



MEMORIA ESPACIAL Y CUERPOS MAMILARES
SPATIAL MEMORY AND MAMILLARY BODIES

L. J. Santín, S. Rubio, J. M. Cimadevilla,
A. Begega y J. L. Arias

*Laboratorio de Neurociencias. Facultad de Psicología.
Universidad de Oviedo.*

Resumen En esta revisión se analiza críticamente la implicación de los cuerpos mamilares (CCMM) en procesos de aprendizaje y memoria espacial, poniendo de manifiesto las controversias actuales existentes y sus implicaciones clínicas. La literatura existente sobre el tema parece indicar que los CCMM forman parte de las estructuras diencefálicas relacionadas con el circuito o circuitos cerebrales que subyacen a los procesos de memoria. Esta revisión se centra fundamentalmente en los resultados ofrecidos por la investigación clínica y experimental, que revelan las implicaciones que los CCMM tienen en numerosas tareas de memoria y aprendizaje. Se ha prestado especial atención a aquellas pruebas comportamentales que requieren el empleo de información espacial.

Palabras clave Memoria espacial, cuerpos mamilares, síndrome de Korsakoff.

Abstract This review critically analyses the implication of the mamillary bodies (MB) in the spatial learning and memory processes. It shows the current controversies in this field and its clinical implications. The experimental works about this subject shown that MB is one of the diencephalic structures that form part of the cerebral circuitry or circuitries underlying memory processes. This review is focused on results from clinical and experimental investigations, that shown the involvement of MB on learning and memory tasks. It is mainly analysed the behavioral tasks that involve spatial information.

Key words Spatial memory, mamillary bodies, Korsakoff's syndrome.

INTRODUCCIÓN

Continuamente estamos aprendiendo de las experiencias cotidianas. La capacidad de aprender nos da la posibilidad de interactuar con el medio, y por ello, esta capacidad se ha considerado un recurso de tipo adaptativo; en palabras del propio Tarpy (1982) «... la capacidad de aprender tiene una función adaptativa puesto que dota al individuo de una mayor flexibilidad frente al ambiente y sus exigencias, dotándole de una capacidad de actuar de un modo adaptativo». Así, el individuo capaz de aprender puede enfrentarse a nuevas situaciones o condiciones ambientales cambiantes y sus experiencias le ayudarán a modificar el modo en que percibe, actúa, piensa y planifica.

Desde la psicología, se ha abordado el estudio del aprendizaje desde dos orientaciones diferentes: la primera de ellas se basaría en postulados skinnerianos y en la existencia de la «caja negra» (aunque no es primordial para el aprendizaje). Desde esta concepción, se pretenden describir las leyes que gobiernan la conducta, observando los cambios ambientales que anteceden y siguen a las respuestas, sin apelar a los mecanismos neurales implicados en los procesos de aprendizaje y memoria. La segunda orientación se centra, principalmente, en desentrañar los mecanismos intrínsecos (los ubicados en la «caja negra»), identificándolos con los mecanismos cerebrales que subyacen a la conducta. La Psicobiología aborda los procesos de aprendizaje y memoria desde esta perspectiva, guiada no sólo por un interés descriptivo, sino fundamentalmente explicativo. La psicobiología entendería la memoria como un cambio duradero en el sistema nervioso central (Bunge y Ardila, 1988) y las investigaciones realizadas hasta la fecha, apoyan esta visión materialista de la memoria. Así, cuando los psicobiólogos hablan de «almacenamiento», «codificación» y «recuperación», están refiriéndose a procesos materiales, de tipo funcional o estructural, que se producen en el sistema nervioso.

Desde la perspectiva más molecularista de la psicobiología, el aprendizaje y la memoria se producirían por la existencia de fenómenos nerviosos, como la plasticidad neural (que podría definirse como las modificaciones en la estructura y función de las neuronas y de sus interconexiones). Así, Fuster (1994) afirma que todas las estructuras nerviosas tienen memoria, y que tendríamos que referirnos a la memoria de sistemas y no tanto a sistemas de memoria. Ya D. Santiago Ramón y Cajal apoyaba la idea de que el aprendizaje y la memoria podían estar mediados por la formación de contactos sinápticos; en concreto, sostenía que «[...] la facultad de las neuronas para crecer en el adulto y su poder para crear nuevas

asociaciones explica la capacidad de adaptación del hombre y el hecho de que pueda cambiar su sistema ideológico [...]. Esta hipótesis puede explicar así mismo la conservación de memorias muy antiguas, como los recuerdos de la juventud en un anciano, en un amnésico o en un enfermo mental, porque las vías asociativas que han existido durante largo tiempo y que han sido ejercitadas durante muchos años, evidentemente son muy poderosas por el hecho de que se formaron en un momento en que la plasticidad de la neuronas era máxima.» (Ramón y Cajal, *Histologie du système nerveux*. Madrid: Instituto Ramón y Cajal, 1955 ed., pp: 888-890).

Estudios más actuales han determinado la existencia de cambios en numerosos parámetros morfológicos y funcionales (número de espinas dendríticas, número de sinapsis por neurona y actividad metabólica neuronal, por citar algunos ejemplos), siendo clásicos los trabajos de Rosenzweig y cols. (1962), en los que se observó que los animales criados en un ambiente enriquecido presentaban una corteza cerebral más gruesa, con un incremento en la longitud y número de ramificaciones dendríticas.

Con el término memoria se hace, pues, referencia a un conjunto de sistemas (cerebrales/conductuales/cognitivos) disociables, pero interrelacionados funcionalmente (Ruiz Vargas, 1991). Clásicamente, la psicología ha analizado la memoria desde dos perspectivas diferentes. Una primera aproximación al estudio de la memoria, tiene en cuenta el grado de duración de los recuerdos (Kolb y Whishaw, 1986), y aludiría a una memoria de breve duración, temporal o memoria a corto plazo y a una memoria persistente en el tiempo o memoria a largo plazo. Ya Hebb (1949) mencionó la implicación de mecanismos cerebrales distintos para cada tipo de memoria; así, indicaba que la base fisiológica de la memoria a corto plazo estaría en los circuitos reverberantes neuronales, mientras que en la memorización a largo plazo aparecería un cambio estructural permanente en el sistema nervioso, haciendo referencia, aunque sin saberlo, a los cambios plásticos cerebrales ya anteriormente mencionados.

Una segunda aproximación basa su clasificación en la estructura de la memoria, siendo la propuesta por Squire una de las más consensuados y aceptadas por los investigadores. Squire identifica dos sistemas de memoria disociables, dentro de la memoria asociativa a largo plazo (Squire y Zola-Morgan, 1991; Squire y cols. 1993):

1.— La memoria explícita o declarativa es aquella que está disponible para la evocación consciente de hechos, acontecimientos o estímulos específicos, y se

encuentra afectada en el trastorno amnésico (Mayes, 1995). Esta memoria puede dissociarse en memoria episódica y memoria semántica. En palabras del propio Tulving: «(...) la memoria episódica recibe y almacena la información sobre episodios y acontecimientos fijados temporalmente, al igual que las relaciones espacio-temporales entre tales acontecimientos. Mientras que la memoria semántica se refiere al conocimiento del lenguaje y su uso; es el conocimiento organizado que una persona posee sobre las palabras, y otros símbolos verbales, sus significados, las reglas de uso y utilización de dichos símbolos» (Ruiz Vargas, 1991).

