

Redes de memória e emoção hipocampais-diencefálico-cinguladas: Um guia anatômico

Avanços no Cérebro e nas Neurociências (*Brain and Neuroscience Advances*)

Volume 1: 1-20

© O(s) Autor(es) 2017

Reimpressões e permissões:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177 / 2398212817723443

journals.sagepub.com/home/bna



Emma J. Bubb, Lisa Kinnavane e John P. Aggleton

Resumo

Esta revisão reúne o conhecimento atual de estudos de rastreamento neural (tract-tracing) para atualizar e reconsiderar as conexões límbicas inicialmente destacadas por Papez pelo seu pressuposto papel na emoção. Essas conexões ligam regiões hipocampais e para-hipocampais aos corpos mamilares, aos núcleos talâmicos anteriores e ao giro do cíngulo; estruturas fortemente implicadas em funções de memória. Um objetivo secundário desta revisão é descrever as rotas tomadas pelas várias conexões dentro desta rede. Na descrição original, as vias interligadas dessas conexões límbicas formavam um circuito em série que começava e terminava na formação hipocampal. É evidente agora que, com exceção dos corpos mamilares, estas áreas diversas se interconectam multiplamente umas com as outras, incluindo muitas conexões recíprocas. Além disso, estas mesmas ligações estão organizadas topograficamente, criando novos subsistemas. Este padrão complexo de conectividade ajuda a explicar a dificuldade de interpretar o desfecho funcional de danos em qualquer área individual dentro da rede. Por estas mesmas razões, o conceito inicial de Papez de um ciclo que começa e termina na formação hipocampal precisa ser visto como um sistema muito mais complexo de conexões hipocampais-diencefálico-cinguladas. As funções destas interações múltiplas podem ser melhor entendidas como, principalmente, fornecimento de informações eferentes do lobo temporal medial posterior. Tanto uma via diencefálica subcortical (através do fórnix) quanto uma via cingulada cortical (através do córtex retrosplenial) podem ser distinguidas. Estas rotas fornecem vias indiretas para interações hipocampais com o córtex pré-frontal, com a preponderância de ambos os conjuntos de conexões que surgem das regiões hipocampais mais posteriores. Essas conexões com vários estágios complementam as projeções hipocampais diretas para o córtex pré-frontal, que emergem principalmente do hipocampo anterior, assim criando diferenças funcionais longitudinais ao longo do plano anterior-posterior do hipocampo.

Palavras-chave

Córtex cingulado, cíngulo, fórnix, hipocampo, corpos mamilares, circuito de Papez, córtex para-hipocampal, revisão, subículo, tálamo

Recebido: 01 março 2017; aceito: 21 junho 2017

O córtex límbico, o sistema límbico e o circuito de Papez.

Assim como a palavra latina para "fronteira" ou "borda" ("limbus") originou o termo "limbo" (a região que faz fronteira com o inferno), a mesma também originou o termo "córtex límbico" para o córtex que faz fronteira com o manto neocortical (Broca, 1878; Da Silva et al., 1990; Pessoa e Hof, 2015). O "grand lobe limbique" de Broca (1878) incluía o giro para-hipocampal, o hipocampo subjacente, assim como o giro do cíngulo e o giro subcaloso. A noção subsequente de que estas estruturas e suas interconexões desempenham um papel vital na emoção é muitas vezes atribuída ao trabalho de James Papez. Em "Proposta de um mecanismo da emoção", publicado 80 anos atrás, Papez (1927) tomou para si a tarefa aterrorizante de reunir conhecimentos comportamentais e anatômicos para formular um modelo neurocientífico das emoções. Com mais de 3000 citações (Google Scholar), o notável impacto das ideias de Papez prevalece (Pessoa e Hof, 2015).

No cerne do modelo de Papez estava um conjunto de conexões seriais ligando o hipocampo com o hipotálamo, o tálamo, o córtex cingulado, e de volta ao hipocampo (Figura 1). Considerava-se que o circuito resultante servia para sustentar e dar suporte às emoções. Embora este modelo envolvesse o córtex límbico de Broca, ele também incluía conexões subcorticais decisivas dentro do diencefalo. Com base nas ideias de Papez, Paul MacLean (1949, 1952) introduziu o termo "sistema límbico". Este termo refere-se ao conjunto de estruturas destacadas por Papez, mas com outras áreas inclusas, como a amígdala. Foi o conceito de MacLean de um "sistema límbico" que se solidificou, apesar de

Laboratório de Neurociências Comportamentais, Escola de Psicologia, Universidade de Cardiff, Cardiff, Reino Unido

Autor:

Lisa Kinnavane, Laboratório de Neurociências Comportamentais, Escola de Psicologia, Universidade de Cardiff, Prédio da Torre, Park Place n. 70, CF10 Cardiff, Reino Unido.

Email: KinnavaneL@cardiff.ac.uk



Creative Commons CC BY: este artigo é distribuído sob os termos da licença Creative Commons Attribution 4.0

(<http://www.creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) que permite qualquer utilização, reprodução e distribuição deste

trabalho sem a necessidade de permissões adicionais, desde que o trabalho original seja atribuído conforme especificado nas páginas SAGE e Open Access (<https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>).

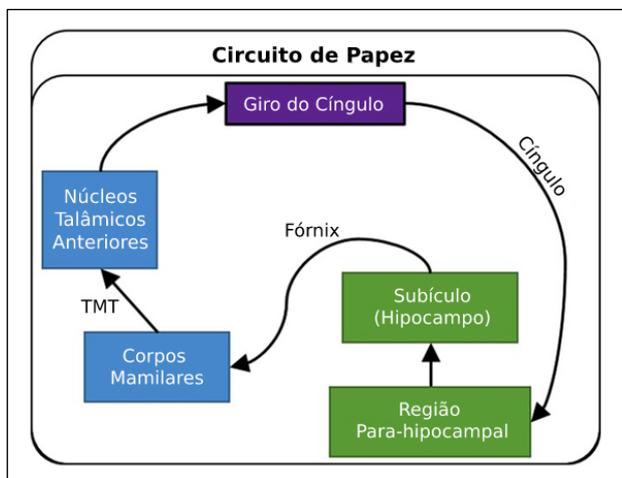


Figura 1. Representação tradicional do circuito de Papez. As setas apontam a direção de cada conjunto de conexões. TMT: trato mamilotalâmico.

suas muitas falhas (Isaacson, 1992; Kötter e Meyer, 1992; Roxo et al., 2011). A importância deste conceito é observada no fato de que as conexões do sistema límbico são agora consideradas vitais para a emoção, a memória, a personalidade, e a navegação espacial. Ao mesmo tempo, rupturas nessas conexões têm sido associadas com várias doenças, incluindo esquizofrenia, autismo, depressão, transtorno obsessivo-compulsivo, amnésia, comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer (Aggleton e Brown, 1999; Dalgleish, 2004; Small et al., 2011).

O objetivo desta revisão é reexaminar as conexões inicialmente descritas por Papez. Estas conexões límbicas centrais, que são tipicamente vistas como parte de um sistema límbico maior (Catani et al., 2013; Livingston e Escobar, 1971; Rolls, 2015), são particularmente importantes para a memória e funções espaciais (Aggleton e Brown, 1999; Ranganath e Ritchey, 2012; Rolls, 2015; Vann et al., 2009a). Ao longo do tempo, este conjunto de conexões em particular teve uma variedade de nomes, incluindo circuito de Papez (Teuber, 1955; Van der Horst, 1951), circuito de Delay e Brion (em homenagem a Delay e Brion, 1969), sistema límbico medial (Livingston e Escobar, 1971), sistema hipocampal estendido (Aggleton e Brown, 1999), sistema temporal medial posterior (Ranganath e Ritchey, 2012), rede hipocampal-diencefálica e rede para-hipocampal-retrosplenial (Catani et al., 2013), e sistema límbico hipocampal (Rolls, 2015). Nenhum destes títulos é ideal, por isso será usado neste artigo o termo "rede hipocampal-diencefálico-cingulada", que reflete os componentes-chave sem dar uma ênfase especial a apenas uma das estruturas.

Muitos consideram que este conjunto de conexões límbicas inicia-se no hipocampo (Shah et al., 2012). Esta noção reflete a proposta original de Papez (1937) de que

"O processo emotivo central de origem cortical pode, então, ser concebido como tendo origem na formação do hipocampo, sendo transferido para o corpo mamilar, e de lá, através dos núcleos talâmicos anteriores, até o córtex do giro do cíngulo." (p. 91)

As ideias de Papez foram reforçadas quando, mais tarde, estudos de rastreamento neural em animais confirmaram que as projeções hipocampais diretas para os corpos mamilares (através do fórnix) são exclusivamente eferentes, assim como as projeções dos corpos mamilares para os núcleos talâmicos anteriores (através do trato mamilotalâmico). Estas descobertas encorajaram a ideia de um ciclo hipocampal de retorno que envolvia sequencialmente o diencefalo e o córtex cingulado.

As seguintes seções descrevem a rede hipocampal-diencefálico-cingulada em cérebros de ratos, macacos do gênero *Macaca* (*rhesus* e *cynomolgus*), e humanos. Sempre que possível, as rotas tomadas pelas várias conexões serão descritas para ajudar a explicar os efeitos das desconexões do trato. Verifica-se que, embora as conexões que englobam o "circuito" original de Papez existam como vias substanciais, existem também ligações paralelas adicionais, bem como projeções de retorno. Juntas, essas conexões criam uma rede límbica mais complexa do que aquela frequentemente descrita. Finalmente, deve-se acrescentar que todas as estruturas individuais dentro desta rede possuem uma abundância de conexões adicionais além destas vias límbicas, mas tais conexões extras não são o foco desta revisão.

A rede hipocampal-diencefálico-cingulada do rato

Ao longo desta revisão, o termo "hipocampo" inclui o subículo. Adjacente ao subículo, o pós-subículo é tratado como uma área distinta (Van Groen e Wyss, 1990c), embora possa ser considerado como parte do pré-subículo (Van Strien et al., 2009). O hipocampo do rato tem uma divisão ventral (temporal) e dorsal (septal) (Figura 2). O hipocampo ventral e o hipocampo dorsal do rato são, respectivamente, homólogos com o hipocampo anterior e posterior do primata (Strange et al., 2014). Além de seu eixo longo, o hipocampo tem um eixo medial-lateral, no qual o subículo "proximal" faz fronteira com o CA1, enquanto o subículo "distal" faz fronteira com o pré-subículo (Figura 2). A "região para-hipocampal" consiste do pré-subículo, pós-subículo, parassubículo, córtex entorrinal, córtex perirrinal (áreas 35 e 36), bem como as áreas TH e TF (designadas córtex pós-rinal no rato; Witter e Wouterlood, 2002). As conexões dentro desta rede serão descritas na sequência dada por Papez (1937), mas com novas adições ao longo do caminho.

Do hipocampo aos corpos mamilares

Estas projeções não emergem dos campos CA do hipocampo. Em vez disso, é o subículo, juntamente com o pré-subículo e pós-subículo, que fornece as eferências hipocampais diretas para os corpos mamilares (Allen e Hopkins, 1989; Meibach e Siegel, 1975; Swanson e Cowan, 1977; Wright et al., 2010). Estas eferências subiculares juntam-se ao fórnix antes de descer para o fórnix pós-comissural (ou seja, a divisão do fórnix que desce por trás da comissura anterior), com algumas fibras atravessando as colunas do fórnix para atingir os corpos mamilares no hemisfério oposto.

