

ENVOLVIMENTO DO HIPOCAMPO NO PROCESSAMENTO DE INFORMAÇÕES EM TAREFAS ESPACIAIS E TEMPORAIS

Valéria C. I. da Costa

A. Teoria do Mapa Cognitivo - O'Keefe e Nadel, 1978

A teoria do mapa cognitivo (O'Keefe e Nadel, 1978) concentra-se nos aspectos espaciais do ambiente como sendo atributos críticos da memória. A teoria sustenta que os animais podem aprender sobre as relações espaciais de objetos e eventos em seu Sistema Nervoso Central (SNC). Este sistema codifica o ambiente em mapas cognitivos e, segundo a proposta dos autores, a Formação Hipocampal constitui o substrato neural para a aprendizagem e armazenamento de tais processos.

Segundo esta teoria, as informações são processadas em dois sistemas distintos: Sistema de Taxon (Taxon System) e Sistema de Mapeamento (Map System).

a. Sistema de Taxon

As estratégias baseadas neste sistema, foram chamadas pelos autores de estratégias de rotas (route strategies). Estas estratégias ou hipóteses podem ser subdivididas em: hipóteses de guiamento (guidance hypotheses) e hipóteses de orientação (orientation hypotheses). Tais estratégias podem depender de diferentes estruturas cerebrais.

As hipóteses de guiamento identificam um objeto ou uma pista no ambiente que deve ser aproximada ou evitada. O componente motor não é especificado em detalhes. Exemplos dados pelos autores para essa estratégia são: "ir para a luz", "evitar sua sogra", "seguir aquele carro". Neste caso os animais não precisam estabelecer relações espaciais entre objetos e eventos, eles orientam-se em direção a uma pista (ou guia) específica.

As hipóteses de orientação (ou orientação corpórea egocêntrica ou estratégia corpórea egocêntrica) especificam o comportamento motor em detalhes. Elas envolvem rotações corpóreas egocêntricas em resposta a uma pista ou informação. Os

animais orientam-se a partir de informações egocêntricas e aprendem uma seqüência de movimentos do corpo. Exemplos: "virar para direita 90 (sentido do relógio em relação ao eixo corpóreo)", "olhar para a esquerda 15 ".

Duas das mais importantes propriedades do sistema de táxon são: (1) as informações são armazenadas segundo sua categoria de inclusão e (2) as alterações das informações ocorre de forma gradual.

(1) Um sistema de inclusão de categorias armazena dois itens (ou eventos) com características similares no mesmo (ou muito próximo) circuito neural. Isto resulta em possíveis interferências quando um mesmo item (ou evento) está associado a outros itens (ou eventos) em momentos ou contextos diferentes.

(2) O armazenamento gradual, isto é, cada ativação da informação resulta em uma pequena mudança na força das conexões sinápticas, varia com o tempo que segue-se a ativação de uma hipótese de táxon. Assim, este postulado da teoria prevê que o comportamento dos animais que estejam baseados em uma hipótese de táxon será significativamente influenciado por intervalos entre tentativas.

b. Sistema Hipocampal de Mapeamento (Hippocampal mapping system)

Neste sistema são processadas as hipótese de lugar (place hypotheses) cujas propriedades são bastante diferentes das hipóteses de táxon.

O mapa de um ambiente é composto por um conjunto de representações de lugares (places) conectados entre si de acordo com as regras que representam as distâncias e direções entre tais lugares. Segundo a teoria do mapa cognitivo, baseada na filosofia Kantiana, locais e espaços não existem no mundo físico, mas são noções construídas pelo cérebro, no sentido de organizar as entradas sensoriais. Um pequeno número de estímulos (2 ou 3) ocorrendo com uma configuração espacial única quando o animal está em uma parte específica do ambiente, é suficiente para a identificação de um local (lugar) no mapa.

