



Revista Mexicana de Psicología

ISSN: 0185-6073

revista@psicologia.org.mx

Sociedad Mexicana de Psicología A.C.

México

ARANDA, LOURDES

IMPLICACIÓN DE LA REGIÓN MAMILAR EN EL APRENDIZAJE ESPACIAL

Revista Mexicana de Psicología, vol. 33, núm. 1, enero-junio, 2016, pp. 41-49

Sociedad Mexicana de Psicología A.C.

Distrito Federal, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=243056043005>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

## IMPLICACIÓN DE LA REGIÓN MAMILAR EN EL APRENDIZAJE ESPACIAL

### INVOLVEMENT OF MAMMILLARY REGION IN SPATIAL LEARNING

LOURDES ARANDA\*

*Universidad de Málaga, Andalucía Tech, España*

Citación: Aranda, L. (2016). Implicación de la región mamilar en el aprendizaje espacial.  
*Revista Mexicana de Psicología*, 33(1), 41-49.

---

**Resumen:** El núcleo supramamilar es uno de los núcleos que constituyen la región mamilar en las ratas y los humanos. Los cuerpos mamilares son una región hipotalámica que forma parte del sistema límbico, el cual es crítico en la ejecución de tareas de aprendizaje espacial. La lesión reversible e irreversible en los diferentes núcleos de los cuerpos mamilares y el núcleo supramamilar en ratas, así como los estudios de neuroimagen en humanos que han sufrido diferentes patologías, muestran una conexión entre el daño neuronal en esta zona y una importante deficiencia en diversas tareas de aprendizaje espacial. Muchos estudios sugieren que los núcleos que conforman el complejo mamilar, y en especial el núcleo supramamilar, modulan los procesos cognitivos del aprendizaje espacial mediante la densa red sináptica que mantiene con otras regiones.

*Palabras clave:* memoria, theta, Wernicke-Korsakoff, encefalopatía, hipocampo, tetrodotoxina.

**Abstract:** The supramammillary nucleus is one of those nuclei constituting the mammillary region in rats and humans. Mammillary bodies are a hypothalamic region that is part of the limbic system, which is crucial for executing spatial learning tasks. Reversible and irreversible lesions in mammillary bodies various nuclei and supramammillary nucleus in rats, as well as neuroimaging studies in humans suffering diverse pathologies, show a connection between neuronal injury in this area and an important deficit in several spatial learning tasks. Many studies suggest that mammillary complex nuclei, especially the supramammillary nucleus, modulate the cognitive processes of spatial learning through the dense synaptic network it maintains with other areas.

*Key words:* memory, theta, Wernicke-Korsakoff, encephalopathy, hippocampus, tetrodotoxin.

---

Los cuerpos mamilares se localizan en la porción más caudal del hipotálamo y se componen de varios núcleos y fibras. Los núcleos principales de esta región hipotalámica son el núcleo mamilar medial y el núcleo mamilar lateral, y dorsal a ellos, se sitúa el núcleo supramamilar (SuM). Tanto los cuerpos mamilares como el SuM son estructuras cerebrales de la región mamilar y se han asociado de modo muy consistente con la modulación del hipocampo y con la memoria.

Diversos trabajos muestran cómo una degeneración neuronal en los cuerpos mamilares, y en especial el SuM, tanto en estudios de laboratorio con roedores como en

---

estudios de neuroimagen con humanos, se ha asociado frecuentemente con un claro deterioro en la ejecución de tareas de navegación espacial (Aranda et al., 2008; Rosenbaum, Cassidy y Herdman, 2015).

Por ello, el propósito de este trabajo fue realizar una exhaustiva recopilación desde las investigaciones más clásicas hasta las más actuales, donde se han estudiado conjuntamente los cuerpos mamilares y el SuM con la memoria y el aprendizaje espacial. Se pretendió así contribuir a que se siga avanzando en el estudio de un tema tan relevante como la neurobiología del aprendizaje.

---

\* Dirigir correspondencia a: Lourdes Aranda. Campus de Teatinos s/n, 29071 Málaga, España. Correo electrónico: maragar@uma.es

## LA MEMORIA ESPACIAL COMO MEMORIA RELACIONAL: ESTUDIO EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

Todos los animales necesitan desplazarse en el entorno que se encuentran y tener la habilidad de adaptarse al medio. La orientación espacial se relaciona con la capacidad de adquirir y retener asociaciones de las características del ambiente, lo que permite al organismo desenvolverse en el espacio y, de esa forma, llevar a cabo conductas como buscar comida, encontrar un lugar seguro, reproducirse, etcétera (Daneri y Muzio, 2013). La memoria espacial consiste en múltiples mecanismos especializados en codificar, almacenar y recuperar información acerca de rutas, configuraciones y localizaciones espaciales (Madl, Chen, Montaldi y Trapp, 2015).

O'Keefe y Nadel (1978) se basaron en la siguiente clasificación del aprendizaje espacial.

1. Aprendizaje táctico:  
*De orientación:* Los animales aprenden a emplear programas motores estereotipados y localizarán el camino hacia un lugar aprendiendo por medio de una serie de movimientos de orientación.  
*De guía:* Se basa en el empleo de estímulos señal hacia los que los animales aprenden a aproximarse por hallarse asociados con la meta.
2. Aprendizaje cartográfico: Se basa en la memoria sobre la localización de un lugar, con respecto de la configuración de pistas disponibles en el entorno circundante.