2.— La memoria implícita, procedimental o no declarativa, alude a aquellos aprendizajes de los que el sujeto no es consciente (Shimamura, 1986). Incluye varios tipos de habilidades o destrezas perceptivas, motoras y cognitivas, la habituación, la sensibilización y los modelos de condicionamiento clásico simple. Todas estas formas de memoria son inconscientes y se expresan durante las ejecuciones. Un rasgo claramente diferenciador con respecto a la memoria declarativa es la ausencia de afectación en el síndrome amnésico (Squire y Zola-Morgan, 1991).

Teniendo en cuenta que estos sistemas de memoria pueden o no verse afectados en los trastornos amnésicos, se ha postulado la existencia de sustratos cerebrales (circuitos neuroanatómicos) diferentes para cada tipo de memoria (memoria declarativa versus memoria no declarativa) (Squire y Zola-Morgan, 1991).

Muchos de los estudios centrados sobre el aprendizaje y la memoria han estado motivados por historias clínicas de pacientes que habían perdido parte de su capacidad para aprender o para recordar tras una lesión o enfermedad, que afectaba a determinadas áreas de su cerebro. El daño de diferentes lugares en el cerebro humano podría producir amnesia o un síndrome de demencia. La amnesia puede definirse como la dificultad de adquisición (amnesia anterógrada) o de recuperación de información ya consolidada (amnesia retrógrada), pudiendo afectar tanto a los aprendizajes verbales como a los no verbales (Vanderwolf y Cain, 1994). Una de las características más llamativas de los síndromes amnésicos es que las conductas aprendidas establecidas en el pasado distante no se encuentran afectadas, mientras que la adquisición de aprendizajes nuevos resulta compleja o imposible (Marslen-Wilson y Teuber, 1975). Un ejemplo de síndrome amnésico es el síndrome de Korsakoff, en el cual hay una clara pérdida de memoria retrógrada con un gradiente temporal variable (Albert y cols., 1979; Kopelman, 1995; Mair y cols., 1979). En dicho trastorno, este gradiente temporal que presenta la amnesia retrógrada es significativamente más agudo que

el que aparece en otras neuropatologías tales como la demencia senil tipo Alzheimer (Kopelman, 1989). Los pacientes amnésicos estudiados, además, solían presentar acompañando estos síntomas, otros tales como apatía, falta de iniciativa e inestabilidad emocional. Cuando además estaban afectados el pensamiento abstracto y el juicio, el síndrome se consideraba demencia (DSM IV, 1995).

Por otro lado, durante el proceso de envejecimiento normal, se producen cambios en las funciones cognitivas, como la memoria (Craik, 1991). Los diferentes aspectos de la memoria son variablemente sensibles a los procesos del envejecimiento. Así, la memoria a corto plazo o memoria primaria es relativamente resistente al envejecimiento mientras que la memoria a largo plazo o memoria secundaria sufre alteraciones significativas. El sustrato neurobiológico subyacente aún no es bien conocido, pero se cree que este deterioro de la memoria podría reflejar una pérdida neuronal en algunas zonas cerebrales, así como una alteración de los sistemas de neurotransmisión monoaminérgicos y gabaérgicos (Petersen y cols., 1992).

Los investigadores han tratado de crear pruebas capaces de distinguir entre problemas puramente mnésicos de aquellos que no lo son. En la amnesia humana sólo la memoria declarativa se ve perjudicada, es decir, la habilidad para adquirir, conscientemente, información sobre hechos y eventos, pero permanece intacta la capacidad para aprender destrezas prácticas y para adquirir ciertos tipos de condicionamiento. No obstante, sólo determinadas pruebas de memoria parecen adecuadas para demostrar un déficit en animales que se corresponda con la amnesia humana (Squire y Zola-Morgan, 1991).

En el ámbito de la investigación animal, se han intentado diseñar tareas y pruebas comportamentales que puedan dar cuenta de las disociaciones mnésicas halladas en la investigación humana. En otras palabras, se han creado tareas conductuales sensibles a determinadas lesiones cerebrales y/o modificaciones en los mecanismos neuroquímicos cerebrales. De este modo, se han diseñado tareas como las de emparejamiento con la muestra (demorado y no demorado) que permiten evaluar en primates la ejecución que tienen en estas tareas de memoria cuando se introducen diversos tratamientos experimentales (lesiones, administración de sustancias químicas etc.), pudiendo establecerse la relación que estos tratamientos tienen con los procesos de memoria. Esta aproximación permite establecer una relación más directa entre las estructuras cerebrales y/o los mecanismos neuroquímicos y los procesos de memoria, que los estudios realizados en humanos

Muchas de las investigaciones sobre memoria con

animales han utilizado ratas como sujetos experimentales, siendo alguno de los procedimientos de aprendizaje más usados los laberintos espaciales como el laberinto radial y la piscina de agua de Morris (Olton, 1987; Morris, 1984) y los laberintos en T y en Y (empleados tanto para evaluar memorias espaciales como no espaciales) (Aggleton y cols., 1990; Beracochea y Jaffard, 1990; Krazem y cols., 1995; Beracochea y Jaffard, 1995). Usando estas pruebas, se han desarrollado protocolos experimentales que permiten, en roedores, testar dos formas de memoria, la memoria de trabajo y la memoria de referencia (Olton y Samuelson, 1976), que pueden estar diferencialmente afectadas, dependiendo de las estructuras cerebrales dañadas o de los mecanismos neuroquímicos manipulados. La memoria de trabajo sería una memoria inmediata acerca de los lugares visitados, siendo una memoria «transitoria», y presenta un elevado componente temporal. La relación que se establece entre el estímulo y la respuesta es transitoria (Frick y cols., 1995). La memoria de referencia, sin embargo, sería una forma de memoria que requiere el aprendizaje de reglas generales, siendo la información de referencia consistente de ensayo en ensayo. Estas aproximaciones experimentales, tanto en ratas como en primates, nos permiten emplear tareas similares a las usadas con pacientes humanos y, además, pueden ser examinados a lo largo de varios años, ofreciéndonos información acerca de la evolución del trastorno amnésico (Squire y Zola-Morgan, 1991).

DE LA NEUROANATOMÍA DE LOS CUERPOS MAMILARES.

La intención de buscar y localizar el sustrato cerebral de las funciones mentales es antigua, Platón y Pitágoras aceptaban que el cerebro era la base neuroanatómica de las facultades mentales, al igual que Galeno suponía que los espíritus animales fluían desde los ventrículos cerebrales hasta el corazón y de allí se distribuían por todo el cuerpo gracias a la irrigación arterial. Partiendo de la localización de las facultades mentales en el cerebro se han desarrollado las investigaciones diferenciándose dos alternativas en la comprensión del papel de los distintos núcleos y su implicación en dichas funciones o facultades mentales. Una de las facultades así estudiadas es la memoria tratando de determinar el sustrato neuroanatómico que subyace a nivel cerebral. Desde la perspectiva localizacionista, hay unos núcleos funcionalmente independientes que se encuentran implicados básicamente en estas funciones mnésicas; otra alternativa, que parece ser la más adecuada, es la interaccionista, en la que para comprender el funcionamiento cere-