Em qualquer ponto de um ambiente existem normalmente um grande número de tais conjuntos de estímulos e assim, a identificação de um determinado local não

depende de qualquer pista (ou objeto) ou grupo de pistas em particular. Os vetores de distâncias e direções que conectam os locais no mapa do ambiente são produto dos movimentos do animal naquele ambiente. Diferentemente das conexões neurais subjacentes as hipóteses de táxon, os mapas são formados durante a exploração do ambiente, pelos animais. Estes podem utilizar mapas para: 1. localizarem-se no ambiente; 2. localizarem itens (ou eventos) neste ambiente, incluindo recompensas e punições. Exemplo: local A=alimento, local B=choque; 3. locomoverem-se de um local para outro por qualquer rota disponível. Além disso, este sistema envolve um mecanismo de discrepâncias (mismatch), que sinaliza alterações nas entradas sensoriais esperadas para um determinado local.

Exemplos de hipótese de lugar dados pelos autores: "este é um ambiente perigoso", "há um local seguro neste ambiente perigoso", "ir para o local A para obter água".

Os autores postulam que as hipóteses de lugar do sistema de mapeamento diferem das hipóteses de táxon do sistema de táxon da seguinte maneira:

(1) As informações entram no sistema de mapeamento na base do tudo-ou-nada. Quando um animal atenta para uma pista, esta, entra no local da representação correspondente a posição do animal no ambiente. Em exposições subseqüentes aquela pista, naquele local não adiciona qualquer aumento da força da representação. Diferentes pistas do ambiente localizadas na mesma em diferentes partes do ambiente, em diferentes ocasiões entram na representação daquele ambiente, tornando tais representações de lugares mais ricas, mas não mais fortes.

(2) Em contraste aos armazenamentos por táxon, há muito pouca interferência entre itens idênticos (ou similares) no sistema de mapeamento, quando estes ocorrem em diferentes partes do ambiente (ou em diferentes ambientes), pois tais itens são armazenados em diferentes representações de lugar. Além disso, diferentes vias podem ativar a mesma representação.

(3) O sistema de mapeamento permite aos animais atuarem a distância. Eles podem aproximarem-se ou afastarem-se de lugares aos quais não poderiam ser percebidos se tais locais fossem parte do mesmo mapa.

O'Keefe e Nadel (1978) desenvolvem considerações detalhadas acerca dos efeitos de lesões hipocâmpais no comportamento animal e sobre a mais importante predição de sua teoria, na qual todo aquele conjunto de dados pode ser interpretado como uma perda da aprendizagem de lugar (ou perda da capacidade de utilização do sistema de mapeamento) e do comportamento exploratório.

Animais privados de seu hipocampo ainda são capazes de aprender tarefas, as quais possam ser solucionadas por meio das hipóteses (ou estratégias) de guiamento e/ou orientação. Segundo os autores, é importante lembrar que o mesmo problema pode ser solucionado pelo animal, utilizando diferentes hipóteses. Por exemplo, um animal que aprende a dirigir-se para o braço direito de um labirinto em T para obter alimento, pode estar resolvendo tal problema (tarefa) baseando-se (1) em uma hipótese de lugar (ir para o lugar definido pela sua posição na sala) ou (2) em uma hipótese de orientação (virar a direita 90 no ponto de escolha) ou (3) em uma hipótese de guiamento (aproximar-se da pista que está próxima do braço direito e afastar-se da pista que está próxima do braço esquerdo).

Como exposto anteriormente a hipótese por guiamento envolve a aproximação ou afastamento, por meio de qualquer comportamento disponível, de uma pista (ou objeto) específico, enquanto a hipótese por orientação especifica uma rotação egocêntrica, cujo eixo pode ser o corpo, a cabeça ou os olhos. Por outro lado, o sistema de mapeamento torna disponível a outras partes do cérebro as representações de lugares que podem ser utilizadas na solução de problemas. Se um animal está faminto, o mapa do ambiente no qual ele encontra-se pode ser consultado para verificar se há uma representação de alimento naquele ambiente. Se houver, então, o mapa pode ser usado para gerar um programa motor o qual levará o animal, da sua posição atual no mapa, para a localização do alimento.