Los estudios de lesiones en la formación hipocampal indican que el daño en esta zona o en las estructuras asociadas (fimbria-fórnix, septum, corteza entorrinal y complejo subicular) provoca severos y permanentes déficits en numerosas habilidades espaciales como la navegación en la piscina circular de Morris (Dumont, Amin, Wright, Dillingham y Aggleton, 2015; Morris, Garrud, Rawlins y O'Keefe, 1982) y la ejecución en el laberinto radial (Meck, Church y Olton, 2013). Las lesiones hipocámpales también provocan déficits en la exploración normal de las ratas, las cuales no presentan patrones normales de habituación (Saavedra, Rivadeneyra-Domínguez y Rodríguez-Landa, 2011; Trent y Menard, 2010), sin hallarse afectadas las habilidades de discriminación sensorial simple (Markowska y Łukaszewska, 1981). A pesar de las graves alteraciones que provocan las lesiones hipocámpales sobre el procesamiento espacial, no se las puede considerar como una disfunción espacial general, ya que no se ob-

servan deterioros en la retención de información espacial bien aprendida, pese a que no se pueda adquirir nueva información espacial (Dragoi y Tonegawa, 2014).

## IMPLICACIÓN DE LOS CUERPOS MAMILARES EN EL APRENDIZAJE ESPACIAL

Los estudios realizados en roedores (Dillingham, Frizzati, Nelson y Vann, 2015; Méndez-Couz, Conejo, Vallejo y Arias, 2014; Vann, Erichsen, O'Mara y Aggleton, 2011) y primates no humanos (Saunders, Vann y Aggleton, 2012) han intentado explicar, de un modo más exhaustivo, la implicación de los cuerpos mamilares en los procesos de aprendizaje y memoria. En la actualidad, aún se desconoce el papel preciso que los cuerpos mamilares desempeñan en los procesos de aprendizaje y memoria, aunque algunas investigaciones pretenden determinar las tareas en las que se necesita su participación, analizando específicamente cuáles son las demandas mnémicas de las tareas necesarias para observar la implicación de los cuerpos mamilares (tipo de información a procesar, dificultad de la tarea, tipo de asociaciones, etc.).

Entre los estudios que han abordado estos cometidos, se encuentran los desarrollados por Beracochea y su grupo, que apoyan una participación de los cuerpos mamilares en tareas de memoria de trabajo cuando se incrementa la dificultad (Beracochea y Jaffard, 1990; Béracochea y Jaffard, 1995). Sin embargo, Aggleton y su grupo sostienen que el papel de los cuerpos mamilares, en caso de desempeñar alguno importante en los procesos de memoria (Aggleton y Sahgal, 1993), será específico de aquellas tareas que impliquen procesamiento aloéctrico (Neave, Nagle y Aggleton, 1997).

Profundizando en la participación de los cuerpos mamilares en el procesamiento de información espacial, Méndez-López y su grupo demostraron la participación del núcleo mamilar medial en la memoria espacial mediante el estudio de la actividad metabólica oxidativa (Méndez-López, Méndez, Sampedro-Piquero y Arias, 2013). Así, Méndez-López et al. defienden la participación del núcleo mamilar medial en la memoria espacial, al menos en los momentos inmediatos a la adquisición del aprendizaje. Del mismo modo, Vann (2010) considera que el núcleo mamilar medial es predominantemente responsable de los déficits de memoria espacial seguidos de las lesiones en los cuerpos mamilares en ratas. Por otro lado, Méndez-Couz et al. (2014) demostraron por medio del estudio de la inmunorreactividad de la proteína c-Fos en el núcleo mamilar

lateral, que éste era una estructura cerebral crítica para la extinción de la memoria espacial.

Todos estos resultados indican que los cuerpos mamilares participan en la memoria espacial, y que la porción medial y lateral de los cuerpos mamilares (núcleo mamilar medial y lateral) se asocia con el procesamiento espacial en tareas con demandas de memoria. No obstante, la mayor parte de los estudios de lesión sobre los que se asientan parcialmente estas conclusiones, además de incluir los cuerpos mamilares (en conjunto o subnúcleos específicos), afectan sistemas de fibras como el tracto mamilotalámico y/o lesiones variables del SuM, localizado dorsalmente a los cuerpos mamilares. De este modo, se han de interpretar con cautela los resultados obtenidos hasta que se conozca de forma precisa el papel de cada núcleo de la región mamilar en la memoria.