As projeções do hipocampo para os corpos mamilares são organizadas topograficamente. As entradas (inputs) para o núcleo mamilar medial emergem da camada de células médias através do plano proximal-distal do subículo (Christiansen et al., 2016b; Naber e Witter, 1998), enquanto as projeções para o

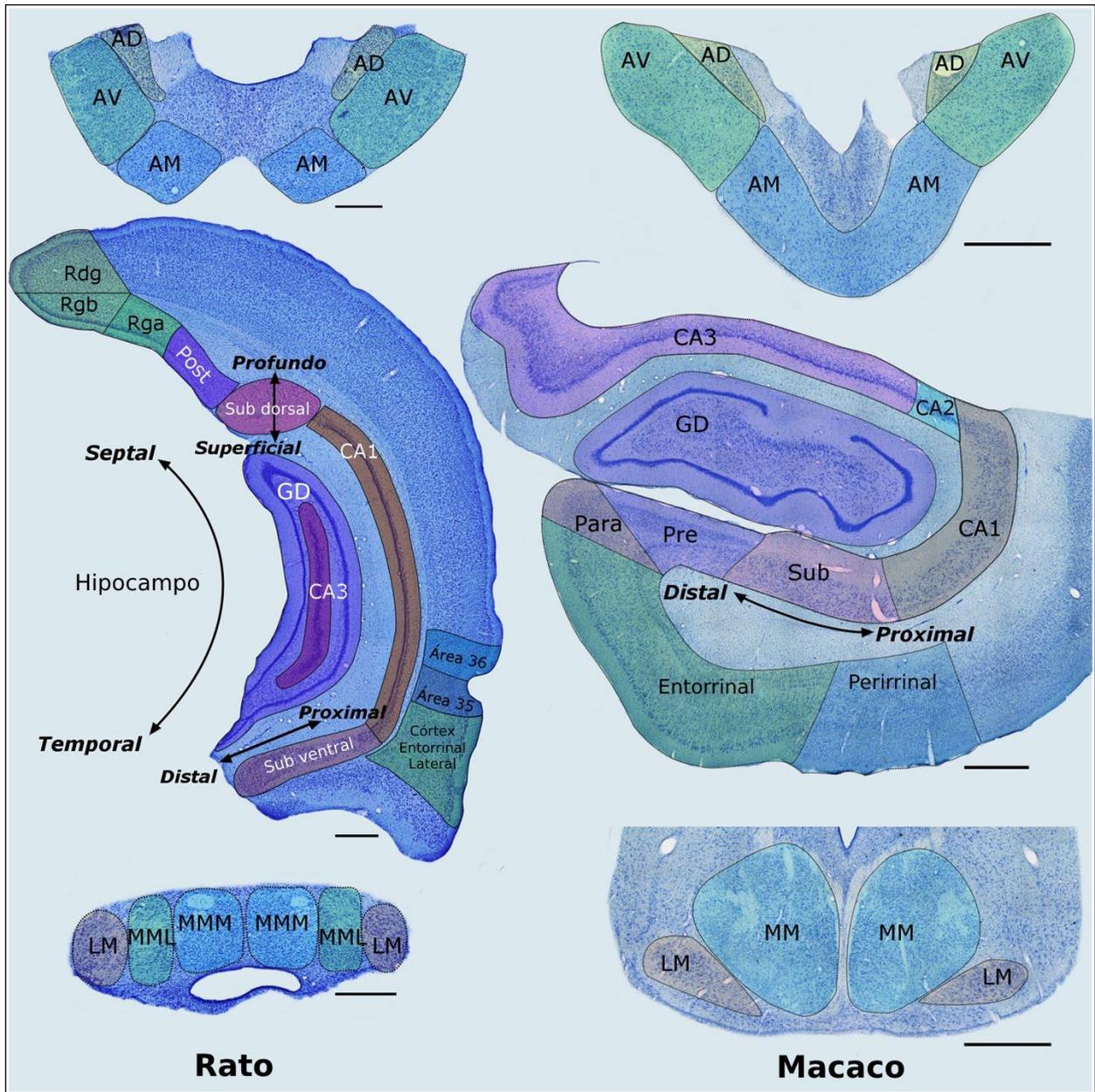


Figura 2. Seções coronais com coloração de Nissl no rato (coluna esquerda) e no macaco do gênero *Macaca* (coluna direita) retratando a maior parte das estruturas que constituem a rede hipocampal-diencefálico-cingulada. Os núcleos talâmicos anteriores estão no topo, o hipocampo e a região para-hipocampal estão no meio, enquanto os corpos mamilares estão na parte de baixo. Esquerda: os rótulos 'Profundo-Superficial', 'Distal-Proximal', e 'Septal-Temporal' retratam os três planos dentro do hipocampo. Barras de escala = 500 μ m. Direita: Seções de um macaco (*Macaca fascicularis*). Barras de escala = 1000 μ m.

AD: núcleo anterodorsal; AM: núcleo anteromedial; AV: núcleo anteroventral; CA1-3: campos CA do hipocampo; GD: giro denteado; LM: núcleo lateral dos corpos mamilares; MM: núcleo medial dos corpos mamilares; MML: divisão lateral do núcleo mamilar medial; MMM: divisão medial do núcleo mamilar medial; Para: parassubículo; Post: pós-subículo; Pro: pré-subículo; Rdg: córtex retrosplenial desgranular (área 30); Rga; Rgb: sub-regiões do córtex retrosplenial granular (área 29); Sub: subículo.

Nota: as áreas para-hipocampais TH e TF (e o córtex pós-rinal) não estão retratadas, nem os córtices cingulados do macaco, pois isso envolveria planos adicionais (Ver Figura 8).

núcleo mamilar lateral emergem do pós-subículo e do pré-subículo (Van Groen e Wyss, 1990b, 1990c). Projeções para o núcleo mamilar posterior também emergem do pré-subículo (Meibach e Siegel, 1977). Enquanto o subículo dorsal se projeta para partes dorsais do núcleo mamilar medial, o subículo ventral

se projeta para partes ventrais do mesmo núcleo, isto é, há uma topografia horizontal ao longo do núcleo mamilar medial em relação às suas entradas hipocampais (subiculares) (Hopkins, 2005; Meibach e Siegel, 1975). No entanto, não há projeções de retorno diretas dos corpos mamilares para o hipocampo.

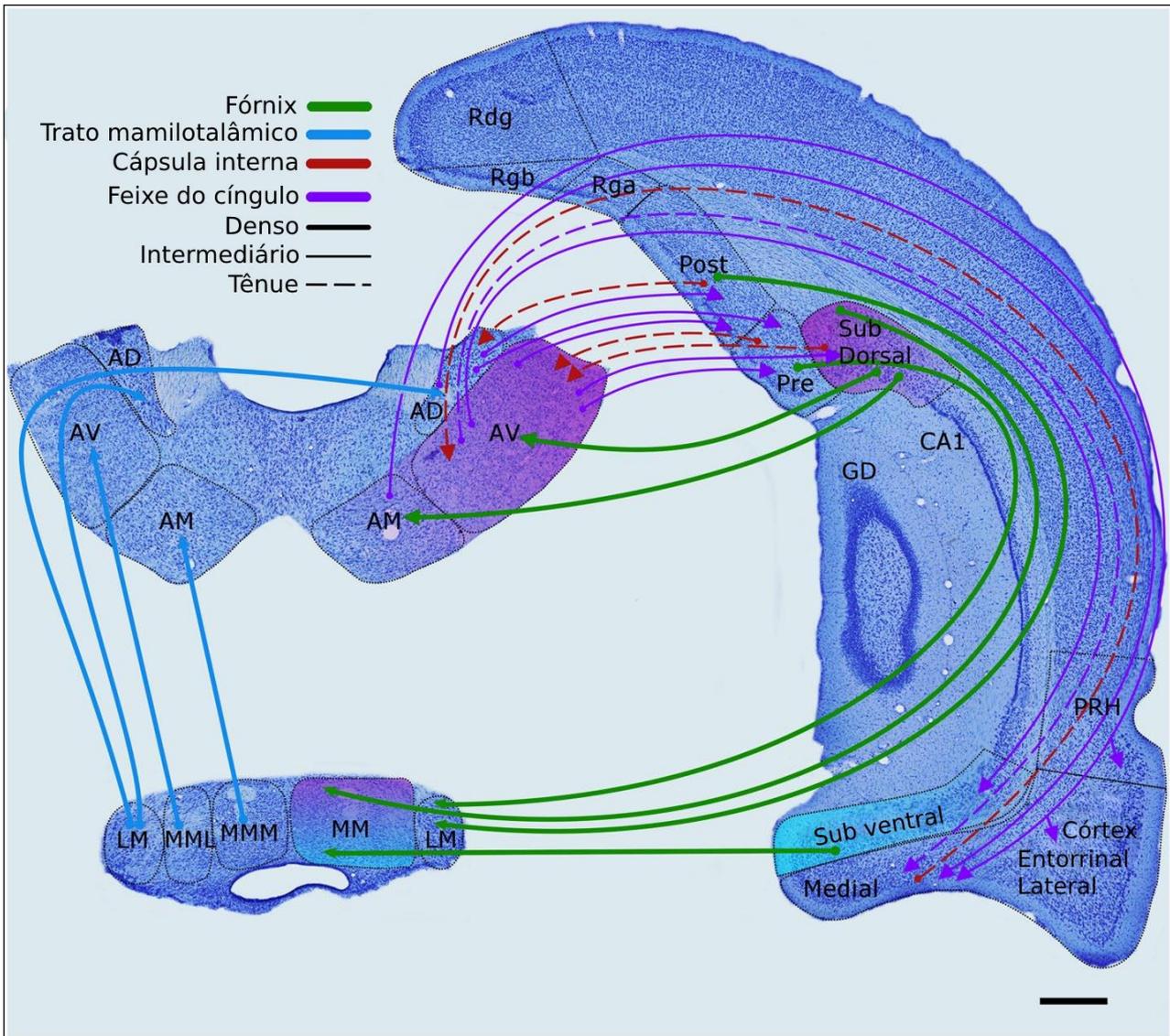


Figura 3. O cérebro do rato. Representação das conexões entre as regiões hipocâmpicas e para-hipocâmpicas com os corpos mamilares e núcleos talâmicos anteriores, bem como as projeções dos corpos mamilares para os núcleos talâmicos anteriores. As rotas destas conexões estão diferenciadas por cor. A origem de uma conexão é denotada por um círculo e a terminação é indicada por uma seta; nos casos em que a conexão recíproca segue a mesma rota, a seta aponta para ambas as extremidades. O estilo das linhas reflete a força das conexões (linha espessa = densa, linha fina = intermediária, linha tracejada = tênue). O painel superior esquerdo apresenta os núcleos talâmicos anteriores, e o painel inferior esquerdo retrata os corpos mamilares.

AD: núcleo anterodorsal; AM: núcleo anteromedial; AV: núcleo anteroventral; CA1-3: campos CA do hipocampo; GD: giro denteado; LM: núcleo lateral dos corpos mamilares; MM: núcleo medial dos corpos mamilares; MML: divisão lateral do núcleo mamilar medial; MMM: divisão medial do núcleo mamilar medial; Post: pós-subículo; Pre: pré-subículo; PRH: córtex perirrinal; Rdg: córtex retrosplenial desgranular (área 30); Rga; Rgb: sub-regiões dentro do córtex retrosplenial granular (área 29); Sub: subículo.

Barras de escala = 1000 µm.

Dos corpos mamilares aos núcleos talâmicos anteriores

O próximo passo neste subsistema límbico principal consiste nas projeções unidirecionais dos corpos mamilares aos núcleos talâmicos anteriores, através do trato mamilotalâmico (Figura 3). Há poucas evidências de interneurônios nos corpos mamilares do rato (Allen e Hopkins, 1988; Seki e Zyo, 1984) e é provável que quase todos os neurônios do corpo mamilar contribuam para essa

projeção talâmica (Powell et al., 1957). Poucas, se houver, projeções mamilotalâmicas atingem o núcleo talâmico laterodorsal. Assim, embora este núcleo talâmico compartilhe muitas conexões com os núcleos talâmicos anteriores, ele possui um status separado dentro desta rede.

As projeções do corpo mamilar consistem em eferências ipsilaterais do núcleo mamilar medial para os núcleos talâmicos anteroventral e anteromedial, contrastando com eferências bilaterais do núcleo mamilar lateral para o núcleo talâmico

anterodorsal (Figura 3). A porção mais mediana dos corpos mamilares (pars medianus) projeta-se para a parte mais mediana dos núcleos talâmicos anteriores (o núcleo interoanterior). Em geral, partes mais mediais do núcleo mamilar medial terminam no núcleo talâmico anteromedial, enquanto partes mais laterais do núcleo mamilar medial terminam no núcleo talâmico anteroventral (Shibata, 1992). Além disso, o núcleo mamilar posterior se projeta para uma parte medial dorsal do núcleo talâmico anteroventral (Shibata, 1992). Consequentemente, as projeções talâmicas anteriores dos corpos mamilares são organizadas em um plano em grande parte ortogonal em relação ao padrão de terminações mamilares horizontais do subículo (Hopkins, 2005). Um resultado é que tanto a entrada ventral como a dorsal do subículo para os corpos mamilares podem indiretamente influenciar a mesma área talâmica anterior.