Os animais nesta e em muitas outras tarefas, podem estar resolvendo-as por meio de uma ou mais hipóteses. Conseqüentemente, os animais privados do seu hipocampo e assim do seu sistema de mapeamento, sendo capazes da utilização da hipótese de lugar, podem estar solucionando a tarefa baseados nas outras duas hipóteses (guiamento e/ou orientação).

Desta forma, os autores antes de analisarem os resultados obtidos com animais lesados, eles fazem uma análise do desempenho em animais normais e destacam as variáveis importantes que podem influenciar a performance dos animais nas diferentes tarefas. Baseando-se nisto, os autores fazem uma estimativa de quais hipóteses estão sendo usadas pelo animal para resolver determinada tarefa, e igualmente importante, qual hipótese retarda a solução da tarefa.

Nas tarefas, onde a hipótese de lugar parece ser exclusiva ou preferencialmente utilizada por animais normais, os autores prevêm deficiências nos animais lesados. Quando outras hipóteses predominam ou são igualmente úteis, não deve haver prejuízo no desempenho dos animais lesados no hipocampo. Por outro lado, existem tarefas nas quais certos conflitos só podem ser resolvidos a partir da utilização da hipótese de lugar. Nestes casos, os animais lesados, para os quais apenas as outras estratégias estariam disponíveis, não conseguem ter um desempenho adequado na tarefa.

B. Teoria da Memória Operacional/Relógio Interno

Olton (1990) afirma que em toda aprendizagem há dois tipos de memória que organizam as informações. Olton (1990) sugere que o contexto específico, pessoal e temporal de uma situação é codificado na memória operacional (*working memory*). Ela é um processo mnemônico responsável pela codificação de informações acerca do contexto temporal no qual o evento ocorre, distinguindo um instante dentro de um conjunto de eventos. Como resultado, a memória operacional é muito propensa às interferências de efeitos temporais. Em contraste, a memória de referência (*reference memory*) é o processo mnemônico responsável pela codificação das informações que não requerem associações com o contexto temporal. Diferentemente da memória operacional, a memória de referência generaliza através dos instantes e é menos propensa à interferência temporal, isto é, na memória de referência as associações aprendidas independem do contexto temporal e podem ser utilizadas a qualquer momento dependendo dos aspectos não temporais do contexto. As informações da memória operacional são úteis para uma única tentativa, enquanto as informações da

memória de referência são úteis para muitas tentativas. (Kesner, 1986; Olton, 1986; Olton, 1990).

Olton (1986, 1990) propõe que o hipocampo e suas interconexões mediam a memória operacional, enquanto algum outro sistema, como o neocórtex, media a memória de referência. Vários experimentos realizados a partir de lesões de estruturas do sistema hipocampal e/ou seus eferentes e aferentes, sugerem o envolvimento da formação hipocampal com a memória operacional, e não com a memória de referência, independente das informações envolvidas no contexto experimental serem temporais ou espaciais (Meck, Church & Olton, 1984; Olton, 1986). Assim, segundo Olton e outros autores, o sistema hipocampal está diretamente envolvido na memória operacional temporal ou espacial, embora esta estrutura não seja requerida pela memória de referência (Meck et al., 1987; Markowaska et al., 1989; Murray et al., 1989).

De acordo com Church e Broadbent (1990) um modelo geral de processamento de informações contém (1) um registrador sensorial, (2) mecanismos de seleção, (3) memória operacional, (4) memória de referência e (5) processos de decisão. Já um modelo de processamento de informações temporais, de acordo com estes autores, contém: (1) marca-passo (*pacemaker*), (2) interruptor (*switch*) e acumulador, (3) memória operacional, (4) memória de referência e (5) comparador.

O número de pulsos do acumulador (a) é a frequência de pulsos por segundo (l) produzida pelo marca-passo, vezes o número de segundos que o interruptor (ligado do marca-passo para o acumulador) tenha sido aberto/fechado.