#### IMPLICACIÓN DEL NÚCLEO SUPRAMAMILAR EN EL APRENDIZAJE ESPACIAL

En los últimos años se ha acumulado numerosa evidencia que muestra cómo la alteración funcional del SuM afecta a las propiedades neurofisiológicas del hipocampo. Se conoce ampliamente que una de las propiedades neurofisiológicas de las neuronas hipocampales es la presencia del ritmo theta, una banda de frecuencia que oscila entre los 4 y los 8 Hz (Pan y McNaughton, 2004). Este ritmo theta no es una propiedad intrínseca de las neuronas hipocampales, sino que se encuentra bajo el control de un marcapasos en el área septal medial (Pan y McNaughton, 2004). No obstante, en los últimos años se ha observado de forma repetida la importancia del SuM en la modulación/generación de este ritmo en el hipocampo (Vertes, 2015). Tres han sido los hallazgos experimentales que permiten sustentar esta modulación funcional del hipocampo por parte del SuM. Los primeros estudios demostraron que la estimulación de la región SuM inducía este ritmo en el hipocampo (Vertes, 1981). Posteriormente, se observó que microinyecciones de procaína en el SuM provocaban la supresión del ritmo theta hipocampal generado espontáneamente o el que se obtiene con la estimulación de regiones reticulares (Kirk y McNaughton, 1993). Por último, también se ha aportado una extensa evidencia experimental que demuestra que las neuronas del SuM disparan sincrónicamente con el ritmo theta (Kirk y McNaughton, 1993). De este modo, estos estudios neurofisiológicos demuestran claramente la importancia del SuM en la generación/modulación del ritmo theta hipocampal.

El ritmo theta se observa electroencefalográficamente en el hipocampo de las ratas durante la exploración, la activación (*arousal*), la atención, el movimiento y diferentes formas de aprendizaje (Soussi, Zhang, Tahtakran, Houser y Esclapez, 2010; Zhan, 2015). De este modo, se ha planteado como hipótesis que las células piramidales hipocampales emplean este ritmo para codificar aspectos espaciales del entorno o aspectos relacionados con el procesamiento cognitivo (Cutsuridis y Hasselmo, 2012), como la memoria de reconocimiento (Manns, Zilli, Ong, Hasselmo y Eichenbaum, 2007). Las lesiones que eliminan el ritmo theta deterioran la exploración normal, el aprendizaje espacial (Yue, Liu, Wu, Chen y Qi, 2014) y la ejecución en tareas que requieren la recuperación de aprendizajes previos, como el aprendizaje en el laberinto en cruz (Yeung, Dickson y Treit, 2013).

Hay cierta evidencia experimental que permite asociar directamente el SuM con la memoria. Los primeros datos que apoyan esta hipótesis se observan en los experimentos diseñados para estudiar el papel de los cuerpos mamilares en la memoria. La lesión de la región mamilar conduce a la aparición de severas alteraciones de memoria, tanto en animales de experimentación (Aranda et al., 2008) como en humanos (Dusoir, Kapur, Byrnes, McKinstry y Hoare, 1990; Hildebrandt, Müller, Busmann-Mork, Goebel y Eilers, 2001; Rosenbaum et al., 2015). No obstante, la lesión experimental de los cuerpos mamilares, en muchos casos, llevaba asociada la lesión del SuM en su totalidad o un porcentaje más o menos importante del mismo, lo cual hace pensar en su posible participación en los déficits mnémicos encontrados. Más recientemente, diferentes estudios se han centrado en estudiar la contribución del SuM en el aprendizaje y la memoria. De este modo, se ha observado un aumento en la inmunorreactividad de la proteína c-Fos en el SuM asociada con la memoria espacial (Ito, Shirao, Doya y Sekino, 2009). En un intento de vincular la alteración de la función hipocampal y los déficits comportamentales inducidos por la inactivación funcional de las neuronas del SuM, el grupo de McNaughton ha observado que la microinyección intraSuM de clordiacepóxido reduce la frecuencia theta hipocampal y deteriora la memoria espacial (Pan y McNaughton, 2004; Woodnorth y McNaughton, 2002). No obstante, este déficit en memoria espacial fue muy leve, posiblemente por la escasa participación de la vía SuM-hipocampo en la tarea seleccionada. En apoyo a esta sugerencia, Shahidi y su grupo han demostrado la participación del SuM en tareas de memoria espacial, al mostrar una participación preferencial de este núcleo en una tarea con componentes de memoria de trabajo

(Shahidi, Motamedi, Bakeshloo y Taleghani, 2004). Por otro lado, Aranda y su grupo han observado que tanto la lesión permanente mediante lesiones electrolíticas en ratas como la reversible por medio de microinfusiones intraSuM de tetratoxina provocan una clara afectación de la navegación espacial en modelos animales (Aranda et al., 2008; Aranda, Santín, Begega, Aguirre y Arias, 2006). Recientemente, Méndez-López et al. (2013) por medio del estudio de la actividad metabólica oxidativa han demostrado la participación del SuM en una tarea de memoria espacial, al contribuir en el procesamiento de esta información.

### EL PAPEL DE LOS CUERPOS MAMILARES EN LA MEMORIA HUMANA

Victor, Adams y Collins (1971) encontraron cambios en los cuerpos mamilares en pacientes que sufrían la psicosis de Korsakoff (ver la Figura 1). No obstante, defienden que las alteraciones de memoria en estos individuos se deben a las lesiones en el núcleo medio dorsal del tálamo o los cuerpos mamilares. En estudios más recientes, también se señalan a estas dos estructuras como sustratos neuroanatómicos críticos y responsables de la disfunción en memoria que se observa en los pacientes diagnosticados con el síndrome de Korsakoff (Jung, Chanraud y Sullivan, 2012; Pitel et al., 2012).