Ao contrário das representações iniciais deste circuito límbico (Figura 1), há densas projeções diretas para os núcleos talâmicos anteriores do subículo, pré-subículo, pós-subículo, e parassubículo (Meibach e Siegel, 1977; Swanson e Cowan, 1977; Van Groen e Wyss, 1990b, 1990c). As eferências do subículo para o núcleo anteromedial dependem do fórnix (Figura 3), assim como a grande maioria das entradas subiculares para o núcleo anteroventral (Dillingham et al., 2015a). Algumas projeções do subículo distal e do pré-subículo, no entanto, tomam uma rota paralela (não-fórnica) através da cápsula interna antes de terminarem na parte dorsolateral do núcleo anteroventral (Dillingham et al., 2015a). Da mesma forma, muitas das eferências hipocâmpais para o núcleo anterodorsal, que emergem predominantemente do pós-subículo e do parassubículo, projetam-se através da cápsula interna (Dillingham et al., 2015a; Van Groen and Wyss, 1990b, 1990c).

As células hipocâmpais que dão origem aos núcleos talâmicos anteriores e as projeções do corpo mamilar são, em grande parte, segregadas pelas suas respectivas profundidades dentro do subículo (Christiansen et al., 2016b; Wright et al., 2010). Além disso, o subículo proximal projeta-se preferencialmente para o núcleo anteromedial, enquanto o subículo distal e o pré-subículo adjacente projetam-se preferencialmente para o núcleo talâmico anteroventral (Christiansen et al., 2016b; Naber e Witter, 1998; Van Groen e Wyss, 1990b; Wright et al., 2013). Estas entradas talâmicas anteriores diretas emergem predominantemente do hipocampo dorsal. Em contraste, as entradas do corpo mamilar emergem tanto do hipocampo dorsal quanto do hipocampo ventral (Christiansen et al., 2016b).

Dos núcleos talâmicos anteriores para o córtex cingulado

Todas as conexões restantes, que Papez considerava unidirecionais (Figura 1), são agora reconhecidas como recíprocas (Figura 4). Estas conexões bidirecionais são encontradas entre os núcleos talâmicos anteriores e os córtices cingulados, entre os córtices cingulados e a região para-hipocâmpal, e entre a região para-hipocâmpal e o hipocampo. Além disso, existem conexões bidirecionais entre os núcleos talâmicos anteriores e ambos a região para-hipocâmpal e o hipocampo (Shibata, 1993). Este padrão de reciprocidade adiciona maior complexidade ao conceito inicial de Papez de um circuito em série ligando essas áreas límbicas (Figura 4).

As primeiras conexões recíprocas a serem descritas são entre os núcleos talâmicos anteriores e o córtex cingulado. O

córtex cingulado do rato contém duas divisões principais, o córtex cingulado anterior (principalmente composto pela área 24) e o córtex cingulado posterior ou, mais precisamente, o córtex retrosplenial (áreas 29 e 30). (O termo retrosplenial é mais preciso, já que o cérebro do rato não possui as áreas cinguladas posteriores posterior 23 e 31, que estão presentes em cérebros de primatas.) Embora existam várias designações para as sub-regiões dentro do córtex retrosplenial (ver Jones e Witter, 2007), dividimos a área granular 29 em sub-regiões Rga e Rgb, enquanto a área desgranular 30 é designada Rdg (ver Van Groen e Wyss, 1990a, 1992, 2003). Dentro do córtex cingulado, o córtex retrosplenial tem as interconexões mais extensas com os núcleos talâmicos anteriores (Shibata, 1993), bem como conexões consideravelmente mais densas com regiões hipocâmpais e para-hipocâmpais.

Apenas partes restritas do núcleo anteromedial se projetam até o córtex cingulado anterior (Shibata, 1993), com projeções de retorno vindas da mesma área cortical e terminando nos núcleos talâmicos anteromedial e anteroventral (Shibata e Naito, 2005; Wright et al., 2013). Além disso, conexões recíprocas com o córtex pré-límbico são essencialmente restritas ao núcleo anteromedial (Mathiasen et al., 2017; Shibata e Naito, 2005). Em contraste, quase todas as partes dos núcleos talâmicos anteriores parecem projetar-se para o córtex retrosplenial (áreas 29, 30), com associações topográficas entre um determinado núcleo talâmico (e sub-região) e um determinada região retrosplenial (Shibata, 1993, 1998; Shibata e Kato, 1993; Van Groen e Wyss, 1990a, 1992, 2003). Tanto Rga quanto Rgb estão reciprocamente conectados com o núcleo anteroventral, enquanto o córtex desgranular (Rdg) tem conexões recíprocas com o núcleo anteromedial. Enquanto isso, o núcleo talâmico anterodorsal projeta-se até Rga e Rgb, recebendo entradas de retorno tênues de Rgb (Van Groen e Wyss, 1990a, 2003). As projeções do núcleo anteroventral terminam principalmente na camada I do Rgb, enquanto as do núcleo anterodorsal terminam nas camadas profundas II/III, bem como na camada I do Rgb (Shibata, 1993; Van Groen e Wyss, 2003). As projeções do núcleo anteromedial terminam principalmente em camadas I e V do Rdg (Shibata, 1993; Van Groen e Wyss, 1992).

As saídas diretas do núcleo talâmico anterior para o córtex cingulado são quase inteiramente ipsilaterais, com apenas uma pequena população de células anteroventrais atravessando para o córtex retrosplenial contralateral (Mathiasen et al., 2017). A rota feita pelas projeções talâmicas anteriores geralmente envolve o feixe do cíngulo (Domesick, 1970), com muitas fibras talâmicas anteriores passando nas direções rostral e dorsal (através do estriado) antes de se juntar ao feixe. Outras fibras talâmicas anteriores emergem lateralmente dos núcleos talâmicos anteriores para alcançar a cápsula interna, e em seguida, voltar-se dorsalmente para atravessar o corpo caloso, e assim juntar-se o cíngulo mais diretamente. Enquanto isso, as eferências do córtex retrosplenial para os núcleos talâmicos anteriores, que emergem da camada VI (Mathiasen et al., 2017; Sripanidkulchai e Wyss 1987), atingem tanto os núcleos talâmicos anteriores ipsilaterais quanto os contralaterais (Mathiasen et al., 2017). A rota mais direta é favorecida por estas projeções retrospleniais, ou seja, em torno do ventrículo lateral, unindo-se brevemente à cápsula interna, antes de atravessar o tálamo dorsal e alcançar os núcleos talâmicos anteriores (Shibata, 1998; Van Groen e Wyss, 1992). Um número pequeno de fibras de Rga e Rgb pode chegar aos núcleos talâmicos anteriores através do fórnix (Shibata, 1998).

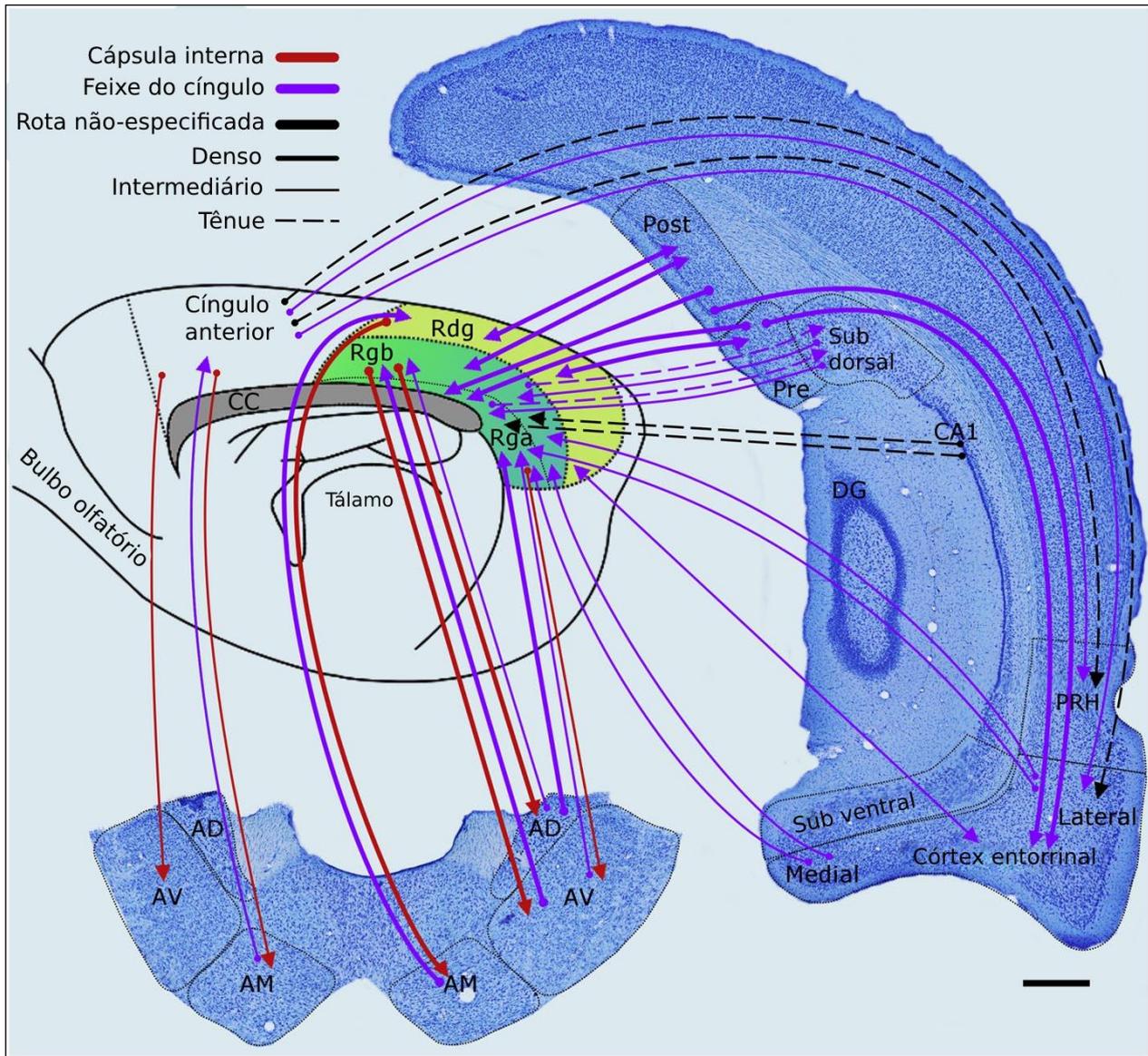


Figura 4. O cérebro do rato. Representação das conexões entre os núcleos talâmicos anteriores (canto inferior esquerdo), córtices cingulados, hipocampo e áreas para-hipocampais. As rotas destas projeções estão diferenciadas por cor. A origem de uma conexão é denotada por um círculo e a terminação é indicada por uma seta; nos casos em que a conexão recíproca segue a mesma rota, a seta aponta para ambas as extremidades. O estilo das linhas reflete a força das conexões (linha espessa = densa, linha fina = intermediária, linha tracejada = tênue). AD: núcleo anterodorsal; AM: núcleo anteromedial; AV: núcleo anteroventral; CA1-3: campos CA do hipocampo; CC: corpo caloso; DG: giro denteado; Post: pós-subículo; Pre: pré-subículo; PRH: córtex perirrinal; Rdg: córtex retrosplenial desgranular (Área 30); Rga: Rgb: subregiões dentro do córtex retrosplenial granular (área 29); Sub: subículo. Barras de escala = 1000 µm.

Do córtex cingulado para a região para-hipocampal e o hipocampo

O córtex retrosplenial tem muitas projeções para a região para-hipocampal (Figura 4), completando assim o circuito nocional (Jones e Witter, 2007; Sugar et al., 2011). Tanto os córtices retrospleniais granular e desgranular enervam intensamente o pós-subículo e o pré-subículo, assim como projetam-se para os córtices entorrinais mediais e laterais (Jones e Witter, 2007). Estas conexões envolvem o cíngulo. Há também algumas projeções retrospleniais diretas para o subículo, que emergem do Rgb

(Sugar et al., 2011). Em contraste, o córtex cingulado anterior tem projeções mais restritas, que terminam no córtex perirrinal e no córtex entorrinal lateral (Jones e Witter, 2007). Algumas destas eferências cinguladas anteriores não se juntam ao cíngulo (Jones e Witter, 2007).