O número de pulsos armazenados na memória de referência é o número de pulsos que estavam no acumulador na hora do reforço, multiplicado por uma constante de memória K^* . As decisões são baseadas na similaridade do valor do acumulador e um valor armazenado na memória de referência. A memória de referência armazena o número de pulsos registrados pelo acumulador no momento do reforço vezes uma constante K^* ; este valor vai ser comparado com os valores atuais de registro do acumulador para uma tomada de decisão.

Este modelo torna possível a identificação de efeitos seletivos de variáveis independentes nos vários estágios do processamento temporal. Por exemplo, durante

um intervalo (*gap*) em um sinal, o interruptor pode permanecer fechado ou aberto. Isto é chamado de *run mode* e *stop mode* respectivamente.

Há evidências de que drogas que afetam a ação da dopamina alteram a velocidade do relógio (I), enquanto drogas que afetam a ação da acetilcolina alteram o armazenamento das informações na memória e o acesso às informações do relógio interno (leitura do relógio) (Meck, 1983).

Lesões da fimbria-fórnix ou da área septal decresceriam o valor da constante K^* e interfeririam com a retenção da duração de um sinal durante um intervalo (*gap*) sem, contudo, interferir com a contagem do tempo durante um sinal contínuo (Meck, Church & Olton, 1984). Por outro lado, lesões do córtex frontal ou do nucleus basalis magnocellularis aumentariam o valor da constante K^* e interfeririam com a atenção, sem interferir com a contagem de um único sinal contínuo (Meck et al., 1987).

Tarefas espaciais e temporais podem ser examinadas no contexto da teoria do mapa cognitivo e da teoria da memória operacional/relógio interno.

As deficiências encontradas em animais hipocampais em tarefas de NMTS, em um labirinto em T ou Y, segundo O'Keefe e Nadel (1978), refletem a incapacidade dos animais em distinguir entre vários eventos (pistas ou objetos) idênticos, somente em termos da sua localização espacial.

Em uma tarefa de NMTS os animais, na fase de informação, aprendem que o LOCAL A é igual a reforço (alimento), enquanto na fase de escolha o LOCAL B é igual a reforço e LOCAL A é igual a não reforço. Neste caso, um evento - reforço - está associado a diferentes locais do ambiente (local A e B); os animais hipocampais não podendo utilizar o sistema de mapeamento, teriam dificuldades para solucionar tal problema. Além disso, em um momento (fase de informação), o LOCAL A é igual a reforço e em outro momento (fase de escolha) o mesmo local, o LOCAL A é igual a não reforço. Neste caso, um mesmo local, tem valores (significado, informação) diferentes - ora é um local de reforço, aproximação, ora é um local a ser evitado, pois não é reforçado. Mais uma vez, os animais hipocampais desprovidos do seu sistema de mapeamento têm dificuldades de resolver tal ambigüidade.

Mesmo estando disponível aos animais hipocampais o sistema de táxon, as estratégias de guiamento ou orientação não conseguem resolver adequadamente a distinção entre 1 evento (reforço) que ocorre em 2 locais distintos (local A e B). Estas estratégias também não conseguem resolver a ambigüidade da ocorrência de diferentes efeitos, reforço e não-reforço em um mesmo local.

Segundo a Teoria do Mapa Cognitivo, os animais com lesão da estrutura hipocampal apresentam prejuízo de desempenho em tarefas de NMTS em um labirinto em T devido às razões acima apresentadas.

Segundo Olton e colaboradores (Olton, 1986; Meck, Church & Olton, 1984) a tarefa de NMTS realizada em um labirinto em T é considerada uma tarefa típica, onde os animais para realizarem a tarefa adequadamente processam as informações na memória operacional. Neste caso, os animais precisam armazenar na memória operacional a informação da caixa reforçada, que foi obtida na fase de informação. Na fase de escolha os animais precisam recuperar essa informação da memória operacional para poderem decidir qual a caixa que nesta fase é a caixa reforçada. Em outras palavras, a resposta adequada em um momento depende da informação obtida em um momento anterior, e esta informação varia de tentativa para tentativa. Esse processamento, segundo a teoria, é realizado na memória operacional. Os animais hipocampais apresentariam um prejuízo de desempenho nesta tarefa, pois estão impossibilitados de processarem informações na memória operacional.