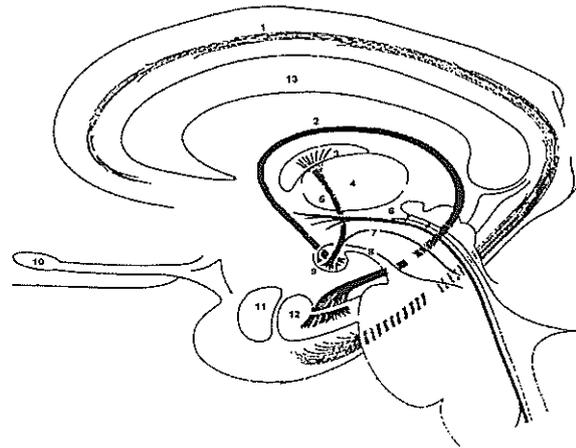


Fig. 1.— Núcleos y vías que forman parte del sistema límbico: 1. Cíngulo, 2. Fórnix, 3. Núcleo anterior del tálamo, 4. Núcleo medial del tálamo, 5. Tracto mamilotalámico, 6. Fascículo longitudinal dorsal (de Schütz), 7. Tracto mamilotegmental, 8. Pedículo del cuerpo mamilar, 9. Cuerpo mamilar, 10. Bulbo olfatorio, 11. Cuerpo Amigdalino, 12. Hipocampo, 13. Cuerpo Calloso.¹

bral y, por ello, para comprender los mecanismos de memoria se postula la participación, en mayor o menor grado, de una serie de núcleos, siendo, por tanto, uno o varios circuitos neuroanatómicos los que participarían en los procesos de memoria. Precisando más, como sostiene Fuster (1994) bajo un punto de vista anatómico, la memoria se definiría como una red neuronal, más o menos extensa según su contenido, y esta red sería una estructura esencialmente asociativa, definida por el conjunto de neuronas que la forman y por las conexiones que las unen.

Una de las estructuras diencefálicas que está implicada en el aprendizaje y la memoria es el Hipocampo. Los hallazgos clínicos en torno al famoso paciente amnésico H.M. de Scoville y Milner han fomentado el abordaje experimental de dicha estructura y de aquellas regiones con las que conjuntamente forman un circuito anatómico-funcional. Se postula que este circuito puede ser el sustrato neural de ciertas formas de aprendizaje y memoria. Hoy día, son numerosos los autores que sugieren que el sistema hipocampal desempeña un papel crucial en tareas de aprendizaje y memoria que requieran del empleo de información espacial (Olton, 1987; Smith y Milner, 1981; Parkinson et al., 1988; Sziklas et al., 1996). Esta relación entre el hipocampo y el espacio no es nueva. Ya O'keefe y Nadel (1978) propusieron que el hipocampo era importante para aprender a orientarse en un ambiente espacial complejo, y sugirieron que éste era la base del «mapa cognitivo». Todos los datos

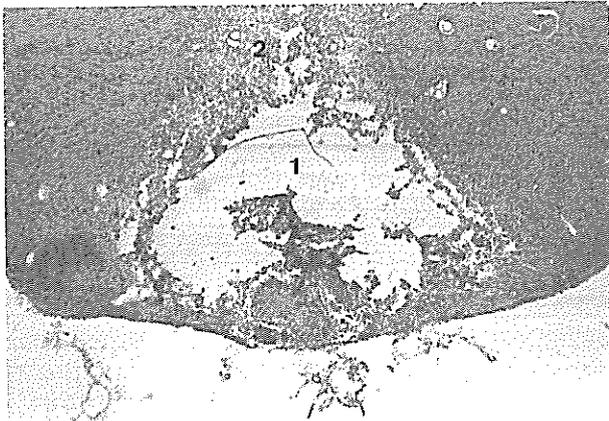


Fig. 2.— Sección coronal de encéfalo de rata a nivel de los cuerpos mamilares, en donde se observa la lesión del núcleo mamilar medial (1) y la gliosis reactiva a la zona circundante (2).

experimentales, analizados conjuntamente, indican que el sistema de memoria lóbulo temporal/diencefalo es un sistema crucial para la memoria espacial. No obstante, este sistema no sólo tiene funciones espaciales, y se podría pensar que la memoria espacial es un buen ejemplo de otra clase de memoria (memoria declarativa), que dependería de la integridad de este sistema (Squire y cols., 1993).

Una de las estructuras diencefálicas que por su localización y conexiones con el hipocampo y estructuras relacionadas pertenece a este circuito son los Cuerpos Mamilares (CCMM). Estos núcleos están ubicados en la parte ventro-caudal del hipotálamo posterior y divididos por el fornix en una zona medial (núcleo mamilar medial) y dos laterales (núcleo mamilar lateral), situadas a ambos lados del núcleo mamilar medial (Allen y Hopkins, 1988).

Los CCMM se encuentran ubicados en el sistema límbico, del que el hipocampo es la región más voluminosa, enviando éste la mitad de sus proyecciones, a través del fórnix, a los CCMM. Los CCMM envían eferencias a través del haz mamilotálamico a los núcleos anteriores del tálamo, que éstos a su vez, conectan con ciertas subdivisiones de la corteza cerebral y ésta de regreso envía proyecciones a la formación hipocámpica a través del área entorrinal (Carpenter, 1994). Esta red de conexiones recibió el nombre de circuito de Papez (figura 1) en honor a su descubridor (Papez, 1937). Desde entonces, numerosos trabajos se han centrado en la conexión entre los CCMM y el tálamo anterior (Hayakawa y Zyo, 1989), llegando a conocerse, en la actualidad, todas sus vías. Pero además de las aferencias hipocámpicas y de su inclusión en el circuito de Papez, los CCMM también reciben aferencias de la corteza pre-

frontal medial (Gonzalo-Ruiz y cols. 1992). Los CCMM, conectan indirectamente (a través de los núcleos anteriores del tálamo) con la corteza prefrontal medial (Conde y cols., 1990; Shibata, 1993). La corteza prefrontal en roedores, primates humanos y no humanos, parece estar relacionada con la memoria de trabajo espacial (Bruin y cols., 1994; Goldman Rakic, 1997; Courtney y cols., 1997; Cohen y cols., 1997; Granon y Poucet, 1995; Becker, Walter y Olton, 1980; Granon y cols., 1994). Además, es posible que los CCMM formen parte de ambos circuitos y, por ello, ejerzan una modulación sobre estructuras prefrontales y/o hipocámpicas. De hecho, estudios realizados en primates no humanos muestran una disociación en el aprendizaje espacial entre el hipocampo y la corteza prefrontal (Gross y Graciano, 1995), y quizás esta última desempeñe un papel importante en la memoria espacial a corto plazo (Funahashi y cols, 1993) y el hipocampo un papel más general en el aprendizaje espacial, cuando la configuración espacial del medio es compleja (Gross y Graciano, 1995).

Además de las conexiones ya mencionadas, los CCMM están relacionados anatómicamente con otras estructuras troncoencefálicas, con los núcleos septales, otros núcleos hipotalámicos y con el núcleo de la banda diagonal de Broca (Hayakawa y Zyo, 1989).

Toda esta extensa y compleja conectividad de los CCMM justifica sus posibles implicaciones en diferentes funciones tanto comportamentales como fisiológicas. Como sugieren Gonzalo-Ruiz y cols. (1992), los CCMM formarían parte al menos de cuatro circuitos cerebrales implicados en funciones diversas, siendo la memoria una de ellas.

EXPERIMENTACIÓN Y CLÍNICA

La literatura científica que trata sobre el efecto que las lesiones de los CCMM tiene sobre determinados aspectos relacionados con la memoria, resulta controvertida y hasta cierto punto contradictoria (figura 2). La realización de lesiones cerebrales y la evaluación de sus efectos en pruebas conductuales, es una de las aproximaciones experimentales más usadas para investigar la relación entre conductas y estructuras cerebrales. La revisión actual se centra sobre los resultados obtenidos empleando técnicas de lesión y focalizándose sobre todo en aquellas pruebas que comportalmente requieren el empleo de información espacial (ver tabla 1).

