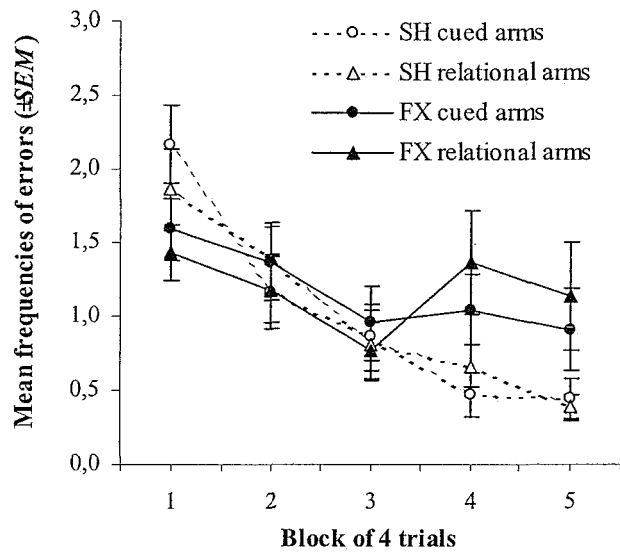


Figure 4. Mean frequencies of error ($\pm SEM$) per blocks of four trials made by sham-operated (SH) and fornix-transected (FX) rats in cued and relational arms, on the extramaze (distal) variant of the relational cue task.

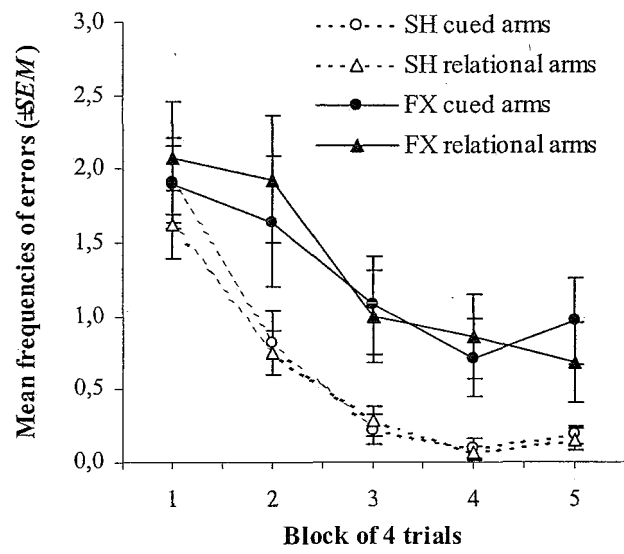
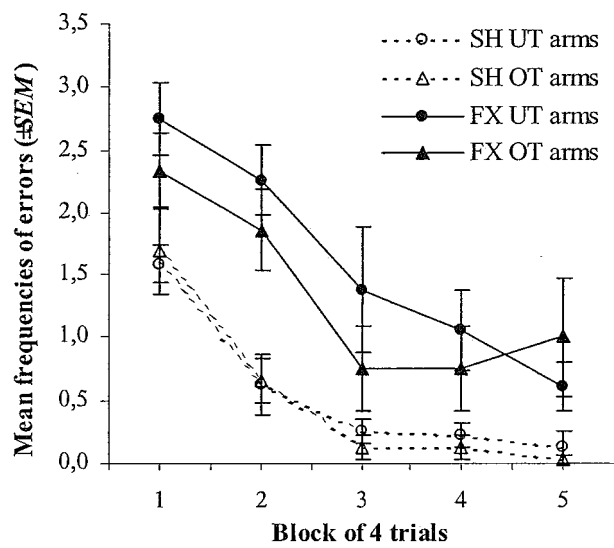


Figure 5. Mean frequencies of errors ($\pm SEM$) per blocks of four trials made by sham-operated (SH) and fornix-transected (FX) rats in UT and OT arms, on the overlapping cue task using extramaze (distal) visual stimuli. UT arms: arms each associated with a unique triad; OT arms: arms identified by overlapping triads.



CHAPITRE V

**DÉFICIT SÉLECTIF CHEZ DES RATS AVEC TRANSECTION DU FORNIX
DANS UNE NOUVELLE TÂCHE NON SPATIALE
DE RECONNAISSANCE OLFACTIVE**

5.1 Résumé

Les expériences rapportées dans les chapitres précédents suggèrent que le déficit consécutif à une lésion hippocampique n'est pas relié uniquement ou nécessairement à la nature spatiale de l'information à traiter, mais aussi à d'autres paramètres. L'expérience décrite dans le présent chapitre examine la fonction de la formation hippocampique dans une nouvelle tâche de mémoire olfactive utilisant des stimuli uniques et des stimuli composés avec ou sans chevauchement. Plus précisément, un groupe FX et un groupe SH sont successivement entraînés dans trois tâches différentes mettant en jeu la reconnaissance d'odeurs uniques, d'odeurs composées ayant des chevauchements entre elles et d'odeurs composées sans chevauchement. Les stimuli composés avec chevauchement présentent des caractéristiques communes avec ceux des tâches spatiales des labyrinthes radial et aquatique. En effet, les indices discriminatifs sont multiples et non spécifiques à un composé donné. Dans chacune des trois versions de la nouvelle tâche de mémoire olfactive, huit stimuli différents sont présentés lors de chaque session et le rat doit produire une réponse spécifique lors de la première présentation du stimulus, mais doit s'abstenir de produire cette réponse lors de la deuxième présentation du même stimulus.

Les résultats indiquent que le nombre de sessions pour atteindre le critère d'apprentissage (7/8 rejets corrects en moyenne pendant deux sessions consécutives) est significativement plus élevé chez les rats avec une lésion du fornix que chez les rats du groupe SH lors de la reconnaissance des composés d'odeurs avec chevauchement. En réalité, les rats du groupe FX ne réussissent jamais à atteindre le critère à l'intérieur d'un nombre maximal de 25 sessions. Par contre, il n'y a aucune différence significative entre les deux groupes dans l'atteinte du critère d'apprentissage quand les rats doivent reconnaître des odeurs uniques ou des composés d'odeurs. Ces résultats cadrent tout à fait avec les prédictions des théories de la mémoire configurale (Rudy & Sutherland, 1995) et de la mémoire relationnelle (Eichenbaum et al., 1994). Ils corroborent aussi un nombre

grandissant d'expériences montrant que la fonction mnémonique de la formation hippocampique ne se limite pas au traitement et au maintien d'informations spatiales.

5.2 Selective impairment of fornix-transected rats on a new nonspatial, odor-guided task

by

Carol Hudon, François Y. Doré, and Sonia Goulet

École de psychologie, Université Laval and Centre de recherche

Université Laval Robert-Giffard, Québec, Canada

5.2.1 Abstract

In the present experiment, sham-operated (SH) and fornix-transected (FX) rats were trained on a new nonspatial, odor-guided task. On each session, eight odor pairs were presented twice. On the first occurrence of a pair, rats were reinforced for pushing the container (go response) in which the olfactory stimuli were placed. On the second occurrence, they were not reinforced and had to refrain from responding (no go response) to be scored as success. Rats were first trained to criterion on odor pairs made of replicates of the same odor (S pairs). Then, they were trained to criterion on pairs made of different odors, each member of the pair overlapping with that of another pair (O pairs) and finally, on pairs of different odors with no overlap (NO pairs). Results showed that the number of sessions to reach criterion was significantly higher in FX than in SH rats during training on O pairs, but not during training on S or on NO pairs. These findings are consistent with the configural (Rudy and Sutherland, 1995) or relational (Eichenbaum et al., 1994) account of the hippocampal memory function.

5.2.2 Research report

O'Keefe and Nadel's (1978; Nadel, 1991, 1994) cognitive map theory proposed that the hippocampal memory system is content-specific and dedicated to the representation and storage of spatial information. Support for this theory came from early results collected in various spatial maze paradigms such as the radial arm maze (e.g. Nadel & MacDonald, 1980) and the Morris water maze (e.g. Morris et al., 1982) tasks. How easily and accurately information about locations is encoded, memorized, and/or used efficiently likely depends on whether rats are confronted with the cue or the place version of the tasks. On cue learning tasks, each arm of the radial maze or the invisible platform in the Morris water maze is associated with a single visual stimulus. On place learning tasks, on the other hand, locations are identified by multiple stimuli shared by neighboring locations. In order to learn place tasks and to navigate efficiently in the environment, the animal cannot process information in an isolated way. One hypothesis is that it has to construct a mental representation of the allocentric space which incorporates spatial relations between stimuli. As predicted by O'Keefe and Nadel's (1978) theory, it has been repeatedly shown that rats with damage to the hippocampal memory system are severely impaired on place learning tasks, but not on cue learning tasks (Nadel & MacDonald, 1980; Morris et al., 1982; Jarrard, 1983; Jarrard et al., 1984; Rasmussen et al., 1989; de Bruin et al., 2001).

O'Keefe and Nadel's theory was challenged by alternative interpretations (Olton, 1978; Olton et al., 1979; Rawlins, 1985; Gluck & Myers, 1993; Eichenbaum et al., 1994, 1999; Rudy & Sutherland, 1995) which proposed that the function of the hippocampal memory system is not limited to the representation of spatial information. These interpretations were supported by experiments using various nonspatial paradigms such as odor discrimination (Bunsey & Eichenbaum, 1995; Dusek & Eichenbaum, 1997), trace eyeblink conditioning (McEchron & Disterhoft, 1999), or delayed nonmatching-to-sample (DNMS; Rawlins et al., 1993; Yee & Rawlins, 1994). In these paradigms, the spatial location of relevant stimuli was made irrelevant by either confining the animal to one place

(e.g. Rawlins et al., 1993; Yee & Rawlins, 1994) or, conversely, by exposing it to different places (Wood et al., 1999). Impairments observed on nonspatial tasks after hippocampal lesions suggested that the hippocampal memory system represents different kinds of stimulus relations (Eichenbaum et al., 1994; Wallenstein et al., 1998), reduces interference between overlapping stimuli (Rawlins et al., 1993), and is either required or not to solve a task depending on the number of stimulus dimensions and/or the nature of stimuli (Rawlins et al., 1993; Yee & Rawlins, 1994; Cassaday & Rawlins, 1995; Rudy & Sutherland, 1995; Beason-Held et al., 1999). Based on these results, which suggest a more generalized role for the hippocampal system than in O'Keefe and Nadel's original statements, one could conclude that this system is required not only for spatial learning and memory, but also in nonspatial tasks where complex stimuli have to be segregated in memory on the basis of their intrinsic features rather than their systematic association with reinforcement.

Sham-operated (SH, $n = 8$) and fornix-transected (FX, $n = 8$) rats were trained on a new nonspatial, odor-guided, memory task in order to examine the role of the hippocampal system in processing single, compound, or compound/overlapping stimuli, the latter seemingly sharing some properties (multiplicity, non specificity) with stimuli used to define spatial locations in the place version of the Morris water maze and of the radial arm maze tasks. In this experiment, the spatial location was made irrelevant by presenting olfactory stimuli at a single location within a uniform environment. It was assumed that performance would thus reflect processing and recollection of stimulus attributes regardless of position, as well as learning of reinforcement contingencies during the initial stages of the task. Although nonspatial, the task shared some characteristics with the radial arm maze procedure: 1) eight different stimuli were presented on each testing session; 2) the first presentation of a stimulus in a session, but not the second, was reinforced and rats had to refrain from responding on the second occurrence of a stimulus; 3) the second presentation of a stimulus was separated from the first by a variable number of stimuli; and 4) in each training condition, a specific set of stimuli was presented across sessions. Each animal was

sequentially trained to criterion on three different sets of eight odor pairs each (S, O, and NO pairs). The pairs were presented one at a time in a plastic container and the experimenter did not manipulate the rat during a session. In all three sets of odor pairs, the olfactory stimuli consisted of mild spices (e.g. cumin), powdered seasonings (e.g. garlic salt), or dry herbs (e.g. basil). A total of 32 different stimuli were used and each odor was used in only one set. In S pairs, two replicates of a single olfactory stimulus (AA, BB, CC, etc.) filled the compartments of the container. O pairs were compound stimuli which overlapped: each compartment of the container was filled with a different olfactory stimulus, but each member of the pair was common with one other pair (IJ, JK, KL, etc.). Finally, NO pairs were non overlapping compound stimuli; they were made of two different olfactory stimuli and each was exclusive to a pair (1-2, 3-4, 5-6, etc.).

The task involved a successive discrimination. Eichenbaum et al. (1988) have demonstrated that performance on an odor-guided task in fornix-transected rats was impaired on simultaneous discrimination whereas it was facilitated on successive discrimination. Therefore, any impairment of fornix-transected rats on our task was unlikely to be related to the successive character of the discrimination.

Fornix transection was chosen for two reasons. First, this lesion deprives the hippocampus of its cholinergic input and thus, disrupts hippocampal normal functioning without damaging the surrounding cortex. Second, since no experiment using the present paradigm has ever been carried out with normal or with lesioned animals, we have decided to investigate the hippocampal function in this task using mechanical fornix transection, which permitted preliminary evaluation of the potential role of the hippocampus in our task. The surgical procedure for mechanical transection of the fornix was adapted from Wörtwein et al. (1995; for a thorough description of surgery, see the Detailed Methods section at the end of the article). The behavioral task was administered in an opaque acrylic chamber divided into a waiting area and a test area by an opaque guillotine door (see the Detailed

Methods for complete description of the apparatus). A closed disc-shaped plastic container covered a food well located on the center of the floor in the test area. As mentioned before, the inside of the container was separated into two equal compartments and each part was filled with an olfactory stimulus which was carefully weighed (1 g). Each stimulus was always placed on the same side of the container and, to rule out olfactory marking, two sets of containers, one for the first and one for the second presentation of a pair, were used for each kind of odor pairs. The scents could be perceived through several small needle-size holes pierced in the lid of the container.

On the first day of behavioral testing, rats were shaped to push an empty plastic container to obtain a food reward (For more information on how the response was shaped, see the Detailed Methods). Training on the nonspatial, odor-guided memory task began the day after shaping. A daily training session included 16 trials separated only by the time required to perform manipulations like switching containers, re-baiting the food well, and recording the rat's response (5 sec approximately). At the beginning of a trial, the guillotine door was lifted (3-4 cm) to give access to the test area. After the rat had entered the test area, a maximum of 3 sec was allowed to respond. Once a response was made or the delay ended, the rat was prompted to return to the waiting area by slowly lowering the guillotine door. Within a session, eight odor pairs were each presented twice. On the first occurrence of a pair, the rat had to push the container (*go* response) to get access to the reward. On the second occurrence of this pair, there was no food under the container and the rat had to refrain from pushing the container (*no go* response). The two occurrences of a pair were separated by the presentation of either 0, 1, 2, or 3 trials with other pairs, and the number of trials separating the two occurrences of a pair was counterbalanced over blocks of 12 sessions. Training continued until a criterion of 7/8 correct *no go* responses (87,5%) averaged over two consecutive days was reached, but *go* responses were also recorded. This training criterion was based on *no go* responses because in order to refrain from producing a

response that was reinforced on 50% of the trials, it was assumed that rats had to maintain a strong memory trace of the odor pairs previously presented in the session.

Pre-existing preferences for odors had not been assessed. Rats were first trained to criterion on S pairs, then on O pairs, and finally on NO pairs. This particular sequence was selected for two reasons. First, an experiment conducted in our laboratory with similar stimuli (Hudon et al., 2000) showed that performance of control rats was poorer on O pairs than on S and NO pairs. Thus, with the selected sequence, rats were first trained on the task rule with a set of odors which have proven to be easy to learn (S pairs) before being submitted to the more difficult O pairs. Because rats were familiarized to the task with S pairs, performance on O and NO pairs was more likely to reflect memory for these specific stimuli rather than a combination of stimulus memory and rule learning. Second, NO and O pairs allowed us to compare performance on two types of compound stimuli, non overlapping and overlapping stimuli. If overlaps involved relational (Eichenbaum et al., 1994) or configural (Rudy & Sutherland, 1995) processing of stimuli, rats should be impaired on O pairs but not on S or NO pairs.

At the end of the experiment, rats were deeply anesthetized and perfused transcardially. Brains were excised and cut in 40 μm coronal sections. All sections at the fornix level were mounted on gelatin-coated slides and stained with cresyl violet. Throughout the hippocampus, every 6th section was saved and stained for acetylcholinesterase (AChE) activity. Figure 1 shows representative photomicrographs of brain sections stained with cresyl violet of a sham-operated and of a fornix-transected rat. All lesioned rats sustained damage to the fornix and, except for some cortical damage likely related to cannula insertion, the mechanical fornix transection and sham-operation caused no apparent extra-damage.

Figure 2 shows the mean numbers of sessions to reach criterion in SH and FX rats on the three kinds of odor pairs. Since the training criterion was based on the percentage of no

go responses on second occurrences of a pair, rats could have reached the criterion by inhibiting the response on all trials, i.e. on first as well as on the second occurrence of an odor pair. This was clearly not the case because on first occurrences, percentages of go responses were very high in both groups and on all three sets of odor pairs (S pairs: SH = 97.7% and FX = 98.3%; O pairs: SH = 98.8% and FX = 96.6%; NO pairs: SH = 97.0% and FX = 100%).

As expected, learning the task rule and performing the task itself simultaneously was demanding. In both groups, the number of sessions to reach criterion was much higher on training with S pairs than on training with O or NO pairs. On S pairs, SH and FX rats required on average 35 (SEM = ± 7.2) and 47 (SEM = ± 6.8) sessions to reach criterion, respectively, and performance was highly variable (from 12 to 66 sessions in SH rats and from 30 to 73 sessions in FX rats). However, training on S pairs was not impaired by fornix transection and the two groups did not significantly differ ($t(14) = 1.21$; $p > .05$). Training on O pairs was severely impaired in FX rats: the number of sessions to reach criterion was significantly higher in FX rats than in SH rats ($t(14) = 6.04$; $p < .001$). Whereas SH rats required only four sessions to reach criterion, most of FX rats failed to reach it within the maximum number of 25 sessions. Finally, training on NO pairs was extremely short and did not differ in SH and FX rats ($t(14) = 1.82$; $p > .05$).

The number of sessions to reach criterion decreased sharply from training on S pairs to training on NO pairs. This improvement of performance was to be expected in a within-subject design where the task rule was first learned during training on S pairs. It is unlikely that the training sequence contributed to group effects because fornix transection produced a deficit only on the second task (O pairs) and had no effect on the initial (S pairs) nor on the final (NO pairs) task.

Since the olfactory stimuli were adjacent to one another within the container, it seems possible that rats perceived in fact a fusion of two odors. According to that

interpretation, the animals may have remembered single stimuli on training on S and NO pairs but not on training on O pairs, which were less distinctive. If so, the findings of the present experiment could simply stem from a variation in stimuli discriminability. However, we rather concur with a different explanation. Intact performance of lesioned rats on S odor pairs is consistent with the idea that the hippocampal memory system is not necessary for representing and recognizing individual stimuli (Eichenbaum et al., 1994). Impairment on O pairs after fornix transection is inconsistent, however, with O'Keefe and Nadel's (1978) central idea that the hippocampal memory system is dedicated exclusively to the representation of spatial relations. In our task, location and spatial relations were not useful to solve the task because the environment was uniform and relevant stimuli were always presented at the same location. Results on O pairs and NO pairs, on the other hand, indicate that an intact hippocampus is required in situations where a compound stimulus has to be maintained in memory and segregated from stimuli that share common elements with it.

The O and NO odor pairs were both compound stimuli but only O pairs overlapped. The rat could recognize an O pair on its second occurrence only if it remembered the whole compound. Suppose that after presentation of the pairs JK and KL, the memory trace of K was completely degraded. On a subsequent trial, the *go* response was the appropriate choice if it was the first occurrence of the pair IJ or LM, but it was the wrong choice if the pair JK or the pair KL was presented. It seems that with a dysfunctional hippocampus, it is much more difficult to maintain a memory of a compound stimulus which needs to be segregated from other stimuli and therefore, the probability of error is increased. On the other hand, lesioned rats were able to recognize an NO pair on its second occurrence with the same accuracy as control rats because recognition of only one member of a pair was then sufficient. Suppose that on the second occurrence of the pair 1-2, the memory trace of 1 was completely degraded. If the memory trace of 2 was strong enough, the rat was still able to correctly make the *no go* response without remembering 1, because 2 was not a member of any other pair. This non ambiguous information provided in NO pairs could have facilitated

stimulus encoding and can account for the remarkable performance of both groups when tested on these pairs.

Overall, the ambiguous information provided by the relevant stimuli seems to play an important role in hippocampal memory function. Indeed, when presented with non-exclusive multiple cues (O pairs), FX rats were impaired; when they were presented with clearly exclusive multiple cues (S and NO pairs), lesioned rats performed as controls. The present experiment provided no evidence on whether the hippocampal memory system maintains memory traces of all elements forming a compound stimulus. However, it supports the idea suggesting that this system is specialized in processing configural associations (Rudy & Sutherland, 1995). Indeed, in order to recognize the O pairs on their second occurrences, the elemental constituents of the odor combination were useless. Rat's had to deal with the compound cues as a whole. The findings on O pairs are also consistent with the relational theory (Eichenbaum et al., 1994) because these odor combinations clearly encourage association and comparison of the elemental olfactory stimuli. Though, in order to ensure that learning of O pairs is hippocampal-dependent and do not rely on any other structure of the hippocampal system, the present experiment needs to be repeated using excitotoxic lesions of the hippocampus proper. The demonstration of an impairment after selective damage to the structure would provide strong evidence against the cognitive map theory (O'Keefe & Nadel, 1978).

5.2.4 Detailed Methods

5.2.4.1 Subjects

Subjects were 16 male Long Evans rats (Charles River, St-Constant, Canada) weighing 280-340 g at the beginning of the experiment. All subjects were housed individually under a 12:12-hr light-dark cycle and tested during the light phase of the cycle.

5.2.4.2 Surgery

The surgical procedure was adapted from Wörtwein et al. (1995). General anesthesia was provided by i.p. injections of a solution of ketamine (87 mg/kg) and xylazine (13 mg/kg) and the ears and scalp were locally anesthetized by s.c. injections of xylocaïne (13 mg/kg). Rats were placed in the stereotaxic frame and the scalp was incised medially to reveal the skull. With bregma and lambda flat, two holes were drilled in the skull at the following coordinates relative to bregma (Paxinos and Watson, 1986): AP = -1,1 mm; ML = \pm 1,2 mm. In the fornix-transected (FX) group, a cannula containing a wire knife (Kopf Instruments) was first inserted just above the fornix (DV = -3,7 mm). The wire knife was extracted (2,0 mm), lowered to the ventral fornix (DV = -5,5 mm), retracted, and kept in place for 1 min. Then, the knife was extracted again, raised above the fornix (DV = -3,7 mm), and retracted for another minute. The wire knife was lowered and raised twice; then, the cannula was rotated 180° and the transection was repeated. The whole lesion procedure was repeated in the controlateral hemisphere. The only differences between the sham and the real transections were that during the former, the wire knife was never extracted from the cannula and the cannula was lowered only once into each hole. At the end of surgery, the wound was sutured and treated with a topical antibiotic ointment (Polysporin) to prevent infection. Rats also received an injection of an analgesic (anafen, 6 mg/kg, s.c.) and were

hydrated (lactate, 5 ml, s.c.). During the first three postoperative days, rats received each day an injection of anafen.