O pré-subículo e o pós-subículo têm densas projeções para os córtices entorrinais (Groen Van e Wyss, 1990b, 1990c), completando assim um caminho adicional de volta para o hipocampo. As projeções entorrinais terminam ou no giro denteado e no CA3 (através da via perforante) ou no CA1 e no subículo (através da via temporamônica). Estas conexões (Figura 5)

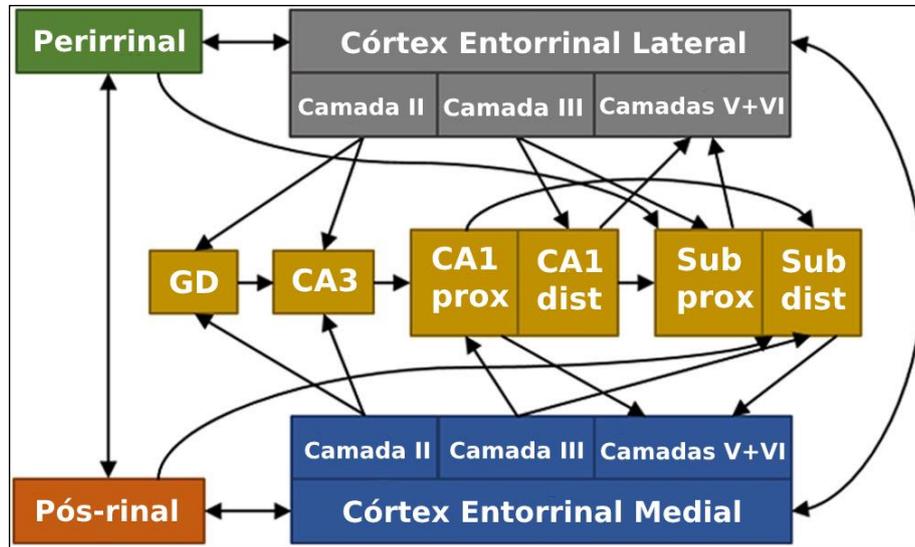


Figura 5. Representação esquemática das principais interações entre o hipocampo e a região para-hipocampal no cérebro do rato. Estas interconexões são organizadas tanto pela sua localização proximal-distal como pela lâmina das suas entradas e saídas. CA: campos CA do hipocampo; Dist: distal; GD: giro denteado; Prox: proximal; Sub: subículo. (Em prol da simplicidade, o pré-subículo e parassubículo não estão incluídos.)

são em grande parte segregados pela lâmina de sua origem dentro do córtex entorrinal (da camada II para o giro denteado e CA3, da camada III para CA1 e subículo). Muitas revisões detalharam as inúmeras interconexões para-hipocampais-hipocampais (ver Furtak et al., 2007; Van Strien et al., 2009).

Completando a rede hipocampal-diencefálico-cingulada

Enquanto as conexões principais descritas por Papez (Figura 1) existem no rato, muitas outras conexões adicionam à sua complexidade. Algumas projeções aparentemente contornam uma ou mais etapas (Figuras 3-6). Um exemplo notável, já descrito, diz respeito às densas projeções diretas do subículo para os núcleos talâmicos anteriores. Outros exemplos incluem as projeções diretas dos núcleos talâmicos anteriores para áreas hipocampais caudais (subículo) e para-hipocampais. Densas projeções de ambos os núcleos talâmicos anteroventral e anterodorsal concentram-se no pré-subículo, no parassubículo e no pós-subículo, com o núcleo anteroventral também innervando o subículo caudal (Shibata, 1993). Acredita-se que estas projeções tomam uma rota muito similar, passando para a frente e, em seguida, para cima a partir do tálamo para se juntar ao cíngulo, antes de viajar na direção caudal, enquanto as projeções do núcleo anterodorsal podem tomar uma rota direta que não envolve o cíngulo (Shibata, 1993; Shibata e Kato, 1993; Van Groen e Wyss, 1990b, 1990c). Enquanto isso, o núcleo anteromedial tem projeções tênues para o subículo ventral, mas projeções mais significativas para os córtices perirrinal e entorrinal (medial e lateral) (Shibata, 1993). O núcleo talâmico anterodorsal também se projeta para os córtices entorrinais (Shibata, 1993). Outras conexões incluem eferências do córtex entorrinal medial ao núcleo talâmico anteroventral (Shibata, 1996), que envolvem a cápsula interna, ou seja, tomam uma via não-fórnica (Figura 3).

Como já foi dito, há conexões que se projetam na direção oposta à retratada nas representações do circuito original

de Papez. Um exemplo, já discutido, diz respeito às densas projeções dos córtices cingulados para os núcleos talâmicos anteriores (Figuras 4 e 6). A importância destas projeções é evidenciada por um estudo de rastreamento viral, que revela que uma das principais vias do córtex retrosplenial para o hipocampo dorsal é através dos núcleos talâmicos anteriores (Prasad e Chudasama, 2013). Há também muitas projeções do subículo e das regiões para-hipocampais para os córtices retrospleniais. É principalmente o subículo distal que se projeta diretamente para a área 29 (Rga e Rgb; Honda e Ishizuka, 2015), onde as fibras terminam nas camadas I, II e III. O pós-subículo também se projeta para Rgb, com terminações nas camadas I e III-V (Van Groen e Wyss, 2003). Há também projeções tênues do CA1 à área 29 (Jones e Witter, 2007). Finalmente, há uma via muito leve e direta do córtex retrosplenial granular para os corpos mamilares mediais, que parece se juntar ao fórnix pós-comissural (Van Groen e Wyss, 2003).

A figura 6 apresenta uma versão simplificada, mas atualizada da rede hipocampal-diencefálico-cingulada do rato. Possivelmente, a característica mais marcante é como quase todas as estruturas se projetam para mais de uma área dentro da rede. Os corpos mamilares fornecem a única exceção, já que eles se projetam apenas para os núcleos talâmicos anteriores (Figura 6). Uma característica integral é como as várias conexões dentro do circuito são organizadas topograficamente, criando caminhos paralelos que presumivelmente refletem múltiplas funções (Aggleton et al., 2010; Vann e Aggleton, 2002; Vertes et al., 2004).

A rede hipocampal-diencefálico-cingulada do macaco

Do hipocampo aos corpos mamilares

As conexões de rede em macacos do gênero *Macaca* (*Macaca mulatta* e *Macaca fascicularis*) são muito semelhantes aos descritos para o cérebro do rato (figuras 7 e 8).

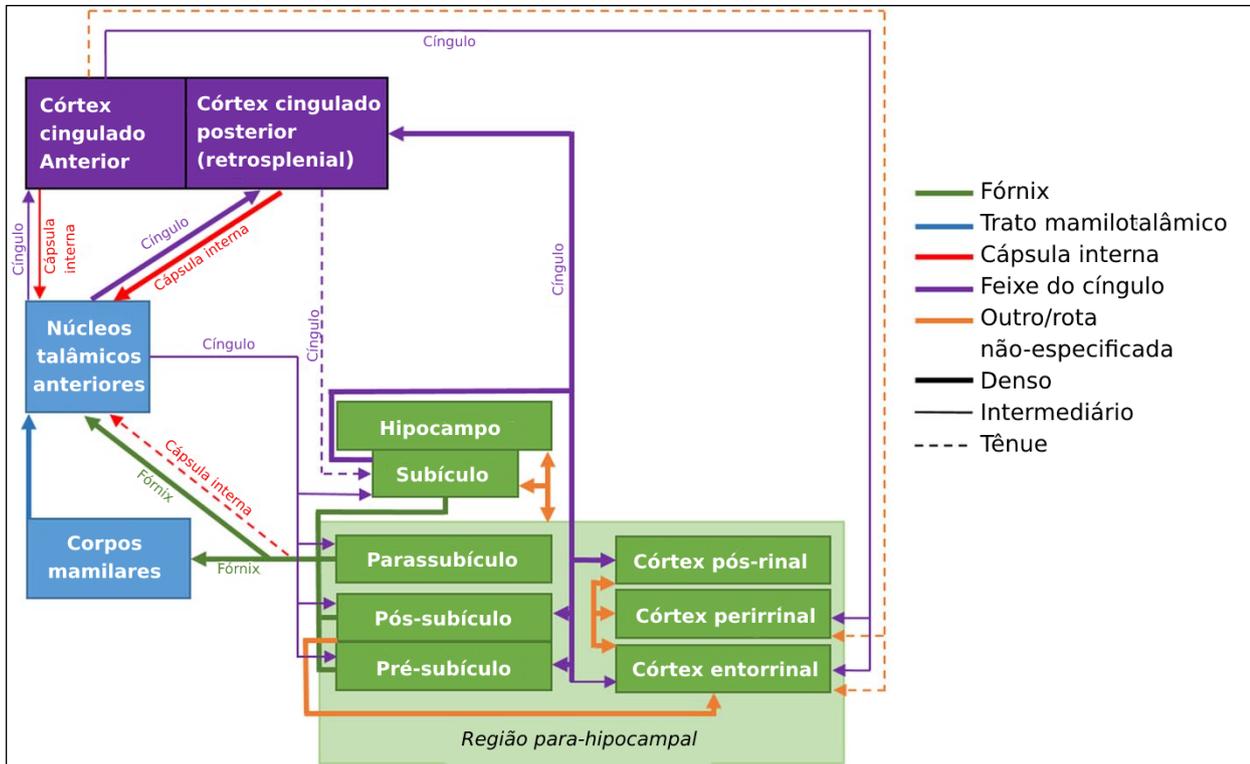


Figura 6. O cérebro do rato: Representação esquemática das principais interconexões diretas entre áreas no circuito de Papez. O estilo das linhas reflete a força das conexões (linha espessa = densa, linha fina = intermediária, linha tracejada = tênue).

Mais uma vez, as projeções do hipocampo para os corpos mamilares originam-se do subículo (Aggleton et al., 2005). Estas projeções subiculares (Figura 7), que emergem a partir de células piramidais, juntam-se ao corpo do fórnix e, em seguida, descem ao fórnix pós-comissural, onde representam cerca de metade de suas fibras (Powell et al., 1957). Os neurônios que se projetam para o núcleo mamilar medial são mais numerosos no subículo distal e posterior (Christiansen et al., 2016b). Como no rato, há evidências de uma topografia horizontal em suas terminações, tendo em vista que o subículo anterior se projeta para partes mais ventrais do núcleo mamilar medial, enquanto o subículo posterior se projeta em uma direção mais dorsal (Aggleton et al., 2005). Além disso, projeções tênues do pré-subículo atingem os núcleos mamilares medial e lateral, enquanto o córtex entorrinal projeta-se para o núcleo mamilar medial (Aggleton et al., 2005).

Dos corpos mamilares aos núcleos talâmicos anteriores

As densas projeções do corpo mamilar para o tálamo anterior são organizadas de tal forma que os neurônios do núcleo mamilar medial dorsal se projetam para o núcleo talâmico anteromedial, enquanto o restante do núcleo mamilar medial se projeta para o núcleo talâmico anteroventral (Vann et al., 2007; Xiao e Barbas, 2002). O núcleo mamilar lateral projeta-se para o núcleo talâmico anterodorsal, embora também possa fornecer

entradas para outros núcleos talâmicos anteriores (Vann et al., 2007). Enquanto as entradas mamilares laterais para o núcleo anterodorsal são bilaterais, as projeções mamilares mediais para os outros núcleos talâmicos anteriores permanecem ipsilaterais. Acredita-se novamente que quase todos os neurônios dos corpos mamilares nos primatas contribuam para as projeções talâmicas anteriores (Powell et al., 1957; Xiao e Barbas, 2002).

Como no rato, a rota indireta do hipocampo para os núcleos talâmicos anteriores através dos corpos mamilares é reforçada por um grande número de projeções diretas do hipocampo para os núcleos talâmicos anteromedial e anteroventral, com entradas mais leves para o núcleo anterodorsal (Figura 7). Estas projeções hipocampais emergem da camada celular mais profunda do subículo, garantindo que elas sejam segregadas das projeções do hipocampo para os corpos mamilares, que são encontrados na camada média (Aggleton et al., 1986; Christiansen et al., 2016b). As projeções para o tálamo anterior emergem predominantemente do subículo distal antes de se juntar ao fórnix (Christiansen et al., 2016b). Enquanto as entradas do hipocampo para o núcleo talâmico anteromedial são bilaterais, as entradas para o núcleo anteroventral e o núcleo anterodorsal permanecem essencialmente ipsilaterais (Aggleton et al., 1986). O pré-subículo fornece entradas tênues para os núcleos talâmicos anteroventral e anteromedial, com entradas ainda mais tênues decorrentes do parassubículo (Saunders et al., 2005; Xiao e Barbas, 2002). Além disso, há projeções tênues do córtex entorrinal e do córtex perirrinal para os núcleos talâmicos anteriores (especialmente para o núcleo anteroventral), algumas das quais se juntam ao fórnix (Saunders et al., 2005; Xiao e Barbas, 2002).