Son numerosos los autores que apoyan la participación selectiva de los CCMM sobre aquellos aspectos de la memoria que precisen el empleo de información espa-

cial. Sziklas y Petrides (1993) realizaron una serie de experimentos, encaminados a evaluar el efecto que la lesión de los CCMM tiene sobre la memoria espacial. Cuando realizan lesiones de los CCMM y del núcleo supramamilar (CCMM-SM) en ratas, evalúan la ejecución en un laberinto radial bajo dos condiciones de demora, no observan déficit mnésico alguno en la ejecución de esta prueba. Cuando las lesiones se amplían a zonas adyacentes a la región mamilar (CCMM-R), obtienen severos deterioros en la memoria espacial de estos animales, siendo éstos mayores a medida que se incrementa el intervalo de demora. Estos resultados se relacionan directamente con los hallados por Saravis y cols. (1990), en donde lesiones de los CCMM-R, con demoras de 15-60 segundos, observan severos déficits en la ejecución de la tarea espacial. Sino se imponen estas condiciones de demora, no se observa un déficit mnésico (Jarrard y cols., 1984).

Cuando se evalúa la capacidad de adquisición de una tarea demorada de no apareamiento con la muestra (DNMS) espacial, en ratas con lesiones de los CCMM-SM bajo ciertas condiciones de demora no se observa déficit alguno en la adquisición de esta tarea, apreciándose sólo una afectación mnésica de la adquisición de la prueba, con demoras de 120 segundos (Sziklas y Petrides, 1993).

Estos resultados apoyan la idea de que los cuerpos mamilares son una estructura cerebral crítica en el procesamiento de información espacial y que, además, existe una dependencia de la longitud de las demoras, hecho que estaría relacionado con procesos de consolidación y recuperación de la información espacial previamente almacenada. Ya en 1964, Thompson y cols. encuentran que ratas con lesiones de los CCMM en la resolución de una tarea con componentes espaciales, presentan déficits de memoria a corto plazo, y que este déficit depende de la duración del intervalo entre ensayos (Thompson y cols., 1964). En un estudio reciente presentado por Sziklas y cols. (1996) se destaca el papel de los CCMM-R en aquellas tareas que implican memoria de trabajo espacial. Concretamente, este grupo de investigadores observan déficits en tareas de memoria de trabajo espacial cuando lesionan los CCMM-R, y sugieren que los CCMM no son cruciales en todas las tareas de aprendizaje espacial. Para ellos, esta estructura diencefálica, es importante cuando la información espacial se relaciona con el recuerdo de lugares que el animal ya ha visitado, en una tarea de memoria de trabajo espacial.

Los trabajos del grupo de Beracochea, reflejan igualmente una dependencia de la longitud de los intervalos entre ensayos. Señalan un déficit en la alternancia espontánea de ratones con lesiones de los CCMM,

cuando presentan intervalos entre ensayos de 30 segundos y 2 minutos, y no cuando son inferiores (Beracochea y Jaffard, 1987; Beracochea y Jaffard, 1990). Cuando la tarea es de alternancia reforzada, se observan déficits si se incrementa el intervalo entre ensayos de 50 segundos a 3 minutos (en animales controles se aprecia el déficit en esta tarea con intervalos de 5 minutos) (Beracochea y Jaffard, 1990). Este grupo de investigadores ha señalado recientemente que se produce un deterioro en otras pruebas espaciales (tareas demoradas de no apareamiento a un lugar (DNMTP), espontánea o contingentemente reforzada) cuando los intervalos de demora son largos (6 horas) pero no cuando éstos son cortos (5 minutos) (Beracochea y Jaffard, 1995). Cuando emplean un laberinto radial de 8 brazos y someten a ratones con lesiones de los CCMM a una prueba de DNMTP, también encuentran un severo déficit en la ejecución de estos animales (Beracochea y cols., 1989). Si entrenan ratones con lesiones en los CCMM en una tarea demorada de apareamiento a un lugar (DMTP), encuentran que no exhiben ningún déficit en el recuerdo, ni con intervalos de 6 horas ni con intervalos de 5 minutos. Los autores creen que esta ausencia de afectación puede estar en relación con una mayor participación de los CCMM en tareas automáticas (Beracochea y Jaffard, 1995).

Los resultados, llegados a este punto, comienzan a ser contradictorios. Así Krazeem y cols. (1995) han realizado una serie de trabajos en un laberinto en T, sobre la adquisición y retención de un aprendizaje de inversión, en ratones con lesiones de los CCMM, no obteniendo un déficit significativo en el aprendizaje ni detectando tampoco amnesia anterógrada en esta tarea. Harper y cols. (1993), no encuentran un efecto claro de la lesión de los CCMM sobre la memoria espacial en una tarea de reconocimiento de una lista seriada de brazos (laberinto radial), aunque si bien es cierto que desaparecen los efectos primacia y recencia previamente evidenciados. En esta misma línea, se inscriben numerosos trabajos del grupo de Aggleton, en los que no se refleja una clara participación de los CCMM en determinadas pruebas comportamentales. Así, realizando lesiones neurotóxicas en los CCMM de ratas, no encuentran déficits en una tarea demorada de no apareamiento a un lugar (DNMP) (Aggleton y Shagal, 1993; Aggleton y cols., 1993). Estos autores creen que son otras las estructuras cerebrales (como el núcleo talámico anterior) las implicadas en la memorización de información espacial y que los CCMM no son necesarios para ciertos aprendizajes. No obstante, también aquí existen puntos de debate controvertidos, ya que ratas con lesiones en el tálamo anterior presentan un déficit severo a la hora de realizar una tarea de alternancia espacial reforzada pero también

se ha descrito este déficit en ratas con lesiones en los CCMM, aunque sean éstos menos severos (Aggleton y cols. 1995). En otro trabajo, Aggleton y cols. (1990) concluyen que la lesión de los CCMM no produce un incremento en la sensibilidad a la interferencia proactiva y provoca leves déficits sobre la adquisición de la alternancia espacial, contrariamente a lo defendido por el grupo de Beracochea (Beracochea y Jaffard, 1987).

Clásicamente, la literatura centrada sobre la memoria ha insistido en la disociación entre retención y adquisición de información, que resulta conveniente introducir debido a la existencia de numerosos trabajos experimentales que estudian el papel que los CCMM desempeñan en estos dos procesos de la memoria. De lo expuesto hasta ahora, podemos destacar trabajos que han detectado deterioros mnésicos tanto en el período de adquisición como en el de retención de información (Krazem y cols., 1995; Sziklas y Petrides, 1993). Esta disociación se ha analizado principalmente en tareas que requieren el empleo de información espacial, pero también en tareas que no la requieren. Así, Tonkiss y Rawlins (1992) usando tareas de condicionamiento operante, encuentran que las lesiones de los CCMM pueden deteriorar la ejecución en tareas adquiridas preoperatoriamente pero detectan un déficit mayor cuando el entrenamiento es postoperatorio, es decir, encuentran una afectación mnésica mayor a nivel anterógrado que retrógrado.