A 14-day postoperative recovery period preceded behavioral testing. Food was provided without restriction during the first 10 days post-surgery, after which it was controlled to reduce body weight to 85% of *ad libitum* feeding level. Access to water was unrestricted.

5.2.4.3 Apparatus

The behavioral task took place in an opaque acrylic rectangular chamber (height: 30,5 cm), which was divided into a waiting (30 x 30 cm) and a test area (15 x 30 cm) by an opaque guillotine door. A food well 2,5 cm in diameter and 0,5 cm deep located on the center of the floor in the test area was covered by a closed plastic container (diameter: 4 cm; height: 2 cm) and the inside of the container was separated into two equal compartments, each filled with an olfactory stimulus.

5.2.4.4 Shaping procedure

On the first day of behavioral testing, each rat was shaped to push an empty plastic container (no olfactory stimulus inside) to obtain a food reward (Noyes Precision Food Pellets, 45 mg). The rat was confined to the waiting area of the apparatus until the guillotine door was manually lifted to give access to the test area. On the first trial, the plastic container was placed beside the baited food well and the animal was allowed to get the reward. On the following trials, the plastic container was gradually slid further on top of the food well until it became completely covered. Shaping continued until the rat was able to push the container and uncover the food located beneath in the food well on 25 consecutive trials. Shaping criterion was usually reached within a total of 40 to 60 trials. The day after shaping, rats were first trained on S pairs until they reached criterion. Then, they were

sequentially trained on O pairs and on NO pairs until they reach criterion or a maximum number of 25 sessions was administered. The training procedure has already been described in the text.

Figure 1. Representative coronal brain sections (40 μm). Top row: sections stained with cresyl violet from a sham-operated (A) and a fornix-transected (B) rat. Bottom row: sections stained for acetylcholinesterase (AChE) activity from a sham-operated (C) and a fornix-transected (D) rat, showing a decrease of AChE activity in hippocampus following the transection of the fornix.

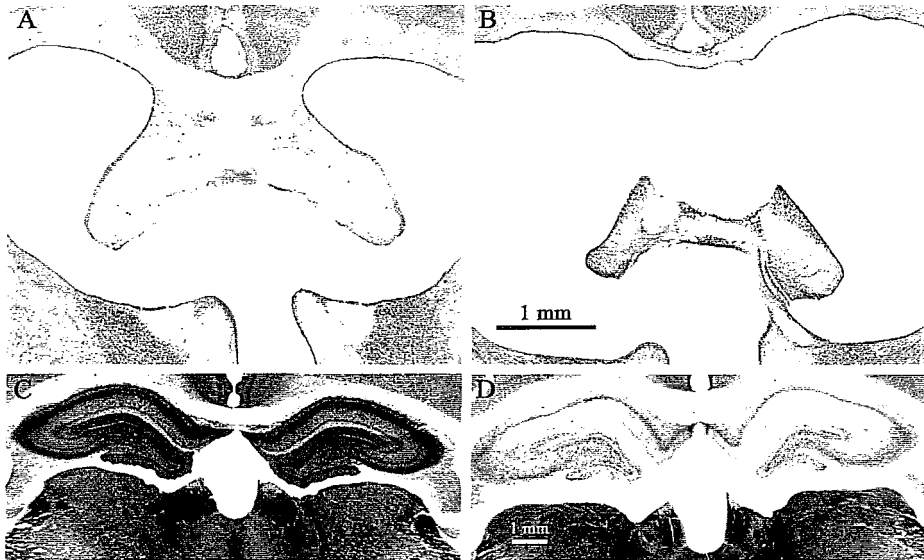
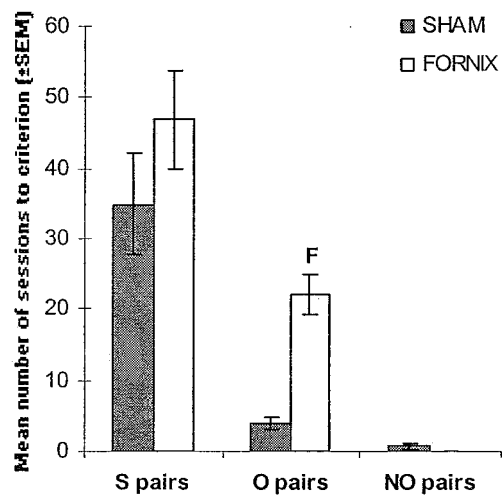


Figure 2. Mean numbers of sessions (\pm SEM) required to reach the training criterion (87,5% correct *no go* responses averaged over two consecutive sessions) in sham-operated and fornix-transected rats. S pairs: replicates of the same olfactory stimulus. O pairs: two different olfactory stimuli, each being common with one other pair (overlaps). NO pairs: two different olfactory stimuli specific to each pair (no overlap). F: all fornix-transected rats, except one, failed to reach criterion within the training limit of 25 sessions.



CHAPITRE VI

DÉFICITS SÉLECTIFS DANS L'APPRENTISSAGE D'UNE TÂCHE DE DNMS CONTINU OLFACTIF CHEZ DES RATS AVEC TRANSECTION DU FORNIX

6.1 Résumé

Dans l'expérience du chapitre précédent, de 0 à 3 stimuli différents étaient intercalés dans l'intervalle entre les deux présentations d'un même stimulus. Par conséquent, le déficit des rats avec une lésion du fornix dans l'apprentissage des paires d'odeurs avec chevauchement pourrait s'expliquer en partie par un effet d'interférence rétroactive (Bachevalier, Saunders et al., 1985). Les deux expériences rapportées dans le présent chapitre ont été conçues de façon à éliminer ce problème. L'appareil et les stimuli utilisés sont les mêmes que dans l'expérience précédente, mais le paradigme expérimental est différent. Grâce à une procédure de non-appariement différé continu de l'échantillon (DNMSc), ces expériences tentent aussi d'évaluer le rôle du système hippocampique dans une tâche de mémoire non spatiale.

Une lésion hippocampique affecte généralement la performance dans le DNMS spatial (Aggleton et al., 1986; Aggleton, Keith, Rawlins, Hunt & Sahgal, 1992; Duva et al., 1997; Parkinson et al., 1988; Rothblat & Kromer, 1991; Shaw & Aggleton, 1993), mais les résultats dans le DNMS non spatial sont contradictoires (pour une revue, voir Brown & Aggleton, 2001). Certains ne rapportent aucun effet d'une lésion hippocampique (Aggleton et al., 1986; Murray & Mishkin, 1998; Otto & Eichenbaum, 1992a; Shaw & Aggleton, 1993; Rothblat & Kromer, 1991), alors que d'autres démontrent des déficits (Alvarez et al., 1995; Beason-Held et al., 1999; Clark et al., 2000, 2001; Mumby et al., 1992; Zola et al., 2000). Ces contradictions pourraient s'expliquer par l'étendue (Clark et al., 2001; Zola & Squire, 2001; Zola-Morgan et al., 1994, 1995) et la nature (Zola et al., 2000) variables des lésions ou encore, par des différences dans les stimuli présentés aux animaux (Eichenbaum, 1996; Rawlins et al., 1993; Yee & Rawlins, 1994). Les expériences qui suivent se penchent sur la dernière possibilité et elles tentent d'examiner si des rats avec lésion du fornix ont moins de difficulté à apprendre, à retenir et à reconnaître un stimulus unique qu'un stimulus composé

de deux éléments dont l'un présente ou non des chevauchements avec les constituants d'un autre composé.

Les stimuli sont les mêmes que dans l'expérience décrite dans le Chapitre V. Dans la première expérience, trois groupes contrôles SH sont entraînés jusqu'à l'atteinte d'un critère (90% de rejets corrects pendant deux sessions consécutives) et sont ensuite testés séquentiellement dans la reconnaissance différée de trois types de stimuli olfactifs: 1) odeurs uniques; 2) odeurs composées avec chevauchement; et 3) odeurs composées sans chevauchement. L'analyse des nombres moyens de rejets corrects indique que l'apprentissage et la rétention des odeurs avec chevauchement sont plus difficiles que l'apprentissage et la rétention des odeurs uniques ou composées sans chevauchement. La seconde expérience utilise un schème intra-groupe dans lequel un groupe SH et un groupe FX sont successivement entraînés et testés d'abord avec les odeurs uniques, ensuite avec les odeurs composées avec chevauchements et, finalement, avec les odeurs composées sans chevauchement. Dans l'entraînement, les résultats ne montrent aucune différence entre les groupes contrôle et lésé dans le nombre de sessions requises pour atteindre le critère et ce, peu importe la catégorie de stimuli olfactifs utilisée. Dans les sessions de test, la performance de tous les rats diminue avec l'accroissement du délai temporel entre la phase d'échantillonnage et la phase de choix. Toutefois, à certains délais, les rats du groupe FX reconnaissent moins bien que les rats du groupe SH les odeurs uniques et les odeurs composées avec chevauchement. La seconde expérience n'était pas conçue pour vérifier l'effet de l'étendue de la lésion du fornix sur la rétention des stimuli non spatiaux dans une tâche de DNMSc. Néanmoins, les résultats suggèrent que la transection mécanique du fornix affecte la reconnaissance de stimuli qui comprennent peu d'éléments constituants (odeurs uniques) ou qui présentent une certaine ambiguïté (odeurs composées avec chevauchement). Cette interprétation pourrait élucider en partie les divergences entre les études qui s'intéressent au rôle de l'hippocampe dans la rétention d'une tâche de DNMS.

6.2 Selective impairments in rats on an odor-guided continuous delayed nonmatching-to-sample (cDNMS) task after fornix transection

by

Carol Hudon, Kevin Allen, Olivier Potvin, François Y. Doré, and Sonia Goulet

École de psychologie, Université Laval and Centre de recherche

Université Laval Robert-Giffard, Québec, Canada

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 26(7-8), 1291-1301.

6.2.1 Abstract

The two experiments reported in this article examined recognition of simple and complex olfactory stimuli. In Experiment 1, three separate groups of control rats were trained to criterion without delay and then, were tested with delays on a continuous delayed nonmatching-to-sample (cDNMS) task using one of three kinds of odor pairs: pairs with replicates of the same odor (S); pairs of different odors that were each common with another pair (O); and pairs of different odors with no overlap between pairs (NO). Results showed that initial learning and performance with delays were both poorer on O pairs than on S and NO pairs. Experiment 2, which used a within-subject design, studied the effects of fornix transection on recognition of the three kinds of odor pairs. Sham-operated controls and rats with fornix transection were trained to criterion and then, were tested with delays on all kinds of odor pairs administered sequentially. During training, numbers of sessions to criterion did not differ in lesioned and sham-operated rats on any of the three kinds of pairs. During testing, the level of performance was delay-dependent in both groups. However, lesioned rats were significantly impaired when tested with S and O pairs but did not differ from sham-operated controls when tested with NO pairs. This selective impairment indicates that fornix lesions can impair recognition memory of stimuli which provide few and/or confusing retrieval cues. It also suggests that performance on DNMS procedures might depend on task difficulty.

6.2.2 Introduction

An abundance of data show that hippocampal neurons can encode particular locations in the environment (O'Keefe, 1979; Eichenbaum et al., 1999; Muller, 1996) as well as play a crucial role in spatial learning and memory (Aggleton et al., 1986; Duva et al., 1997; Nadel, 1991, 1994). There is also some evidence, although more controversial, that the hippocampus participates in nonspatial memory processes (Eichenbaum, 1996; Eichenbaum et al., 1994; Olton et al., 1979; Otto and Eichenbaum, 1992a; Rawlins, 1985; Rudy and Sutherland, 1995). Recent experiments have shown that the firing pattern of the majority of hippocampal neurons is directly related to nonspatial events regardless of spatial location (for a review, see Eichenbaum et al., 1999), and that hippocampal lesions can impair learning and memory in nonspatial tasks. For example, classical eyelid trace conditioning was impaired after aspiration lesions of the hippocampus (Solomon et al., 1986), and so was learning of a symmetry (Bunsey & Eichenbaum, 1996) and transitive inference (Bunsey & Eichenbaum, 1996; Dusek & Eichenbaum, 1997) task after more selective, ibotenate hippocampal lesions. Deficits were also reported following selective hippocampal lesions in other nonspatial tasks, but with contradictory results: social transmission of food preferences (Bunsey & Eichenbaum, 1995; for different results, see Burton et al., 2000), negative patterning (Alvarado & Rudy, 1995a; Rudy & Sutherland, 1989; for different results, see Gallagher & Holland, 1992 and Davidson et al., 1993), and transverse patterning (Alvarado & Rudy, 1995c; for different results, see Bussey et al., 1998).

Contrary to the aforementioned evidence, experiments on delayed nonmatching-to-sample (DNMS) suggest that the hippocampus plays only a minor role, if any, in nonspatial recognition memory. Whereas performance on spatial DNMS is severely impaired in rats (Aggleton et al., 1986, 1992; Duva et al., 1997; Rothblat & Kromer, 1991; Shaw & Aggleton, 1993) and in monkeys (Gaffan, 1994; Parkinson et al., 1988) as a consequence of

hippocampal or fornix damage, performance on nonspatial DNMS generally remains intact (Aggleton et al., 1986; Bachevalier, Saunders et al., 1985b; Mumby et al., 1992; Murray & Mishkin, 1998; Otto & Eichenbaum, 1992b; Shaw & Aggleton, 1993; Rothblat & Kromer, 1991; Zola-Morgan et al., 1989b). Only a few studies (Alvarez et al., 1995; Beason-Held et al., 1999; Clark et al., 2000, 2001; Gaffan, 1994; Zola et al., 2000) reported some deficit in nonspatial DNMS. In rats, object recognition was impaired by fimbria-fornix lesions in only one instance where concomitant damage to perirhinal cortex, a region held responsible for object identification (Murray, Malkova & Goulet, 1998), was sustained (Ennaceur & Aggleton, 1997). In monkeys, it was originally found that nonspatial DNMS was disrupted by combined aspiration lesions of the hippocampus plus amygdala (Bachevalier, Parkinson et al., 1985a; Mishkin, 1978; Murray & Mishkin, 1984; Zola-Morgan et al., 1989b), but not by lesions of either structure alone (Bachevalier, Saunders et al., 1985a; Zola-Morgan & Squire, 1986). Later experiments in monkeys (Meunier et al., 1993; Murray & Mishkin, 1986; Suzuki et al., 1993; Zola-Morgan et al., 1989a, 1989b, 1989c, 1993) and rodents (Mumby & Pinel, 1994; Otto & Eichenbaum, 1992b) suggested that deficits subsequent to amygdalo-hippocampal removal most likely resulted from incidental damage to adjacent rhinal (entorhinal and perirhinal) cortex. Although these experiments did not completely exclude a possible contribution of the hippocampus to object recognition (Alvarez et al., 1995; Clark et al., 2000, 2001; Wan et al., 1999; Zola et al., 2000), it was generally agreed that nonspatial memory relies more on cortex surrounding the hippocampus than on the hippocampus itself (Aggleton & Brown, 1999; Duva et al., 1997; Mumby et al., 1992, 1995; Murray & Mishkin, 1998; Wiig & Bilkey, 1995).

Detrimental effects of hippocampal damage observed in a few experiments using nonspatial DNMS were explained by differences in lesion procedures (Alvarado & Rudy, 1995b; Clark et al., 2000; Duva et al., 1997) or by variable extents of extra-damage (Clark et al., 2001; Zola-Morgan et al., 1994, 1995). More theoretical interpretations proposed that the role of the hippocampus in object recognition depends on the nature of memory

representations yielding proper task solving (Cassaday & Rawlins, 1995; Eichenbaum, 1996; Rawlins et al., 1993; Wan et al., 1999; Yee & Rawlins, 1994). For example, Wan et al. (1999) showed that unlike perirhinal cortex, which assesses degrees of familiarity between individual items, the hippocampus is involved in making familiarity judgement on arrangements of items. Consistently, the hippocampus seems to participate in nonspatial DNMS when relations between stimuli, instead of individual stimulus properties (Eichenbaum et al., 1994), have to be recognized or when overlapping stimuli increase within-trial interference (Rawlins et al., 1993). Moreover, the role of the hippocampus in nonspatial DNMS also seems related to stimulus complexity, complexity being defined as the number of stimulus features (Cassaday & Rawlins, 1995; Rawlins et al., 1993), as suggested by the fact that recognition of relatively simple stimuli (Raffaele & Olton, 1988) was more impaired by nonselective hippocampal lesions (hippocampus plus adjacent cortex) than recognition of more complex stimuli (Aggleton et al., 1986).

The following two experiments studied recognition of different kinds of olfactory stimuli in a continuous DNMS task (cDNMS). Experiment 1 used control rats and a between-subject design in which three different groups were each trained on immediate recognition of a specific kind of odor pair, then tested for retention of the same pair with delays introduced between successive pair presentations. Results from this experiment guided the development and implementation of a within-subject design in Experiment 2, which compared performance of fornix-transected and sham-operated rats during training to cDNMS and testing with delays on all three kinds of odor pairs administered sequentially. Fornix transection was chosen over direct hippocampal damage because 1) it deprives the hippocampus of its cholinergic input and thus, disrupts hippocampal normal functions without damaging the cortex surrounding this structure, and 2) it allows interesting comparisons with prior experiments that used fornix transection to unveil the implication of the hippocampal system in nonspatial DNMS (Otto & Eichenbaum, 1992b).

6.2.3 Experiment 1

In Experiment 1, three groups of sham-operated rats were trained to criterion on the cDNMS task. All olfactory stimuli were enclosed in a disc-shaped plastic container divided into two compartments of equal size, and each group was trained and tested on one of three kinds of odor pairs. In S pairs, a single odor replicated twice filled the whole container. In O pairs, the compartments were filled with two different odors, each member of the pair being common with one other pair, which will be referred to as an overlap between stimuli. NO pairs were also made of two different odors but this time, there was no overlap between pairs. Because O pairs overlapped, interference was more likely (Rawlins et al., 1993). Therefore, it was expected that rats trained on O pairs would require more sessions to reach the training criterion and would exhibit poorer performance on testing with delays than rats trained on S and NO pairs. Sham-operated rats instead of intact controls were used because the purpose of the between-subject design of Experiment 1 was to select an appropriate within-subject design for Experiment 2 in which recognition of the three kinds of odor pairs was compared in fornix-transected and sham-operated rats.

6.2.3.1 Method

Subjects. Subjects were 29 male Long Evans rats (Charles River, St-Constant, Canada) weighing 255-325 g at the beginning of the experiment. All subjects were housed individually under a 12:12-hr light-dark cycle and submitted to the task during the light phase of the cycle.

Surgery. All rats were sham-operated. The surgical procedure was based on coordinates for fornix transection provided by Wörtwein et al., 1995. General anesthesia was provided by i.p. injections of a solution of ketamine (87 mg/kg) and xylazine (13 mg/kg) and the ears and scalp were locally anesthetized by s.c. injections of xylocaïne (13 mg/kg). Rats

were placed in the stereotaxic frame and the scalp was incised medially to reveal the skull. With bregma and lambda flat, two holes were drilled in the skull at the following coordinates relative to bregma (Paxinos & Watson, 1986): AP = -1,1 mm; ML = \pm 1,2 mm. A cannula containing a wire knife (Kopf Instruments) was inserted through each hole and lowered to the ventral fornix (DV = -5,5 mm) in both hemispheres. Because it was a sham lesion, the wire knife was never extracted from the cannula. At the end of surgery, the wound was sutured and treated with a topical antibiotic ointment (Polysporin). Rats also received an injection of an analgesic (Anafen, 6 mg/kg, s.c.) and were rehydrated (lactate, 5 ml, s.c.). During the first three postoperative days, rats received each day an injection of Anafen.

A 14-day postoperative recovery period preceded behavioral testing. Food was provided without restriction during the first 10 days post-surgery, after which it was controlled to reduce then stabilize weight to 85% of *ad libitum* feeding level. Each diet was adjusted based on individual needs and motivation. Access to water was unrestricted.

Apparatus. Training to criterion and testing with delays took place in an opaque acrylic rectangular chamber (height: 30,5 cm), which was divided into a waiting (30 x 30 cm) and a test area (15 x 30 cm) by an opaque guillotine door. A food well 2,5 cm in diameter and 0,5 cm deep located on the center of the floor in the test area was covered by a closed disc-shaped plastic container (diameter: 4cm; height: 2 cm). The inside of the container was separated into two equal compartments, each filled with a single olfactory stimulus like mild spices (e.g. cumin), powdered seasonings (e.g. garlic salt), or dry herbs (e.g. basil). Each olfactory stimulus was carefully weighted in order to always fill a compartment with the same amount. The scents could be perceived through several small needle-size holes pierced in the lid of the container.

Procedure. Behavioral testing was adapted from Wood et al. (1999). After shaping, three groups of rats were each trained to criterion on the odor-guided cDNMS task with a different kind of odor pairs. Then, they were tested on the same task with delays.

On the first day of behavioral testing, each rat was shaped to push an empty plastic container (no olfactory stimulus inside) to obtain a food reward (Noyes Precision Food Pellets, 45 mg). The rat was confined to the waiting area of the apparatus until the guillotine door was manually lifted to give access to the test area. On the first trial, the plastic container was placed beside the baited food well and the animal was allowed to get the reward. On the following trials, the plastic container was gradually slid further on top of the food well until it became completely covered. Shaping continued until the rat was able to push the container and uncover the food located beneath in the well on 25 consecutive trials. Shaping criterion was usually reached within a total of 40 to 60 trials all administered within one session.

Training on the cDNMS task began the day after shaping completion. The three groups of sham-operated rats were exposed to single (S; n=10), non overlapping (NO; n=10), and overlapping (O; n=9) odor pairs, respectively. In S pairs, the two compartments of the container were filled with the same odor (e.g., AA, BB, CC, DD, etc); in NO pairs, each member of a pair was specific to this pair (e.g., AB, CD, EF, GH, etc); in O pairs, each member of a pair was part of one other pair (e.g., AB, BC, CD, DE, etc). A different total number of odorants was used to make up the odor pairs in each of the three conditions. Namely, there were 10 odorants in the S and O conditions and 20 odorants in the NO condition. Table 1 specifies the various combinations of odorants in each kind of odor pair.

A daily session of training included 60 trials separated only by the time required to perform manipulations like switching containers, re-baiting the food well, and noting the animal's response (5 sec approximately), which will be referred to as a 0-sec delay. In this procedure, each odor presentation constitutes a choice phase based on the stimulus just

presented on the preceding trial, but it also constitutes a sample phase in relation to the trial next to come. Within a session, each of 10 odor pairs was presented six times. On half of the trials, the pair was different from that of the preceding trial (nonmatch) and a pellet was concealed underneath the container. After smelling the odors through the small holes in the lid, the rat had to push the container (*go* response) to gain access to the reward. On the remaining trials, the pair of odors was the same as that of the preceding trial (match) and there was no pellet placed in the food well. An appropriate response for the rat in anticipation of a non-reinforcement was to refrain from pushing the container (*no go* response) and return to the waiting area to proceed to the next trial. After entering the test area, animals had a maximum of 3 sec to respond to the pair they were presented with; a *no go* response was recorded either if subjects returned to the waiting area or if no response was made. Rats were trained until they reached a criterion of 90% correct *no go* responses averaged over two consecutive days, the *no go* response on *match* trials requiring more sessions to be acquired than the *go* response on *nonmatch* trials. Only the correct *no go* responses were recorded because *no go* responses on matching trials are more informative than *go* responses on nonmatching trials. On nonmatching trials, the *go* response may be produced for two different reasons: either the rat remembers the sample from the preceding trial and correctly recognizes it in the current odor pair or, quite to the contrary, the rat does not remember the sample and, because it cannot match the current odor pair with a memory trace, it pushes the container. On matching trials, on the other hand, the rat *must* have an accurate memory trace of the sample presented on the preceding trial in order to rightly select the unreinforced *no go* response.