Portanto, segundo a teoria do mapa cognitivo, os animais com lesão da estrutura hipocampal apresentariam um prejuízo de desempenho em tarefas de NMTS em um labirinto em T. Os resultados, obtidos nos experimentos realizados, confirmam um prejuízo na capacidade de utilização de informações espaciais pelos animais lesados, ou um prejuízo na capacidade de processamento na memória operacional.

Contudo, o desempenho em uma tarefa espacial é recuperado com o treino repetitivo (Experimento I - Mestrado). Estes resultados podem ser devidos à utilização de uma estratégia de guiamento (teoria do mapa espacial). A estratégia corpórea egocêntrica foi descartada pelos resultados obtidos no Experimento III (Mestrado). Por outro lado, a teoria da memória operacional não possui argumentos teóricos que dêem

conta da recuperação do prejuízo da memória operacional causada por lesões hipocâmpais.

Quando os animais são testados em uma tarefa de DNMT, observa-se que a interferência causada pela introdução de intervalos entre uma fase e outra, possui uma magnitude diferente para os dois grupos. O desempenho dos animais lesados mostra sofrer uma maior interferência do que os animais controles.

Segundo a teoria do mapa cognitivo, é possível que no reteste do Experimento II (Mestrado), os animais lesados apresentem-se iguais aos controles, pois desenvolveram uma outra estratégia, que não a de lugar, para resolver a tarefa. Entretanto, no experimento de DNMTS, quando intervalos são inseridos, a tarefa torna-se mais complexa, e os animais lesados, não dispendo da hipótese de lugar, apresentariam uma curva de desempenho que refletiria a utilização da hipótese por guiamento. É possível que a utilização desta estratégia afete mais o desempenho de animais ao longo do tempo do que se o animal estiver utilizando-se de uma estratégia de lugar.

A teoria da memória operacional prevê o prejuízo de desempenho de animais com o sistema hipocâmpal lesado em uma tarefa de DNMTS por considerar que a informação crítica deve ser armazenada na memória operacional. Entretanto, não é clara a explicação do porquê animais lesados apresentam igual desempenho ao dos animais controles em intervalos de poucos segundos e apresentam um maior prejuízo em intervalos mais longos,

O'Keefe e Nadel (1978) não concordam com a idéia de que tempo tenha o mesmo status do espaço. Os autores acreditam que o tempo seja muito importante, mas eles vêem poucas evidências que o tempo seja codificado diretamente, da mesma maneira que o espaço parece ser.

Os autores pensam ser improvável que animais, como um rato ou um pombo, sejam capazes de contar o tempo. A explicação mais razoável para que tais animais sejam capazes de resolver tarefas temporais, tais como um esquema de intervalo fixo (FI) e de reforçamento diferencial de baixas taxas (DRL), é a utilização de

comportamentos colaterais, durante o intervalo, como um relógio externo: após um dado número de atividades, o animal pode retornar à barra.

Os comportamentos colaterais como relógio externo podem ser desenvolvidos e muito eficientemente propiciar aos animais uma avaliação (ou estimativa) do tempo de intervalo quando seu sistema de mapeamento está intacto. Assim, um mesmo evento (comportamento colateral A) pode ser realizado em diferentes locais do ambiente (no caso, a caixa de Skinner), ou, diferentes comportamentos colaterais podem ser realizados em um mesmo local da caixa.

No caso da DRL, a ambigüidade: barra=não-reforço durante o intervalo e barra=reforço no tempo x, pode ser resolvida por meio do sistema de mapeamento. Contudo o desenvolvimento e a eficiência desses comportamentos tornam-se prejudicados quando o sistema de mapeamento não está disponível. Neste caso, os animais precisam desenvolver uma estratégia de guiamento ou orientação para realizarem os comportamentos colaterais adequadamente.