Otros autores como Holmes y cols. (1983a y b) consideran que los CCMM juegan un papel crítico en la adquisición y no en la retención de información espacial. Estas conclusiones las obtienen en una serie de trabajos realizados sobre monos, con lesiones de los CCMM. Estos monos presentaban déficits en su capacidad de adquirir postoperatoriamente tareas espaciales, lo cual contrastaba con la ausencia de deterioros mnésicos en tareas adquiridas preoperatoriamente, que implicaban un recuerdo de información espacial. Otras investigaciones también han analizado la importancia de los CCMM en la adquisición y retención de pruebas espaciales como el aprendizaje de lugar en la piscina circular. Así se ha detectado un ligero déficit en la adquisición del aprendizaje de lugar en ratas con lesiones de los CCMM, pero no se detecta ningún deterioro cuando se examina el recuerdo de un aprendizaje de lugar testado preoperatoriamente (Sutherland y Rodriguez, 1989). Para estos autores, los CCMM en realidad no son una estructura que participe ni en la adquisición ni en la retención del aprendizaje de lugar (el deterioro inicial en la adquisición no conlleva una mala ejecución en la prueba de recuerdo ni en la inversión del aprendizaje de lugar).

Del mismo modo que se ha investigado la participa-

ción de los CCMM en tareas que requieren el empleo de información espacial, también se ha indagado sobre su posible participación en otras tareas no espaciales. Sziklas y Petrides (1993) aportan datos que descartan la participación de los CCMM en la adquisición de aprendizajes de aversión condicionada al sabor y en tareas de DNMTS no espaciales, en ratas. Mair y Lacourse (1992) tampoco detectan un efecto significativo de la lesión de los CCMM en ratas, en su ejecución de la tarea DNMTS. Harper y cols. (1994) encuentran que las ratas con lesiones de los CCMM ejecutaban perfectamente tareas demoradas de apareamiento a la muestra (DMTS). Por su parte, Zola-Morgan y cols. (1989), realizando lesiones bilaterales de los CCMM en monos, detectan un déficit inicial en la DNMT, pero transcurridos 18 meses después de la operación la ejecución era totalmente normal. Holmes y cols. (1983b), trabajando con monos que presentaban lesiones en los CCMM, no encuentran deterioro alguno en la capacidad de adquirir una tarea de discriminación entre objetos; ni en la adquisición de una tarea de inversión de objetos. Este mismo grupo, informa de la ausencia de déficits en la retención de tareas visuales adquiridas preoperatoriamente, ni sobre conductas emocionales, apetitivas y motoras (Holmes y cols. 1983a). Aggleton y cols. (1990) observaron que la lesión de los CCMM en ratas no afectaba a la adquisición postoperatoria de la DNMS en un laberinto en Y, ni con intervalos de retención cortos ni largos. Por otro lado, Sutherland y Rodriguez (1989) tampoco encuentran ninguna afectación en una prueba visual, en la piscina circular, encaminada a evaluar afectaciones sobre el sistema motivacional y perceptivo en ratas con lesiones de los CCMM.

No obstante, otros investigadores si han constatado una participación clara de los CCMM en tareas que no tienen relación alguna con la memoria espacial como pruebas de condicionamiento operante (Tonkiss y Rawlins, 1992), regulación de ciertos aspectos de las respuestas ansiosas (Beracochea y Krazem, 1991) y participación en la modulación de respuestas sexuales (Lisk, 1966), lo que indica que los CCMM no restringen sus funciones a tareas de aprendizaje y memoria de tipo espacial, sino que están relacionados con otros comportamientos y quizás con formas de aprendizaje y memoria no espaciales. No obstante, los datos más consistentes se han encontrado en tareas de memoria de trabajo espacial (Sziklas y cols., 1996; Saravis y cols., 1990; Sziklas y Petrides, 1993) y, posiblemente, los déficits hallados en tareas de alternancia y DNMT, por el grupo de Beracochea, sean debidos también a déficits de memoria de trabajo como resultado de la lesión de los CCMM (Beracochea y Jaffard, 1987; Beracochea y Jaffard, 1990;

Tabla 1

Cuadro representativo de los trabajos experimentales realizados con lesiones de los cuerpos mamilares y pruebas de memoria, principalmente, espacial

Autores	Animal	Lesión	Prueba comportamental	Resultados
Sziklas y Petrides 1993	Ratas	Lesiones de los cuerpos mamilares y del núcleo supramamilar (CCMM-SM). Electrolyticas.	Laberinto radial Memoria espacial	No perjudica la ejecución ni bajo condiciones de demora.
		Lesiones de los CCMM y regiones adyacentes (CCMM-R). Electrolyticas.		Déficit severo. Incremento demora (15 sg.) mayor deterioro.
		Lesiones CCMM-SM. Electrolyticas.	Laberinto radial. Tarea de no apareamiento con la muestra, no se observa deterioro.	Cuando la elección ocurre dentro de los 90 seg. a la presentación de la muestra, no se observa deterioro.
		Lesiones CCMM-R. Electrolyticas.	Laberinto radial. Tarea demorada de no apareamiento con la muestra (DNMS) espacial.	Más lentos en adquirir la tarea, con una demora de 15sg. El déficit es significativo con una demora de 120sg.
			DNMS perjudicadas. Condicionamiento de aversión al sabor.	Tareas no espaciales no No afectada la adquisición de la aversión condicionada al sabor.
Sziklas y cols. 1996			Adquisición de una tarea de aprendizaje y visuoespacial asociativo. Laberinto en T.	Posible estrategia motora. Ausencia de efectos sobre la adquisición.
			Adquisición de una tarea de aprendizaje asociativo espacial guiado por pistas intralaberínticas. Campo abierto.	Imposibilidad de empleo de estrategia motora. Ausencia de déficits en una tarea de aprendizaje asociativo empleando pistas intralaberínticas.
			Tarea de memoria de trabajo espacial. Laberinto radial de 8 brazos.	Grave deterioro en la ejecución de una tarea que requiere del uso de memoria de trabajo espacial
Beracochea y Jaffard 1987	Ratones	Lesiones CCMM. Ácido kainico y radiofrecuencia.	Laberinto en T. Alternancia espontánea.	Deterioro con IEE entre 30 segundos y 2 minutos, no con IEE inferiores (5 seg).
Beracochea y cols 1989		Lesiones CCMM. Radiofrecuencia.	Laberinto radial. Tarea demorada de no apareamiento a un lugar (DNMTP).	Perjudicada la ejecución en esta tarea. Se sugiere deterioro de la memoria a largo-plazo.
Beracochea y Jaffard 1990		Lesiones CCMM. Acido Iboténico	Laberinto en T. Alternancia espontánea	Perjudican esta tarea cuando las tareas son secuenciales y con intervalos entre ensayos (IEE) de 30sg.
			Alternancia reforzada. Laberinto en T.	No se observan déficits. Si se aumenta el ITI de 50 sg. a 3min. aparece déficit.
Beracochea y Krazem. 1991		Lesiones CCMM. Ácido iboténico.	Exploración en laberinto elevado.	Menos ansiosos e incremento de actividad.
Beracochea y Jaffard. 1995		Lesiones CCMM. Ácido iboténico.	Laberinto en T. Alternancia espontánea demorada y alternancia reforzada demorada.	Se acelera la tasa de olvido, con demoras largas de 6 horas, no con demoras cortas de 5 minutos.
			Tarea demorada de apareamiento a un lugar. DMTP.	Ausencia de déficits con intervalos de 6 horas y 5 minutos.

Tabla 1 (cont.)