The day after the training criterion was reached, testing with delays began. Trials within a session were separated by a delay of 15, 30, 60, 90, or 120 sec and each group was tested on the same kind of odor pairs on which they had been trained. For each delay, all ten odor pairs were presented six times each, for a total of 60 trials (30 matching and 30 nonmatching trials) equally distributed over two consecutive days. Delays were introduced

one by one in increasing order and performance with delays was compared to performance on the last two criterion sessions of training.

Histology. After completion of behavioral testing, rats were deeply anesthetized (ketamine, 87 mg/kg; xylazine, 13 mg/kg) and perfused transcardially with 0,9% buffered saline, followed by 4% paraformaldehyde and 10% sucrose. Brains were excised and placed in a solution containing 4% paraformaldehyde and 30% sucrose for 2-3 days, after which they were cut in 40 μm coronal sections. All sections at the fornix level were mounted on gelatin-coated slides and stained with cresyl violet. Throughout the hippocampus, every 6th section was saved and stained for acetylcholinesterase (AChE) activity.

Statistical analyses. Possible differences between mean numbers of sessions to reach criterion on training were tested with an ANOVA with Group as a between-subject factor. Mean percentages of correct *no go* responses during test with delays were subjected to an ANOVA with Group as a between-subject factor and Delay as a within-subject factor. Analyses of simple main effects with Satterthwaite's correction for the error term and its degrees of freedom (Howell, 1997) and Newman-Keuls tests were used to locate specific significant differences.

6.2.3.2 Results and Discussion

6.2.3.2.1 Histology

Histology of sham-operated rats in Experiment 1 is similar to that of sham controls in Experiment 2. The left part of Figure 3 ("Histology" section for Experiment 2) shows representative photomicrographs of brain sections (40 μm) stained with cresyl violet (A) and for AChE activity in the hippocampus (C) in a sham-operated rat. Except for expected cortical damage likely related to the cannula insertion, the sham lesion caused no apparent

extra-damage. Furthermore, the high levels of AChE activity in the hippocampus confirmed that fornix damage was avoided.

6.2.3.2.2 Behavioral task

As expected, rats trained on O pairs required more sessions to reach criterion than did rats trained on S and NO pairs (Figure 1a). An ANOVA comparing groups on the numbers of sessions to criterion revealed that there was indeed a significant difference between groups, $F(2, 28) = 12.93$; $p < .001$. A Newman-Keuls ($p < .01$) test confirmed that the mean number of sessions to reach the training criterion was higher for rats trained on O pairs than for groups trained on S and on NO pairs, which did not differ.

Figure 1b presents the percentages of correct *no go* responses in each group as a function of the delays administered sequentially, in increasing order, during test. In all three groups, levels of performance were delay-dependent. In rats trained on O pairs, this trend was even more pronounced as shown by the fact that the mean percent of correct *no go* responses dropped to 50% with the introduction of the 15-sec delay; performance on longer delays also was generally poorer than the one observed in rats trained on S and NO pairs. An ANOVA on the mean percentages of correct *no go* responses revealed that the factors Group, $F(2, 26) = 4.88$; $p < .02$, and Delay, $F(5, 130) = 37.71$; $p < .0001$, were significant, but the interaction, $F(10, 130) = 1.50$, was not. A Newman-Keuls ($p < .05$) test confirmed that performance on O pairs was significantly poorer overall than performance on both S and NO pairs, which were not different.

Since the preceding analysis was based on the percentage of *no go* responses on match trials, rats could have reached the criterion by inhibiting the response on all trials, *i.e.* on match as well as on nonmatch trials. As illustrated in Figure 2, this was clearly not the case because on nonmatch trials, percentages of *go* responses were very high and reasonably

stable on all three sets of odor pairs and on all delays. An ANOVA on the mean percentages of correct *go* responses revealed that the factor Group was significant, $F(2, 26) = 3.64$; $p < .05$, but neither the factor Delay, $F(5, 130) = 1.05$, nor the interaction, $F(10, 130) < 1$, were significant. A Newman-Keuls ($p < .05$) test indicated that rats made more *go* responses on O pairs than on NO pairs.

Experiment 1 showed that in control, sham-operated rats, initial learning of the cDNMS task and subsequent delayed recognition of olfactory stimuli were more difficult when odor pairs overlapped than when pairs were made of a single odor or of non overlapping odors. These findings were used in Experiment 2 to develop and implement a within-subject design comparing learning and performance of fornix-transected and sham-operated rats on the three different kinds of odor pairs administered sequentially.

6.2.4 Experiment 2

In Experiment 2, sham-operated and fornix-transected rats were sequentially trained to criterion and tested with delays first on S pairs, then on O pairs and, finally, on NO pairs. This specific sequence was selected for the following reasons: 1) by training and testing the rats on S pairs first, the nonmatching rule could be learned with a set of olfactory stimuli which, in Experiment 1, has proven to be easier to learn and remember than O pairs; and 2) performances on O and NO pairs were more likely to reflect recognition capacity only since the nonmatching rule was to be previously learned during sessions composed exclusively of S pairs. Indeed, if for instance fornix-transected rats were to be impaired on O pairs, subsequent performance on training and testing with NO pairs, which in Experiment 1 were also easier to remember than O pairs, would indicate whether the recognition deficit was specific to overlapping pairs or generalized to all pairs made of different olfactory stimuli. No difference between sham-operated and fornix-transected rats was expected during training to criterion with the three kinds of pairs because it has already been shown that

learning the cDNMS task is not influenced by fornix lesion (Otto & Eichenbaum, 1992b). However, if overlaps are critical in nonspatial hippocampal memory deficits (Rawlins et al., 1993), performance on the test with delays was likely to be impaired in fornix-transected rats on O pairs, but not on S and NO pairs.

6.2.4.1 Method

Subjects. Subjects were 14 male Long Evans rats weighing 260-340 g at the beginning of the experiment. All subjects were housed individually under a 12:12-hr light-dark cycle and submitted to the behavioral task during the light phase of the cycle.

Surgery. Pre- and postoperative treatments were as described in Experiment 1. Seven rats received a bilateral fornix transection and seven were sham-operated. In the fornix-transected group, a cannula containing a wire knife was first inserted just above the fornix (DV = -3,7 mm). The wire knife was extracted (2,0 mm), lowered to the ventral fornix (DV = -5,5 mm), retracted, and kept in place for 1 min. Then, the knife was extracted again, raised above the fornix (DV = -3,7 mm), and retracted for another minute. The wire knife was lowered and raised twice; then, the cannula was rotated 180° and the transection was repeated. The whole lesion procedure was repeated in the controlateral hemisphere. The surgical procedure used with sham-operated rats was exactly the same as the one described in the Method section of Experiment 1. The only differences between the sham and the real transections were that during the former, the wire knife was never extracted from the cannula and the cannula was lowered only once in each hole.

Apparatus. The apparatus was the same as in Experiment 1.

Procedure. Rats were shaped to push the plastic container as in Experiment 1, and training began the day after shaping. On each successive training-testing segment completed with each of the three kinds of odor pairs (training with S pairs followed by testing with S pairs, then training with O pairs, and so on), eight pairs of odors comprising olfactory

stimuli that were exclusive to that segment were used. Rats were first trained on S pairs and, once a criterion of 90% correct *no go* responses averaged over two consecutive days was reached, they were tested on delayed recognition of the same pairs with 20, 30, and 60 s delays. The exact same scenario was repeated with O pairs, next with NO pairs.

A daily session of training included 96 trials separated only by the time required to do the manipulations. Within a session, each pair of odors was presented 12 times. Half of the trials (nonmatch) were reinforced and the remaining trials (match) were not reinforced. The training procedure was the same as the one described in Experiment 1.

Testing with delays began the day after training to criterion. The number of trials per session was reduced to 32 and each of the eight pairs of odors was presented four times (two reinforced and two non reinforced). Each delay (20, 30, and 60 s) was specific to a testing session, and the three delays were introduced in increasing order and tested over three consecutive days.

Histology. After completion of the behavioral testing, rats were perfused and brain sections were prepared as described in Experiment 1.

Statistical analyses. For each kind of odor pairs, mean numbers of sessions to reach the training criterion in fornix-transected and sham-operated rats were statistically compared with a two-tailed *t* test. Mean percentages of correct *no go* responses on testing with delays were analyzed with an ANOVA where Group was the between-subject factor, and Pair and Delay were the within-subject factors. Simple main effects with Satterthwaite's correction for the error term and its degrees of freedom (Howell, 1997) and Newman-Keuls tests were used to locate specific significant effects.

6.2.4.2 Results and Discussion

6.2.4.2.1 Histology

All lesioned rats sustained damage to the fornix. The top row of Figure 3 shows representative photomicrographs of brain sections (40 μm) stained with cresyl violet of a sham-operated (A) and of a fornix-transected rat (B). Except for some cortical damage likely related to the cannula insertion, the mechanical fornix transection and sham-operation caused no apparent extra-damage. The photomicrographs on the bottom row show brain sections stained for AChE activity in the hippocampus of a sham-operated (C) and a fornix-transected rat (D). These photomicrographs show a clear reduction of AChE activity in the hippocampus of lesioned animals, confirming that the transection of the fornix was performed successfully.

6.2.4.2.2 Behavioral task

Figure 4a shows the mean numbers of sessions to reach the training criterion on each of the three kinds of odor pairs. In both the sham-operated and the fornix-transected groups, this number decreased from the first training stage ever on S pairs to the third and final training stage on NO pairs. This result is not surprising given the fixed sequence of pairs presentation adopted in this within-subject design. As predicted on the basis of a prior study (Otto & Eichenbaum, 1992), the numbers of sessions to criterion did not differ in the two groups on any of the three successive training stages (S pairs: $t(12) = 0.04$; O pairs: $t(12) = 0.32$; NO pairs: $t(12) = 1.54$).

Figure 4b presents the percentages of correct *no go* responses for the three kinds of odor pairs as a function of delays. Performance was clearly delay-dependent in both groups for the three kinds of odor pairs. However, lesioned rats looked impaired when tested on S and O pairs, but not when tested on NO pairs. An ANOVA Group x Pair x Delay on mean percentages of correct *no go* responses revealed that the factor Group was not significant,

$F(1, 12) = 4.15$, but the factors Pair, $F(2, 24) = 8.89$; $p < .001$, and Delay, $F(3, 36) = 138.35$; $p < .001$, as well as all interactions (Group x Pair: $F(2, 24) = 9.79$; $p < .01$; Group x Delay: $F(3, 36) = 11.52$; $p < .001$; Group x Pair x Delay: $F(6, 72) = 4.22$; $p < .01$) were significant. The analysis of simple main effects of the triple interaction revealed that on S pairs, percentages of correct *no go* responses were significantly lower in fornix-transected than in sham-operated rats at the 20-s, $F(1, 72) = 12.68$; $p < .001$, and 60-s delay, $F(1, 72) = 6.77$; $p < .05$, but not at the 30-s delay, $F(1, 72) < 1$. The absence of a difference at the 30-s delay was caused by a sharp decline in the performance of sham-operated rats, the performance of lesioned rats seeming fairly stable at the 20- and the 30-sec delays. On O pairs, percentages of correct *no go* responses were also lower in the fornix-transected group at the 60-s delay, $F(1, 72) = 7.27$; $p < .01$, but not at the 20-s, $F(1, 72) = 1.77$, or 30-s delay, $F(1, 72) < 1$. Results on S pairs were particularly stunning in that the mean percentage of *no go* responses in fornix-transected rats was very low on all three delays (20-s: 36.6%; 30-s: 43.8%; 60-s: 27.7%): lesioned rats actually made more *go* than *no go* responses on match trials. This tendency to incorrectly push the container on match trials was also observed on O pairs with the 30-s (40.2%) and 60-s (25.0%) delays. As for NO pairs, there was no significant difference between groups at any of the three delays (20-s: $F(1, 72) = 3.70$; 30 and 60-s: $F(1, 72) < 1$) and rats correctly refrained from pushing the container on match trials.

Figure 5 illustrates the percentages of correct *go* responses for the three kinds of odor pairs as a function of delays. Performance did not fluctuate as a function of delay in either group for the three kinds of odor pairs; percentages of *go* responses were actually very high and quite stable across delays. An ANOVA Group x Pair x Delay on mean percentages of correct *go* responses revealed that all factors (Group: $F(1, 12) = 2.91$; Pair: $F(2, 24) = 1.34$; Delay: $F(3, 36) < 1$) as well as all interactions (Group x Pair: $F(2, 24) = 1.34$; Group x Delay: $F(3, 36) < 1$; Pair x Delay: $F(6, 72) < 1$; Group x Pair x Delay: $F(6, 72) < 1$) were not significant.

Results from Experiment 2 indicate that training on the cDNMS task was not impaired by fornix transection: numbers of sessions to reach criterion did not differ in control and lesioned rats on any of the three kinds of odor pairs. This finding is consistent with previous data showing that fornix lesions do not impair acquisition of a cDNMS task (Otto & Eichenbaum, 1992b). By contrast, testing with delays did reveal a selective impairment after fornix transection on odor-guided cDNMS task, that is, performance of lesioned rats was disrupted on S and O pairs, but not on NO pairs.

It has been suggested previously that any change in the procedure or requirements of the task produces a transient impairment in animals with fornix transection (Gaffan, Gaffan, & Harrison, 1984). This hypothesis is not supported by the findings of the present experiment. Although the rats were submitted to three different kinds of odor pairs, the number of sessions to reach criterion on training did not differ in fornix-transected rats and sham-operated controls either on the first kind of odor pairs they had to learn or on the subsequent two. Also, from training to testing on a given kind of odor pairs, the requirements of the task were modified due to delays associated with the testing stage. The introduction of delays did impair recognition of S and O pairs, but not recognition of NO pairs. Similarly, during testing, delays were increased between sessions and, if this change in the requirements of the task produced a transient impairment in lesioned rats indeed, such impairment should have appeared not only on testing with S and O pairs, but also on testing with NO pairs.

6.2.5 General Discussion

6.2.5.1 Effects of the lesion on training to criterion

Experiment 2 confirmed Otto and Eichenbaum's (1992b) finding that fornix transection does not disrupt the acquisition of an odor-guided cDNMS tasks. Based on our

data, the original conclusion can now be extended to various categories of olfactory stimuli, categories that vary by the numbers of individual elements comprised in a stimulus as well as by overlaps between stimuli. More importantly, Experiment 2 showed that in fornix-transected rats, nonspatial delayed recognition memory was selectively impaired for recognition of single odor pairs or of overlapping odor pairs, whereas recognition of double but non overlapping odors was intact.

6.2.5.2 Effects of the lesion on testing with delays

Our finding that fornix-transected rats were impaired on recognition of S pairs is not consistent with Otto and Eichenbaum (1992b) who found no deficit in fornix-transected rats on a similar single odor-guided cDNMS task. A difference in procedures between studies, other than the fact that theirs involved automated testing whereas ours did not, might explain this inconsistency. We used percentages of correct *no go* responses instead of percentages of correct responses, which include correct *go* responses and correct *no go* responses (Otto & Eichenbaum, 1992b). In our view, *no go* responses on matching trials are more informative than *go* responses on nonmatching trials. As mentioned earlier, the rat must have a memory trace of the sample presented on the preceding trial in order to select the unreinforced *no go* response on matching trials, which is not necessarily the case for selection of *go* responses on nonmatching trials. The inclusion of correct *go* responses by Otto and Eichenbaum (1992b) may have reduced differences in performance between sham-operated and fornix-transected rats, therefore compromising the probability of finding a significant deficit in lesioned rats.

Results of Experiment 2 showed that fornix-transected rats were impaired on recognition of O pairs, but not on trials involving NO pairs. These are consistent with previous findings that suggest that interference between overlapping items may account for impairment on nonspatial DNMS observed after hippocampal lesions (Rawlins et al., 1993).

One possible interpretation of performance dissociation between pairs is that NO pairs provided non ambiguous information at the time of encoding. Each pair was made of two distinct olfactory cues, which were specific to this pair and did not overlap with any other pair. If the memory trace of one of the two odors composing a NO pair was completely degraded by the end of the delay, the rat could still recognize the stimulus by relying on the more durable memory trace of the other odor of the pair. Although O pairs also provided non ambiguous information at the time of encoding, these were probably more difficult to recognize even by control rats (see results from Experiment 1) because each member overlapped with one other pair (e.g. BC overlapped with AB and CD) and interference was more of a risk than in NO pairs. If the memory trace of one of the two odors was completely degraded by the end of the delay, recognition of an O pair based on the second memory trace was not as likely to be successful as in trials using NO pairs. For example, in the case where BC was the sample, a *go* response had to be made on the next trial to either AB or CD, but not to BC. However, if C was the only memory trace still available, the sample could very well have been BC or CD, and the *go* and *no go* responses were equally probable.

Interference would not be the only factor underlying hippocampal deficits on nonspatial cDNMS, though, because fornix-transected rats were also severely impaired on recognition of S pairs. In S pairs, the two compartments of the container were filled with replicates of the same olfactory stimulus and each stimulus was specific to a pair. Thus, information at the time of encoding was not ambiguous and there was no intended overlap between pairs, because each odor used in an S pair was selected to be as different as possible from the other odors. On the other hand, S pairs provided only one olfactory cue; if the memory trace of this cue was degraded by the end of the delay, recognition had to be extremely difficult.

The selective impairment of fornix-transected rats on recognition of S and O pairs, but not of NO pairs, is modest but consistent with previous data suggesting that the number

of stimulus dimensions and/or the nature of the stimuli affect(s) memory performance (Beason-Held et al., 1999; Rawlins et al., 1993; Yee & Rawlins, 1994). In fact, Rawlins et al.'s (1993) comparative analysis of DMS and DNMS tasks led to the conclusion that hippocampal deficits are more severe for stimuli comprising few features (Jagiello et al., 1990; Raffaele & Olton, 1988) than for multidimensional stimuli (Aggleton et al., 1986; Mumby et al., 1992; Rothblat & Kromer, 1991). Although it was later demonstrated that the critical determinant of hippocampal impairment in Rawlins et al.'s experiments was the size of stimuli (Cassaday & Rawlins, 1995), the other reports still suggest that the number of stimulus dimensions, alone or combined with the nature of stimulus information, is highly relevant to hippocampal contribution to nonspatial recognition memory. This hypothesis could explain discrepancies frequently observed between experiments examining the role of the hippocampal system in nonspatial DNMS tasks. In the standard procedure of visual DNMS, three-dimensional objects are intentionally selected so that their intrinsic properties (size, shape, colors, and texture) differ as much as possible. Moreover, the sample can be processed not only in the visual modality but also in the tactual modality, as when the object is manually displaced. Based on Rawlins' et al. (1993) results and on our own results obtained in Experiment 2, we suggest that the number and/or distinctiveness of available cues would facilitate recognition on a standard DNMS trial, at least after fornix transection.

An alternative interpretation is that relatively large damage to hippocampus is necessary to impair performance in nonspatial DNMS tasks (Clark et al., 2001; Zola-Morgan et al., 1994; 1995; Zola & Squire, 2001; for different results, see Baxter & Murray, 2001). In support of this hypothesis, recent data have shown that fornix lesions spare performance on the visual paired-comparison task (Clark et al., 2000; Ennaceur & Aggleton, 1994; Ennaceur, Neave & Aggleton, 1996, 1997), whereas selective ibotenate lesions of the hippocampus result in memory impairment on this task (Clark et al., 2000). The visual paired-comparison task is a test of spontaneous object recognition memory and is analogous to the DNMS paradigm in terms of memory requirements. Thus, in the light of previous

work, it seems that fornix lesions are not equivalent to selective and extensive damage to the hippocampus in recognition memory performance. In our study, the transection of the fornix has been sufficient to produce delay-dependent memory impairments on the S and O pairs, but not on NO pairs. However, there is a possibility that extensive and direct damage to the hippocampus could have additionally impaired performance on the NO pairs; this issue needs to be addressed.

One determinant of DNMS task difficulty is the length of the delay between sample and choice trials: longer delays make the task more difficult as they increase the demand on memory. A recent work has shown that sufficiently long delays are required to find memory impairment in DNMS performance after hippocampal damage (Clark et al., 2001). As a result, we cannot rule out the possibility that, in the present study, memory impairment on testing with NO pairs could have been found by lengthening the delay between testing trials. Accordingly, memory impairments on NO pairs may only be observed by increasing the memory demand of the task, that is, by extending the delay between each trial to 2 min and more.

6.2.6 Conclusion

The latter explanation stresses the possibility that recognition memory impairment after hippocampal damage is a function of task difficulty. Nonetheless, results of Experiment 2 also suggest that the stimulus attributes determine recognition memory performance after damage to the septo-hippocampal system. The idea that the memory function of the hippocampal system varies according to stimulus information is not new. For example, it has been proposed that the integrity of the hippocampal system is critical in learning relational (Eichenbaum et al., 1994) or configural (Rudy & Sutherland, 1995) stimuli. However, further works will be needed to identify which structures of the

hippocampal system encode which stimulus attributes and in what particular conditions they do so.

Figure 1. A. Mean numbers of sessions (\pm SEM) required to reach the training criterion (90% correct *no go* responses averaged over two consecutive sessions) in sham-operated rats of Experiment 1. The \square symbol indicates that rats required significantly more sessions to reach criterion on O pairs than on S and NO pairs ($p < .01$) B. Mean percentages of correct *no go* responses (\pm SEM) as a function of delays in sham-operated rats of Experiment 1. Data at the 0-s delay represent level of performance in reaching the training criterion. S pairs: replicates of the same olfactory stimulus; O pairs: two different olfactory stimuli, each being part of one other pair; NO pairs: two different olfactory stimulus specific to the pair.