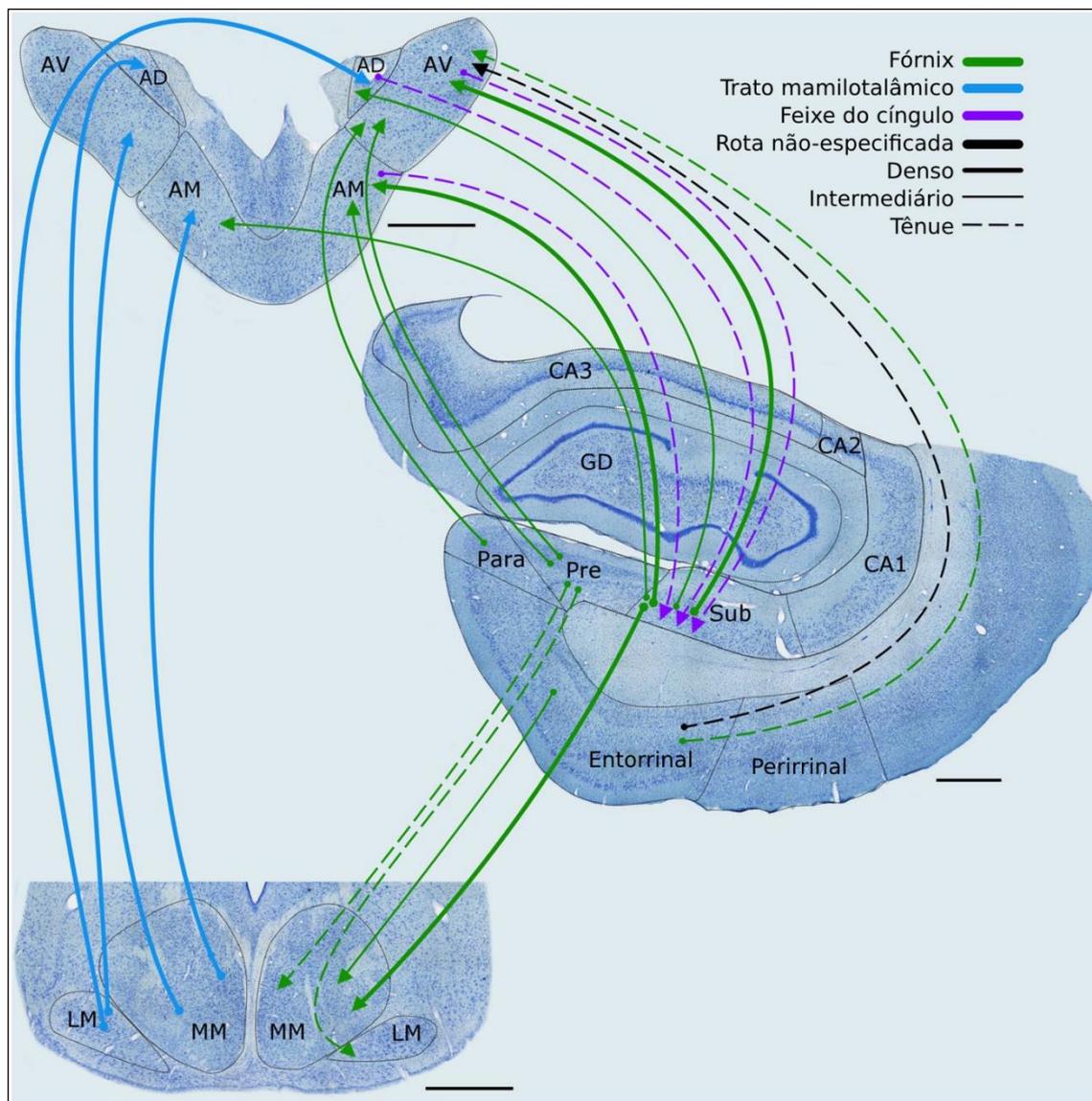


Figura 7. Cérebro do macaco do gênero *Macaca*. Representação das conexões entre as regiões hipocâmpicas e para-hipocâmpicas com os corpos mamilares e núcleos talâmicos anteriores, bem como as projeções dos corpos mamilares para os núcleos talâmicos anteriores. As rotas destas conexões estão diferenciadas por cor. A origem de uma conexão é denotada por um círculo e a terminação é indicada por uma seta; nos casos em que a conexão recíproca segue a mesma rota, a seta aponta para ambas as extremidades. O estilo das linhas reflete a força das conexões (linha espessa = densa, linha fina = intermediária, linha tracejada = tênue). O painel superior esquerdo apresenta os núcleos talâmicos anteriores, e o painel inferior esquerdo retrata os corpos mamilares.

AD: núcleo anterodorsal; AM: núcleo anteromedial; AV: núcleo anteroventral; CA1-3: campos CA do hipocampo; GD: giro denteado; LM: núcleo lateral dos corpos mamilares; MM: núcleo medial dos corpos mamilares; MML: divisão lateral do núcleo mamilar medial; MMM: divisão medial do núcleo mamilar medial; Para: parassubículo; Pre: pré-subículo; Sub: subículo.
Barras de escala = 1000 µm.

Dos núcleos talâmicos anteriores ao giro do cíngulo.

As densas projeções talâmicas anteriores para os córtices cingulados (Figura 8) estão mais concentradas na região cingulada posterior.

(Baleydier e Mauguier, 1980; Shibata e Yukie, 2009; Vogt et al., 1979, 1987). Esta região no macaco *Macaca* engloba as áreas cinguladas posteriores 23 e 31, assim como as áreas retrospleniais 29 e 30. Tanto o núcleo anteroventral como o núcleo anteromedial projetam-se para a área ventral 23,

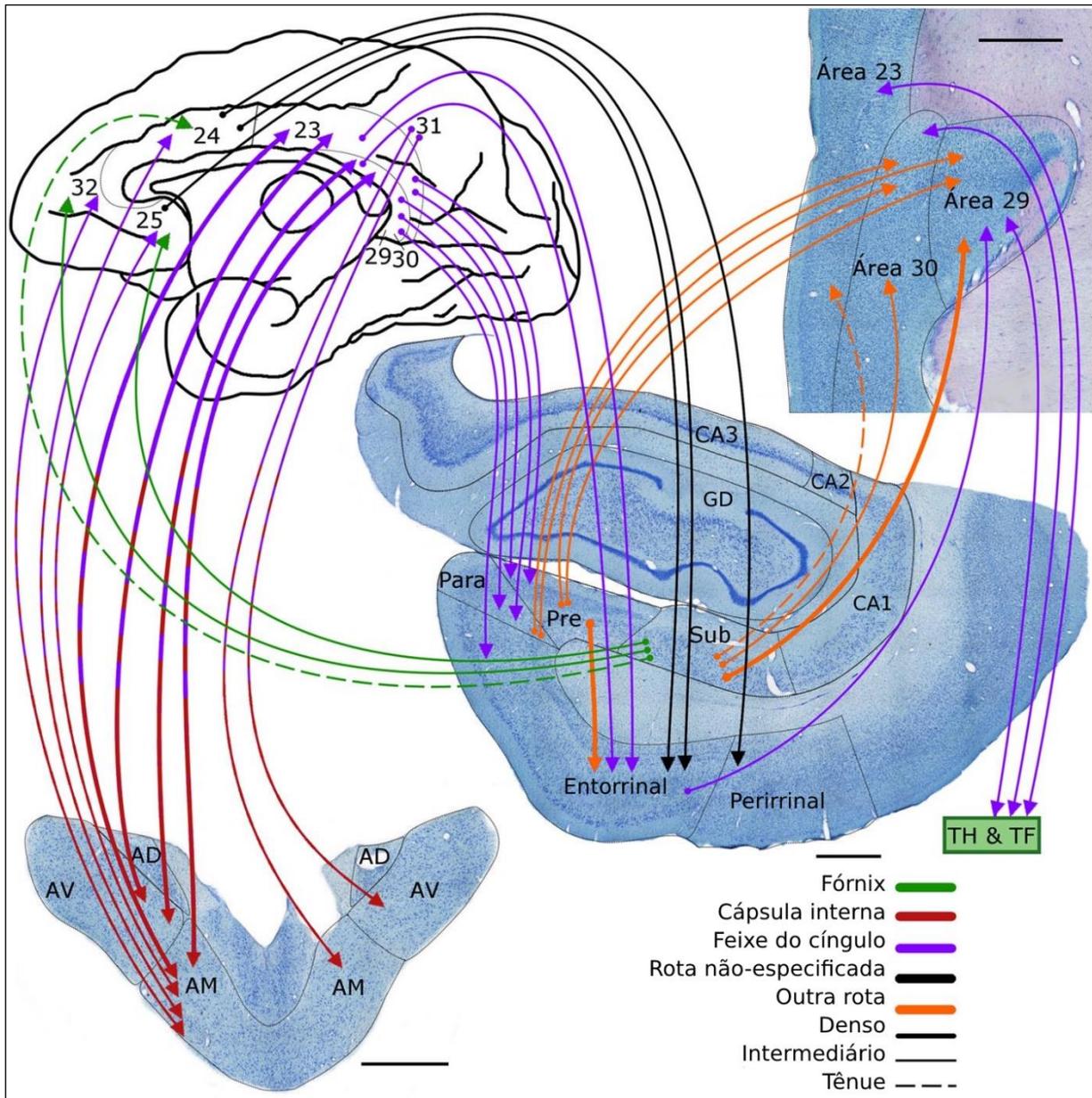


Figura 8. Cérebro do macaco do gênero *Macaca*. Representação das conexões entre os núcleos talâmicos anteriores (canto inferior esquerdo), giro do cíngulo (áreas 23, 24, 25, 29, 30, 31, 32), hipocampo e regiões para-hipocámpais. As rotas destas projeções estão diferenciadas por cor. No caso de algumas conexões, são usadas duas cores para ilustrar a passagem de uma via para outra. A origem de uma conexão é denotada por um círculo e a terminação é indicada por uma seta; nos casos em que a conexão recíproca segue a mesma rota, a seta aponta para ambas as extremidades. AD: núcleo anterodorsal; AM: núcleo anteromedial; AV: núcleo anteroventral; CA1-3: campos CA do hipocampo; GD: giro denteado; Para: parassubículo; Pre: pré-subículo; Sub: subículo. Barras de escala = 1000 μ m.

com projeções mais tênues para a área dorsal 23 (Morris et al., 1999; Shibata e Yukie, 2009; Vogt et al., 1987). Estas projeções para a área 23 emergem principalmente do núcleo anteromedial (Vogt et al., 1987). Enquanto isso, o núcleo anteroventral fornece a maioria das projeções para a área 30, enquanto as projeções para a área 29 emergem dos núcleos talâmicos anteroventral e anterodorsal (Shibata e Yukie, 2009; Vogt et al., 1987).

Existem densas projeções de retorno da camada VI da região cíngulada posterior para os núcleos talâmicos anteriores (Aggleton et al., 2014). A área 23 se projeta para ambos os núcleos talâmicos anteromedial e anteroventral, junto a projeções mais tênues da área 31 para os mesmos núcleos talâmicos (Aggleton et al., 2014; Shibata e Yukie, 2009). As eferências retrospleniais das áreas 29 e 30 destinam-se principalmente ao núcleo talâmico anteroventral, com entradas

mais tênues para o núcleo anteromedial. Presume-se, mas não é certo, que a área 29 também se projeta para o núcleo talâmico anterodorsal (Shibata e Yukie, 2009). As entradas para o núcleo anteromedial das áreas 23 e 30 incluem conexões cruzadas do outro hemisfério (Aggleton et al., 2014; Shibata e Yukie, 2009).

As conexões cinguladas talâmico-posteriores anteriores possuem uma organização recíproca (Figura 8). Enquanto as áreas 29 e 30 interagem especialmente com o núcleo anteroventral, o núcleo anteromedial está especialmente ligado à área 23 (e áreas 24, 25 e 32). Muitas das projeções talâmicas anteriores para a região cingulada posterior saem do tálamo lateralmente, para então passar ao redor do núcleo caudado na cápsula interna e unir-se ao cíngulo, atravessando-o. As projeções recíprocas da região cingulada posterior ao tálamo parecem tomar essencialmente a mesma rota (Mufson e Pandya, 1984).