Em um esquema de FI, onde, barra=reforço no tempo x

barra=não-reforço no intervalo,

os animais hipocampais conseguiriam desenvolver alguma forma de comportamentos colaterais por meio de outras estratégias. Apesar do desenvolvimento desta estratégia não ser tão eficiente quanto a hipótese de lugar. Isto pode ser observado, quando se analisam os resultados de animais lesados, que em uma tarefa de FI, tem sua curva de distribuição de pressões à barra deslocada para a esquerda. Ou seja, esses animais conseguem desenvolver comportamentos colaterais para contarem o tempo de intervalo, porém, esta estratégia não é tão eficiente, provocando uma subestimativa do tempo de intervalo.

Por outro lado, o esquema de DRL é mais complexo: enquanto que em FI o fato do animal pressionar a barra antes do intervalo correto não acarretar nenhuma punição, em DRL, se isto ocorrer, o animal é punido, pois o tempo de intervalo de reforçamento é adiado. Assim em DRL tem-se:

tempo x: barra=reforço, aproximação do local da barra

intervalo: barra=punição, local da barra deve ser evitado.

Como já foi visto, o animal que não tenha seu sistema de mapeamento intacto e esteja utilizando-se de uma estratégia de guiamento ou orientação tem dificuldade para resolver problemas nos quais um local (barra) tenha significados diferentes (tempo x-reforço, intervalo-punição). Além disso, antes de serem treinados em DRL, os animais são pré-treinados em um esquema de CRF (1 pressão = 1 reforço). Segundo os autores, as conseqüências desse pré-treino, dificultariam aos animais hipocampais encontrarem, durante os treinos em DRL, os comportamentos colaterais adequados e fortes o bastante para competirem com as hipóteses estabelecidas durante o treino em CRF: barra=reforço.

Por outro lado, a teoria da memória operacional/relógio interno apresenta explicações diferentes da proposta por O'Keefe e Nadel (78).

Meck e colaboradores (1984) sugerem que a deficiência no desempenho da DRL apresentada por animais com lesão do hipocampo é devida mais a um prejuízo da memória operacional do que a uma deficiência na habilidade de contar o tempo. Segundo esses autores, os resultados obtidos em experimentos com o esquema de DRL apóiam a teoria da memória operacional (*working memory theory*). A tarefa de DRL diferiria de um esquema de intervalo fixo (FI), na medida em que em FI o sujeito deve lembrar-se de um intervalo de tempo que independe do contexto em que ele ocorre, portanto seria processado pela memória de referência. Por outro lado, em um esquema de DRL, o animal deve espaçar as suas respostas por um intervalo de tempo dependente do contexto. O animal deve lembrar-se de quando ocorreu a última pressão à barra, sendo essa tarefa, portanto processada na memória operacional e sujeita a prejuízos de desempenho em animais com estruturas hipocampais lesadas.

Na tarefa de DRL do presente trabalho, os resultados mostram que os animais lesados continuam capazes de espaçar suas respostas de pressão à barra, porém, esse intervalo é subestimado. Os animais lesados não realizam a tarefa tão eficientemente quanto os animais *sham*. Este resultado pode ser explicado pela teoria do mapa cognitivo, que prevê um prejuízo em tarefas temporais, já que não podendo

utilizar a hipótese de lugar, os animais hipocampais teriam dificuldade de desenvolver comportamentos colaterais e, portanto, dificuldade de discriminar intervalos temporais.

Os resultados obtidos na tarefa de DRL são muito semelhantes aos obtidos em tarefas de FI. Segundo Meck e colaboradores (1987) o valor do intervalo de reforço em uma tarefa temporal de intervalo fixo (FI) é obtido na memória de referência e o efeito de deslocamento para esquerda da curva de distribuição de pressões à barra dos animais hipocampais pode ser interpretado como uma mudança na velocidade de armazenamento da informação.

Entretanto, os animais poderiam estar com uma deficiência no relógio interno. A curva deslocada para a esquerda poderia indicar uma aceleração do relógio interno, tanto para as tarefas de FI, quanto para as tarefas de DRL. Desta forma, os resultados obtidos na tarefa de DRL não confirmariam a idéia proposta pela teoria da memória operacional/relógio interno, que propõe que o processamento daquelas duas tarefas seja diferente (memória de referência e operacional).