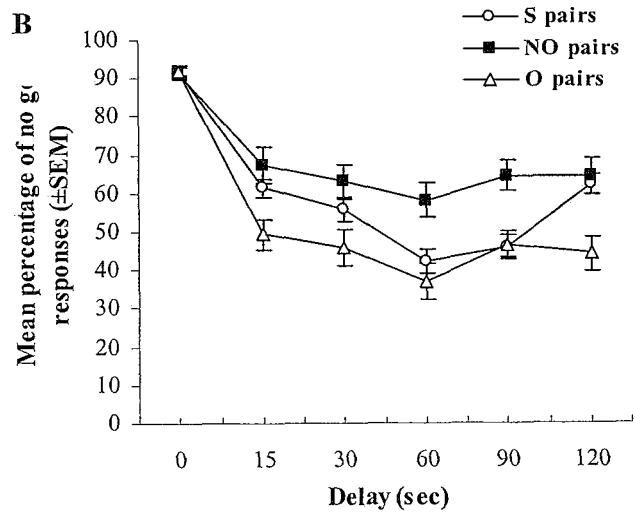
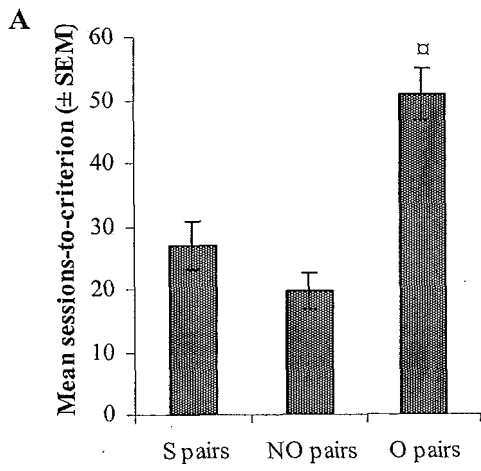


Figure 2. Mean percentages of correct *go* responses (\pm SEM) as a function of delays in sham-operated rats of Experiment 1. Data at the 0-s delay represent performance during the criterion sessions of training. S pairs: replicates of the same olfactory stimulus; O pairs: two different olfactory stimuli, each being part of one other pair; NO pairs: two different olfactory stimuli specific to the pair.

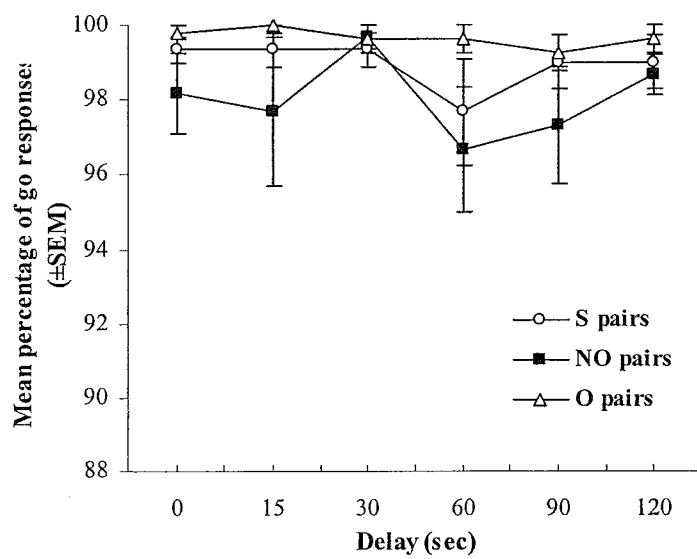


Figure 3. Representative coronal brain sections (40 μm). Top row: sections stained with cresyl violet from a sham-operated (A) and a fornix-transected (B) rat. Bottom row: sections stained for acetylcholinesterase (AChE) activity from a sham-operated (C) and a fornix-transected (D) rat, showing a decrease of AChE activity in the hippocampus of the fornix-transected rat.

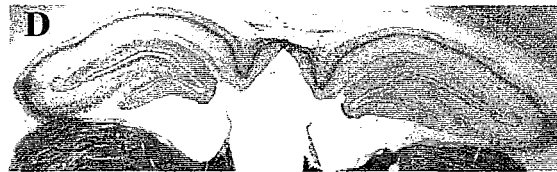
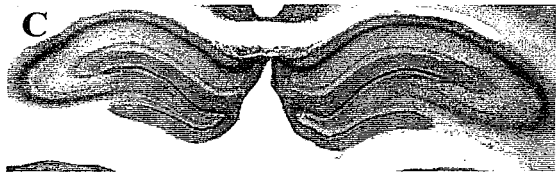
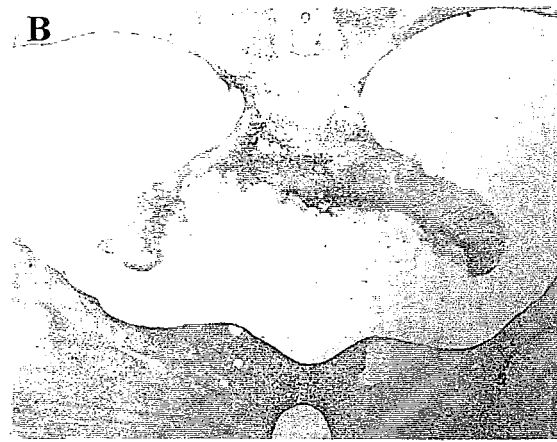
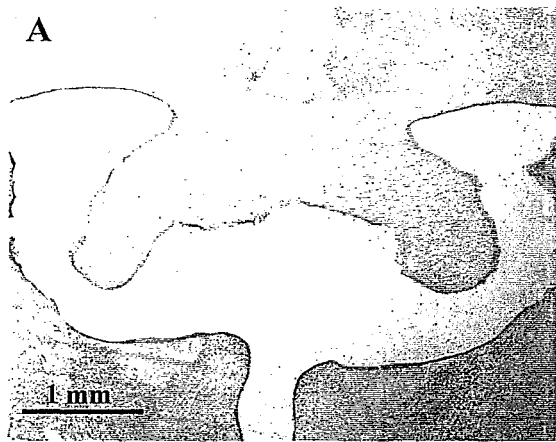


Figure 4. A. Mean numbers of sessions (\pm SEM) required to reach the training criterion (90% correct *no go* responses averaged over two consecutive sessions) in sham-operated and fornix-transected rats of Experiment 2. B. Mean percentages of correct *no go* responses (\pm SEM) as a function of delays in sham-operated and fornix-transected rats of Experiment 2. Data at the 0-s delay represent levels of performance in reaching the training criterion. The asterisk ($p < .05$) and \square symbol ($p < .01$) indicate significant differences between groups.

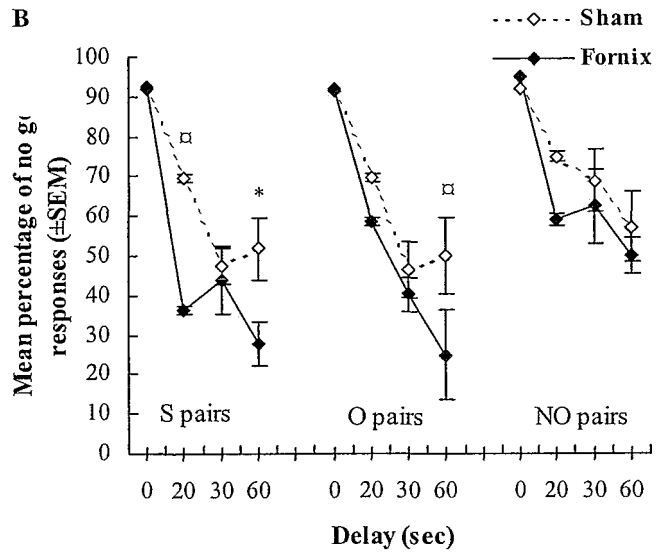
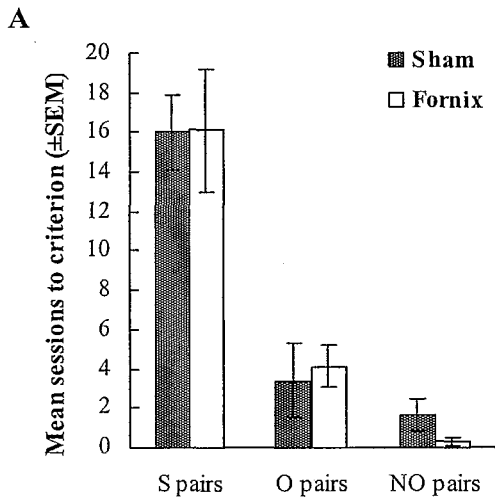
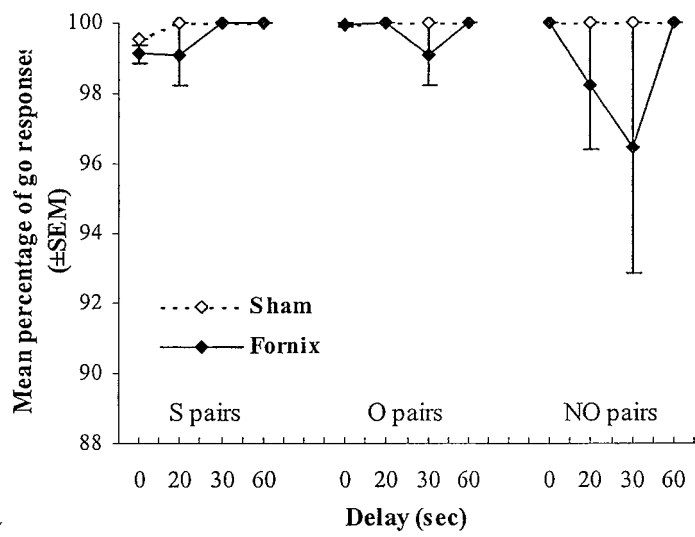


Figure 5. Mean percentages of correct *go* responses (\pm SEM) as a function of delays in sham-operated and fornix-transected rats of Experiment 2. Data at the 0-s delay represent performance on the criterion sessions of training. S pairs: replicates of the same olfactory stimulus; O pairs: two different olfactory stimuli, each being part of one other pair; NO pairs: two different olfactory stimuli specific to the pair.



CHAPITRE VII
CONCLUSION GÉNÉRALE

Dans le premier chapitre de cette thèse, le lecteur a pu constater la remarquable diversité des recherches scientifiques qui portent sur la neurobiologie de l'apprentissage et de la mémoire. Faut-il le rappeler, depuis la publication de la première étude de cas du patient H.M. (Scoville & Milner, 1957) et jusqu'à aujourd'hui, de très nombreuses théories et hypothèses ont tenté d'élucider les mécanismes et substrats cérébraux de l'emmagasinage et de la récupération de nouvelles informations. Autant chez l'humain que chez l'animal, plusieurs chercheurs ont centré leurs recherches sur le rôle des structures de la formation hippocampique et, plus spécialement, sur la compréhension de la fonction de l'hippocampe proprement dit. En 1978, une théorie audacieuse et remarquablement détaillée proposait que l'hippocampe est le siège de la représentation de l'environnement spatial (O'Keefe & Nadel, 1978, 1979). Cette théorie de la carte cognitive a exercé une influence majeure sur la compréhension de la fonction mnémonique de l'hippocampe et, pendant longtemps, elle n'a pas été infirmée ou sérieusement remise en doute pendant longtemps. Au cours des dernières années, encore, la plupart des travaux utilisant une approche lésionnelle (*e.g.* Duva et al., 1997; Wörtwein et al., 1995) ou l'enregistrement cellulaire (*e.g.* O'Keefe & Burgess, 1996; Shapiro et al., 1997; Eichenbaum et al., 1999) ont démontré le rôle important de l'hippocampe et de certaines structures de la formation hippocampique dans les tâches de mémoire spatiale. En contrepartie, avec le temps, de nombreux facteurs ont contribué à mettre en doute l'énoncé central de la théorie de la carte cognitive, à savoir que la fonction mnémonique de l'hippocampe est spécialisée exclusivement dans la mémoire spatiale. C'est le cas, entre autres, 1) de l'accumulation de connaissances sur le rôle de la région temporale médiane chez l'humain (Squire, 1992; Squire & Knowlton, 1995), 2) du développement de procédures dans lesquelles l'apprentissage de tâches de mémoire spatiale chez les rats avec une lésion de l'hippocampe est possible (Day et al., 1999; Ramos, 2000, 2001; Whishaw, Cassel et al., 1995; Whishaw & Jarrard, 1996), 3) de l'apparition de nouvelles tâches non spatiales dont l'apprentissage dépend de l'intégrité fonctionnelle de l'hippocampe (Agster et al., 2002; Alvarado & Rudy, 1992, 1995c; Alvarez et al., 2001; Bunsey & Eichenbaum,

1995, 1996; Dusek & Eichenbaum, 1997; Olton & Feustle, 1981; Raffaele & Olton, 1988; Solomon et al., 1986; Rudy & Sutherland, 1995; Yee & Rawlins, 1994; Wood et al., 1999) et enfin, 4) du développement de méthodes novatrices d'analyse des comportements dans la tâche spatiale du labyrinthe radial (Brown, 1992).

Graduellement, de nouvelles théories de la fonction hippocampique ont fait leur apparition. En orientant leurs descriptions vers l'influence qu'exercent les propriétés générales des stimuli sur l'activation des structures de la formation hippocampique dans les tâches d'apprentissage et de mémoire, la plupart des nouvelles théories ont proposé des idées qui permettent de concilier les résultats obtenus dans diverses tâches spatiales et non spatiales chez les animaux lésés. Par exemple, l'hippocampe et les structures qui lui sont associées permettraient de distinguer des représentations qui sont en relation les unes avec les autres (*e.g.* Eichenbaum et al., 1994) ou encore, des représentations d'éléments multiples qui présentent des éléments communs avec d'autres stimuli composés (Gluck & Myers, 1993; Rudy & Sutherland, 1995). À ce jour, aucune théorie faisant contrepois à l'interprétation d'O'Keefe et Nadel (1978) n'a réussi à rallier la plupart des chercheurs; la fonction mnémonique de l'hippocampe et des structures de la formation hippocampique fait toujours l'objet d'une controverse. Le modèle récemment proposé par Eichenbaum et al. (1999) se distingue des autres car il réussit à concilier les prédictions de la plupart des théories décrites au Chapitre I et ce, en identifiant des processus relativement simples du traitement hypothétique de l'information par l'hippocampe.

Un des objectifs principaux de cette thèse était d'examiner le rôle des propriétés des stimuli dans la fonction mnémonique de la formation hippocampique. En soumettant des rats avec ou sans transection mécanique du fornix à des tâches spatiales et non spatiales, neuf expériences ont testé les énoncés centraux de plusieurs théories. Dans l'ensemble, malgré qu'aucun modèle ne puisse rendre compte de tous les résultats de nos expériences, cette thèse a démontré de plusieurs façons que des comportements de choix, des propriétés

non spatiales des stimuli, de même que certains paramètres des tâches peuvent expliquer les déficits de la mémoire observés chez les rats ayant subi une transection mécanique du fornix. Ce chapitre de conclusion examinera dans le détail comment les neuf expériences de cette thèse contribuent à la compréhension de la fonction mnémonique de la formation hippocampique chez le rat. Pour ce faire, nous ferons un retour sur la plupart des modèles théoriques présentés dans le Chapitre I et nous montrerons pourquoi les résultats rapportés dans les Chapitres II à VI sont compatibles ou non avec certains modèles¹. Par la suite, nous ferons ressortir les convergences entre les différents résultats. Notre analyse montrera que la théorie de la carte cognitive (O'Keefe & Nadel, 1978, 1979) ne peut plus être défendue car, incontestablement, des propriétés non spatiales des stimuli influencent la performance de rats avec une lésion du fornix. Nous établirons que les résultats s'accordent mieux avec les modèles qui discutent de l'association, de la comparaison et de la différenciation des stimuli (Eichenbaum et al., 1994, 1999; Gluck & Myers, 1993; Myers et al., 1995; Rudy & Sutherland, 1995) et, de façon plus générale, avec les modèles qui confèrent à l'hippocampe un rôle dans la mémoire épisodique (*e.g.* Eichenbaum et al., 1999). De plus, contrairement à la plupart des théories (sauf Eichenbaum et al., 1999), nous proposerons que la fonction mnémonique de la formation hippocampique est davantage hétérogène que spécialisée. Plusieurs types de stimuli peuvent être représentés au sein de la formation hippocampique et, par ailleurs, plusieurs processus peuvent être mis en action lors de l'encodage ou la récupération (ou les deux) des informations en mémoire.

¹ D'entrée de jeu, il faut mentionner que les théories de l'intégration du parcours (McNaughton et al., 1991, 1996; Samsonovitch & McNaughton, 1997; Wishaw et al., 1997), de la mémoire déclarative (Squire, 1992) et que certains modèles connexionnistes (Alvarez & Squire, 1994; McClelland & Goddard, 1996; Murre, 1996; Rolls, 1996) ne seront pas discutés. En effet, aucune donnée dans cette thèse ne permet de vérifier si les structures de la formation hippocampique encodent les stimuli générés par les mouvements de l'organisme pour la mise en jeu d'un processus d'orientation spatiale tel que l'intégration du parcours. Aucune donnée non plus ne permet de prendre position sur le rôle des structures de la formation hippocampique (ou de l'hippocampe proprement dit seulement) dans la consolidation des souvenirs (Alvarez & Squire, 1994; McClelland & Goddard; Murre, 1996; Rolls, 1996). Finalement, parce qu'elle est applicable aux humains exclusivement, nous ne pouvons nous prononcer sur la pertinence de la théorie de la mémoire déclarative (Squire, 1992). Nous nous intéresserons plutôt aux variantes « animales » de ce modèle, c'est-à-dire aux théories de la mémoire relationnelle (Eichenbaum et al., 1994) et de la mémoire configurale (Sutherland & Rudy, 1989; Rudy & Sutherland, 1995).

Grâce à l'emploi de méthodes d'analyse du comportement développées à l'origine pour l'étude de la performance de rats normaux dans le labyrinthe radial (Brown, 1992; Brown et al., 1993), la première expérience cette thèse (Chapitre II) réinterprète la nature du déficit observé chez les rats avec une lésion du fornix dans la tâche spatiale du labyrinthe radial. Des analyses visent à vérifier si les comportements de choix (microchoix et macrochoix) sont compatibles ou non avec la théorie de la carte cognitive (O'Keefe & Nadel, 1978, 1979). Dans l'ensemble, les résultats indiquent que contrairement aux conclusions avancées plusieurs années auparavant, le déficit des rats avec une lésion du fornix dans la tâche spatiale du labyrinthe radial n'est pas attribuable exclusivement à la nature spatiale de l'information (O'Keefe & Nadel, 1978, 1979; Nadel & MacDonald, 1980) et ne résulte pas seulement d'une difficulté à traiter les informations en mémoire de travail (Olton, 1978; Olton et al., 1979; Olton & Feustle, 1981). D'abord, en ce qui concerne la théorie d'O'Keefe et Nadel (1978, 1979), la distribution systématique des microchoix successifs envers les couloirs adjacents démontre que si une carte cognitive est entreposée dans l'hippocampe, elle n'aide pas l'animal à se diriger directement vers des endroits qui contiennent de la nourriture. Cette interprétation est renforcée par le fait que chez les rats contrôles, la fréquence des microchoix ne diminue pas entre la période où la présumée carte cognitive est en construction (i.e. la phase d'entraînement) et celle où la carte est formée (i.e. la phase de test). Dans les faits, un seul résultat confère un certain appui à la théorie de la carte cognitive. Après chaque période de confinement dans la plate-forme centrale du labyrinthe, le statut du couloir envers lequel le premier microchoix est effectué a été noté. L'analyse statistique révèle que durant la phase d'entraînement, mais pas dans la phase de test, les rats contrôles s'orientent plus souvent que les rats lésés vers un couloir appâté. Quoiqu'il soit plutôt modeste, ce résultat signifie que les structures de la formation hippocampique peuvent contribuer à la genèse d'une représentation qui renseigne l'animal sur les endroits qui contiennent de la nourriture dans le labyrinthe radial, mais elles ne sont pas responsables de l'entreposage de cette représentation. En ce qui concerne la théorie de

la mémoire de travail (Olton et al., 1979), cette conception est d'abord corroborée par la détérioration plus rapide des traces mnésiques chez les rats lésés comparativement aux rats contrôles². Deuxièmement, selon Olton (1978), la distribution algorithmique des séquences de microchoix s'expliquerait simplement par des facteurs de commodité. En effet, les rats entraînés dans le labyrinthe radial examineraient systématiquement une série de couloirs adjacents parce que ce comportement est plus avantageux et plus efficace que la distribution aléatoire des microchoix pour localiser un couloir appâté. Troisièmement, l'augmentation du nombre de microchoix durant la progression d'un essai corrobore l'idée que dans la tâche du labyrinthe radial, les rats maintiennent en mémoire de travail une liste de couloirs récemment visités ou non visités. À mesure que la liste des couloirs visités s'allonge, elle devient de plus en plus difficile à maintenir en mémoire de travail, ce qui entraîne une tendance à examiner davantage de couloirs avant de choisir un endroit à visiter. Par contre, l'idée selon laquelle ce maintien des informations dépend de l'intégrité de l'hippocampe (ou des structures de la formation hippocampique) est infirmée par la démonstration que l'augmentation de la fréquence des microchoix au cours d'un essai ne diffère pas entre les rats qui présentent une transection du fornix et les rats dont le fornix est intact.

En somme, il semble que les théories de la carte cognitive (O'Keefe & Nadel, 1978, 1979) et de la mémoire de travail (Olton et al., 1979) expliquent conjointement la nature du déficit (voir aussi Okaichi & Oshima, 1990). Si cette analyse est exacte, la difficulté à apprendre la tâche spatiale du labyrinthe radial après une lésion de la formation hippocampique pourrait refléter une double fonction mnémonique de ce système. D'une part, en contribuant à la construction d'une représentation de l'environnement spatial, la formation hippocampique permettrait, par des processus mnésiques prospectifs, l'anticipation de la localisation des couloirs appâtés du labyrinthe. D'autre part, la

² Ce résultat permet également d'appuyer l'énoncé central de la théorie de la non contiguïté temporelle (Rawlins, 1985), à savoir que le système hippocampique permet le maintien temporaire des représentations dans les situations expérimentales où il n'y a pas contiguïté temporelle entre les événements.

formation hippocampique contribuerait à la mise en branle de processus mnésiques rétrospectifs qui permettent aux rats de maintenir en mémoire de travail des informations qui se rapportent aux événements récents survenus lors d'un essai.

Un parallèle peut être établi entre la dernière hypothèse et des résultats récents obtenus dans le labyrinthe en Y (Franck et al., 2000) et dans le labyrinthe en T (Wood et al., 2000). Dans ces deux appareils, l'activité des cellules de l'hippocampe et du cortex entorhinal est influencée tant par les événements récents de la tâche de mémoire que par les événements à venir. Certaines cellules encodent l'emplacement du dernier couloir visité alors que d'autres indiquent le prochain endroit à visiter pour obtenir un renforçateur. Ces observations suggèrent que certaines structures de la formation hippocampique permettent d'encoder simultanément la position de l'animal dans son environnement de même que le comportement en cours et que cette information est intégrée dans une séquence d'épisodes qui caractérisent l'expérience de l'animal. Cette idée réfère à la notion de mémoire épisodique et correspond précisément à l'un des postulats de l'hypothèse espace-mémoire (Eichenbaum et al., 1999). Donc, notre interprétation que la formation hippocampique permet la mise en jeu de processus mnésiques prospectifs et rétrospectifs est compatible avec les résultats électrophysiologiques récents (Franck et al., 2000; Wood et al., 2000) et par extension, avec la conception d'Eichenbaum et al. (1999).

Pour conclure sur la tâche spatiale du labyrinthe radial, le modèle connexionniste de Gluck et Myers (1993; Myers et al., 1995) ainsi que les théories de la mémoire relationnelle (Eichenbaum et al., 1994) et de la mémoire configurale (Rudy & Sutherland, 1995; Sutherland & Rudy, 1989) identifient de façon assez similaire les paramètres qui sous-tendent le trouble d'apprentissage de la tâche chez les rats qui subissent un dommage à la formation hippocampique. Ainsi, parce que plusieurs stimuli peuvent être perçus simultanément à partir de l'entrée de chaque couloir et qu'aucun stimulus n'est associé à un couloir spécifique, le rat doit reconnaître une combinaison particulière de stimuli en retenant

leurs positions relatives et en différenciant³ les représentations associées à chaque emplacement. En l'absence d'un hippocampe fonctionnel, ces processus de différenciation sont perturbés. Dans l'expérience du Chapitre II, aucune manipulation ne permet de confirmer empiriquement ces trois théories. De telles manipulations ont été pratiquées dans les trois expériences du Chapitre IV.