O córtex cingulado anterior recebe menos entradas dos núcleos talâmicos anteriores do que a sua contraparte posterior (Vertes et al., 2015; Vogt et al., 1987). A área 24, que compõe grande parte desta região, recebe entradas tênues do núcleo anteromedial (Baleydier e Mauguier, 1980; Shibata e Yukie, 2009; Vogt et al., 1987). O mesmo núcleo talâmico também dá origem a projeções modestas para as áreas frontais mediais 32 e 25, que também fazem parte da região cingulada anterior (Shibata e Yukie, 2009; Vogt et al., 1987). Estas projeções talâmicas para áreas anteriores 24, 25 e 32 deixam o tálamo na direção rostral e passam pelo membro anterior da cápsula interna antes de unir-se ao cíngulo e atravessá-lo (Mufson e Pandya, 1984). Outras projeções talâmicas anteriores para a área 24 atravessam o tálamo dorsal para contornar o núcleo caudado antes de voltar-se medialmente para juntar-se ao cíngulo, atravessando-o. As projeções para as áreas 25 e 32 são dignas de nota adicional, pois essas mesmas áreas recebem muitas das projeções diretas do hipocampo (CA1, subículo) para o córtex pré-frontal (Aggleton et al., 2015).

Há também projeções de retorno da região cingulada anterior para os núcleos talâmicos anteriores (Figura 8). Enquanto as projeções talâmicas mais densas da área 24 terminam no núcleo talâmico dorsal medial, existem algumas projeções para o núcleo anteromedial (Baleydier e Mauguier, 1980; Shibata e Yukie, 2009). Da mesma forma, as áreas 25 e 32 projetam-se para o núcleo talâmico anteromedial (Xiao e Barbas, 2002), mas para todas as três destas áreas cinguladas anteriores (24, 25 e 32) são as conexões recíprocas com o núcleo talâmico dorsal medial as mais densas (Shibata e Yukie, 2009).

Do córtex cingulado para a região para-hipocampal e o hipocampo

Entradas abundantes emergem das áreas retrospleniais 29 e 30, bem como da área ventral 23 na região cingulada posterior, para chegar à região para-hipocampal (Yukie e Shibata, 2009). Muitas destas projeções terminam no pré-subículo e no parassubículo, com relativamente poucas fibras innervando o subículo (Kobayashi e Amaral, 2007; Morris et al., 1999). O pré-subículo projeta-se para o córtex entorrinal, completando assim o circuito (Figura 8). Além disso, existem densas projeções diretas do córtex retrosplenial e da área ventral 23 para o córtex entorrinal, bem como para as áreas TH e TF da região para-hipocampal (Insausti et al., 1987a; Kobayashi e Amaral, 2007; Pandya et al., 1981; Suzuki e Amaral, 1994). A área dorsal 23

tem projeções mais restritas, concentradas na área TF (Kobayashi e Amaral, 2007).

A região cingulada anterior (áreas 24, 25 e 32) possui conexões tênues e recíprocas com boa parte da região para-hipocampal (Insausti et al., 1987a; Pandya et al., 1981; Suzuki e Amaral, 1994; Yukie e Shibata, 2009). Há, por exemplo, interconexões tênues entre o córtex perirrinal e a área ventral 24, assim como com a área 32. Além disso, tanto o córtex entorrinal quanto as áreas TH/TF possuem conexões recíprocas modestas (não representadas nas figuras) com as áreas 24, 25 e 32 (Yukie e Shibata, 2009).

Completando a rede hipocampal-diencefálico-cingulada

Para ajudar a esclarecer a situação, a Figura 9 representa uma versão simplificada da rede hipocampal-diencefálico-cingulada atualizada, destacando suas conexões principais. Com base no padrão de conexões talâmicas, pode ser visto que, dentro do giro do cíngulo, o córtex retrosplenial forma uma ligação particularmente importante neste subsistema límbico (Figuras 8 e 9). Consistentemente com esta distinção, as projeções diretas do hipocampo ao giro do cíngulo são, em maioria, restritas ao córtex retrosplenial. Entradas densas para o córtex retrosplenial emergem do subículo, bem como do pré-subículo e do parassubículo, (Aggleton et al., 2015; Kobayashi e Amaral, 2003; Morris et al., 1999; Parvizi et al., 2006; Vogt et al., 1987). O subículo inerva preferencialmente a área 29 (camadas I e III), com projeções menos densas atingindo a área 30 (camada III; Aggleton et al., 2012; Kobayashi e Amaral, 2003). O subículo anterior destina-se a áreas retrospleniais mais ventrais, enquanto o subículo posterior possui projeções mais densas para o córtex retrosplenial médio e dorsal, assim como uma entrada tênue para a área 23 (camada III). Esse padrão é imitado pelas projeções de retorno do córtex retrosplenial, por exemplo, as partes mais ventrais de 29/30 projetam-se para o hipocampo anterior (pré-subículo; Kobayashi e Amaral, 2007). Em contraste, há apenas entradas muito limitadas do subículo para a área 24 na região cingulada anterior, embora haja mais entradas do subículo para as áreas 25 e 32, que chegam a estes locais através do fornix (Aggleton et al., 2015).

O córtex retrosplenial também recebe entradas diretas vindas da região para-hipocampal. As áreas TH e TF fornecem projeções consideráveis para as áreas 29 e 30, com eferências mais tênues para a área 23 (Kobayashi e Amaral, 2003; Lavenex et al., 2002; Morris et al., 1999). Entradas retrospleniais adicionais emergem do córtex caudal entorrinal, que se concentra na área 29 (Aggleton et al., 2012; Kobayashi e Amaral 2003; Morris et al., 1999). Uma característica das projeções subiculares para o córtex retrosplenial é que elas não se unem ao cíngulo; ao invés disso, elas atravessam diretamente o pré-subículo e atingem diretamente os córtices cingulados posteriores (Aggleton et al., 2012).

Como em outras espécies, os núcleos talâmicos anteriores possuem projeções diretas para a formação hipocampal (Amaral e Cowan, 1980). Essas projeções talâmicas tênues, que se juntam ao cíngulo caudal (Mufson e Pandya, 1984), emergem de todos os três principais núcleos talâmicos anteriores e terminam na região do subículo (Amaral e Cowan, 1980). No entanto, os núcleos talâmicos anteriores não parecem projetar-se diretamente para o córtex entorrinal (Insausti et al., 1987b).

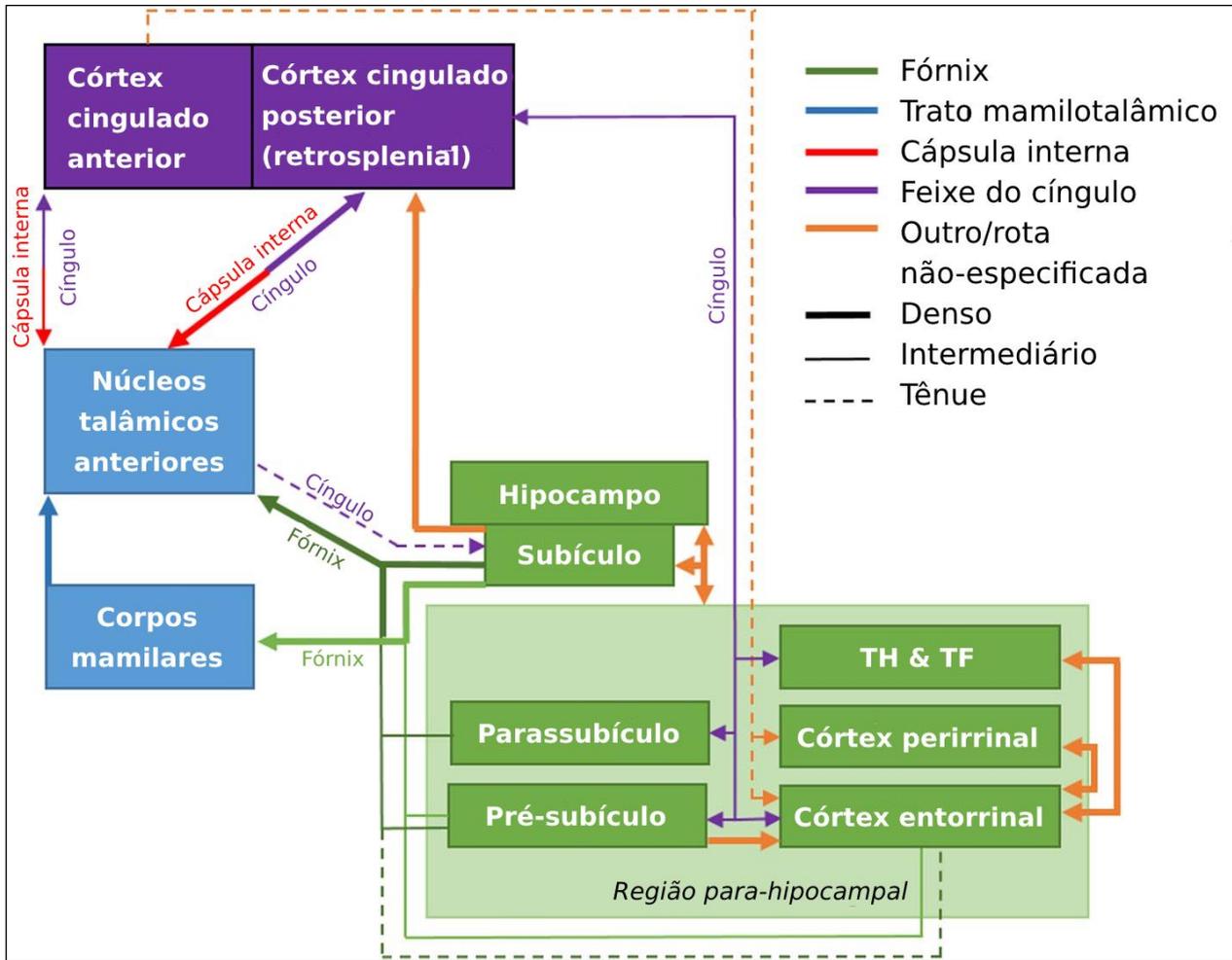


Figura 9. Representação esquemática mostrando as principais interconexões da rede hipocampal-diencefálico-cingulada no macaco do gênero *Macaca*. No caso de algumas conexões, duas cores são usadas para mostrar a passagem de um caminho para outro. O estilo das linhas reflete a força das conexões (linha espessa = densa, linha fina = intermediária, linha tracejada = tênue).

Macaco versus rato

Embora as conexões centrais na rede hipocampal-diencefálico-cingulada do macaco sejam, em muitos aspectos, muito similares às dos roedores, existem algumas diferenças. Previsivelmente, a maioria dessas diferenças reflete as conexões dos córtices cingulados. Estas alterações emergem, em parte, das áreas adicionais presentes no cérebro primata (áreas 23 e 31), enquanto outras áreas (25 e 32) não têm contrapartidas precisas no cérebro do rato (Vogt e Paxinos, 2014). Outros desafios surgem da frequente incapacidade de distinguir um córtex cingulado médio em roedores que é evidente em primatas (Vogt, 2009) e pode ser identificado em roedores (Vogt e Paxinos, 2014). No entanto, em ambos ratos e macacos do gênero *Macaca*, é o córtex retrosplenal que forma o principal nó cingulado dentro da rede límbica hipocampal.

No cérebro do rato, há uma clara demarcação cíngulo-talâmica onde o córtex retrosplenal (zonas 29 e 30) está interconectado com os núcleos talâmicos anteriores, mas não com o núcleo talâmico dorsal medial (Groen Van e Wyss, 1990a, 1992, 2003). No macaco, esta mesma distinção permanece, mas não é tão marcada, já que o córtex retrosplenal agora tem interconexões leves com

o núcleo talâmico dorsal medial (Aggleton et al., 2014; Vogt et al., 1987). Há também conexões adicionais envolvendo a região cingulada posterior do macaco, na área 23, que está mais claramente conectada com ambos os núcleos talâmicos anteriores e o núcleo dorsal medial (Aggleton et al., 2014; Shibata and Yukiie, 2009; Vogt et al., 1987). Da mesma forma, o córtex cingulado anterior está interconectado com os núcleos talâmicos anteriores e o núcleo dorsal medial em ratos e macacos do gênero *Macaca* (Shibata, 1993; Shibata e Naito, 2005; Shibata e Yukiie, 2009). Além disso, em ambas as espécies, essas conexões cinguladas anteriores concentram-se no núcleo talâmico anteromedial.