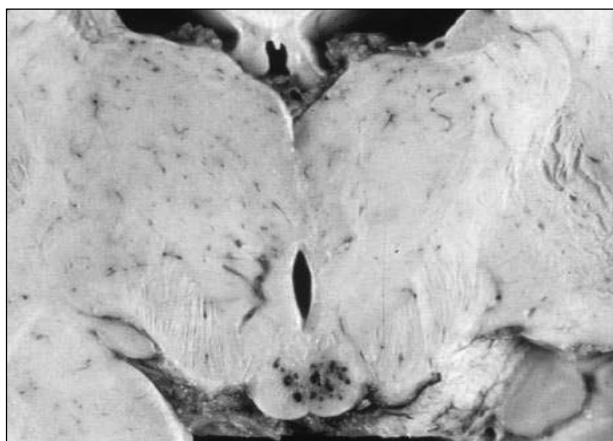


Figura 1. Localización de la región mamilar en el cerebro humano con patología de Wernicke-Korsakoff. Imagen macroscópica correspondiente a un corte coronal a nivel de los cuerpos mamilares, donde se observa una importante necrosis en dicha región, en un paciente con encefalopatía de Wernicke-Korsakoff. Reimpreso de *Robbins pathologic basis of disease* (6ª ed.), por R. S. Cotran, V. Kumar y T. Collins, 1999, Filadelfia, PA, E.U.: W. B. Saunders.

En el estudio del paciente H. C. se observó una ausencia congénita de los cuerpos mamilares, acompañado de un desarrollo anormal del hipocampo y el fornix. El SuM también formó parte de la ausencia congénita del paciente H. C. El estudio neuropsicológico reflejó que aunque otras habilidades permanecieron intactas, H. C. presentó una dificultad importante en la formación de mapas espaciales y en la precisión de más de dos puntos de referencia próximos a lo largo de una ruta (Rosenbaum et al., 2015).

Otros estudios neuropsicológicos han mostrado que la alteración morfológica circunscrita a los cuerpos mamilares debido a diferentes procesos patológicos es suficiente para inducir alteraciones severas y persistentes de memoria declarativa. De este modo, Dusoir et al. (1990) observaron una grave alteración de la memoria visoespacial y de la memoria verbal (en tareas de recuerdo libre y demorado, pero no de reconocimiento) debida a la lesión bilateral de los cuerpos mamilares. De forma similar, el trabajo de Hildebrandt et al. (2001) muestra que después de extirpar un tipo de tumor cerebral (germinoma) se evidenciaba una lesión neuroanatómica restringida a los cuerpos mamilares. Esta única lesión, observable mediante resonancia magnética nuclear, se relacionaba con alteraciones de memoria declarativa, principalmente de recuerdo libre y de recuerdo demorado, sin hallarse alterado el reconocimiento.

Estos resultados indican que la lesión restringida a los cuerpos mamilares es condición suficiente para inducir alteraciones de la memoria declarativa en humanos. De forma más específica, estas alteraciones se relacionan principalmente con la dificultad o incapacidad de los individuos para formar nuevos recuerdos, de duración variable, a partir del momento de la lesión de los cuerpos mamilares.

### NEUROANATOMÍA Y CONEXIONES DE LA REGIÓN MAMILAR

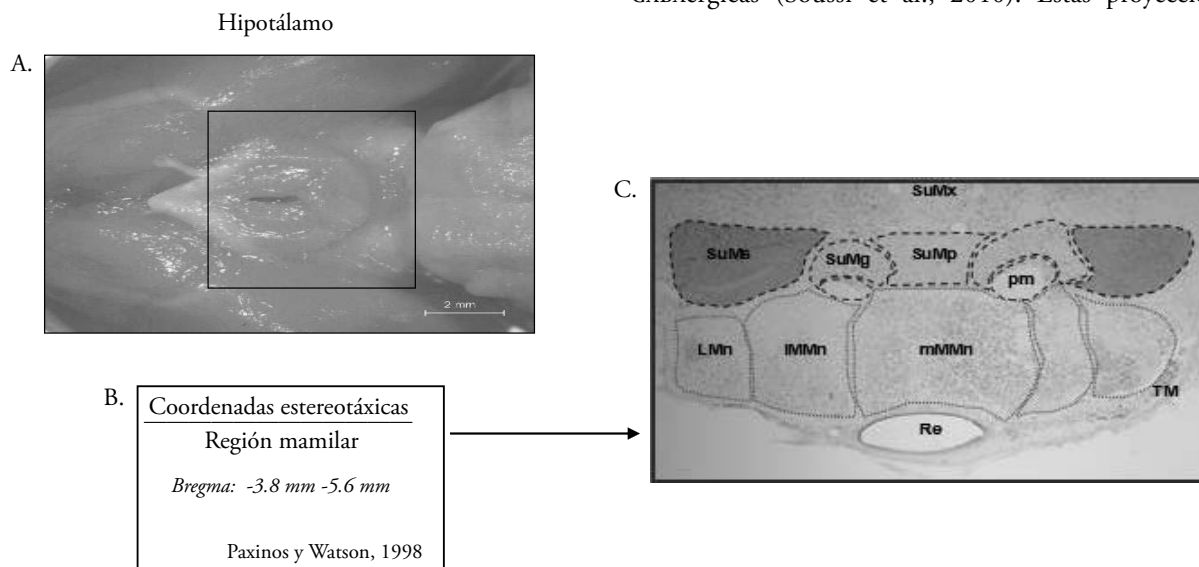
En ratas, una descripción morfológica muy completa de los cuerpos mamilares es la que Dillingham et al. (2015) realizaron diferenciando dos subregiones principales: el núcleo mamilar lateral y el núcleo mamilar medial. A su vez, los cuerpos mamilares mediales pueden dividirse en parte lateral (*pars lateralis*) y parte medial (*pars medialis*).