Au Chapitre III, deux expériences ont vérifié si certaines propriétés de la tâche indicée du labyrinthe radial pouvaient masquer le rôle de la formation hippocampique dans l'apprentissage de la tâche. À cette fin, des groupes de rats avec ou sans lésion du fornix ont été entraînés dans deux conditions qui employaient soit des indices proximaux, soit des indices distaux. Dans la condition V, les positions relatives des stimuli variaient d'un essai à l'autre alors que dans la condition F, les positions relatives des stimuli demeuraient fixes tout au long de l'expérience. Les résultats révèlent que seul l'apprentissage de la condition V distale est perturbé par la transection mécanique du fornix. Donc, sous certaines conditions, la localisation des stimuli influence la performance des rats lésés dans le labyrinthe radial. Dans le domaine de la neurobiologie de la mémoire, ces résultats ont un impact important. En effet, ils montrent clairement que la nature spatiale ou non spatiale des informations n'est pas le seul facteur qui puisse rendre compte de la performance des rats dans le labyrinthe radial, tout au moins avec l'emploi de stimuli visuels bidimensionnels. Cette conclusion apporte également une nuance importante en ce qui concerne l'interprétation de la dissociation des effets d'un dommage hippocampique sur l'apprentissage des tâches spatiale et indicée du labyrinthe radial. Elle appelle à la prudence en ce qui a trait à l'interprétation du rôle de l'hippocampe et des processus mnésiques mesurés dans ces deux tâches classiques du labyrinthe radial.

³ Tous ces modèles proposent des processus de différenciation, mais la nature ou le fonctionnement de ces processus n'est pas nécessairement identique.

Pour élucider l'effet de la localisation des stimuli dans l'apprentissage de la condition V de la tâche indiquée, nous proposons deux explications. Premièrement, les stimuli distaux sont moins saillants et donc, ils sont plus difficiles à encoder et à traiter en mémoire épisodique que les stimuli proximaux. Deuxièmement, le temps d'exposition aux deux types de stimuli diffère. Dans les deux cas, les indices peuvent être perçus quand le rat examine un couloir à partir de la plate-forme centrale de l'appareil, pendant qu'il parcourt le couloir pour se diriger vers le puits d'alimentation et lorsqu'il consomme la nourriture. Par contre, à la différence des stimuli distaux, les stimuli proximaux sont encore perçus lors du retour de l'animal vers la plate-forme centrale. Cette particularité permet une exposition prolongée aux indices proximaux, ce qui faciliterait leur encodage. L'absence d'effet de la localisation des stimuli dans la condition F provient vraisemblablement de la facilité accrue à traiter les stimuli distaux due à la constance de leurs positions relatives entre les essais. Nous supposons que le rat peut détecter cette régularité, l'entreposer dans une mémoire de référence extra-hippocampique (Olton et al., 1979) et s'en servir pour apprendre la tâche plus facilement.

Sur le plan théorique, il est évident que la théorie de la carte cognitive (O'Keefe & Nadel, 1978, 1979) ne peut expliquer les résultats des expériences du Chapitre III car chez les rats avec une transection du fornix, on observe un déficit quand les relations spatiales entre les indices sont instables (condition V) et une performance normale quand ces relations sont constantes (condition F)⁴. Ensuite, compte tenu de l'éphémérité des relations dans la condition V, nous postulons que cette tâche sollicite davantage la mémoire de travail (ou la mémoire épisodique hippocampique⁵) que la condition F. Les théories de la mémoire de

⁴ Il faut rappeler ici que selon O'Keefe et Nadel (1978, 1979), la stabilité de la disposition spatiale des indices est un préalable pour la formation de la carte cognitive.

⁵ Si nous extrapolons à partir de la description de l'hypothèse espace-mémoire, nous pouvons effectivement supposer que l'apprentissage de la condition V sollicite davantage l'activité de l'hippocampe que l'apprentissage de la condition F. Selon Eichenbaum et al. (1999), un certain groupe de cellules hippocampiques encode les relations entre des stimuli présentés conjointement. Dans les tâches indiquées du Chapitre III, certaines cellules devraient décharger en fonction des positions relatives de certains stimuli. Dans la condition V, en raison de la modification quotidienne de la position relative des stimuli, de nouvelles

travail (Olton et al., 1979) et de l'espace-mémoire (Eichenbaum et al., 1999) prédisent donc que les rats lésés devraient apprendre plus difficilement la condition V que la condition F. Cette prédiction est confirmée avec l'emploi de stimuli distaux, mais pas avec des stimuli proximaux. L'absence de déficit dans la condition V proximale paraît alors incompatible avec ces deux théories car si les indices sont représentés dans l'hippocampe sous la forme d'une liste d'items (Olton et al., 1979) ou en tant qu'épisodes (Eichenbaum et al., 1999), la discrimination des stimuli proximaux et distaux devrait être affectée de façon similaire à la suite de la transection du fornix. Or, ce résultat n'autorise pas à rejeter ces théories car de fait, ces modèles précisent que la durée d'encodage est un facteur qui peut affecter la mémoire de travail (Olton et al., 1979) ou la mémoire épisodique (Eichenbaum et al., 1999); comme nous l'avons mentionné précédemment, les stimuli proximaux bénéficient d'une durée d'encodage plus longue que les stimuli distaux.

Les tâches indicées administrées dans le Chapitre III diffèrent à certains égards de celles utilisées par d'autres chercheurs dans le labyrinthe en croix (Olton & Feustle, 1981; Yee & Rawlins, 1994) ou dans le labyrinthe radial à huit couloirs (Jarrard, 1983; Nadel & MacDonald, 1980; Rasmussen et al., 1989)⁶. L'une de ces différences a particulièrement attiré notre attention. Dans la condition V de notre tâche, les positions relatives sont modifiées aléatoirement entre chaque journée d'entraînement alors que dans une tâche semblable administrée dans le labyrinthe en croix, Olton et Feustle (1981) réalisent cette manipulation après chaque choix de l'animal. Ainsi, contrairement à la tâche d'Olton et Feustle (1981), la nôtre présente une certaine stabilité intra-essai de la disposition des indices. Si cette forme de stabilité ne permet probablement pas la construction d'une carte

cellules ou de nouveaux patrons de décharges sont régulièrement mis à contribution. Au contraire, dans la condition F, la stabilité des positions relatives encourage la répétition des patrons de décharge des cellules hippocampique et, par extension, elle permet probablement une meilleure consolidation de l'information. Donc, si l'hippocampe est dysfonctionnel, l'animal devrait avoir plus de difficulté à encoder en mémoire épisodique des relations instables (condition V) comparativement à des relations stables (condition F).

⁶ Pour un rappel et une description exhaustive de ces différences, le lecteur est prié de consulter les sections 3.2.2 et 3.2.6 de cette thèse.

cognitive⁷, elle encourage, comme nous l'avons vu, l'emploi de relations entre les stimuli. Pour vérifier si les rats utilisent la mémoire relationnelle même dans une tâche indicée du labyrinthe radial, une tâche relationnelle indicée et une tâche indicée avec chevauchements ont été développées. En faisant alterner deux types de couloirs qui véhiculent des informations distinctes, ces tâches permettent de dissocier l'information non spatiale provenant des indices eux-mêmes de l'information spatiale provenant des positions relatives des stimuli et ce, sans varier la position des indices entre chaque choix.

Afin de contrôler l'effet de facilitation des stimuli proximaux sur l'apprentissage dans le labyrinthe radial, la tâche relationnelle indicée a été administrée dans deux expériences différentes, la première utilisant des stimuli proximaux et la seconde des stimuli distaux. Dans ces expériences, les rats avec une transection du fornix commettent plus d'erreurs que les rats avec lésion simulée, mais il n'y a aucune différence entre les erreurs produites dans les couloirs relationnels et les couloirs indicés. De plus, le déficit global des rats lésés est nettement plus sévère avec l'emploi d'indices distaux qu'avec l'utilisation d'indices proximaux. Ce résultat confirme que chez des rats ayant un dommage à la formation hippocampique, l'apprentissage de la tâche indicée du labyrinthe radial est grandement influencé par la localisation des stimuli discriminatifs. Dans la tâche indicée avec chevauchement (troisième expérience du Chapitre IV), les animaux dont le fornix a été lésé présentent aussi un déficit d'apprentissage et, une fois de plus, la fréquence des erreurs produites dans les deux types de couloirs ne diffère pas.

À première vue, l'absence de différence entre les fréquences d'erreurs produites dans les différents types de couloirs semble contredire la théorie de la mémoire relationnelle (Eichenbaum et al., 1994) et les modèles qui confèrent un rôle de la formation hippocampique dans la différenciation de stimuli qui présentent des chevauchements

⁷ Sans faire allusion au nombre d'essais requis pour permettre la formation d'une carte cognitive dans le labyrinthe radial, la théorie d'O'Keefe et Nadel (1978) énonce clairement que les relations spatiales entre les indices doivent demeurer stables pendant quelques essais quotidiens au moins.

Eichenbaum et al., 1999; Gluck & Myers, 1993; Myers et al., 1995; Rudy & Sutherland, 1995; Sutherland & Rudy, 1989). Par contre, l'examen minutieux des paramètres des tâches du Chapitre IV nous amène à formuler la conclusion inverse. Dans la tâche relationnelle indicée, les rats doivent utiliser des relations pour identifier les couloirs relationnels et ces relations contiennent toutes des éléments communs. En effet, un stimulus dans un couloir indicé sert à localiser le couloir relationnel situé à sa droite, mais aussi celui situé à sa gauche. Dans les couloirs indicés, les rats doivent donc différencier les relations partagées par tous les couloirs du même type. Nous constatons ainsi que la reconnaissance des couloirs indicés et relationnels est perturbée après une transection du fornix car ces deux types de couloir nécessitent la différenciation de relations qui partagent certaines informations. Dans la tâche indicée avec chevauchements, les relations entre une triade et les triades adjacentes présentent aussi des caractéristiques communes avec deux autres couloirs, ce qui explique l'absence de différence quant aux nombres d'erreurs produites dans les couloirs avec ou sans éléments communs. Par conséquent, les résultats des trois expériences du Chapitre IV confirment l'hypothèse formulée au Chapitre III à l'effet que dans les tâches indicées du labyrinthe radial, les stimuli ne sont pas traités individuellement. Plutôt, les rats font usage de relations pour différencier les stimuli associés à la présence ou l'absence de nourriture et que cette capacité repose sur l'intégrité de la formation hippocampique (Eichenbaum et al., 1994, 1999; Gluck & Myers, 1993; Rudy & Sutherland, 1995; Sutherland & Rudy, 1989). En conséquence, les résultats des expériences du Chapitre IV incitent à nouveau à une certaine nuance quant à l'interprétation du rôle de la formation hippocampique et des processus mnésiques mesurés dans le labyrinthe radial et, en particulier, dans la tâche indicée.

Les résultats des expériences du Chapitre IV ne cadrent pas avec les énoncés de la théorie de la carte cognitive (O'Keefe & Nadel, 1978, 1979). En effet, si l'on se souvient, cette conception propose l'existence de deux systèmes d'apprentissage indépendants : le système de localisation hippocampique et le système taxique extra-hippocampique. Ce

dernier permet l'encodage de stimuli non spatiaux comme ceux des couloirs indicés (Expériences 1 et 2 du Chapitre IV) et des couloirs identifiés par des triades d'éléments uniques (Expérience 3 du Chapitre IV). Donc, selon O'Keefe et Nadel (1978, 1979), les rats avec une lésion du fornix auraient dû commettre autant d'erreurs que les rats contrôles dans ces deux types de couloirs. La théorie de la mémoire de travail (Olton et al., 1979), quant à elle, propose qu'une lésion de la formation hippocampique affecte un processus responsable du maintien des informations pendant une courte période, peu importe la nature ou les propriétés des informations utilisées dans une tâche d'apprentissage ou de mémoire. Cet énoncé semble compatible avec l'absence de différence quant aux nombres d'erreurs produites par les rats lésés dans les deux types de couloirs des expériences du Chapitre IV.

Dans l'Introduction de cette thèse, nous avons mentionné que le labyrinthe radial constitue à la base une tâche spatiale. Donc, son utilisation pose certaines limites dans l'étude de la fonction mnémonique de la formation hippocampique, surtout si l'un des objectifs d'une telle étude est de démontrer la non-validité de la théorie de la carte cognitive (O'Keefe & Nadel, 1978, 1979). Afin d'éliminer la possibilité que les déficits obtenus dans les Chapitres II à IV soient en partie attribuables à la présence de certaines informations spatiales, deux tâches de mémoire olfactive ont été conçues et appliquées dans les expériences des Chapitres V et VI. Des rats avec ou sans transection du fornix ont été entraînés à reconnaître et discriminer des odeurs uniques, des odeurs composées avec chevauchements et des odeurs composées sans chevauchement. Au cours d'une session d'entraînement dans la nouvelle tâche de mémoire olfactive (Chapitre V), huit stimuli différents étaient présentés à deux reprises chacun. Le rat devait déplacer le contenant renfermant un stimulus si celui-ci était présenté pour la première fois, mais il devait s'abstenir de produire cette réponse lors de la deuxième présentation du même stimulus. Les résultats de cette expérience indiquent que la transection du fornix affecte sélectivement la reconnaissance des composés d'odeurs avec chevauchements. Dans les deux expériences utilisant la procédure du DNMSc (Chapitre VI), les mêmes types de stimuli olfactifs ont été

utilisés. Toutefois, dans le cas présent, le rat devait déplacer le contenant renfermant un stimulus olfactif si celui-ci différait du stimulus-échantillon et il devrait inhiber cette réponse si le stimulus olfactif était identique à l'échantillon. Les résultats démontrent que la transection du fornix n'affecte pas l'apprentissage de la tâche et ce, peu importe le type de stimulus olfactif utilisé. Toutefois, la rétention est affectée pour les odeurs uniques et les odeurs composées avec chevauchements.

Les théories de la carte cognitive (O'Keefe & Nadel, 1978, 1979), de la mémoire de travail (Olton et al., 1979) et de la non contiguïté temporelle (Rawlins, 1985) sont tout à fait incompatibles avec ces résultats. Selon la théorie de la carte cognitive, aucun déficit n'aurait dû être observé en raison de la nature clairement non spatiale des deux tâches. Selon la théorie de la mémoire de travail et de la non contiguïté temporelle, afin de produire une réponse correcte lors de la seconde présentation d'un stimulus (Chapitre V) ou lors de la phase de choix (Chapitre VI), les rats doivent conserver la représentation d'un stimulus pendant une certaine période, jusqu'à ce que cette représentation soit comparée à l'événement subséquent. Tout indique que la formation hippocampique n'est pas nécessaire à la réalisation d'un tel processus. En effet, si tel était le cas, la transection du fornix aurait dû entraîner des déficits avec l'utilisation des trois types de stimuli olfactifs peu importe le délai imposé (Olton et al., 1979) ou encore, avec les longs délais seulement (Rawlins, 1985).

La difficulté des rats lésés à reconnaître les odeurs qui se chevauchent semble offrir un appui à la théorie de la mémoire relationnelle (Eichenbaum et al., 1994), à celle de la mémoire configurale (Rudy & Sutherland, 1995), au modèle de Gluck et Myers (1993; Myers et al., 1995), ainsi qu'à l'hypothèse espace-mémoire (Eichenbaum et al., 1999). En effet, afin de reconnaître les odeurs composées avec chevauchements et désambiguïser leurs représentations respectives (Eichenbaum et al., 1999), l'animal doit associer et comparer les éléments du composé (Eichenbaum et al., 1994) et il doit nécessairement encoder la configuration que représente l'ensemble des éléments constituants du stimulus (Rudy &

Sutherland, 1995) ou éviter de séparer les éléments du composé (Gluck et Myers, 1993; Myers et al., 1995). Cependant, lorsque l'on considère le déficit des rats lésés dans la reconnaissance des odeurs uniques, cette interprétation ne peut tenir. L'hypothèse espace-mémoire (Eichenbaum et al., 1999) stipule clairement que le système de mémoire hippocampique est mis à contribution dans l'encodage de séquences d'événements, principalement lorsque la discrimination des stimuli ou des événements présente une certaine ambiguïté. Or, chaque odeur unique est spécifique et donc, pas ambiguë. Dans la théorie de la mémoire relationnelle (Eichenbaum et al., 1994), la région parahippocampique (présubiculum, parasubiculum et cortex entorhinal) contribue à la mise en branle de mécanismes d'association, de comparaison et de mise en relation des représentations mnésiques au sein de la formation hippocampique en permettant l'encodage et le maintien des stimuli uniques pendant une courte période. De cette description, il découle les prédictions suivantes : 1) une lésion de la région parahippocampique entraîne principalement un déficit de mémoire temporaire pour les stimuli uniques mais, par extension⁸, elle affecte aussi la mémoire relationnelle; 2) quant à l'hippocampe, son atteinte perturbe seulement la mémoire relationnelle. Vraisemblablement, la rétention des stimuli uniques dans la tâche de DNMSc n'encourage pas l'utilisation d'une mémoire relationnelle. Donc, à moins que la transection mécanique du fornix n'ait atteint fonctionnellement les structures de la région parahippocampique⁹, ce que les techniques et analyses histologiques n'ont pas mis en évidence, la théorie de la mémoire relationnelle n'arrive pas à expliquer les résultats obtenus dans la tâche du DNMSc olfactif. La même conclusion est tirée à propos de la théorie de la mémoire configurale (Sutherland & Rudy, 1989; Rudy & Sutherland, 1995) et du modèle de Gluck et Myers (1993; Myers et al., 1995). En effet, selon ces deux conceptions, l'apprentissage de stimuli uniques repose sur l'activation de structures extrahippocampiques.

⁸ Tel que mentionné au Chapitre 1, la rétention à moyen terme d'éléments individuels est un processus préalable de la mise en relation des stimuli.

⁹ Cette situation est assez improbable car le fornix afférente principalement le champ CA3 de l'hippocampe et le gyrus dentelé (Amaral & Witter, 1995).

Le déficit obtenu avec les odeurs uniques dans la tâche de DNMSc est quelque peu inattendu. Néanmoins, ce résultat est en accord avec certaines recherches démontrant que dans une tâche de DMS ou de DNMS, les animaux avec une lésion de la formation hippocampique peuvent présenter des déficits de rétention avec l'emploi de stimuli qui comprennent peu d'éléments constitutifs (Jagiello et al., 1990; Raffaele & Olton, 1988) et une absence de déficit avec l'emploi de stimuli qui comprennent un grand nombre de caractéristiques (Aggleton et al., 1986; Mumby et al., 1992; Rothblat & Kromer, 1991). Ainsi, à tout le moins dans le paradigme expérimental du DNMS, il semble que le nombre et la nature des informations à encoder peuvent influencer significativement la performance de rats ayant un dommage hippocampique (voir aussi Beason-Held et al., 1999; Higgs, Bannerman & Rawlins, 2001; Rawlins et al., 1993; Yee & Rawlins, 1994). Cette interprétation a des répercussions possibles sur l'étude de la fonction mnémonique de la formation hippocampique car elle pourrait permettre de clarifier en partie les divergences entre les études qui s'intéressent au rôle de l'hippocampe dans la rétention d'une tâche de DNMS (des descriptions détaillées de ces divergences se retrouvent dans les sections 6.1 et 6.2.2). De plus, elle soulève à nouveau l'hypothèse de l'hétérogénéité de la fonction mnémonique de la formation hippocampique. Pour s'assurer de la validité de ces interprétations, des travaux devront reproduire les résultats de la tâche de DNMSc de cette thèse.

Il est intéressant de constater que pour des stimuli et une forme de mémoire identiques (*i.e.* la mémoire de reconnaissance olfactive), l'effet de la transection du fornix n'est pas le même dans la nouvelle tâche de mémoire olfactive et dans la tâche de DNMSc. Des efforts devront être consacrés à vérifier si des différences entre ces tâches non spatiales empêchent la comparaison de leurs résultats. Parmi les principales différences, on remarque, premièrement, que la règle à observer pour obtenir de la nourriture diffère. Deuxièmement, il y a des divergences quant à certains paramètres : 1) dans le DNMSc, le même stimulus apparaît à plusieurs reprises alors que dans l'autre tâche, il n'apparaît que deux fois; 2) le nombre de stimuli intercalés entre les essais non renforcés (ceux servant à

estimer la qualité de l'apprentissage ou de la rétention) est également différent dans les deux tâches¹⁰; 3) les délais imposés entre deux présentations d'une même odeur sont plus longs dans la tâche de DNMSc que dans la tâche du Chapitre V. Troisièmement, les déficits dans la tâche de DNMSc ont été obtenus dans un test de rétention alors que le déficit dans l'autre tâche de mémoire olfactive a été obtenu durant l'apprentissage. Sur la base de résultats antérieurs, il se peut que certaines de ces caractéristiques puissent rendre compte des différences entre les résultats des deux tâches de mémoire olfactive. Par exemple, il semble que l'effet d'une lésion hippocampique puisse varier selon la règle de la tâche de reconnaissance à laquelle les animaux sont soumis (Mair, Burk & Porter, 1998) et selon la longueur des délais imposés entre la phase d'échantillonnage et la phase de choix (Alvarez et al., 1995; Clark et al., 2001; Mumby et al., 1992, 1995). En ce qui a trait à l'interposition de stimuli entre les essais non renforcés, il serait étonnant que ce paramètre explique les différences entre les résultats des deux tâches. En effet, plus le nombre de stimuli intercalés est important, plus on favorise la manifestation d'un effet d'interférence rétroactive durant l'apprentissage ou la rétention. Ainsi, en supposant que l'interférence rétroactive influence la performance des rats lésés dans les tâches de mémoire olfactive de cette thèse, nous devrions observer un déficit avec l'emploi d'odeurs uniques dans la nouvelle tâche de mémoire olfactive, mais pas dans la tâche du DNMSc. Or, des résultats contraires sont obtenus.

En résumé, notre analyse démontre que de toute évidence, aucune des théories décrites dans le premier chapitre ne peut rendre compte de l'ensemble des résultats des neuf expériences. Par contre, il est tout de même possible d'identifier certaines convergences entre les résultats. Pour terminer notre exposé, nous mettrons en valeur ces convergences et

¹⁰ Dans le DNMSc, un essai non renforcé est un d'appariement. Donc, l'odeur présentée dans cet essai est nécessairement identique à l'odeur présentée dans l'essai précédent. À l'opposé, dans la tâche du Chapitre V, de zéro à trois stimuli différents peuvent être intercalés dans l'intervalle entre les deux présentations d'un même stimulus.

nous montrerons que cette thèse contribue de trois façons à l'avancement des connaissances dans l'étude de la fonction mnémonique de la formation hippocampique chez le rat.