Cuadro representativo de los trabajos experimentales realizados con lesiones de los cuerpos mamilares y pruebas de memoria, principalmente, espacial

Autores	Animal	Lesión	Prueba comportamental	Resultados
Krazem y cols. 1995	Ratones	Lesiones CCMM. Ácido iboténico.	Laberinto en T. Adquisición y retención de un aprendizaje de inversión.	Deterioro en la fase de aprendizaje. Incrementando el intervalo entre sesiones de 24 horas a 10 días, se alivia el déficit. Los resultados generales, no muestran amnesia anterógrada.
Aggleton y cols. 1990	Ratas	Lesiones CCMM. Ácido iboténico.	Laberinto en Y. DNMS NMS.	No afectada la adquisición postoperatoria. Tampoco hay un claro efecto con periodos de retención largos. Leves déficits en la fase de adquisición de la alternancia espacial.
Aggleton y cols. 1991		Lesiones CCMM. Neurotóxicas.	Tarea demorada de no apareamiento a un lugar. DNMP	Ausencia de déficits en esta tarea.
Aggleton y Sahgal 1993				No se observan déficits en la ejecución de esta tarea.
Aggleton y cols. 1995			Laberinto en T Alternancia espacial reforzada.	Escasos efectos disruptivos sobre esta tarea. Si se incrementa la interferencia proactiva el déficit se incrementa.
Tonkiss y Rawlins 1992		Lesiones CCMM. Electrolíticas.	Caja de Skinner. Condicionamiento operante.	Se encuentra menos deteriorada la retención que la adquisición.
Harper y cols. 1993		Lesiones CCMM. Radiofrecuencia.	Laberinto radial. Reconocimiento de series de brazos.	No efectos significativos en la precisión media. Desaparecen los efectos primacia y recencia.
Harper y cols. 1994			Tarea de apareamiento demorado con la muestra (DMTS).	No se encuentra afectada la ejecución.
Zola-Morgan y cols. 1989	Monos	Lesiones CCMM. Radiofrecuencia.	DNMTS	Inicialmente perjudicados en la ejecución, 18 meses después de la operación, la ejecución fue normal.
Holmes y cols. 1983a		Lesiones CCMM. Electrolíticas.	Test de Wisconsin. WGTA. Aprendizaje de discriminación entre estímulos y Tarea de alternancia espacial demorada.	No efectos en conductas emocionales, apetitivas y motoras. controles. Los CM juegan un papel crítico en la adquisición y no en la retención de memorias espaciales.
Holmes y cols. 1983b		Lesiones CCMM. Radiofrecuencia.	WGTA. Aprendizaje de inversión espacial y aprendizaje de inversión de no espacial.	Déficits en la adquisición del aprendizaje de inversión espacial. No se producen déficits en la tarea no espacial.
Thompson y cols. 1964	Ratas	Lesiones CCMM. Electrocoagulación.	Laberinto en T. Aprendizaje de inversión espacial.	Déficit de memoria a corto plazo. Influencia de la longitud del IEE.
Mair y Lacourse 1992		Lesiones CCMM. Radiofrecuencia.	DNMTS.	No se observan efectos significativos en esta tarea.
Sutherland y Rodríguez 1989		Lesiones CCMM. Electrolíticas.	Piscina de Morris. Aprendizaje de lugar.	Ligero efecto anterógrado pero no retrógrado.

Nota: El criterio para ordenar los trabajos experimentales de la tabla 1 ha sido el de autor/es

Beracochea y Jaffard, 1995; Beracochea y cols., 1989).

Otro aspecto que resulta objeto de controversia es la implicación de los CCMM en procesos de memoria más duraderos (memorias a largo plazo) o más temporales (memorias a corto plazo). Así, encontramos trabajos que apoyan una mayor implicación de esta estructura en

procesos de memoria a corto plazo (Rawlins y cols. 1989; Zola Morgan y cols. 1989; Thompson y cols. 1964) mientras que otros trabajos sugieren la participación de los CCMM en procesos de memoria a largo plazo (Beracochea y cols. 1989; Tonkiss y Rawlins, 1992).

Estos datos experimentales tienen su correlato clínico, habiéndose descrito un síndrome relacionado estrechamente con alteraciones en los CCMM. Se trata del síndrome de Korsakoff. Entre los síntomas más destacados de este síndrome encontramos una profunda amnesia anterógrada y retrógrada, confabulación, escaso contenido de la conversación, ausencia de perspicacia, así como alteraciones emocionales, manifestándose como apatía, indiferencia y falta de atención ante las tareas (Mair y cols., 1979). La afectación de los CCMM en sujetos que presentan este síndrome se ha asociado reiteradamente con la ingesta crónica de alcohol, pero también se han descrito cuadros clínicos de psicosis de Korsakoff en sujetos que presentaban otras patologías como SIDA, carcinoma gastrointestinal y anorexia nerviosa (Héroux y Butterworth, 1992). Las investigaciones realizadas para clarificar la relación que la psicosis de Korsakoff tiene con las patologías anteriormente mencionadas, han dado cuenta de la existencia de déficits de vitamina B₁ (tiamina) en estos sujetos. No obstante, todavía no está del todo claro como el déficit de tiamina llega a provocar la enfermedad en estos sujetos.

A pesar de haberse asociado las disfunciones mnésicas, presentes en la psicosis de korsakoff, con daños inducidos en los CCMM por el consumo crónico de alcohol, también se han descrito cuadros amnésicos relacionados con alteraciones en estructuras diencefálicas. Así, Dusoir y cols. (1990), encontraron que el paciente B.J. presentaba una lesión penetrante en el diencefalo, dañando los CCMM. La exploración neuropsicológica reveló que este paciente había desarrollado un cuadro de amnesia anterógrada y retrógrada como consecuencia de la lesión. Recientemente, Tanaka y cols. (1997) describieron la amnesia anterógrada desarrollada por un paciente (SS) que presentaba una lesión en el hipotálamo basal, incluyendo los CCMM. Después de la extirpación quirúrgica del tumor causante de la lesión, sus funciones mnésicas mejoraron, pero continuaban seriamente afectadas, en especial en tareas de recuerdo libre. Los estudios postquirúrgicos empleando resonancia magnética nuclear (RMN), mostraron una clara atrofia en los CCMM, sin existir daños en otras estructuras hipotalámicas. Los autores concluyeron que la amnesia era resultado exclusivamente de la lesión de los CCMM.

Con ayuda de las técnicas de neuroimagen ha sido posible determinar la presencia de modificaciones en los CCMM, relacionadas con trastornos conductuales como la desorientación espacial y temporal. De hecho, los CCMM mostraban una pérdida neuronal que suponía una reducción de su tamaño real (Squire y cols., 1990).