Assim, segundo a Teoria do Mapa Cognitivo, animais privados de seu sistema hipocampal perderiam a capacidade de utilizarem estratégias de lugar (sistema de mapeamento) podendo apenas utilizar estratégias de guiamento ou orientação (sistema de táxon). Conseqüentemente, tais animais apresentariam prejuízos em tarefas espaciais, como a tarefa de NMTS e em tarefas temporais, como a DRL. Tarefas estas, que por sua complexidade só podem ser adequadamente realizadas por meio do sistema de mapeamento. Os resultados obtidos nos Experimentos I, II e III (Mestrado) podem ser explicados por tal teoria.

Segundo a Teoria da memória operacional/relógio interno, os animais hipocampais não são capazes de realizar uma tarefa espacial de NMTS e uma tarefa temporal de DRL, pois estas tarefas requerem a utilização da memória operacional, que estaria prejudicada pela lesão do sistema hipocampal. Os resultados obtidos nos Experimentos I, II e III (Mestrado) não podem ser explicados em seu conjunto por esta teoria, pelo menos, não da forma como ela tem sido proposta.

Referências Bibliográficas

- CHURCH, R.M. & BROADBENT, H.A. Alternative representations of time, number and rate. **Cognition**, v.37, p.55-81, 1990.
- Kesner, R.P., 1986. Neurobiological Views of Memory. In Joe L. Martinez Jr. and Raymond P. Kesner (Eds.), **Learning and Memory. A Biological View**. San Diego: Academic Press, pp.399-438.
- Knowlton, B.J., Shapiro, M.L. & Olton, D.S., 1989. Hippocampal seizures disrupt working memory performance but not reference memory acquisition. **Behavioral Neuroscience**, **103**, pp. 1144-1147. Markowaska, A.L., Olton, D.S., Murray, E.A. & Gaffan, D., 1989. A comparative analysis of the role of fornix and cingulate cortex in memory: rats. **Experimental Brain Res.**, **74**, pp.187-201.
- Meck, W.H., Church, R.M. & Olton, D.S., 1984. Hippocampus, Time, and Memory. **Behavioral Neuroscience**, **98**, pp.3-22.
- Meck, W.H., Church, R.M., Wenk, G.L. & Olton, D.S., 1987. Nucleus basalis magnocellularis and medial septal area lesions differentially impair temporal memory. **J. Neuroscience**, **404**, pp. 3505-3511.
- Murray, E.A., Davidson, M., Gaffan, D., Olton, D.S. & Suomi, S., 1989. Effects of fornix transection and cingulate cortical ablation on spatial memory in rhesus monkeys. **Experimental Brain Res.**, **74**, p.173-186.
- O'Keefe J. and Nadel, L., 1978. **The Hippocampus as a Cognitive Map**. Oxford: Oxford University Press.
- Olton, D.S., 1986. Hippocampal Function and Memory for Temporal Context. In R.L. Isaacson and K.A. Pribran (Eds.), **The Hippocampus**. Vol 4, New York: Plenum Press, pp.281-298. Olton, D.S., 1990. Mnemonic Functions of the Hippocampus: Past, Present and Future. In Larry R. Squire and Elke Lindenlaub (Eds.), **The Biology of Memory: Symposium Bernried, Germany October 15th-19th, 1989**. Stuttgart: Schattauer Verlag, pp.427-443.
- Olton, D.S., Becker, J.T. & Handelmann, G.E., 1979. Hippocampus, space and memory. **Behav. Brain Sci.**, **2**, pp.313-322.

Raffaele, K.C. & Olton, D.S., 1988. Hippocampal and amygdaloid involvement in working memory for nonspatial stimuli. **Behavioral Neuroscience**, **102**, pp.349-355. Walker, J.A. & Olton, D.S., 1984. Fimbria-fornix lesions impair spatial working memory but not cognitive mapping. **Behavioral Neuroscience**, **98**, pp. 226-242.