Uma diferença entre as espécies envolve a organização topográfica dos neurônios do subículo, que se projetam para os corpos mamilares e os núcleos talâmicos anteriores (Christiansen et al., 2016b). No rato, esta organização é parcialmente baseada no plano proximal-distal, mas no macaco esta separação é alcançada apenas pela posição laminar. Por fim, é possível supor que o surgimento de conexões pré-frontais adicionais criaria relações de rede muito diferentes entre as espécies. Na verdade, essa diferença não é tão óbvia como se pode imaginar, pois o córtex pré-límbico do rato tem muitas

conexões correspondentes com a rede hipocampal-diencefálico-cingulada, como as que são vistas nas áreas mediais frontais dos primatas, por exemplo, com o núcleo talâmico anteromedial e com o hipocampo (CA1 e subículo).

A rede hipocampal-diencefálico-cingulada do humano

A incapacidade de usar rastreadores neurais axonais significa que o nosso conhecimento deste sistema no cérebro humano permanece superficial. Uma abordagem possível tem sido a utilização de técnicas de dissecação de fibras. Dessa forma, os tratos do hipocampo para os corpos mamilares (fórnix pós-comissural), dos corpos mamilares para o tálamo anterior (trato mamilotalâmico), do tálamo anterior para os córtices cingulados (radiações talâmicas anteriores e cíngulo), e, finalmente, dos córtices cingulados para a região para-hipocampal (cíngulo posterior) podem ser visualizados (Shah et al., 2012). Um achado interessante é que a maioria das fibras no corpo do fórnix se junta ao fornix pós-comissural (Shah et al., 2012), enfatizando a provável importância das conexões destacadas por Papez, uma vez que a via pós-comissural termina principalmente nos corpos mamilares e nos núcleos talâmicos anteriores. A técnica de dissecação das fibras é, no entanto, limitada, uma vez que não é capaz de confirmar a direção de um conjunto de fibras e não revela vias difusas.

Algumas das mesmas limitações aplicam-se a técnicas de imagiologia por ressonância magnética (MRI), tais como a imagem por tensor de difusão (DTI) e a imagem por espectro de difusão (DSI). No entanto, com estas técnicas, é possível reconstruir vias, tais como o fórnix (incluindo o fórnix pós-comissural), o trato mamilotalâmico e o cíngulo (Catani et al., 2013; Christiansen et al., 2016a; Granziera et al., 2011; Jones et al., 2013; Kwon et al., 2010; Wei et al., 2017), adicionando a capacidade de procurar por alterações nas propriedades axonais com base na patologia ou na experiência (ver seção "Anatomia e função"). Também tem sido possível demonstrar que, assim como nos macacos do gênero *Macaca*, o córtex retrosplenial é a principal área cingulada para conexões hipocampais diretas (Wei et al., 2017). Com a exceção do trato mamilotalâmico, há, no entanto, um problema adicional para estes métodos de imagiologia (e microdissecação): todas essas extensões conectam múltiplas áreas, ou seja, suas fibras não estão restritas à rede límbica hipocampal. Por esta razão, o trato mamilotalâmico é a única via dedicada à parte de Papez do sistema límbico.

Reconectando a rede hipocampal-diencefálico-cingulada

Nas figuras 3 a 9, é imediatamente evidente que a conectividade nestas vias é mais complexa do que a maneira como é muitas vezes descrita. Embora não possamos ter certeza das minúcias do cérebro humano, há muitas características em comum entre o cérebro do rato e o cérebro do macaco, o que sugere que tais características também estão presentes em nossos cérebros. Uma destas características em comum, o desvio dos estágios dentro do circuito em série descrito por Papez (por exemplo, as projeções diretas do hipocampo para os núcleos talâmicos anteriores), reforça o conceito de um sistema integrado, que reforça as interações próximas entre série e sites. Este conceito é ainda reforçado pelas muitas conexões recíprocas dentro da rede. No entanto, as muitas conexões que a contornam levantam questões a respeito do valor computacional das projeções combinadas diretas e indiretas entre as mesmas áreas, uma característica que ocorre repetidamente dentro deste

subsistema límbico. Esta característica é possivelmente mais marcante nos núcleos talâmicos anteriores, que recebem densas entradas diretas do hipocampo, além de entradas densas e indiretas (hipocampo → corpo mamilar → núcleos talâmicos anteriores; hipocampo → córtex retrosplenial → núcleos talâmicos anteriores).

Uma outra característica da rede é a presença de topografias claras em cada via. Tais topografias sugerem a existência de funções paralelas dentro do mesmo conjunto amplo de conexões (Aggleton et al., 2010). Um exemplo bem estabelecido diz respeito ao sistema direcional (do inglês, head-direction system), que auxilia a navegação espacial (Taube, 2007). No roedor, células que sinalizam esta informação de direção são particularmente prevalentes no núcleo mamilar lateral, no núcleo talâmico anterodorsal, no núcleo talâmico dorsal lateral, no córtex retrosplenial, e no pós-subículo. Consequentemente, há um subsistema direcional definido dentro do circuito original de Papez (Vann e Aggleton, 2004). Outras divisões funcionais refletem-se, presumivelmente, pelas diferenças topográficas nas conexões dos núcleos talâmicos anteromedial e anteroventral (Figuras 3 e 4; Aggleton et al., 2010). Um exemplo diz respeito à mudança relativa de influência entre as interações talâmico-frontais (núcleo anteromedial) e as interações talâmico-hipocampais (núcleo anteroventral). Deve-se acrescentar que estas divisões topográficas se estendem a sub-regiões dentro de um núcleo (Shibata, 1992; Shibata e Kato, 1993).

Uma questão potencialmente importante diz respeito à distinção entre as regiões cinguladas anterior e posterior. Estas duas regiões diferem em força e amplitude de interconexões com os núcleos talâmicos anteriores, o hipocampo, e a região para-hipocampal (Kobayashi e Amaral, 2003, 2007; Shibata e Yukie, 2009; Vertes et al., 2015; Yukie e Shibata, 2009) tornando a região cingulada posterior (especialmente o córtex retrosplenial) muito mais intimamente ligada à rede hipocampal-diencefálico-cingulada. Em contraste, os níveis muito superiores de interação entre a região cingulada anterior e a amígdala indicam que esta área cortical é melhor classificada como parte de um subsistema límbico diferente, mais envolvido na emoção (Catani et al., 2013; Dalgleish, 2004; Ranganath e Ritchey, 2012; Rolls, 2015). Este sistema diferente tem sido chamado de "Sistema límbico basolateral" (Livingston e Escobar, 1971). No entanto, é importante compreender que a distinção entre cingulado anterior e cingulado posterior não é absoluta, visto que ambas as regiões são reciprocamente interconectadas e ambas estão conectadas com os núcleos talâmicos anteriores e o núcleo talâmico mediodorsal (Baleydier e Mauguier, 1980). Consequentemente, os córtices cingulados têm um papel potencialmente importante na interação entre estes dois subsistemas límbicos principais (Baleydier e Mauguier, 1980; Livingston e Escobar, 1971; Rolls, 2015). Além disso, o hipocampo, o córtex entorrinal e a amígdala estão todos conectados de forma recíproca (Aggleton, 1986; Saunders et al., 1988), proporcionando uma maior interação entre estes sistemas putativos.

Anatomia e função

Por razões históricas, e para refletir as prioridades de pesquisa atuais, tem havido uma tendência natural a enfatizar o hipocampo dentro da rede hipocampal-diencefálico-cingulada. Essa ênfase foi reforçada pela percepção de que as conexões da rede são necessárias para a memória (ver abaixo). Por este mesmo motivo, o hipocampo ainda é, muitas vezes, visto como o ponto principal de partida e de chegada para muitas das conexões dentro deste subsistema límbico (Aggleton and Brown, 1999; Rolls, 2015).

Parte da explicação para estes resultados negativos é anatômica. A ideia de um circuito de retorno baseado no hipocampo ignora a reciprocidade das conexões neste subsistema límbico. Além disso, como descrito acima, as densas projeções hipocampais (subcíngulo) para o córtex retrosplenial não se juntam ao cíngulo (Aggleton et al., 2012). Por tais motivos, é menos provável que os danos no feixe do cíngulo sejam suficientes para induzir amnésia. Dito isto, há muitas evidências de que o córtex retrosplenial é importante para vários aspectos da memória (Maguire, 2001; Vann et al., 2009a), incluindo a existência da "amnésia retrosplenial" (Valenstein et al., 1987). Essa consideração implica que muitas conexões retrospleniais importantes para a memória não dependem do cíngulo, alguns exemplos são as projeções do hipocampo para o córtex retrosplenial e algumas projeções entre o córtex retrosplenial e os núcleos talâmicos anteriores (Aggleton et al., 2012, 2014; Mufson and Pandya, 1984). Outra parte da explicação é conceitual. Como já foi observado, há uma tendência compreensível de considerar o hipocampo como o centro de um circuito em torno do qual a informação flui, mas com pouca alteração na própria informação. Este equívoco leva à falsa ideia de que o dano ao feixe do cíngulo e o dano ao fórnix terão efeitos semelhantes na memória, apesar do fato de que ambas as vias também contêm numerosas fibras envolvidas em outras conexões.

Apesar dessas limitações, a constatação de que os componentes individuais da rede hipocampal-diencefálico-cingulada têm papéis fundamentais na memória episódica está provando-se cada vez mais engenhosa na tentativa de entender a neuropatologia funcional de doenças como o comprometimento cognitivo leve amnésico e doença de Alzheimer (Aggleton et al., 2016; Nestor et al., 2003; Tan et al., 2013; Vogt et al., 2009). Ao longo das últimas décadas, muitos presumiram que as disfunções do hipocampo e do para-hipocampo são responsáveis pela perda de memória nestas condições neurológicas. Na verdade, há evidências crescentes de que estruturas no circuito original de Papez além das regiões para-hipocampais e hipocampais também apresentam alterações patológicas e atividade anormal durante o pródromo dessas mesmas doenças (Aggleton et al., 2016; Minoshima et al., 1997; Nestor et al., 2003). Consequentemente, para compreender as origens da perda de memória em condições como a disfunção cognitiva leve e a doença de Alzheimer, será necessário ampliar as perspectivas atuais para incorporar áreas talâmicas anteriores e retrospleniais (Aggleton et al., 2016; Hornberger et al., 2012). Um aspecto importante desse realinhamento é a crescente percepção de que áreas como os corpos mamilares e núcleos talâmicos anteriores contribuem para a aprendizagem e a memória, contribuições essas que não dependem apenas de suas entradas hipocampais (Dillingham et al., 2015b; Wright et al., 2015).

Ao contrário de outras estruturas dentro da rede hipocampal-diencefálico-cingulada, danos na região cingulada anterior não produzem amnésia anterógrada, apesar dos dados que revelam funções mnemônicas a longo prazo (Xiang e Brown, 2004). Em vez disso, há evidências imagiológicas consideráveis, em particular, de que esta região e suas conexões desempenham papéis fundamentais em múltiplas funções, tais como controle cognitivo e uso de esquemas (Fernández, 2017; Metzler-Baddeley et al., 2012; Shenav et al., 2013; Van Kesteren et al., 2013; Weible, 2013) que impactam na memória. Ao mesmo tempo, a região cingulada anterior e as suas conexões continuam a ser fortemente implicadas em processos emocionais (Dagleish, 2004; Etkin et al., 2011, 2015; Fan et al., 2011).

Emoção e a psiquiatria

Apesar da crescente ênfase na memória nas últimas décadas, a noção de que a rede hipocampal-diencefálico-cingulada (Papez, 1937) é vital para a emoção nunca desapareceu completamente. Da década de 1950 à de 1980, as ideias sobre o sistema límbico permaneceram centradas em seu provável papel na emoção e seu suposto desequilíbrio nas condições psiquiátricas (Kelly, 1973; Livingston e Escobar, 1971). Esta ênfase conservada refletia parcialmente a ampliação do termo "sistema límbico" para incluir áreas como a amígdala e o córtex orbitofrontal. Refletindo essa tendência, foi proposto que o sistema límbico deveria ser subdividido (Livingston e Escobar, 1971; Rolls, 2015). Um dos subsistemas era um circuito "límbico medial" (Livingston e Escobar, 1971), que enfatizava particularmente as conexões talâmicas-cinguladas posteriores-hipocampais anteriores, ou seja, as conexões destacadas nesta revisão. Este circuito "límbico medial" foi contrastado com um "circuito basolateral" baseado na amígdala, que incluía a região cingulada anterior. Os dois circuitos contribuíam conjuntamente para o afeto e as emoções aprendidas (Dagleish, 2004; Livingston e Escobar, 1971).