A tenor de lo expuesto, parece claro que los CCMM

ejercen algún tipo de modulación sobre la memoria. No obstante, parece más probable que el diencefalo y otras estructuras límbicas sean partes integrantes y participantes en un circuito más que estructuras que contribuyan de manera independiente en la memoria (Dusoir y cols., 1990). Como ya se ha señalado los CCMM, constituyen una estructura diencefálica estrechamente relacionada y conexas con otras estructuras cerebrales, lo que hace posible pensar en la existencia de un sistema de interrelaciones funcionales, involucrado en la regulación de funciones mnésicas; sistema que incluiría estructuras diencefálicas, corticales y estructuras antero-basales (Zola-Morgan y Squire, 1993). Concretamente, Aggleton y cols. (1995) sugieren la existencia de disociaciones en el papel desempeñado por la corteza prefrontal y las cortezas cinguladas en la ejecución de tareas espaciales. Como ya hemos mencionado anteriormente, se han identificado conexiones anatómicas entre los CCMM y estas estructuras corticales (unas directas y otras indirectas), lo que permite sugerir, que los CCMM forman parte de varios circuitos cerebrales (Gonzalo-Ruiz y cols., 1992). En especial la pertenencia a un circuito cerebral, relacionado con la corteza prefrontal y a otro relacionado con la formación hipocámpal, podría resultar en implicaciones comportamentales disociables. El análisis exhaustivo de los posibles circuitos en los que están implicados los CCMM ofrecerá una información más precisa de las funciones mnésicas de esta estructura diencefálica.

Agradecimientos Agradecemos la ayuda prestada a Dña. Adelaida Sirgado por la traducción del resumen al inglés y al Dr. Héctor Gonzalez Pardo por las ilustraciones del texto.

Este trabajo fue en su mayor parte subvencionado por ayudas FEDER 94 y 95, así como las ayudas TA 94/206.1, TA 95/206.2 de la Universidad de Oviedo y PB 96-0318 del MEC (España).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aggleton, J.P. y Shagal, A. (1993). The contribution of the anterior thalamic nuclei to anterograde amnesia. *Neuropsychologia*, 31, 1001-1019.
- Aggleton, J.P., Hunt, P.R. y Shaw, C. (1990). The effects of mammillary body and combined amigdal-fornix lesions on test of delayed non-matching to sample in rat. *Behavioral Brain Research*, 40, 145-157.
- Aggleton, J.P., Keith, A.B. y Shagal, A. (1991). Both fornix and anterior thalamic, but not mammillary lesions disrupt delayed non-matching to position memory in rats. *Behavioral Brain Research*, 44, 151-161.
- Aggleton, J.P., Neave, N.; Nagle, S. y Hunt, P.R. (1995). A

- comparison of the effects of anterior thalamic, mammillary body and fornix lesions on reinforced spatial alternation. *Behavioral Brain Research*, 68, 91-101.
- Albert, M.S., Butters, N. y Levin, J. (1979). Temporal gradients in the retrograde amnesia of patients with alcoholic Korsakoff's disease. *Archives of Neurology*, 36, 211-216.
- Allen, G.V. y Hopkins, D.A. (1988). Mammillary body in the rat: a citoarchitectonic, Golgi and ultrastructural study. *Journal of Comparative Neurology*, 275, 39-64.
- Becker, J.T., Walker, J.A. y Olton, D.S. (1980). Neuroanatomical bases of spatial memory. *Brain Research*, 200, 307-321.
- Beracochea, D.J. y Jaffard, R. (1987). Impairment of spontaneous alternation behavior in sequential test procedures following mammillary body lesions in mice: Evidence for time-dependent interference-related memory deficits. *Behavioral Neuroscience*, 101, 187-197.
- Beracochea, D.J. y Jaffard, R. (1990). Effects of ibotenic lesions of mammillary bodies on spontaneous and rewarded spatial alternation in mice. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2, 133-140.
- Beracochea, D.J. y Jaffard, R. (1995). The effects of mammillary body lesions on delayed matching and delayed non-matching to place tasks in mice. *Behavioral Brain Research*, 68, 45-52.
- Beracochea, D.J. y Krazem, A. (1991). Effects of mammillary body and mediodorsal thalamic lesions on elevated plus maze exploration. *Neuroreport*, 2, 793-796.
- Beracochea, D.J., Alaoui-Bouarragui, F. y Jaffard, R. (1989). Impairment of memory in a delayed non-matching to place task following mammillary body lesions in mice. *Behavioral Brain Research*, 34, 147-154.
- Bezing, W.C. y Squire, L.R. (1989). Preserved learning and memory in amnesia: intact adaptation level effects and learning of estereoscopic depth. *Behavioral Neuroscience*, 103, 538-547.
- Bruin, J. P. C., Sanchez-Santéz, F., Heinsbroek, R.P.W., Donker, A. y Postmes, P. (1994). A behavioural analysis of rats with damage to the medial prefrontal cortex using the morris water maze: evidence for behavioural flexibility, but not for impaired spatial navigation. *Brain Research*, 625, 323-333.
- Bunge, M. y Ardila, R. (1988). *Filosofía de la psicología*. Ariel. 1ª ed. Barcelona.
- Carpenter, M.B. (1994). *Neuroanatomía. Fundamentos*. Buenos Aires: Ed. Panamericana.
- Cohen, J.D., Perlstein, W.M., Braver, T.S., Nystrom, L.E., Noll, D.C., Jonides, J. y Smith, E.E. (1997). Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature*, 386, 604-607.
- Condé, F., Maire-Lepoivre, E., Audinat, E. y Crépel, F. (1995). Afferent connections to the medial prefrontal cortex of the rat: II. Cortical and sub-cortical afferents. *Journal of Comparative Neurology*, 325, 567-593.
- Courtney, S.M., Ungerleider, L.G., Katrina, K. Y Haxby, J.V. (1997). Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory. *Nature*, 386, 608-611.
- Craik, F.I.M. (1991): Memory functions in normal aging. En Yanagihara, T., Petersen R.C. *Memory disorders: research and clinical practice*. New York: Dekker, pp. 347-367.
- DSM-IV. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* American Psychiatric Association (1995). Barcelona: Masson, S.A.
- Dusoir, H., Kapur, N., Byrnes, D.P., McKinsty, S. y Hoare, R.D. (1990). The role of diencephalic pathology in human memory disorder. *Brain*, 113, 1695-1706.
- Frick, K.M., Baxter, M.G., Markowska, A.L., Olton, D.S. y Price, D.L. (1995). Aged-related spatial reference and working memory deficits assessed in the water maze. *Neurobiology of Aging*, 16, 149-160.
- Funahashi, S., Bruce, C.J., Goldman-Rakic, P.S. (1993). Dorsolateral prefrontal lesions and oculomotor delayed-response performance: evidence for mnemonic «scotomas». *Journal of Neuroscience*, 13, 1479-1497.
- Fuster, J.M. (1994). *Memory in the cerebral cortex*. The MIT Press, Cambridge, MA.
- Goldman-Rakic, P. (1997). Space and time in the mental universe. *Nature*, 386, 559-560.
- Gonzalo-Ruiz, A., Alonso, A., Sanz, J.M. y Llinás, R.R. (1992). Afferent projections to the mammillary complex of the rat, with special reference to those from surrounding hypothalamic regions. *Journal of Comparative Neurology*, 321, 277-299.
- Granon, S. y Poucet, B. (1995). Medial prefrontal lesions in the rat and spatial navigation: Evidence for impaired planning. *Behavioral Neuroscience*, 109, 474-484.
- Granon, S., Vidal, C., Thinus-Blanc, C., Changeux, J.P., y Poucet, B. (1994). Working memory, response selection and effortful processing in rats with medial prefrontal lesions. *Behavioral Neuroscience*, 108, 883-891.
- Gross, C.G. y Graziano, M.S.A. (1995). Multiple representations of space in the brain. *The Neuroscientist*, 1, 43-50.
- Harper, D.N., Dalrymple-Alford, J.C. y McLean, A.P. (1993). The effect of medial septal and mammillary body lesions on the serial position curve in rats. *Psychobiology*, 21, 130-138.
- Harper, D.N., McLean, A.P. y Dalrymple-Alford, J.C. (1994). Forgetting in rats following medial septum or mammillary body damage. *Behavioral Neuroscience*, 108, 691-702.
- Hayakawa, T. y Zyo, K. (1989). Retrograde double-labeling study of the mammillothalamic and the mammillotegmental projections in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 284, 1-11.
- Hebb, D.O. (1949). *The organization of behavior*. Wiley, New York.
- Héroux, D.N. y Butterworth, R.F. (1992). Animal models of the Wernicke-Korsakoff syndrome. En: A. Boulton, G., Backe, y R. Butterworth. *Animal Models of Neurological Disease II*. The Human Press.
- Holmes E.J., Butters, N., Jacobson, S. y Stein, B.M. (1983b). An examination of the effects of mammillary body lesions on reversal learning sets in monkeys. *Physiology Psychology*, 11, 159-165.
- Holmes, E.J., Jacobson, S., Stein, B.M. y Butters, N. (1983a). Ablations of the mammillary nuclei in monkeys: Effects on postoperative memory. *Experimental Neurology*, 81, 97-113.
- Jarrad, L.E., Okaichi, H., Steward, O. y Goldschmidt, R. (1984). On the role of hippocampal connections in the performance of the place and cue tasks: Comparisons with damage to hippocampus. *Behavioral Neuroscience*, 98, 946-954.
- Kolb, B. y Whishaw, I.Q. (1986). *Fundamentos de neuropsicología humana*. Labor. Barcelona.
- Kopelman, M.D. (1989). Remote and autobiographical memory, temporal context memory and frontal atrophy in Korsakoff and Alzheimer patients. *Neuropsychologia*, 27, 437-460.
- Kopelman, M.D. (1995). The Korsakoff syndrome. *British Journal of Psychology*, 166, 154-173.
- Krazem, A.; Beracochea, D. y Jaffard, R. (1995). Effects of mammillary bodies and mediodorsal thalamic lesions on the acquisition and retention of a learning set in mice: Paradoxical effect of the intersession interval. *Behavioral Brain Research*, 67, 51-58.