Premièrement, cette thèse confirme que la fonction mnémonique de la formation hippocampique n'est pas seulement spatiale et que des propriétés non spatiales des stimuli peuvent influencer la performance de rats avec une lésion du fornix. Sur la base de recherches antérieures (Agster et al., 2002; Alvarado & Rudy, 1992, 1995c; Alvarez et al., 2001; Bunsey & Eichenbaum, 1995, 1996; Brown, 1993; Dusek & Eichenbaum, 1997; Olton & Feustle, 1981; Raffaele & Olton, 1988; Solomon et al., 1986; Rudy & Sutherland, 1995; Yee & Rawlins, 1994; Wood et al., 1999) et de nos neuf expériences, il est clair que l'hippocampe encode ou récupère (ou les deux) davantage que des informations spatiales. Donc, nous considérons que la théorie de la carte cognitive (O'Keefe & Nadel, 1978, 1979) ne peut plus être défendue. La même conclusion se dégage à propos des théories de la mémoire de travail (Olton et al., 1979) et de la non contiguïté temporelle (Rawlins, 1985). En effet, ces théories sont nettement contredites par de nombreuses recherches antérieures (Jarrard, 1983, 1993; Jarrard et al., 1984; Menzel, 1978; Nadel & MacDonald, 1980; Rasmussen et al., 1989; Roberts, 1979, 1981), ainsi que par les résultats des tâches non spatiales de mémoire olfactive utilisées dans les Chapitres V et VI. Globalement, les données recueillies dans les différentes expériences de cette thèse sont davantage compatibles avec l'idée défendue par plusieurs chercheurs (Aggleton & Brown, 1999; Alvarez & Squire, 1994; Eichenbaum et al., 1999; Murre, 1996; Rolls, 1996; Squire & Zola, 1998) que la formation hippocampique participe à des processus liés à la mémoire épisodique. De façon plus spécifique, les modèles qui tiennent mieux la rampe sont ceux qui attribuent à l'hippocampe un rôle dans l'association, la comparaison et la différenciation de représentations ambiguës, l'ambiguïté étant principalement définie par le partage d'informations entre les stimuli (Eichenbaum et al., 1994, 1999; Gluck & Myers, 1993; Rudy & Sutherland, 1995). Généralement, lorsqu'une tâche de mémoire utilise de tels stimuli, la transection du fornix produit un effet néfaste sur l'apprentissage ou la rétention de

la tâche. Cette conclusion est importante car si plusieurs chercheurs admettent que l'hippocampe joue essentiellement un rôle associatif dans les processus d'apprentissage et de mémoire (Eichenbaum et al., 1994, 1999; Gluck & Myers, 1993; Olton et al., 1979; Rawlins, 1985; Rudy & Sutherland, 1995), tous ne s'entendent pas sur les situations dans lesquelles ce rôle est mis à contribution. Certains prétendent que l'hippocampe est nécessaire seulement dans les situations où les processus associatifs permettent de désambiguïser des représentations, des événements ou des épisodes qui partagent des caractéristiques communes (Eichenbaum et al., 1994, 1999; Gluck & Myers, 1993; Rudy & Sutherland, 1995). D'autres ne font simplement pas cette distinction et proposent que l'hippocampe maintient la représentation d'un événement pendant un certain temps, jusqu'à ce que cette représentation soit comparée et associée à un événement ultérieur et ce, peu importe les propriétés des événements ou des stimuli (Olton et al., 1979; Rawlins, 1985). À la lumière des résultats de cette thèse, les mécanismes d'association hippocampiques semblent sollicités spécialement quand les stimuli partagent certaines informations (Cf. Eichenbaum et al., 1994, 1999; Gluck & Myers, 1993; Rudy & Sutherland, 1995) et moins dans les situations où chaque stimulus véhicule une information spécifique¹¹.

Deuxièmement, cette thèse démontre clairement que les paramètres des tâches classiques du labyrinthe radial (et non simplement les propriétés des stimuli discriminatifs) peuvent influencer la performance de rats ayant une lésion de la formation hippocampique. En effet, quatre expériences démontrent que sous certaines conditions, l'apprentissage des animaux avec une transection du fornix peut être facilité avec l'emploi de stimuli proximaux et ce, parce que ces stimuli sont plus saillants et qu'ils sont perçus plus longtemps que les indices distaux. Tel que mentionné auparavant, ces résultats incitent à faire usage de prudence avant d'inférer quoi que ce soit sur le rôle de l'hippocampe ou la nature des processus mnésiques mesurés dans les tâches spatiale (stimuli distaux) et indicée (stimuli proximaux) du labyrinthe radial.

¹¹ La rétention des odeurs uniques dans la tâche de DNMSc olfactif fait toutefois exception à cette règle.

Finalement, les résultats de cette thèse suggèrent que le rôle de la formation hippocampique n'est pas unique et que des processus mnésiques multiples sont sous le contrôle de l'une ou l'autre de ses structures. Dans la tâche spatiale du labyrinthe radial, notre analyse a amené à proposer que des processus prospectifs et rétrospectifs au sein de la formation hippocampique permettent à la fois l'anticipation de la localisation des couloirs appâtés du labyrinthe et le maintien d'informations qui se rapportent aux événements récents survenus lors d'un essai. Dans la tâche de DNMSc olfactif, nous avons formulé l'hypothèse que le nombre et la nature des informations à encoder peuvent influencer la performance de rats ayant un dommage au fornix. L'idée de l'hétérogénéité de la fonction mnémonique de la formation hippocampique est assez peu courante. Sans doute par souci de parcimonie, la majorité des théories sont généralement centrées sur la description d'un seul processus ou mécanisme général. Dans l'avenir, il est proposé que les meilleures théories seront celles qui dépeindront une fonction diversifiée des structures de la formation hippocampique ou encore, celles qui éviteront de référer exclusivement à la nature des représentations et qui décriront de nouveaux mécanismes généraux de l'association des souvenirs au sein des structures de la formation hippocampique. Les théories de la mémoire de travail (Olton et al., 1979) et de la non contiguïté temporelle (Rawlins, 1985) sont des ébauches de ce type de théories mais, malheureusement, trop de résultats sont venus les contredire (voir le Chapitre I). L'hypothèse espace-mémoire (Eichenbaum et al., 1999) constitue un autre exemple. Ce modèle présente plusieurs avantages sur ses prédécesseurs car il fait l'énoncé de processus relativement simples qui réussissent à concilier un grand nombre de données existantes et qui s'accordent avec les prédictions de plusieurs théories. De plus, en attribuant à l'hippocampe un rôle dans la mémoire épisodique, il permet de mieux faire le parallèle entre l'effet d'un dommage hippocampique chez les humains et les animaux. L'hypothèse espace-mémoire propose des idées qui peuvent être étudiées ou appliquées auprès des patients amnésiques dont le dommage cérébral est localisé dans le lobe temporal médian. À ce jour, seulement quelques travaux (Agster et al., 2002; Franck et al., 2000;

Lenck-Santini et al., 2001; Wood et al., 2000) ont cherché à tester la validité des postulats du modèle d'Eichenbaum et al. (1999). À court terme, il est à souhaiter que des chercheurs provenant de divers laboratoires s'affaireront à cette tâche. Dans cette thèse, les tâches développées n'étaient pas expressément conçues pour tester la validité de ce modèle et nous avons dû généraliser les prédictions de l'hypothèse espace-mémoire (Eichenbaum et al., 1999) pour tenter d'expliquer les résultats des différentes expériences. Néanmoins, les travaux futurs devront tenir compte de certains résultats de cette thèse pour tenter d'identifier les limites de l'hypothèse espace-mémoire afin soit d'adapter cette théorie, soit d'en proposer une meilleure. Entre autres choses, tout modèle nouveau ou modifié devrait discuter du rôle de la saillance des stimuli dans la fonction mnémonique de la formation hippocampique. Le concept de saillance est assez difficile à définir. Par contre, l'union entre la neuropsychologie de l'apprentissage et de la mémoire et la psychophysique pourrait permettre de formuler certaines hypothèses sur les relations entre les mesures cognitives et les mesures des stimuli physiques.

RÉFÉRENCES

- Aggleton, J. P., & Brown, B. W. (1999). Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behavioral and Brain Sciences*, *22*, 425-489.
- Aggleton, J. P., Hunt, P. R., & Rawlins, J. N. P. (1986). The effects of hippocampal lesions upon spatial and non-spatial tests of working memory. *Behavioural Brain Research*, *19*, 133-146.
- Aggleton, J. P., Keith, A. B., Rawlins, J. N. P., 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.
- Agster, K. L., Fortin, N. J., & Eichenbaum, H. (2002). The hippocampus and disambiguation of overlapping sequences. *The Journal of Neuroscience*, *22*, 5760-5768.
- Alvarado, M. C., & Rudy, J. W. (1992). Some properties of configural learning: an investigation of the transverse patterning problem. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *18*, 145-153.
- Alvarado, M. C., & Rudy, J. W. (1995a). A comparison of "configural" discrimination problems: Implications for understanding the role of the hippocampal formation in learning and memory. *Psychobiology*, *23*, 178-184.
- Alvarado, M. C., & Rudy, J. W. (1995b). 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.
- Alvarado, M. C., & Rudy, J. W. (1995c). Rats with damage to the hippocampal-formation are impaired on the transverse-patterning problem but not on elemental discriminations. *Behavioral Neuroscience*, *109*, 204-211.

- Alvarado, M. C., Wright, A. A., & Bachevalier, J. (1995). Monkeys with early hippocampal formation lesions are impaired on the transverse patterning task. *Society for Neuroscience Abstracts*, *21*, 1494.
- Alvarez, P., Lipton, P. A., Melrose, R., & Eichenbaum, H. (2001). Differential effects of damage within the hippocampal region on memory for a natural, nonspatial odor-odor association. *Learning and Memory*, *8*, 79-86.
- Alvarez, P., & Squire, L. R. (1994). Memory consolidation and the medial temporal lobe: A simple network model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *91*, 7041-7045.
- Alvarez, P., Zola-Morgan, S., & Squire, L. R. (1995). Damage limited to the hippocampal region produces long-lasting memory impairment in monkeys. *The Journal of Neuroscience*, *15*, 3796-3807.
- Alyan, S., & McNaughton B. L. (1999). Hippocampectomized rats are capable of homing by path integration. *Behavioral Neuroscience*, *113*, 19-31.
- Amaral, D. G. & Witter, M. P. (1995). Hippocampal Formation. In G. Paxinos (Ed), *The Rat Nervous System* (2nd edition), New York: Academic Press, 443-493.
- Amaral, D. G., & Kurz, J. (1985). An analysis of the origins of the cholinergic and noncholinergic septal projections to the hippocampal formation of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, *240*, 37-59.
- Anagnostaras, S. G., Gale, G. D., & Fanselow, M. S. (2001). Hippocampus and contextual fear conditioning: Recent controversies and advances. *Hippocampus*, *11*, 8-17.

- Bachevalier, J., Parkinson, J. K., & Mishkin, M. (1985). Visual recognition in monkeys: Effects of separate vs. combined transection of fornix and amygdalofugal pathways. *Experimental Brain Research*, 57, 554-561.
- Bachevalier, J., Saunders, R. C., & Mishkin, M. (1985). Visual recognition in monkeys: Effects of transection of fornix. *Experimental Brain Research*, 57, 547-553.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1974). Working Memory. In G. A. Bower (Ed). *The Psychology of Learning and Motivation* (Vol. 8). New York: Academic Press.
- Baker, T. W. (1968). Properties of compound conditioned stimuli and their components. *Psychological Bulletin*, 70, 611-625.
- Barnes, C. A. (1979). Memory deficits associated with senescence: A neurophysiological and behavioural study in the rat. *The Journal of Comparative Physiology and Psychology*, 93, 74-104.
- Baxter, M. G., Bucci, D. J., Holland, P. C., & Gallagher, M. (1999). Impairments in conditioned stimulus processing and conditioned responding after combined selective removal of hippocampal and neocortical cholinergic input. *Behavioral Neuroscience*, 113, 486-495.
- Baxter, M. G., Bucci, D. J., Sobel, T. J., Williams, M. J., Gorman, L. K., & Gallagher, M. (1996). Intact spatial learning following lesions of basal forebrain cholinergic neurons. *Neuroreport*, 7, 1417-1420.
- Baxter, M. G., & Murray, E. A. (2001). Opposite relationship of hippocampal and rhinal cortex damage to delayed nonmatching-to-sample deficits in monkeys. *Hippocampus*, 11, 61-71.

- Beason-Held, L. L., Rosene, D. L., Killiany, R. J., & Moss, M. B. (1999). Hippocampal formation lesions produce memory impairment in the rhesus monkey. *Hippocampus*, *9*, 562-574.
- Beatty, W. W., & Shavalia, D. A. (1980). Rat spatial memory: Resistance to retroactive interference at long retention intervals. *Animal Learning and Behavior*, *8*, 550-552.
- Benhamou, S., & Poucet, B. (1998). Landmark use by navigating rats (*Rattus norvegicus*): Contrasting geometric and geatural information. *Journal of Comparative Psychology*, *112*, 317-322.
- Biegler, R., & Morris, R. G. M. (1996). Landmark stability: Studies exploring whether the perceived stability of the environment influences spatial representation. *The Journal of Experimental Biology*, *199*, 187-193.
- Bliss, T. V. P., & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology*, *232*, 331-356.
- Braak, H., & Braak, E. (1996). Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica Supp*, *165*, 3-12.
- Brooks, D. N., & Baddeley, A. (1976). What can amnesic patients can learn? *Neuropsychologia*, *14*, 111-122.
- Brown, M. F. (1992). Does a cognitive map guide choices in the radial-arm maze? *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *18*, 56-66.
- Brown, M. F., & Cook, R.G. (1986). Within-trial dynamics of radial-maze performance in rats. *Learning and Motivation*, *17*, 190-205.

- Brown, M. F., Rish, P. A., VonCulin, J. E. & Edberg, J. A. (1993). Spatial guidance of choice behavior in the radial-arm maze. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *19*, 195-214.
- Brown, M. F., Wheeler, E. A. & Riley, D. A. (1989). Evidence for a shift in the choice criterion of rats in a 12-arm radial maze. *Animal Learning and Behavior*, *17*, 12-20.
- Brown, M. W., & Aggleton, J. P. (2001). Recognition memory: What are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nature Reviews Neuroscience*, *2*, 51-61.
- Bunsey, M., & Eichenbaum, H. (1995). Selective damage to the hippocampal region blocks long term retention of a natural and nonspatial stimulus-stimulus association. *Hippocampus*, *5*, 546-556.
- Bunsey, M., & Eichenbaum, H. (1996). Conservation of hippocampal memory function in rats and humans. *Nature*, *379*, 255-257.
- Burton, S., Murphy, D., Qureshi, U., Sutton, P., & O'Keefe, J. (2000). Combined lesions of hippocampus and subiculum do not produce deficits in a nonspatial social olfactory memory task. *The Journal of Neuroscience*, *20*, 5468-5475.
- Bussey, T. J., Warburton, E. C., Aggleton, J. P., & Muir, J. L. (1998). Fornix lesions can facilitate acquisition of the transverse patterning task: A challenge for "configural" theories of hippocampal function. *The Journal of Neuroscience*, *18*, 1622-1631.
- Cardinal, R. N., Parkinson, J. A., Hall, J., & Everitt, B. J. (2002). Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *26*(3), 321-352.
- Carr, A. C. (1982). Memory deficit after fornix section. *Neuropsychologia*, *20*, 95-98.

- Cassaday, H. J., & Rawlins, J. N. P. (1995). Fornix-fimbria section and working memory deficits in rats: Stimulus complexity and stimulus size. *Behavioral Neuroscience*, *109*, 594-606.
- Cassel, J. C., Cassel, S., Galani, R., Kelche, C., Will, B., Jarrard, L. (1998). Fimbria-fornix vs selective hippocampal lesions in rats: effects on locomotor activity and spatial learning and memory, *Neurobiology of Learning and Memory*, *69*, 22-45.
- Chen, L. L., Lin, L. H., Green, E. J., Barnes, C. A., & McNaughton, B. L. (1994). Head-direction cells in the rat posterior cortex: I. Anatomical distribution and behavioral modulation. *Experimental Brain Research*, *101*, 8-23.
- Cheng, K. (1986). A purely geometric module in the rat's spatial representation. *Cognition*, *23*, 149-178.
- Clark, R. E., West, A. N., Zola, S. M., & Squire, L. R. (2001). Rats with lesions of the hippocampus are impaired on the delayed nonmatching-to-sample task. *Hippocampus*, *11*, 176-186.
- Clark, R. E., Zola, S. M., & Squire, L. R. (2000). Impaired recognition memory in rats after damage to the hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, *20*, 8853-8860.
- Cohen, N. J. (1984). Preserved learning capacity in amnesia: Evidence for multiple memory systems. In N. Butters & L. R. Squire (Eds). *The neuropsychology of memory*, pp. 83-103. New York: Guilford Press.
- Cohen, N. J., & Eichenbaum, H. (1993). *Memory, amnesia, and the hippocampal system*. Cambridge: MIT Press.

- Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: Dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, *210*, 207-209.
- Corcoran, K. A., & Maren, S. (2001). Hippocampal inactivation disrupts contextual retrieval of fear memory after extinction, *The Journal of Neuroscience*, *21*, 1720-1726.
- Coutureau, E., Galani, R., Gosselin, O., Majchrzak, M., & Di Scala, G. (1999). Entorhinal but not hippocampal or subicular lesions disrupt latent inhibition in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, *72*, 143-57.
- Coutureau, E., Galani, R., Jarrard, L. E., & Cassel, J. C. (2000). Selective lesions of the entorhinal cortex, the hippocampus, or the fimbria-fornix in rats: a comparison of effects on spontaneous and amphetamine-induced locomotion. *Experimental Brain Research*, *131*, 384-392.
- Cressant, A., Muller, R. U., & Poucet, B. (1999). Further study of the control of place cell firing by intra-apparatus objects. *Hippocampus*, *9*, 423-431.
- Dallal, N. L., & Meck, W. H. (1990). Hierarchical structures: Chunking by food type facilitates spatial memory. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *16*, 69-84.
- Darwin, C. (1873). On the origin of certain instincts. *Nature*, *7*, 417-418.
- Davidson, T. L., & Jarrard, L. E. (1992). Support for configural association theory: now you see it, now you don't. *Hippocampus*, *2*, 90-91.
- Davidson, T. L., McKernan, M. G., & Jarrard, L. E. (1993). Hippocampal lesions do not impair negative patterning: A challenge to configural association theory. *Behavioral Neuroscience*, *107*, 227-234.

- Davis, M. (1986). Pharmacological and anatomical analysis of fear conditioning using the fear-potentiated startle paradigm. *Behavioral Neuroscience*, *100*, 814-824.
- Day, L. B., Weisend, M., Sutherland, R. J., & Schallert, T. (1999). The hippocampus is not necessary for a place response but may be necessary for pliancy. *Behavioral Neuroscience*, *113*, 914-924.
- de Bruin, J. P., Moita, M. P., de Brabander, H. M., Joosten, R. N. (2001). Place and response learning of rats in a Morris water maze: differential effects of fimbria fornix and medial prefrontal cortex lesions. *Neurobiology of Learning and Memory*, *75*, 164-178.
- De Rosa, E., & Hasselmo, M. E. (2000). Muscarinic cholinergic neuromodulation reduces proactive interference between stored odor memories during associative learning in rats. *Behavioral Neuroscience*, *114*, 32-41.
- Diez-Chamizo, V., Sterio, D., & Mackintosh, N. J. (1985). Blocking and overshadowing between intra-maze and extra-maze cues: A test of the independence of locale and guidance learning. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *37B*, 235-253.
- Doré, F. Y., & Goulet, S. (2002). Modèles animaux en neuroscience comportementale. *Revue Québécoise de Psychologie*, *23*, 111-129.
- Douglas, R. J. (1967). The hippocampus and behavior. *Psychological Bulletin*, *67*, 416-442.
- Dudchenko, P. A., Goodridge, J. P., Seiterle, D. A., Taube, J.S. (1997). Effects of repeated disorientation on the acquisition of spatial tasks in rats: dissociation between the appetitive radial arm maze and aversive water maze. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *23*, 194-210.

- Dudchenko, P. A., & Taube, J. S. (1997). Correlation between head direction cell activity and spatial behavior on a radial arm maze. *Behavioral Neuroscience*, *111*, 3-19.
- Duman, R. S., Heninger, G. R., & Nestler, E. J. (1997). A molecular and cellular theory of depression. *Archives of General Psychiatry*, *54*, 597-606.
- Dunnett, S. B. (1992). Aging, memory, and cholinergic systems: studies using delayed-matching and delayed-nonmatching tasks in rats. In Squire, L. R., & Butters, N. (Eds). *Neuropsychology of memory* (2nd edition), pp. 357-379. New York: Guilford.
- Dusek, J., & 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.
- Dusek, J. A., & Eichenbaum, H. (1998). The hippocampus and transverse patterning guided by olfactory cues. *Behavioral Neuroscience*, *112*, 762-771.
- Duva, C. A., Floresco, S. B., Wunderlich, G. R., Lao, T. L., Pinel, J. P. J., & Phillips, A. G. (1997). Disruption of spatial but not object-recognition memory by neurotoxic lesions of the dorsal hippocampus in rats. *Behavioral Neuroscience*, *111*, 1184-1196.
- Eichenbaum, H. (1992). The hippocampal system and declarative memory in animals. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *4*, 217-231.
- 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. (1996). Is the rodent hippocampus just for place? *Current Opinion in Neurobiology*, *6*, 187-195.

- Eichenbaum, H. (2000). Hippocampus: Mapping or memory? *Current Biology*, *10*, R785-R787.
- Eichenbaum, H., Cohen, N. J., Otto, T., & Wible, C. G. (1993). A snapshot without the album. *Brain Research Reviews*, *16*, 209-215.
- 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.
- Eichenbaum, H., Fagan, A., Mathews, P., & Cohen, N. J. (1988). Hippocampal system dysfunction and odor discrimination learning in rats: Impairment or facilitation depending on representational demands. *Behavioral Neuroscience*, *102*, 331-339.
- Eichenbaum, H., Mathews, P., & Cohen, N. J. (1989). Further studies of hippocampal representation during odor discrimination learning. *Behavioral Neuroscience*, *103*, 1207-1216.
- Eichenbaum, H., Otto, T., & Cohen, N. J. (1992). The hippocampus: What does it do? *Behavioral and Neural Biology*, *57*, 2-36.
- Eichenbaum, H., Otto, T. & Cohen, N. J. (1994). Two functional components of the hippocampal memory system. *Behavioral and Brain Sciences*, *17*, 449-518.
- Eichenbaum, H., Stewart, C., & Morris, R. G. M. (1990). Hippocampal representation in place learning. *The Journal of Neuroscience*, *10*, 3531-3542.
- Eijkenboom, M., & Van Der Staay, F. J. (1999). Spatial learning deficits in rats after injection of vincristine into the dorsal hippocampus. *Neuroscience*, *91*, 1299-1313.