Recientemente, Pan y McNaughton (2004) han propuesto una clasificación para dividir el SuM basándose en criterios celulares. De este modo, proponen dividir el SuM en tres porciones principales (ver la Figura 2):

1. Porción parvicelular del SuM. Constituye la región más medial del SuM, y corresponde a la porción más medial del SuM en la clasificación de Paxinos y Watson (1998). Se constituye por células de pequeño tamaño (10-15  $\mu\text{m}$  de diámetro), de ahí su nombre.
2. Porción grandicelular del SuM. Esta agrupación neuronal se localiza a ambos lados de la porción parvicelular del SuM, así como dorsal y lateralmente al pedúnculo mamilar. Esta pequeña región se corresponde principalmente con las porciones laterales del SuM medial en la clasificación de Paxinos y Watson (1998). La denominación de porción grandicelular se debe a la presencia de neuronas de gran tamaño (alrededor de 30  $\mu\text{m}$  de diámetro). Esta porción, junto con la parvicelular, constituye el cuerpo central (*core*) del SuM.
3. Porción externa (*shell*) del SuM. Se corresponde con la porción más lateral del SuM lateral en la clasificación de Paxinos y Watson (1998), siendo la región más lateral del SuM. Celularmente, la porción externa del SuM se caracteriza por la presencia de las neuronas más pequeñas halladas en el SuM (con tamaño inferior a 10  $\mu\text{m}$  de diámetro).

Este núcleo hipotalámico se encuentra densamente conexionado con el septum y con el hipocampo (ver la Figura 3). Las fibras eferentes del SuM se originan principalmente en las porciones laterales del núcleo y se distribuyen densamente hacia el septum medial y la banda diagonal de Broca. El SuM establece sinapsis excitantes tanto con neuronas GABAérgicas como colinérgicas en el septum medial y la banda diagonal de Broca, siendo glutamatérgicas un subconjunto importante de estas proyecciones excitantes (Gonzalo-Ruiz, Morte, Flecha y Sanz, 1999). Estas sinapsis excitantes se localizan en aquellas neuronas septales que a su vez proyectan al hipocampo (Kiss, Csáki, Bokor, Kocsis y Kocsis, 2002). Las proyecciones desde el septum medial y la banda diagonal de Broca al SuM proceden de un conjunto de neuronas localizadas lateralmente a la línea media.

Las proyecciones del SuM hacia el hipocampo se originan principalmente en los laterales del SuM e inervan el giro dentado y la región CA<sub>2</sub>/CA<sub>3a</sub> del cuerno de Ammón en el hipocampo dorsal (Soussi et al., 2010). En concreto, estas proyecciones hipocámpales del SuM finalizan en la capa granular del giro dentado y en el stratum oriens y piramidal de la región CA<sub>2</sub>/CA<sub>3a</sub>, tanto en células principales (granulares y piramidales) como GABAérgicas (Soussi et al., 2010). Estas proyecciones



*Figura 2.* Estructura de la región mamilar. Esquema de la ubicación de la estructura hipotalámica, los cuerpos mamilares y el núcleo supramamilar (SuM). A. Vista ventral del cerebro de rata, donde se muestra la localización de la estructura hipotalámica, en la cual se incluye la región mamilar. B. Coordenadas estereotáxicas del cerebro de rata, donde se señala la ubicación de los cuerpos mamilares y el SuM. C. Sección coronal del cerebro de rata a nivel del hipotálamo posterior (azul de toluidina), donde se señala la localización de los principales subnúcleos de los cuerpos mamilares (LMn: núcleo mamilar lateral; IMMn: núcleo mamilar medial lateral; mMMn: núcleo mamilar medial mediano) y del SuM (SuMp: porción parvicelular del SuM; SuMg: porción grandicelular del SuM; SuMs: porción externa del SuM). SuMx: decusación del SuM; pm: pedúnculo mamilar; TM: núcleo tuberomamilar; Re: receso del tercer ventrículo.



## CONCLUSIONES

Los diferentes estudios hasta la fecha muestran la importancia de los núcleos que constituyen los cuerpos mamilares y el SuM en la ejecución de tareas de navegación espacial en roedores y memoria declarativa en humanos.

Los efectos de la lesión restringida a los cuerpos mamilares en animales de experimentación muestran la importancia de esta región diencefálica en la codificación de información espacial. Del mismo modo, los estudios clínicos realizados en humanos por medio de técnicas de neuroimagen muestran que la alteración morfológica circunscrita a los cuerpos mamilares debido a diferentes procesos patológicos es suficiente para inducir alteraciones severas y persistentes de memoria declarativa. De forma más específica, estos estudios neuropsicológicos muestran que las alteraciones restringidas a los cuerpos mamilares se relacionan principalmente con la dificultad o incapacidad de los individuos para formar nuevos recuerdos, de duración variable, a partir del momento de la lesión.