- Lisk, R.D. (1966). Increased sexual behavior in the male rat following lesions in the mammillary region. *Journal of Experimental Zoology*, 161, 129-136.
- Mair, R.G. y Lacourse, D.M. (1992). Radio frequency lesions of the thalamus produce delayed non-matching to sample impairments comparable to pyridoxamine induced encephalopathy in rats. *Behavioral Neuroscience*, 106, 634-645.
- Mair, W.G.P., Warrington, E.K. y Weiskrantz, L. (1979). Memory disorder in Korsakoff psychosis. A neuropathological and neuropsychological investigation of two cases. *Brain*, 102, 749-783.
- Marslen-Wilson, W.D. y Teuber, H.L. (1975). Memory for remote events in anterograde amnesia: recognition of public figures from news photographs. *Neuropsychologia*, 13, 353-364.
- Mayes, A.R. (1995). Memory and amnesia. *Behavioral Brain Research*, 66, 29-36.
- Morris, R.G.M. (1984). Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 11, 47-60.
- O'Keefe, J. y Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. Clarendon Press. Oxford.
- Olton, D.S. (1987). The radial arm maze as a tool in behavioral pharmacology. *Physiology and Behavior*, 40, 793-797.
- Olton, D.S. y Samuelson, R.J. (1976). Remembrance of places passed: spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology*, 2, 97-116.
- Papez, J.W. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology Psychiatry*, 38, 725-743.
- Parkinson, J.K., Murray, E. y Mishkin, M. (1982). A selective mnemonic role for the hippocampus in monkeys: memory for the location of objects. *Journal of Neuroscience*, 8, 4159.
- Petersen, R.D., Smith, G., Kokmen, E.; Iunik, R.J. y Tangalos, E.G. (1992). Memory function in normal aging. *Neurology*, 42, 396-401.
- Rawlins, J.N.P., Feldon, J., Tonkiss, J. y Coffey, P.J. (1989). The role of subicular outputs in the development of the partial reinforcement extinction effect. *Experimental Brain Research*, 77, 153-160.
- Rosenzweig, M.R., Krech, D., Bennett, E.L. y Diamond, M.C. (1962). Effects of environmental complexity and training on brain chemistry and anatomy: a replication and extension. *Journal of Comparative Physiology*, 55, 429-437.
- Ruiz-Vargas, J.M. (1991): Sistemas y Medidas de Memoria. En: *Psicología de la Memoria*. Alianza Editorial, Madrid. pp. 57-84.
- Saravis, S., Sziklas, V. y Petrides, M. (1990). Memory for places and the region of the mammillary bodies in rats. *European Journal of Neuroscience*, 2, 556-564.
- Shibata, H. (1993). Efferent projections from the anterior thalamic nuclei to the cingulate cortex in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 330, 533-542.
- Shimamura, A.P. (1986). Priming effects in amnesia: evidence for a dissociable memory function. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 133, 556-570.
- Smith, M.L. y Milner, B.A. (1981). The role of the right hippocampus in the recall of spatial location. *Behavioral Brain Research*, 32, 265-277.
- Squire, L.R. y Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253, 1380-1386.
- Squire, L.R., Amaral, D.G. y Pres, G.A. (1990). Magnetic resonance imaging of the hippocampal formation and mammillary nuclei distinguish medial temporal lobe and diencephalic amnesia. *Journal of Neuroscience*, 10, 3106-3117.
- Squire, L.R., Knowlton, B. y Musen, G. (1993). The structure and organization of memory. *Annual Review of Psychology*, 44, 453-495.
- Sutherland, R.J. y Rodriguez, A.J. (1989). The role of the fornix fimbria and some related subcortical structures in place learning and memory. *Behavioral Brain Research*, 32, 265-277.
- Sziklas, V. y Petrides, M. (1993). Memory impairments following lesions to the mammillary region of the rat. *European Journal of Neuroscience*, 5, 525-540.
- Sziklas, V., Petrides, M. y Lerj, F. (1996). The effects of lesions to the mammillary region and the hippocampus on conditional associative learning by rats. *European Journal of Neuroscience*, 8, 106-115.
- Tanaka, Y., Miyazawa, Y., Akaoka, F. y Yamada, T. (1997). Amnesia following damage to the mammillary bodies. *Neurology*, 48, 160-165.
- Tarpy, R.M. (1982): Memoria Animal. En: *Aprendizaje y Motivación Animal* ed. Debate, Madrid. pp.261-287.
- Thompson, R., Langer, S.K. y Rich, I. (1964). Lesions of the limbic system and short-term memory in albino rats. *Brain*, 87, 537-542.
- Tonkiss, J. y Rawlins, J.N.P. (1992). Mammillary body lesions and restricted subicular output lesions produce long-lasting DRL performance impairments in rats. *Experimental Brain Research*, 90, 572-582.
- Vanderwolf, C.H. y Cain, D.P. (1994). The behavioral neurobiology of learning and memory: a conceptual reorientation. *Brain Research Review*, 19, 264-297.
- Zola-Morgan, S., y Squire, L.R. (1993). Neuroanatomy of memory. *Annual Review of Neuroscience*, 16, 547-563.
- Zola-Morgan, S.; Squire, L.R. y Amaral, D.G. (1989). Lesions of the hippocampal formation but not lesions of the fornix or the mammillary nuclei produce long-lasting memory impairment in monkeys. *Journal of Neuroscience*, 9, 898-913.