- Elmes, D. G. (1988) Interference in spatial memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *14*, 668-675.
- Ennaceur, A., & Aggleton, J. P. (1994). Spontaneous recognition of object configurations in rats: Effects of fornix lesions. *Experimental Brain Research*, *100*, 85-92.
- Ennaceur, A., & Aggleton, J. P. (1997). The effects of neurotoxic lesions of the perirhinal cortex combined to fornix transection on object recognition memory in the rat. *Behavioural Brain Research*, *88*, 181-193.
- Ennaceur, A., Neave, N., & Aggleton, J. P. (1996). Neurotoxic lesions of the perirhinal cortex do not mimic the behavioural effects of fornix transection in the rat. *Behavioural Brain Research*, *80*, 9-25.
- Ennaceur, A., Neave, N., & Aggleton, J. P. (1997). Spontaneous object recognition and object location memory in rats: The effects of lesions in the cingulate cortices, the medial prefrontal cortex, the cingulum bundle and the fornix. *Experimental Brain Research*, *113*, 509-519.
- Fanselow, M. S. (1990). Factors governing one-trial contextual conditioning. *Animal Learning and Behavior*, *18*, 264-270.
- Franck, L., Brown, E. N., & Wilson, M. (2000). Trajectory encoding in the hippocampus and entorhinal cortex. *Neuron*, *27*, 169-178.
- Gaffan, D. (1974). Recognition impaired and association intact in the memory of monkeys after transection of the fornix. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *86*, 1100-1109.

- Gaffan, D. (1994). Dissociated effects of perirhinal cortex ablation, fornix transection and amygdectomy: Evidence for multiple memory systems in the primate temporal lobe. *Experimental Brain Research*, *99*, 411-422.
- Gaffan, D., Gaffan, E. A., & Harrison, S. (1984). Effects of fornix transection on spontaneous and trained non-matching by monkeys. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *36B*, 285-303.
- Gaffan, D., & Murray, E. A. (1992). Monkeys (*Macaca fascicularis*) with rhinal cortex ablations succeed in object discrimination learning despite 24-hr intertrial intervals and fail at matching to sample despite double sample presentation. *Behavioral Neuroscience*, *106*, 30-38.
- Galani, R., Obis, S., Coutureau, E., Jarrard, L., & Cassel, J.-C. (2002). A comparison of the effects of fimbria-fornix, hippocampal, or entorhinal cortex lesions on spatial reference and working memory in rats: Short versus long postsurgical recovery period. *Neurobiology of Learning and Memory*, *77*, 1-16.
- Galef, B. G., & Wigmore, S. R. (1983). Transfer of information concerning distant food: A laboratory investigation of the "information-center" hypothesis. *Animal Behavior*, *31*, 748-758.
- Gallagher, M., Burwell, R., & Burchinal, M. (1993). Severity of spatial learning impairment in aging: Development of a learning index for performance in the Morris water maze. *Behavioral Neuroscience*, *107*, 618-626.
- Gallagher, M., & Chiba, A. A. (1996). The amygdala and emotion. *Current Opinion in Neurobiology*, *6*(2), 221-227.

- Gallagher, M. & Holland, P. C. (1992). Preserved configural learning and spatial learning impairment in rats with hippocampal damage. *Hippocampus*, 2, 81-88.
- Gallistel, C. R. (1990). *The organization of learning*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Gluck, M. & Myers, C. (1993). Hippocampal mediation of stimulus representation: A computational theory. *Hippocampus*, 3, 491-516.
- Gluck, M., & Myers, C. (1995). Representation and association in memory: A neurocomputational view of hippocampal function. *Current Directions in Psychological Science*, 4, 23-29.
- Gluck, M., & Myers, C. (1997). Psychobiological models of hippocampal function in learning and memory. *Annual Review of Psychology*, 48, 481-514.
- Golob, E. J., & Taube, J. S. (1997). Head direction cells and episodic spatial information in rats without a hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94, 7645-7650.
- Good, M., & Honey, R. C. (1991). Conditioning and contextual retrieval in hippocampal rats. *Behavioral Neuroscience*, 105, 499-599.
- Graham, R. B., Navey, B. R., Bass, E. W. Jr., Holsten, R. D., & Means, L. W. (1998). A comparison of visual- and response-generated cues in a spatial DMTS task for rats. *Physiological Behavior*, 63, 635-42.
- Gray, J. A. (1998). Integrating schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 249-266.
- Gray, J. A., & McNaughton, N. (2000). *The Neuropsychology of Anxiety* (2nd ed). London: Oxford University Press.

- Greene, C. M., & Cook, R. G. (1997). Landmark geometry and identity controls spatial navigation in rats. *Animal Learning and Behavior*, *25*, 312-323.
- Hampson, R. E., Heyser, C. J., & Deadwyler, S. A. (1993). Hippocampal cell firing correlates of delayed-match-to-sample performance in the rat. *Behavioral Neuroscience*, *107*, 715-739.
- Hasselmo, M. E. (1995). Neuromodulation and cortical function: modeling the physiological basis of behavior. *Behavioural Brain Research*, *67*, 1-27.
- Hasselmo, M. E., & Bower, M. (1993). Acetylcholine and memory. *Trends in Neuroscience*, *16*, 218-221.
- Hasselmo, M. E., Wyble, B. P., & Wallenstein, G. V. (1996). Encoding and retrieval of episodic memories: Role of Cholinergic and GABAergic modulation in the hippocampus. *Hippocampus*, *6*, 693-708.
- Hebb, D. O. (1949). *The organization of behavior: a neuropsychological theory*. New York: John Wiley & Sons.
- Higgs, S., Bannerman, D. M., & Rawlins, J. N. (2001). The effect of cytotoxic lesions of the hippocampus on recognition memory in the rat: effects of stimulus size. *Behavioral Neuroscience*, *115*, 1195-1203.
- Hirsh, R. (1974). The hippocampus and contextual retrieval in hippocampal rats. *Behavioral Biology*, *12*, 421-444.
- Honey, R. C., & Good, M. (1993). Selective hippocampal lesions abolish the contextual specificity of latent inhibition and conditioning. *Behavioral Neuroscience*, *107*, 23-33.

- Honig, W. K. (1978). Studies of working memory in the pigeon. In S. H. Hulse, W. K. Honig & H. Fowler, (Eds), *Cognitive Processes in Animal Behavior*, 211-248, Hillsdale: Erlbaum.
- Howell, D. C. (1997). *Statistical methods for psychology* (4th edition). Belmont, CA: Duxbury Press.
- Hudon, C., Allen, K., Potvin, O., Doré, F.Y., & Goulet, S. (2002). Selective impairments in rats on an odor-guided continuous delayed nonmatching-to-sample (cDNMS) task after fornix transection. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 26(7-8), 1291-1301.
- Hudon, C., Doré, F. Y., & Goulet, S. (2001). Place learning and choice behavior in the radial-arm maze after fornix transection. *Society for Neuroscience Abstracts*, 27.
- Hudon, C., Doré, F.Y., & Goulet, S. (2000). Selective impairments in rats on odor-guided DNMS after fornix transection, *Society for Neuroscience Abstracts*, 26, p.467.
- Hudon, C., Doré, F.Y., & Goulet, S. (2002). Spatial memory and choice behavior in the radial arm maze after fornix transection. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 26, 1113-1123
- Hudon, C., Doré, F. Y., & Goulet, S. (2003) Selective impairment of fornix-transected rats on a new nonspatial, odor-guided task. *Hippocampus*, 13. 48-52
- Hugdahl, K. (2000). Lateralization of cognitive processes in the brain. *Acta Psychologica*, 105, 211-235.
- Hull, C. L. (1943). *Principles of behaviour*. New York: Appleton-Century-Crofts.

- Jackson-Smith, P., Kesner, R. P., & Chiba, A. A. (1993). Continuous recognition of spatial and non spatial stimuli in hippocampal-lesioned rats. *Behavioral and Neural Biology, 59*, 107-119.
- Jagiello, J. A., Nonneman, A. J., Isaac, W. L., & Jackson-Smith, P. A. (1990). Hippocampal lesions impair rats' performance of a nonspatial matching-to-sample task. *Psychobiology, 18*, 55-62.
- James, G. O., Hardiman, M. J., & Yeo, C. R. (1987). Hippocampal lesions and trace conditioning in the rabbit. *Behavioural Brain Research, 23*, 109-116.
- Jaffard, R., Etchamendy, N., Desmedt, A., Krazem, A., Cortes-Torrea, C., & Marighetto, A. (2000). Modèle animal de la mémoire déclarative (relationnelle) humaine et de ses dysfonctionnements. *Thérapie, 55*, 477-485.
- 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. (1993). On the role of the hippocampus in learning and memory in the rat. *Behavioral and Neural Biology, 60*, 9-26.
- Jarrard, L. E. (1995). What does the hippocampus really do? *Behavioural Brain Research, 71*, 1-10.
- Jarrard, L. E. (2001). Retrograde amnesia and consolidation: Anatomical and lesion considerations. *Hippocampus, 11*, 43-49.

- Jarrard, L. E., & Elmes, D. G. (1982). Role of retroactive interference in the spatial memory of normal rats and rats with hippocampal lesions. *Journal of Comparative Physiology and Psychology*, *96*, 699-711.
- Jarrard, L. E., Okaichi, H., Steward, O., & Goldschmidt, R. B. (1984). On the role of hippocampal connections in the performance of place and cue tasks: Comparisons with damage to hippocampus. *Behavioral Neuroscience*, *98*, 946-954.
- Kamin, L. J. (1969). Predictability, surprise, attention, and conditioning. In B. A. Campbell & R. M. Church (eds). *Punishment and aversive behavior*, pp. 279-296. New York, NY: Appleton-Century-Crofts.
- Kappas, A. (1995). *CODER2: User manual & reference*. Université Laval, QC: École de psychologie.
- Kesner, R. P., Dixon, D. A., Picket, D., & Berman, R. F. (1975). Animal model of transient global amnesia. Role of the hippocampus. *Neuropsychologia*, *13*, 465-480.
- Killiany, R., & Mahut, H. (1990). Hippocampectomy in infant rhesus monkeys facilitates object-reward association learning but not memory for conditional object-object associations. *Society for Neuroscience Abstracts*, *16*, 847.
- Kim, J. J., & Fanselow, M. S. (1992). Modality-specific retrograde amnesia of fear. *Science*, *256*, 675-677.
- Kinsbourne, M., & Wood, F. (1975). Short-term memory processes and the amnesic syndrome. In D. Deutsch & J. A. Deutsch (eds), *Short-term memory processes*, pp. 257-291. New York, NY: Academic Press.

- Knowlton, B., McGowan, M., Olton, D. S., & Gamzu, E. (1985). Hippocampal stimulation disrupts spatial working memory even 8 h after acquisition. *Behavioral and Neural Biology, 44*, 325-337.
- Kohler, C., Schwarcz, R., & Fuxe, K. (1979). Intrahippocampal injections of ibotenic acid provide histological evidence for a neurotoxic mechanism different from kainic acid. *Neuroscience Letter, 15*, 223-228.
- Kraemer, P. J., Gilbert, M. E., & Innis, N. K. (1983). The influence of cue type and configuration upon radial-maze performance in the rat. *Animal Learning & Behavior, 11*, 373-380.
- Lakatos, I. & Musgrave, A. (1970). *Criticism and the growth of knowledge*. New York: Cambridge University Press.
- Laroche, S., Davis, S., & Jay, T. M. (2000). Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses: dual roles in working memory and consolidation. *Hippocampus, 10*(4), 438-446.
- Lavenex, P., & Schenk, F. (1995). Integration of olfactory information in a spatial representation enabling accurate arm choice in the radial arm maze. *Learning and Memory, 2*, 299-319.
- Lenck-Santini, P.-P., Save, E., & Poucet, B. (2001). Place-cell firing does not depend on the direction of turn in a Y-maze alternation task. *European Journal of Neuroscience, 13*, 1055-1058.
- Maaswinkel, J., Jarrard, L. E., & Whishaw, I. Q. (1999). Hippocampectomized rats are impaired in homing by path integration. *Hippocampus, 9*, 553-561.

- Mackintosh, N. J. (1973). Stimulus selection: Learning to ignore stimuli that predict no change in reinforcement. In R. A. Hinde & J. S. Hinde (eds), *Constraints on learning*, pp. 75-96. London: Academic Press.
- Mackintosh, N. J. (1976). Overshadowing and stimulus intensity. *Animal Learning and Behavior*, *1*, 335-345.
- Maguire, E. A., Frackowiak, R. S. J., & Frith, C. D. (1997). Recalling routes around London: Activation of the right hippocampus in taxi drivers. *The Journal of Neuroscience*, *15*, 7103-7110.
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. J., & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceeding of the National Academy of Science of the United States of America*, *10*, 4398-4403.
- Mahut, H. (1971). Spatial and object reversal learning in monkeys with partial temporal lobe ablation. *Neuropsychologia*, *9*, 409-429.
- Mair, R. G., Burk, J. A., & Porter, M. C. (1998). Lesions of the frontal cortex, hippocampus, and intralaminar thalamic nuclei have distinct effects on remembering in rats. *Behavioral Neuroscience*, *112*, 772-792.
- Maki, W. S., Brokofsky, S., & Berg, B. (1979). Spatial memory in rats: Resistance to retroactive interference. *Animal Learning and Behavior*, *7*, 25-30.
- March, J., Chamizo, V. D., & Mackintosh, N. J. (1992). Reciprocal overshadowing between intra-maze and extra-maze cues. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *45B*, 49-63.

- Maren, S., Aharonov, G., & Fanselow, M. S. (1997). Neurotoxic lesions of the dorsal hippocampus and Pavlovian fear conditioning in rats. *Behavioural Brain Research*, 88, 261-274.
- McClelland, J. L., & Goddard, N. H. (1996). Considerations arising from a complementary learning systems perspective on hippocampus and neocortex. *Hippocampus*, 6, 654-665.
- McClelland, J. L., McNaughton, B. L., & O'Reilly, R. C. (1995). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: Insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychological Review*, 102, 419-457.
- McDonald, R. J., Murphy, R. A., Guarraci, F. A., Gortler, J. R., White, N. M., & Baker, A. G. (1997). Systematic comparison of the effects of hippocampal and fornix-fimbria lesions on acquisition of three configural discriminations. *Hippocampus*, 7, 371-388.
- McDonald, R. J., & White, N. M. (1993). A triple dissociation of memory systems: Hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. *Behavioral Neuroscience*, 107, 3-22.
- McEchron, M. D., Disterhoft, J. F. (1999). Hippocampal encoding of non-spatial trace conditioning. *Hippocampus*, 9, 385-396.
- McNaughton, B. L., Barnes, C. A., Gerrard, J. L., Gothard, K., Jung, M. W., Knierim, J. J., Kudrimoti, H., Qin, Y., Skaggs, W. E., Suster, M., & Weaver, K. L. (1996). Deciphering the hippocampal polyglot: The hippocampus as a path integration system. *Journal of Experimental Biology*, 199, 173-185.

- McNaughton, B. L., Barnes, C. A., & O'Keefe, J. (1983). The contributions of position, direction and velocity to single unit activity in the hippocampus of freely-moving rats. *Experimental Brain Research*, *52*, 41-49.
- McNaughton, B. L., Chen, L. L., & Markus, E. J. (1991). Dead reckoning, landmark learning and the sense of direction: A neurophysiological and computational hypothesis. *The Journal of Cognitive Neuroscience*, *3*, 190-202.
- Menzel, E. W. (1978). Cognitive mapping in chimpanzees. In S. H. Hulse, W. K. Honig & H. Fowler (Eds), *Cognitive Processes in Animal Behavior*, Hillsdale: Erlbaum.
- Meunier, M., Bachevalier, J., Mishkin, M., & Murray, E. A. (1993). Effects on visual recognition of combined and separate ablations of the entorhinal and perirhinal cortex in rhesus monkeys. *The Journal of Neuroscience*, *13*, 5418-5432
- M'Harzi, M., & Jarrard, L. E. (1992). Strategy selection in a task with spatial and nonspatial components: Effects of fimbria-fornix lesions in rats. *Behavioral and Neural Biology*, *58*, 171-179.
- Mishkin, M. (1978). Memory in monkeys severely impaired by combined but not separate removal of amygdala and hippocampus. *Nature*, *273*, 297-298.
- Mishkin, M., & Delacour, J. (1975). An analysis of short-term visual memory in the monkey. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *1*, 326-334.
- Mizuromi, S. J. Y., Ragozzino, K. E., Cooper, B. G., & Leutgeb, S. (1999). Hippocampal representational organization and spatial context. *Hippocampus*, *9*, 444-451.

- Mizumori, S. J. Y., & Williams, J. D. (1993). Directionally selective mnemonic properties of neurons in the lateral dorsal nucleus of the thalamus of rats. *The Journal of Neuroscience*, *13*, 4015-4028.
- Morris, R. G. M. (1981). Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation*, *12*, 239-260.
- Morris, R. G. M. (1991). Distinctive computations and relevant associative processes: Hippocampal role in processing, retrieval, but not storage of allocentric spatial memory, *Hippocampus*, *1*, 287-290.
- Morris, R. G. M., Garrud, P., Rawlins, J. N. P., & O'Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, *297*, 681-683.
- Moyer, J. R., Deyo, R. A., & Disterhoft, J. F. (1990). Hippocampectomy disrupts trace eye-blink of conditioning in rabbits. *Behavioral Neuroscience*, *104*, 243-252.
- Muller, R. U. (1996). A quarter of a century of place cells. *Neuron*, *17*, 813-822.
- Muller, R. U., Bostock, E., Taube, J. S., & Kubie, J. L. (1994). On the directional firing properties of hippocampal place cells. *The Journal of Neuroscience*, *14*, 7235-7251.
- Muller, R. U., & Kubie, J. L. (1987). The effects of changes in the environment on the spatial firing of hippocampal complex-spike cells. *The Journal of Neuroscience*, *7*, 1951-1968.
- Muller, R. U., Kubie, J. L., & Ranck, J. B. (1987). Spatial firing patterns of hippocampal complex-spike cells in a fixed environment. *The Journal of Neuroscience*, *7*, 1935-1950.

- Mumby, D. G., & Pinel, J. P. J. (1994). Rhinal cortex lesions and object recognition in rats. *Behavioral Neuroscience, 108*, 11-18.
- Mumby, D. G., Pinel, J. P. J., Kornecook, T. J., Shen, M. J., & Redila, V. A. (1995). Memory deficits following lesions of hippocampus or amygdala in rat: Assessment by an object-memory test battery. *Psychobiology, 23*, 26-36.
- Mumby, D. G., Pinel, J. P. J., & Wood, E. R. (1990). Nonrecurring-items delayed nonmatching-to-sample in rats: A new paradigm for testing nonspatial working memory. *Psychobiology, 18*, 321-326.
- Mumby, D. G., Wood, E. R., & Pinel, J. P. J. (1992). Object-recognition memory is only mildly impaired in rats with lesions of the hippocampus and amygdala. *Psychobiology, 20*, 18-27.
- Murray, E. A., Malkova, L., & Goulet, S. (1998). Cross-modal associations, intramodal associations, and object identification in macaque monkeys. In A. D. Milner (Ed.), *Comparative Neuropsychology*, (pp.51-69), New York: Oxford University Press.
- 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 amygdectomy or hippocampectomy. *The Journal of Neuroscience, 6*, 1991-2003.
- Murray, E. A., & Mishkin, M. (1998). Object recognition and location memory in monkeys with excitotoxic lesions of the amygdala and hippocampus. *The Journal of Neuroscience, 18*, 6568-6582.

- Murre, J. M. J. (1996). TraceLink: A model of amnesia and consolidations of memory. *Hippocampus*, 6, 675-684.
- Murre, J. M. (1999). Interaction of cortex and hippocampus in a model of amnesia and semantic dementia. *Reviews in the Neurosciences*, 10, 267-278.
- Myers, C. E., Ermita, B. R., Harris, K., Hasselmo, M., Solomon, P., & Gluck, M. A. (1996). A computational model of cholinergic disruption of septo-hippocampal activity in classical eyeblink conditioning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 66, 51-66.
- Myers, C. E., Gluck, M. A. & Granger, R. (1995). Dissociation of hippocampal and entorhinal function in associative learning: A computational approach. *Psychobiology*, 23, 116-138.
- Nadel, L. (1991). The hippocampus and space revisited. *Hippocampus*, 1, 221-229.
- Nadel, L. (1994). Multiple memory systems: What and why, an update. In D. L. Schacter & E. Tulving (Eds), *Memory systems*, pp. 39-53, Cambridge: MIT Press.
- Nadel, L. (1995). The role of the hippocampus in declarative memory: A comment on Zola-Morgan, Squire, and Ramus (1994). *Hippocampus*, 5, 232-234.
- Nadel, L., & Eichenbaum, H. (1999). Introduction to the special issue on place cells. *Hippocampus*, 9, 341-345.
- Nadel, L. & MacDonald, L. (1980). Hippocampus: Cognitive map or working memory? *Behavioral and Neural Biology*, 29, 405-409.

- Nadel, L., & Wexler, K. (1985). Neurobiology, representations, and memory. In G. Lynch, J. L. McGaugh, & N. M. Weinberger (Eds), *The neurobiology of learning and memory*, pp. 124-134. New York: Guilford Press.
- Nadel, L., & Willner, J. (1980). Context and conditioning: A place for space. *Physiological Psychology*, 8, 218-228.
- Neath, I., Brown, G.D.A., Poirier, M., & Fortin, C. (1999). *Short-term/working memory. A special issue of the International Journal of Psychology*. Hove: Psychology Press.
- Nishijo, H., Kita, T., Tamura, R., Eifuku, S., Terasawa, K., & Ono, T. (1997). Motivation-related neuronal activity in the object discrimination task in monkey septal nuclei. *Hippocampus*, 7(5), 536-548.
- Okaichi, H., & Oshima, Y. (1990). Choice behavior of hippocamptomized rats in the radial arm maze. *Psychobiology*, 18, 416-421.
- O'Keefe, J. (1976). Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Experimental Neurology*, 51, 78-109.
- O'Keefe, J. (1979). A review of the hippocampal place cells. *Progress in Neurobiology*, 13, 419-439.
- O'Keefe, J. (1991). An allocentric spatial model for the hippocampal cognitive map. *Hippocampus*, 1, 230-235.
- O'Keefe, J. (1999). Do hippocampal pyramidal cells signal non-spatial as well as spatial information? *Hippocampus*, 9, 352-364.
- O'Keefe, J., & Burgess, N. (1996). Geometric determinants of the place fields of hippocampal neurons. *Nature*, 381, 425-428.

- O'Keefe, J., & Conway, D. H. (1978). Hippocampal place units in freely moving rat: Why they fire where they fire, *Experimental Brain Research*, 31, 573-590.
- 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: Clarendon Press.
- O'Keefe, J., & Nadel, L. (1979). Précis of O'Keefe & Nadel's *The hippocampus as a cognitive map*. *The Behavioral and Brain Sciences*, 2, 487-533.
- O'Keefe, J., & Speakman, A. (1987). Single unit activity in the rat hippocampus during a spatial memory task. *Experimental Brain Research*, 68, 1-27.
- Olton, D. S. (1978). Characteristics of spatial memory. In S. H. Hulse, W. K. Honig & H. Fowler (Eds), *Cognitive Processes in Animal Behavior*, pp. 341-373. Hillsdale: Erlbaum.
- 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., Branch, M., & Best, P. (1978). Spatial correlates of hippocampal unit activity. *Experimental Neurology*, 58, 387-409.
- Olton, D. S., & Collison, C. (1979). Intramaze cues and "odor trails" fail to direct choice behavior on an elevated maze. *Animal Learning and Behavior*, 7, 221-223.
- Olton, D. S., & Feustle, W. A. (1981). Hippocampal function required for nonspatial working memory. *Experimental Brain Research*, 41, 380-389.