En la actualidad, es bien conocido que la lesión o alteración del hipocampo provoca importantes déficits en la ejecución de tareas de aprendizaje espacial (Kosaki, Lin, Horne, Pearce y Gilroy, 2014; Rice, Wallace y Hamilton, 2015), lo que conlleva a cuadros amnésicos en humanos (Kohl et al., 2011). Además, diversos estudios (Vertes, 1981) muestran las conexiones de los cuerpos mamilares y del SuM con el hipocampo tanto de modo directo como de modo indirecto por medio del área septal.

Específicamente, el patrón de proyecciones del SuM sugiere que éste puede modular la función del hipocampo de dos maneras: directamente por medio de las proyecciones del hipocampo (vía supramamilar-hipocampo), e indirectamente por medio de la región septum medial/banda diagonal de Broca (vía supramamilar-septum medial/banda diagonal de Broca-hipocampo; Dwyer et al., 2007; Haghdoost-Yazdi et al., 2009). A todo ello se suman los trabajos recientes, donde se observa cómo la inactivación temporal y lesión permanente del SuM provoca una clara afectación en el aprendizaje espacial (Aranda et al., 2006, 2008; Shahidi et al., 2004). En conjunto, esto sugiere que la conectividad de estos núcleos hipotalámicos, y en especial el SuM, modula la respuesta de memoria espacial por medio de la densa red de conexiones que mantiene con el hipocampo.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, los cuerpos mamilares son una estructura nerviosa que forma parte de un circuito neuronal encargado del procesamiento de la información espacial para una correcta ejecución en tareas de

aprendizaje espacial. El SuM es uno de los componentes de la región mamilar de especial relevancia por su involucramiento en la generación/modulación del ritmo theta hipocampal.

Se requerirán más estudios que determinen el tipo de neurotransmisores alterados en la formación hipocampal, que es una estructura clave para el buen funcionamiento en tareas de aprendizaje espacial cuando se produce un daño en alguna de las estructuras que componen la región mamilar.

## REFERENCIAS

- Aggleton, J. P., & Sahgal, A. (1993). The contribution of the anterior thalamic nuclei to anterograde memory. *Neuropsychologia*, *31*(10), 1001-1019. doi:10.1016/0028-3932(93)90029-Y
- Aranda, L., Begega, A., Sánchez-López, J., Aguirre, J. A., Arias, J. L., & Santín, L. J. (2008). Temporary inactivation of the supramammillary area impairs spatial working memory and spatial referent memory retrieval. *Physiology & Behavior*, *94*(3), 322-330. doi:10.1016/j.physbeh.2008.01.024
- Aranda, L., Santín, L. J., Begega, A., Aguirre, J. A., & Arias, J. L. (2006). Supramammillary and adjacent nuclei lesions impair spatial working memory and induce anxiolytic-like behavior. *Behavioural Brain Research*, *167*(1), 156-164. doi:10.1016/j.bbr.2005.09.002
- Beracochea, D. J., & Jaffard, R. (1990). Effects of ibotenic lesions of mammillary bodies on spontaneous and rewarded spatial alternation in mice. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *2*(2), 133-140. doi:10.1162/jocn.1990.2.2.133
- Béracochéa, D. J., & Jaffard, R. (1995). The effects of mammillary body lesions on delayed matching and delayed non-matching to place tasks in the mice. *Behavioural Brain Research*, *68*(1), 45-52. doi:10.1016/0166-4328(94)00158-C
- Cassel, J.-C., & Pereira de Vasconcelos, A. (2015). Importance of the ventral midline thalamus in driving hippocampal functions. *Progress in Brain Research*, *219*, 145-161. doi:10.1016/bs.pbr.2015.03.005
- Cutsuridis, V., & Hasselmo, M. (2012). GABAergic contributions to gating, timing, and phase precession of hippocampal neuronal activity during theta oscillations. *Hippocampus*, *22*(7), 1597-1621. doi:10.1002/hipo.21002
- Daneri, M. F., & Muzio, R. N. (2013). El aprendizaje espacial y su relevancia en anfibios. *Revista Argentina de Ciencias del Comportamiento*, *5*(3), 38-49.
- Dillingham, C. M., Frizzati, A., Nelson, A. J. D., & Vann, S. D. (2015). How do mammillary body inputs contribute to anterior thalamic function? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *54*, 108-119. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.07.025

- Dragoi, G., & Tonegawa, S. (2014). Selection of preconfigured cell assemblies for representation of novel spatial experiences. *Philosophical Transactions of the Royal Society. Series B: Biological Science*, 369(1635), 20120522. doi:10.1098/rstb.2012.0522
- Dumont, J. R., Amin, E., Wright, N. F., Dillingham, C. M., & Aggleton, J. P. (2015). The impact of fornix lesions in rats on spatial learning tasks sensitive to anterior thalamic and hippocampal damage. *Behavioural Brain Research*, 278, 360-374. doi:10.1016/j.bbr.2014.10.016
- Dusoier, H., Kapur, N., Byrnes, D. P., McKinsty, S., & Hoare, R. D. (1990). The role of diencephalic pathology in human memory disorder: Evidence from a penetrating parasagittal brain injury. *Brain*, 113(6), 1695-1700. doi:10.1093/brain/113.6.1695
- Dwyer, T. A., Servatius, R. J., & Pang, K. C. H. (2007). Noncholinergic lesions of the medial septum impair sequential learning of different spatial locations. *The Journal of Neuroscience*, 27(2), 299-303. doi:10.1523/JNEUROSCI.4189-06.2007
- Eleore, L., López-Ramos, J. C., Guerra-Narbona, R., & Delgado-García, J. M. (2011). Role of reuniens nucleus projections to the medial prefrontal cortex and to the hippocampal pyramidal CA1 area in associative learning. *Plos One*, 6(8), e23538. doi:10.1371/journal.pone.0023538
- Gonzalo-Ruiz, A., Morte, L., Flecha, J. M., & Sanz, J. M. (1999). Neurotransmitter characteristics of neurons projecting to the supramammillary nucleus of the rat. *Anatomy and Embryology*, 200(4), 377-392. doi:10.1007/s004290050287
- Haghdoust-Yazdi, H., Pasbakhsh, P., Vatanparast, J., Rajaei, F., & Behzadi, G. (2009). Topographical and quantitative distribution of the projecting neurons to main divisions of the septal area. *Neurological Research*, 31(5), 503-513. doi:10.1179/174313208X353712
- Hildebrandt, H., Müller, S., Bussmann-Mork, B., Goebel, S., & Eilers, N. (2001). Are some memory deficits unique to lesions of the mammillary bodies? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23(4), 490-501. doi:10.1076/jcen.23.4.490.1234
- Ito, M., Shirao, T., Doya, K., & Sekino, Y. (2009). Three-dimensional distribution of Fos-positive neurons in the supramammillary nucleus of the rat exposed to novel environment. *Neuroscience Research*, 64(4), 397-402. doi:10.1016/j.neures.2009.04.013
- Jung, Y.-C., Chanraud, S., & Sullivan, E. V. (2012). Neuroimaging of Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's syndrome. *Neuropsychology Review*, 22(2), 170-180. doi:10.1007/s11065-012-9203-4
- Kirk, I. J., & McNaughton, N. (1993). Mapping the differential effects of procaine on frequency and amplitude of reticularly elicited hippocampal rhythmical slow activity. *Hippocampus*, 3(4), 517-525. doi:10.1002/hipo.450030411
- Kiss, J., Csáki, A., Bokor, H., Kocsis, K., & Kocsis, B. (2002). Possible glutamatergic/aspartatergic projections to the supramammillary nucleus and their origins in the rat studied by selective [(3)H] D-aspartate labelling and immunocytochemistry. *Neuroscience*, 111(3), 671-691. doi:10.1016/S0306-4522(02)00037-4
- Kohl, Z., Uyanik, G., Lürding, R., Schuierer, G., Bogdahn, U., Schröder, M., & Weidner, N. (2011). Selective bilateral hippocampal lesions after theophylline-induced status epilepticus causes a permanent amnesic syndrome. *Journal of Clinical Neuroscience*, 18(7), 964-966. doi:10.1016/j.jocn.2010.11.017
- Kosaki, Y., Lin, T.-C. E., Horne, M. R., Pearce, J. M., & Gilroy, K. E. (2014). The role of the hippocampus in passive and active spatial learning. *Hippocampus*, 24(12), 1633-1652. doi:10.1002/hipo.22343
- Madl, T., Chen, K., Montaldi, D., & Trappil, R. (2015). Computational cognitive models of spatial memory in navigation space: A review. *Neural Networks*, 65, 18-43. doi:10.1016/j.neunet.2015.01.002
- Manns, J. R., Zilli, E. A., Ong, K. C., Hasselmo, M. E., & Eichenbaum, H. (2007). Hippocampal CA1 spiking during encoding and retrieval: Relation to theta phase. *Neurobiology of Learning and Memory*, 87(1), 9-20. doi:10.1016/j.nlm.2006.05.007
- Markowska, A., & Łukaszewska, I. (1981). Response to stimulus change following observation or exploration by the rat: Differential effects of hippocampal damages. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 41(4), 325-338.
- Meck, W. H., Church, R. M., & Olton, D. S. (2013). Hippocampus, time, and memory. *Behavioral Neuroscience*, 127(5), 655-668. doi:10.1037/a0034188
- Méndez-Couz, M., Conejo, N. M., Vallejo, G., & Arias, J. L. (2014). Spatial memory extinction: A c-Fos protein mapping study. *Behavioural Brain Research*, 260, 101-110. doi:10.1016/j.bbr.2013.11.032
- Méndez-López, M., Méndez, M., Sampedro-Piquero, P., & Arias, J. L. (2013). Spatial learning-related changes in metabolic activity of limbic structures at different posttask delays. *Journal of Neuroscience Research*, 91(1), 151-159. doi:10.1002/jnr.23134
- Morris, R. G. M., Garrud, P., Rawlins, J. N. P., & O'Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 297(5868), 681-683. doi:10.1038/297681a0