- Olton, D. S., & Papas, B. C. (1979). Spatial memory and hippocampal function. *Neuropsychologia*, *17*, 669-682.
- Olton, D. S., & Samuelson, R. J. (1976). Rememberance of places passed: Spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *2*, 97-116.
- O'Mara, S., Rolls, E. T., Berthoz, A., & Kesner, R. P. (1994). Neurons responding to whole-body motion in the primate hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, *14*, 6511-6523.
- Ono, T., Nakamura, K., Nishijo, H., & Eifuku, S. (1993). Monkey hippocampal neurons related to spatial and nonspatial functions. *Journal of Neurophysiology*, *70*, 1516-1529.
- O'Reilly, R. C., & McClelland, J. L. (1994). Hippocampal conjunctive encoding, storage, and recall: avoiding a tradeoff. *Hippocampus*, *4*, 661-682.
- Otto, T., & Eichenbaum, H. (1992a). Complementary roles of the orbital prefrontal cortex and the perirhinal-entorhinal cortices in an odor-guided delayed-nonmatching-to-sample task. *Behavioral Neuroscience*, *106*, 762-775.
- Otto, T., & Eichenbaum, H. (1992b). Neuronal activity in the hippocampus during delayed non-match to sample performance in rats: Evidence for hippocampal processing in recognition memory. *Hippocampus*, *2*, 323-334.
- 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.

- Paxinos, G., & Watson, C. (1986). *The rat brain in stereotaxic coordinates* (2nd edition). New York: Academic Press.
- Pellegrini-Giampietro, D. E., Bennett, M. V., & Zukin, R. S. (1994). AMPA/kainate receptor gene expression in normal and Alzheimer's disease hippocampus. *Neuroscience*, *61*, 41-49.
- Penick, S., & Solomon, P. R. (1991). Hippocampus, context, and conditioning. *Behavioral Neuroscience*, *105*, 611-617.
- Phillips, R. G., & LeDoux, J. E. (1992). Differential contributions of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, *106*, 274-285.
- Phillips, R. G., & LeDoux, J. E. (1994). Lesions of the dorsal hippocampal formation interfere with background but not foreground contextual fear conditioning. *Learning and Memory*, *1*, 34-44.
- Popper, K. (1973). *La logique de la découverte scientifique*. Paris: Payot.
- Port, R. L., Romano, A. G., Steinmetz, J. E., Mikhail, A. A., & Patterson, M. M. (1986). Retention and acquisition of classical trace conditioned responses by rabbits with hippocampal lesions. *Behavioral Neuroscience*, *100*, 745-752.
- Pouzet, B., Feldon, J., Veenman, C. L., Yee, B. K., Richmond, M., Rawlins, J. N. P., & Weiner, I. (1999). The effects of hippocampal and fimbria-fornix lesions on prepulse inhibition. *Behavioral Neuroscience*, *113*, 968-981.
- Prohovnik, I. (1978). Cerebral lateralization of psychological processes: a literature review. *Archiv fur Psychologie*, *130*, 161-211.

- Raffaele, K. C., & Olton, D. S. (1988). Hippocampal and amygdaloid involvement in working memory for nonspatial stimuli. *Behavioral Neuroscience*, *102*, 349-355.
- Ramos, J. M. J. (2000). Long-term spatial memory in rats with hippocampal lesions. *European Journal of Neuroscience*, *10*, 3295-3301.
- Ramos, J. M. J. (2001). Rats with hippocampal lesions can learn a place response, but how long can they retain it? *Behavioral Neuroscience*, *115*, 1048-1058.
- Ranck, J. B. (1973). Studies on single neurons in dorsal hippocampal formation and septum in unrestrained rats. Part 1. Behavioral correlates and firing repertoires. *Experimental Neurology*, *41*, 461-535.
- Rasmussen, M., Barnes, C. A. & McNaughton, B. L. (1989). A systematic test of cognitive mapping, working-memory and temporal discontinuity theories of hippocampal function. *Psychobiology*, *17*, 335-348.
- Rawlins, J. N. P. (1985). Associations across time: The hippocampus as a temporary memory store. *The Behavioral and Brain Sciences*, *8*, 479-496.
- Rawlins, J. N., Feldon, J., & Butt, S. (1985). The effects of delaying reward on choice preference in rats with hippocampal or selective septal lesions. *Behavioural Brain Research*, *15*, 191-203.
- Rawlins, J. N. P., Lyford, G. L., Seferiades, A., Deacon, R. M. J., & Cassaday, H. J. (1993). Critical determinants of nonspatial working memory deficits in rats with conventional lesions of the hippocampus or fornix. *Behavioral Neuroscience*, *107*, 420-433.
- Rawlins, J. N., & Tsaltas, E. (1983). The hippocampus, time and working memory, *Behavioural Brain Research*, *10*, 233-262.

- Rescorla, R. A. (1972). 'Configural' conditioning in discrete-trial bar pressing. *Journal of Comparative Physiology and Psychology*, *79*, 307-317.
- Restle, F. (1957). Discrimination of cues in mazes: A resolution of the "place-vs.-response" question. *Psychological Review*, *64*, 217-228.
- Richmond, M. A., Yee, B. K., Pouzet, B., Veenman, L., Rawlins, J. N. P., Feldon, J., & Bannerman, D. M. (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.
- Roberts, W. A. (1979). Spatial memory in the rat on a hierarchical maze. *Learning and Motivation*, *10*, 117-140.
- Roberts, W. A. (1981). Retroactive inhibition in rat spatial memory. *Animal Learning and Behavior*, *9*, 566-574.
- Roberts, W. A. (1984). Some issues in animal spatial memory. In H. L. Roitblat, T. G. Bever, & H. S. Terrace (Eds), *Animal cognition*, pp. 425-443. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Roberts, W. A., & Dale, R. H. I. (1981). Remembrance of places lasts: Proactive inhibition and patterns of choice in rat spatial memory. *Learning and Motivation*, *12*, 261-281.
- Roitblat, H.L. (1987). *Introduction to comparative cognition*. New York: W.H. Freeman.
- Rolls, E. T. (1996). A theory of hippocampal function in memory. *Hippocampus*, *6*, 601-620.

- Rothblat, L. A., & Hayes, L. L. (1987). Short-term object recognition memory in the rat: Nonmatching with trial-unique junk stimuli. *Behavioral Neuroscience*, *101*, 587-590.
- Rothblat, L. A., & Kromer, L. F. (1991). Object recognition memory in the rat: The role of the hippocampus. *Behavioural Brain Research*, *42*, 25-32.
- Rudy, J. W., & O'Reilly, R. C. (1999). Contextual fear conditioning, conjunctive representations, pattern completion, and the hippocampus. *Behavioral Neuroscience*, *113*, 867-880.
- Rudy, J. W., & Sutherland, R. J. (1989). The hippocampal formation is necessary for rats to learn and remember configural discriminations. *Behavioural Brain Research*, *34*, 97-109.
- Rudy, J. W., & Sutherland, R. J. (1992). Configural and elemental associations and the memory coherence problem. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *4*, 208-216.
- Rudy, J. W. & Sutherland, R. J. (1995). Configural association theory and the hippocampal formation: An appraisal and reconfiguration. *Hippocampus*, *5*, 375-389.
- Saint-Cyr, J. A., Taylor, A. E., & Lang, A. E. (1988). Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain*, *94*, 661-668.
- Sakurai, Y. (1996). Hippocampal and neocortical cell assemblies encode memory processes for different types of stimuli in the rat. *The Journal of Neuroscience*, *16*, 2809-2818.
- Samsonovich, A., & McNaughton, B. L. (1997). Path integration and cognitive mapping in a continuous attractor neural network model. *The Journal of Neuroscience*, *17*, 5900-5920.

- Sapolsky, R. M. (2001). Atrophy of the hippocampus in posttraumatic stress disorder: how and when? *Hippocampus*, *11*, 90-91.
- Saunders, R. C., & Weiskrantz, L. (1989). The effect of fornix transection and combined fornix transection, mammillary body lesions, and hippocampal ablations on object-pair association memory in the rhesus monkey. *Behavioural Brain Research*, *35*, 85-94.
- Schacter, D. (1987). Implicit memory: History and current status. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *13*, 501-518.
- Schacter, D. L. (1992). Priming and multiple memory systems: Perceptual mechanisms of implicit memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *4*, 244-256.
- Schacter, D. L., & Tulving, E. (1982). Memory, amnesia, and the episodic/semantic distinction. In R. L. Isaacson & N. E. Spear (Eds). *The expression of knowledge*. New York: Plenum Press.
- Schmajuk, N. A., Christiansen, B., & Cox, L. (2000). Haloperidol reinstates latent inhibition impaired by hippocampal lesions: data and theory. *Behavioral Neuroscience*, *114*, 659-670.
- Scoville, W. B. & Milner, B. (1957). Lost of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurological and Neurosurgical Psychiatry*, *20*, 11-21.
- Shapiro, M. L., & Eichenbaum, H. (1999). Hippocampus as a memory map: Synaptic plasticity and memory encoding by hippocampal neurons. *Hippocampus*, *9*, 365-384.
- Shapiro, M. L., Tanila, H., & Eichenbaum, H. (1997). Cues that hippocampal place cells encode: Dynamic and hierarchical representation of local and distal stimuli. *Hippocampus*, *7*, 624-642.

- Shaw, C., & Aggleton, J. P. (1993). The effects of fornix and medial prefrontal lesions on delayed non-matching-to-sample by rats. *Behavioural Brain Research*, *54*, 91-102.
- Shimamura, A. P. (1986). Priming effects in amnesia: Evidence for a dissociable memory function. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *38A*, 619-644.
- Shimamura, A. P., & Squire, L. R. (1989). Impaired priming of new associations in amnesia. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *15*, 721-728.
- Shohamy D., Allen, M. T., Gluck, M.A. (2000). Dissociating entorhinal and hippocampal involvement in latent inhibition. *Behavioral Neuroscience*, *114*, 867-874.
- Solomon, P. R. (1980). A time and a place for everything? Temporal processing views of hippocampal function with special reference to attention. *Physiological Psychology*, *8*, 254-261.
- Solomon, P., & Moore, J. (1975). Latent inhibition and stimulus generalization of the classically conditioned nictitating membrane response in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) following dorsal hippocampal ablation. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *89*, 1192-1203.
- Solomon, P. R., Vander Schaaf, E. R., Thompson, R. F. & Weisz, D. J. (1986). Hippocampus and trace conditioning of the rabbit's classically conditioned nictitating membrane response. *Behavioral Neuroscience*, *100*, 729-744.
- Squire, L. R. (1987). *Memory and Brain*. Oxford University Press.
- Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological Reviews*, *99*, 195-231.

- Squire, L. R. (1994). Declarative and nondeclarative memory: Multiple brain systems supporting learning and memory. In D. L. Schacter & E. Tulving (Eds), *Memory systems*, pp. 203-231. Cambridge, MA: MIT Press.
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, M. (1990). Cognitive skills learning in amnesia. *Psychobiology*, *18*, 109-117.
- Squire, L. R., & Knowlton, B. (1995). Memory, hippocampus, and brain systems. In Gazzaniga et al., *The cognitive neurosciences*, pp. 825-837. Cambridge: MIT Press.
- Squire, L. R., Zola-Morgan, M., Amaral, D. G., & Witter, D. P. (1992). Activation of the hippocampus in normal humans: a functional anatomical study of memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, *89*, 1837-1841.
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1998). Episodic memory, semantic memory and amnesia. *Hippocampus*, *8*, 205-211.
- Stäubli, U., Le, T.-T., & Lynch, G. (1995). Variants of olfactory memory and their dependencies on the hippocampal formation. *The Journal of Neuroscience*, *15*, 1162-1171.
- Stephan, A., Laroche, S., & Davis, S. (2001). Generation of aggregated beta-amyloid in the rat hippocampus impairs synaptic transmission and plasticity and causes memory deficits. *The Journal of Neuroscience*, *15*, 5703-5714.
- Steward, O. (1976). Topographic organization of the projections from the entorhinal area to the hippocampal formation of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, *167*, 285-314.

- Steward, O., & Scoville, S. A. (1976). Cells of origin of entorhinal cortical afferents to the hippocampus and fascia dentata of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, *169*, 347-370.
- Sutherland, R. J., & McDonald, R. J. (1990). Hippocampus, amygdala, and memory deficits in rats. *Behavioural Brain Research*, *37*, 57-79.
- Sutherland, R. J., & McDonald, R. J., & Hill, C. R. (1989). Damage to the hippocampal formation in rats selectively impairs the ability to learn cue relationships. *Behavioral and Neural Biology*, *52*, 331-356.
- 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.
- Suzuki, S., Augerinos, G. & Black, A. H. (1980). Stimulus control of spatial behavior on the eight-arm maze in rats. *Learning and Motivation*, *11*, 1-18.
- Suzuki, W. A., Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Amaral, D. G. (1993). Lesions of the perirhinal and parahippocampal cortices in the monkey produce long-lasting memory impairment in the visual and tactual modalities. *The Journal of Neuroscience*, *13*, 2430-2451.
- Swanson, L. R. (1978). The anatomical organization of septo-hippocampal projections. In *Functions of the Septo-Hippocampal System* (pp. 25-48). Amsterdam: Elsevier.
- Swanson, L. R., & Cowan, W. M. (1977). An autoradiographic study of the organization of the efferent connections: Origin in subicular cortex, not ammon's horn. *Science*, *25*, 303-304.

- Swanson, L. W., Sawchenlo, P. E., & Cowan, W. M. (1980). Evidence that the commissural, associational and septal projections of the regio inferior of the hippocampus arise from the same neurons. *Brain Research*, *197*, 207-212.
- Taube, J. S. (1995). Head direction cells recorded in the anterior thalamic nuclei of freely moving rats, monkeys and humans. *The Journal of Neuroscience*, *15*, 70-86.
- Taube, J. S., Muller, R. U., & Rank, J. B. J. (1990). Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. *The Journal of Neuroscience*, *10*, 420-435.
- Teyler, T. J., & DiScenna, P. (1986). The hippocampue memory indexing theory. *Behavioral Neuroscience*, *100*, 147-154.
- Thompson, R. F. (1986). The neurobiology of learning and memory. *Science*, *233*, 941-947.
- Tolman, E. C. (1948). Cognitive maps in rats and men. *Psychological Review*, *55*, 189-208.
- Tolman, E. C., Ritchie, B. F., & Kalish, D. (1946a). Studies in spatial learning. I. Orientation and the short-cut. *Journal of Experimental Psychology*, *36*, 13-24.
- Tolman, E. C., Ritchie, B. F., & Kalish, D. (1946b). Studies in spatial learning. II. Place learning versus response learning. *Journal of Experimental Psychology*, *36*, 221-229.
- Treit, D., Pesold, C., & Rotzinger, S. (1993). Dissociating the anti-fear effects of septal and amygdaloid lesions using two pharmacologically validated models of rat anxiety. *Behavioral Neuroscience*, *107*(5), 770-785.
- Treves, A., & Rolls, E. T. (1994). Computational analysis of the role of the hippocampus in memory. *Hippocampus*, *4*, 374-391.

- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. D. Donaldson (eds), *Organization of memory*. New York, NY: Academic Press.
- Vargha-Kadem, F., Gadian, D. G., Watkins, K. E., Connelly, A., Van Paesschen, W., & Mishkin, M. (1997). Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science*, *277*, 376-380.
- Wallenstein, G. V., Eichenbaum, H., & Hasselmo, M. E. (1998). The hippocampus as an associator of discontiguous events. *Trends in Neuroscience*, *21*, 317-323.
- Wan, H., Aggleton, J. P., & Brown, M. W. (1999). Different contributions of the hippocampus and perirhinal cortex to recognition memory. *The Journal of Neuroscience*, *19*, 1142-1148.
- Warrington, E. K., & Weiskrantz, L. (1982). Amnesia: A disconnection syndrome? *Neuropsychologia*, *20*, 233-248.
- Whishaw, I. Q. (1998). Place learning in hippocampal rats and the path integration hypothesis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *22*, 209-220.
- Whishaw, I. Q., Cassel, J.-C., & Jarrard, L. E. (1995). Rats with fimbria-fornix lesions display a place response in a swimming pool: A dissociation between getting there and knowing where. *The Journal of Neuroscience*, *15*, 5779-5788.
- Whishaw, I. Q., Coles, B. K. L., & Bellerive, C. H. M. (1995). Food carrying: A new method for naturalistic studies of spontaneous and forced alternation. *The Journal of Neuroscience Methods*, *61*, 139-143.
- 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., & Jarrard, L. E. (1996). Evidence for extrahippocampal involvement in place learning and hippocampal involvement in path integration. *Hippocampus*, *6*, 513-524.
- 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.
- Whishaw, I. Q., McKenna, J., & Maaswinkel, H. (1997). Hippocampal lesions and path integration. *Current Opinion in Neurobiology*, *7*, 228-234.
- Whishaw, I. Q., & Tomie, J.-A. (1991). Acquisition and retention by hippocampal rats of simple, conditional, and configural tasks using tactile and olfactory cues: Implications for hippocampal function. *Behavioral Neuroscience*, *105*, 787-797.
- Whishaw, I. Q., & Tomie, J. (1997). Perseveration on place reversals in spatial swimming pool tasks: Further evidence for place learning in hippocampal rats. *Hippocampus*, *7*, 361-370.
- Whitlow, J. W., & Wagner, A. R. (1972). Negative patterning in classical conditioning: summation of response tendencies to isolable and configural components. *Psychonomic Science*, *27*, 299-301.
- Wiener, S. I., Paul, C. A., & Eichenbaum, H. (1989). Spatial and behavioral correlates of hippocampal neuronal activity. *The Journal of Neuroscience*, *9*, 2737-2763.
- Wiig, K. A., & Bilkey, D. K. (1995). Lesions of rat perirhinal cortex exacerbate the memory deficit observed following damage to the fimbria-fornix. *Behavioral Neuroscience*, *109*, 620-630.

- Winocur, G. (1980). The hippocampus and cue utilization. *Physiological Psychology*, 8, 280-288.
- Winocur, G., & Breckenridge, C. B. (1973). Cue-dependent behavior of hippocampally damaged rats in a complex maze. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 82, 512-522.
- Winocur, G., Rawlins, J. N. P., & Gray, J. A. (1987). The hippocampus and conditioning to contextual cues. *Behavioral Neuroscience*, 101, 617-625.
- Winograd, T. (1975). Frame representation and the declarative-procedural controversy. In D. Bobrow & A. Collins (Eds), *Representation and understanding: Studies in cognitive science*, pp., 185-210. New York: Academic Press.
- Witter, M. P., Groenewegen, H. J., Lopes da Silva, F. H., & Lohman, A. H. M. (1989). Functional organization of the extrinsic and intrinsic circuitry of the parahippocampal region. *Progress in Neurobiology*, 33, 161-253.
- Wood, E. R., Dudchenko, P. A., & Eichenbaum, H. (1999). The global record of memory in hippocampal neuronal activity. *Nature*, 397, 613-616.
- Wood, E. R., Dudchenko, P. A., Robitsek, R. J., & Eichenbaum, H. B. (2000). Hippocampal neurons encode information about different types of memory episodes occurring in the same location. *Neuron*, 27, 623-633.
- Wood, E. R., Mumby, D. G., Pinel, J. P. J., & Phillips, A. G. (1993). Impaired object recognition memory in rats following ischemia-induced damage to the hippocampus. *Behavioral Neuroscience*, 107, 51-62.
- Woodbury, C. B. (1943). The learning of stimulus patterns by dogs. *Journal of Comparative Physiology and Psychology*, 35, 29-40.

- Wörtwein, G., Holm Saerup, L., Charlottenfeld-Starpov, D., & Mogensen, J. (1995). Place learning by fimbria-fornix transected rats in a modified water maze. *International Journal of Neuroscience*, *82*, 71-81.
- Wright, A.A., Santiago, H.C., Sands, S.F., & Urcuioli, P.J. (1984). Pigeon and monkey serial probe recognition: acquisition, strategies, and serial position effects. In H.L. Roitblat, T.G. Bever, and H.S. Terrace (Eds.), *Animal cognition* (pp. 353-373). Hillsdale: Lawrence Erlbaum.
- Yee, B. K., & Rawlins, J. N. P. (1994). The effects of hippocampal formation ablation or fimbria-fornix section on performance of a nonspatial radial arm maze task by rats. *The Journal of Neuroscience*, *14*, 3766-3774.
- Yehuda, R. (2001). Biology of posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *62*, 41-46.
- Young, B. J., Fox, G. D., & Eichenbaum, H. (1994). Correlates of hippocampal complex-spike cell activity in rats performing a nonspatial radial maze task. *The Journal of Neuroscience*, *14*, 6553-6563.
- Zola, S. M., & Squire, L. R. (2001). Relationship between magnitude of damage to the hippocampus and impaired recognition memory in monkeys. *Hippocampus*, *11*, 92-98.
- Zola, S. M., Squire, L. R., Teng, E., Stefanacci, L., Buffalo, E. A., & Clark, R. E. (2000). Impaired recognition memory in monkeys after damage limited to the hippocampal region. *The Journal of Neuroscience*, *20*, 451-463.
- 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. (1990). The primate hippocampal formation: Evidence for a time-limited role in memory storage. *Science*, *250*, 288-290.
- Zola-Morgan, S., Squire, L. R. (1993). Neuroanatomy of memory. *Annual Review of Neuroscience*, *16*, 347-363.
- Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Amaral, D. G. (1986). Human amnesia and the medial temporal region: Enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, *6*, 2950-2967.
- Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Amaral, D. G. (1989a). Lesions of the hippocampal formation but not of the fornix or the mammillary nuclei produce long-lasting memory impairment in monkeys. *The Journal of Neuroscience*, *9*, 898-913.
- Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Amaral, D. G. (1989b). Lesions of the amygdala that spare adjacent cortical regions do not impair memory or exacerbate the impairment following lesions of the hippocampal formation. *The Journal of Neuroscience*, *9*, 1922-1936.
- Zola-Morgan, S., Squire, L. R., Amaral, D. G., & Suzuki, W. A. (1989). Lesions of perirhinal and parahippocampal cortex that spare the amygdala and hippocampal formation produce severe memory impairment. *The Journal of Neuroscience*, *9*, 4355-4370.
- Zola-Morgan, S., Squire, L. R., Clower, R. P., & Rempel. N. L. (1993). Damage to the perirhinal cortex exacerbates memory impairment following lesions to the hippocampal formation. *The Journal of Neuroscience*, *13*, 251-265.

Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Ramus, S. J. (1994). Severity of memory impairment in monkeys as a function of locus and extent of damage within the medial temporal lobe memory system. *Hippocampus*, 4, 483-495.

Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Ramus, S. J. (1995). The role of the hippocampus in declarative memory: A reply to Nadel. *Hippocampus*, 5, 235-239.

Zola-Morgan, S., Squire, L. R., Rempel, N. L., Clower, R. P., & Amaral, D. G. (1992). Enduring memory impairment in monkeys after ischemic damage to the hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, 9, 4355-4370.

ANNEXE

Autorisations écrites des auteurs pour l'insertion d'articles dans cette thèse et pour leur microfilmage