- Neave, N., Nagle, S., & Aggleton, J. P. (1997). Evidence for the involvement of the mammillary bodies and cingulum bundle in allocentric spatial processing by rats. *European Journal of Neuroscience*, *9*(5), 941-955. doi:10.1111/j.1460-9568.1997.tb01445.x
- O'Keefe, J., & Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford, R.U.: Oxford University Press.
- Pan, W.-X., & McNaughton, N. (2004). The supramammillary area: Its organization, functions and relationship to the hippocampus. *Progress in Neurobiology*, *74*(3), 127-166. doi:10.1016/j.pneurobio.2004.09.003
- Paxinos, G., & Watson, C. (1998). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. San Diego, CA, E.U.: Academic Press.
- Pitel, A.-L., Chételat, G., Le Berre, A. P., Desgranges, B., Eustache, F., & Beauvieux, H. (2012). Macrostructural abnormalities in Korsakoff syndrome compared with uncomplicated alcoholism. *Neurology*, *78*(17), 1330-1333. doi:10.1212/WNL.0b013e318251834e
- Rice, J. P., Wallace, D. G., & Hamilton, D. A. (2015). Lesions of the hippocampus or dorsolateral striatum disrupt distinct aspects of spatial navigation strategies based on proximal and distal information in a cued variant of the Morris water task. *Behavioural Brain Research*, *289*, 105-117. doi:10.1016/j.bbr.2015.04.026
- Rosenbaum, R. S., Cassidy, B. N., & Herdman, K. A. (2015). Patterns of preserved and impaired spatial memory in a case of developmental amnesia. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*, 196. doi:10.3389/fnhum.2015.00196
- Saavedra, M., Rivadeneyra-Domínguez, E., & Rodríguez-Landa, J. F. (2011). Alteraciones motoras inducidas por la microinyección intrahipocámpal de metilazoximetanol en ratos macho forzadas a nadar. *Archivos de Neurociencias*, *16*(4), 186-192.
- Saunders, R. C., Vann, S. D., & Aggleton, J. P. (2012). Projections from Gudden's tegmental nuclei to the mammillary body region in the cynomolgus monkey (*macaca fascicularis*). *The Journal of Comparative Neurology*, *520*(6), 1128-1145. doi:10.1002/cne.22740
- Shahidi, S., Motamedi, F., Bakeshloo, S. A., & Taleghani, B. K. (2004). The effect of reversible inactivation of the supramammillary nucleus on passive avoidance learning in rats. *Behavioural Brain Research*, *152*(1), 81-87. doi:10.1016/j.bbr.2003.09.033
- Soussi, R., Zhang, N., Tahtakran, S., Houser, C. R., & Esclapez, M. (2010). Heterogeneity of the supramammillary-hippocampal pathways: Evidence for a unique GABAergic neurotransmitter phenotype and regional differences. *European Journal of Neuroscience*, *32*(5), 771-785. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07329.x
- Trent, N. L., & Menard, J. L. (2010). The ventral hippocampus and the lateral septum work in tandem to regulate rats' open-arm exploration in the elevated plus-maze. *Physiology & Behavior*, *101*(1), 141-152. doi:10.1016/j.physbeh.2010.04.035
- Vann, S. D. (2010). Re-evaluating the role of the mammillary bodies in memory. *Neuropsychologia*, *48*(8), 2316-2327. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.10.019
- Vann, S. D., Erichsen, J. T., O'Mara, S. M., & Aggleton, J. P. (2011). Selective disconnection of the hippocampal formation projections to the mammillary bodies produces only mild deficits on spatial memory tasks: Implications for fornix function. *Hippocampus*, *21*(9), 945-957. doi:10.1002/hipo.20796
- Vertes, R. P. (1981). An analysis of ascending brain stem systems involved in hippocampal synchronization and desynchronization. *Journal of Neurophysiology*, *46*(5), 1140-1159.
- Vertes, R. P. (2015). Major diencephalic inputs to the hippocampus: Supramammillary nucleus and nucleus reuniens. Circuitry and function. *Progress in Brain Research*, *219*, 121-144. doi:10.1016/bs.pbr.2015.03.008
- Victor, M., Adams, R. D., & Collins, G. H. (1971). *The Wernicke-Korsakoff syndrome*. Oxford, R.U.: Blackwell.
- Woodnorth, M.-A., & McNaughton, N. (2002). Similar effects of medial supramammillary or systemic injections of chlordiazepoxide on both theta frequency and fixed-interval responding. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *2*(1), 76-83. doi:10.3758/CABN.2.1.76
- Yeung, M., Dickson, C. T., & Treit, D. (2013). Intrahippocampal infusion of the I<sub>h</sub> blocker ZD7288 slows evoked theta rhythm and produces anxiolytic-like effects in the elevated plus maze. *Hippocampus*, *23*(4), 278-286. doi:10.1002/hipo.22086
- Yue X.-H., Liu X.-J., Wu M.-N., Chen J.-Y., & Qi J.-S. (2014). 淀粉样β蛋白抑制大鼠海马theta节律并致行为脱抑制和空间记忆损伤 [La proteína β amiloidea suprime el ritmo theta hipocámpal e induce la desinhibición conductual y una deficiencia en la memoria espacial en las ratas]. *Acta Physiologica Sinica*, *66*(2), 97-106. doi:10.13294/j.aps.2014.0012
- Zhan, Y. (2015). Theta frequency prefrontal-hippocampal driving relationship during free exploration in mice. *Neuroscience*, *300*, 554-565. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.05.063

Recibido: 26 de mayo de 2014.

Aceptado: 22 de septiembre de 2015.