Dentro desses quadros conceituais, os cirurgiões voltaram sua atenção para locais como o córtex cingulado anterior para transtornos obsessivos (transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)) e afetivos (Feldman et al., 2001; Lewin, 1961). Da mesma forma, o feixe do cíngulo foi seletivamente danificado como um meio de combater uma variedade de doenças psiquiátricas refratárias graves, incluindo depressão, ansiedade, TOC e esquizofrenia (Ballantine et al., 1987; Feldman et al., 2001). A literatura falha em esclarecer ou explicar os efeitos específicos resultantes na cognição e no comportamento, e sugere simplesmente que a desconexão entre as estruturas límbicas e o prosencéfalo perturba a expressão comportamental dos estados emocionais internos (Ballantine et al., 1967). No entanto, é preciso salientar que os déficits de memória normalmente não são reportados com tais procedimentos. Outro alvo, especialmente para TOC, tem sido a região da cápsula anterior no membro anterior da cápsula interna (Feldman et al., 2001; Mashour et al., 2005). Se esperaria que tais cirurgias desconectariam as vias talâmico-frontais, incluindo as eferências talâmicas anteriores que chegam ao cíngulo desta forma. Ao mesmo tempo, a cingulectomia posterior (a remoção do giro do cíngulo posterior) tem sido usada para condições psiquiátricas (Turner, 1973). Os relatórios enfatizam mudanças na emoção ao invés de na memória (Turner, 1973). Uma característica destas várias cirurgias é que, de formas diferentes, elas afetam aspectos tanto dos circuitos límbicos "mediais" (hipocampal-diencefálico-cingulado) quanto "basolaterais".

Nos últimos anos, tem havido uma renovação no interesse pelo hipocampo e pela emoção, em parte devido às crescentes evidências de que as disfunções hipocampais contribuem para condições como esquizofrenia, transtornos de ansiedade e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT; Small et al., 2011). Este interesse tem sido alimentado pela descoberta de mudanças funcionais ao longo do longo eixo do hipocampo, que refletem parcialmente a mudança nas contribuições relativas à emoção e à memória (O'Mara et al., 2001; Poppenk et al., 2013; Small et al., 2011). Em particular, supõe-se que as funções do hipocampo anterior são tendenciosas para estados emocionais, incluindo ansiedade, enquanto o hipocampo

posterior é mais crítico para as funções mnemônicas (Aggleton, 2012; McHugh et al., 2004; O'Mara et al., 2001; Ranganath e Ritzey, 2012; Small et al., 2011). Este quadro é refletido na conectividade do hipocampo, já que o hipocampo anterior é particularmente ligado a áreas como a amígdala, o núcleo accumbens, e o córtex pré-frontal medial e orbital, enquanto o hipocampo posterior é conectado de forma mais densa com áreas intimamente ligadas à memória episódica, incluindo os corpos mamilares e o córtex retrosplenial (Aggleton, 2012). Por esta razão, a rede hipocampal-diencefálico-cingulada parece envolver, em especial, o hipocampo posterior.

Uma questão relacionada é que muitas das projeções do hipocampo que são mais associadas à emoção não se juntam, de fato, às conexões destacadas por Papez (Clarke et al., 2015; Small et al., 2011), visto que existem projeções hipocampais diretas para locais como o córtex frontal, amígdala e o corpo estriado ventral (Aggleton, 1986; Aggleton et al., 2015; Friedman et al., 2002). Estas ligações hipocampais em particular têm sido especialmente associadas a condições como TEPT e esquizofrenia (Sigurdsson e Duvarci, 2015; Small et al., 2011). Mesmo assim, estudos em animais revelam contribuições dos núcleos talâmicos anteriores e do córtex retrosplenial para o condicionamento do medo (Célérier et al., 2000; Gabriel, 1991; Gabriel et al., 1991; Keene e Bucci, 2008), sugerindo que as conexões de Papez mantêm um papel contributivo em condições emocionais, como ansiedade.

Conclusão

Em conclusão, podemos afirmar que o conceito de um circuito límbico serial para a emoção, sugerido pela primeira vez por Papez (1937), erra em relação ao fluxo de informação e função. Continua a ser verdade que as conexões originalmente descritas por Papez existem. De fato, pode-se argumentar que, no que diz respeito aos corpos mamilares, aos núcleos talâmicos anteriores, e ao córtex retrosplenial, estas interconexões podem muito bem ser as mais dominantes em relação às suas respectivas funções. Não obstante, Papez não reconheceu o valor das conexões recíprocas entre algumas das estruturas, bem como o número de conexões adicionais que saltam os nós em seu circuito. Esta rede, que parece ser mais crítica para a aprendizagem e a memória do que para a emoção, envolve topografias complexas que refletem vários subsistemas. Além disso, o padrão predominante de fluxo de informação não precisa ser circular, como inicialmente se supunha. Em vez disso, muitas das conexões podem ser vistas como fornecedoras de eferências paralelas dos lobos temporais mediais, onde o subículo tem um papel particularmente importante.

Apesar de todas estas complexidades, as estruturas inicialmente destacadas por Papez ainda mantêm um status especial. Um exemplo unificador é que o ritmo theta parece ressoar em todas essas mesmas áreas, o que é consistente com um circuito (Vertes et al., 2001, 2004, 2015). Tal atividade neuronal potencialmente desempenha um papel importante nos processos mnemônicos. Outro exemplo é a forma como as áreas ao longo da rede hipocampal-diencefálico-cingulada contêm células direcionais (do inglês, head-direction cells) (Taube, 2007). Além disso, ao tentar entender as relações entre condições tais como amnésia do lobo temporal e amnésia diencefálica, ou ao tentar desvendar as neuropatologias subjacentes ao pródromo na demência, a importância destas mesmas estruturas e suas vias de interconexão vem à tona. Consequentemente,

ainda precisamos de uma avaliação mais abrangente do grupo de conexões inicialmente descrito há 80 anos por Papez, combinado com a necessidade específica de descobrir muito mais sobre os detalhes dessas mesmas conexões no cérebro humano.

Agradecimentos

E.J.B. e L.K. são ambos autores principais.

Declaração de conflito de interesses

O(s) autor(es) declara(m) não haver potenciais conflitos de interesse com relação à pesquisa, autoria e/ou publicação deste artigo.

Financiamento

O Wellcome Trust (subsídio # 103722/Z14/Z) financiou alguns dos estudos anatômicos com roedores que contribuíram para esta revisão.

Referências

- Aggleton JP (1986) A description of the amygdalo-hippocampal interconnections in the macaque monkey. *Experimental Brain Research* 64(3): 515–526.
- Aggleton JP (2012) Multiple anatomical systems embedded within the primate medial temporal lobe: Implications for hippocampal function. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 36(7): 1579–1596.
- Aggleton JP and Brown MW (1999) Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behavioral and Brain Sciences* 22(3): 425–444.
- Aggleton JP and Brown MW (2006) Interleaving brain systems for episodic and recognition memory. *Trends in Cognitive Sciences* 10(10): 455–463.
- Aggleton JP, Desimone R and Mishkin M (1986) The origin, course, and termination of the hippocampothalamic projections in the macaque. *Journal of Comparative Neurology* 243(3): 409–421.
- Aggleton JP, Keith AB and Sahgal A (1991) Both fornix and anterior thalamic, but not mammillary, lesions disrupt delayed non-matching-to-position memory in rats. *Behavioural Brain Research* 44(2): 151–161.
- Aggleton JP, McMackin D, Carpenter K, et al. (2000) Differential cognitive effects of colloid cysts in the third ventricle that spare or compromise the fornix. *Brain* 123(4): 800–815.
- Aggleton JP, Neave N, Nagle S, et al. (1995a) A comparison of the effects of anterior thalamic, mammillary body and fornix lesions on reinforced spatial alternation. *Behavioural Brain Research* 68(1): 91–101.
- Aggleton JP, Neave N, Nagle S, et al. (1995b) A comparison of the effects of medial prefrontal, cingulate cortex, and cingulum bundle lesions on tests of spatial memory: Evidence of a double dissociation between frontal and cingulum bundle contributions. *The Journal of Neuroscience* 15(11): 7270–7281.
- Aggleton JP, O'Mara SM, Vann SD, et al. (2010) Hippocampal-anterior thalamic pathways for memory: Uncovering a network of direct and indirect actions. *European Journal of Neuroscience* 31(12): 2292–2307.
- Aggleton JP, Pralus A, Nelson AJ, et al. (2016) Thalamic pathology and memory loss in early Alzheimer's disease: Moving the focus from the medial temporal lobe to Papez circuit. *Brain* 139: 1877–1890.
- Aggleton JP, Saunders RC, Wright NF, et al. (2014) The origin of projections from the posterior cingulate and retrosplenial cortices to the anterior, medial dorsal and laterodorsal thalamic nuclei of macaque monkeys. *European Journal of Neuroscience* 39(1): 107–123.
- Aggleton JP, Vann SD and Saunders RC (2005) Projections from the hippocampal region to the mammillary bodies in macaque monkeys. *European Journal of Neuroscience* 22(10): 2519–2530.

- Aggleton JP, Wright NF, Rosene DL, et al. (2015) Complementary patterns of direct amygdala and hippocampal projections to the macaque prefrontal cortex. *Cerebral Cortex* 25(11): 4351–4373.
- Aggleton JP, Wright NF, Vann SD, et al. (2012) Medial temporal lobe projections to the retrosplenial cortex of the macaque monkey. *Hippocampus* 22(9): 1883–1900.
- Allen GV and Hopkins DA (1988) Mamillary body in the rat: A cytoarchitectonic, Golgi, and ultrastructural study. *Journal of Comparative Neurology* 275(1): 39–64.
- Allen GV and Hopkins DA (1989) Mamillary body in the rat: Topography and synaptology of projections from the subicular complex, prefrontal cortex, and midbrain tegmentum. *Journal of Comparative Neurology* 286(3): 311–336.
- Amaral DG and Cowan WM (1980) Subcortical afferents to the hippocampal formation in the monkey. *Journal of Comparative Neurology* 189(4): 573–591.
- Baleyrier C and Mauguier F (1980) The duality of the cingulate gyrus in monkey. Neuroanatomical study and functional hypothesis. *Brain* 103(3): 525–554.
- Ballantine HT Jr, Bouckoms AJ, Thomas EK, et al. (1987) Treatment of psychiatric illness by stereotactic cingulotomy. *Biological Psychiatry* 22(7): 807–819.
- Ballantine HT Jr, Cassidy WL, Flanagan NB, et al. (1967) Stereotaxic anterior cingulotomy for neuropsychiatric illness and intractable pain. *Journal of Neurosurgery* 26(5): 488–495.
- Broca P (1878) *Anatomie comparée des circonvolutions cérébrales: Le grand lobe limbique et la scissure limbique dans la série des mammifères* (Revue d'Anthropologie series 2). Paris, pp. 385–498.
- Carlesimo GA, Lombardi MG and Caltagirone C (2011) Vascular thalamic amnesia: A reappraisal. *Neuropsychologia* 49(5): 777–789.
- Catani M, Dell'Acqua F and De Schotten MT (2013) A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 37(8): 1724–1737.
- Célérier A, Ognard R, Decorte L, et al. (2000) Deficits of spatial and non-spatial memory and of auditory fear conditioning following anterior thalamic lesions in mice: Comparison with chronic alcohol consumption. *European Journal of Neuroscience* 12(7): 2575–2584.
- Christiansen K, Aggleton JP, Parker GD, et al. (2016a) The status of the precommissural and postcommissural fornix in normal ageing and mild cognitive impairment: An MRI tractography study. *Neuroimage* 130(0): 35–47.
- Christiansen K, Dillingham CM, Wright NF, et al. (2016b) Complementary subicular pathways to the anterior thalamic nuclei and mammillary bodies in the rat and macaque monkey brain. *European Journal of Neuroscience* 43(8): 1044–1061.
- Clarke HF, Horst NK and Roberts AC (2015) Regional inactivations of primate ventral prefrontal cortex reveal two distinct mechanisms underlying negative bias in decision making. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 112(13): 4176–4181.
- Da Silva FL, Witter MP, Boeijinga PH, et al. (1990) Anatomic organization and physiology of the limbic cortex. *Physiological Reviews* 70(2): 453–511.
- Dalgleish T (2004) The emotional brain. *Nature Reviews Neuroscience* 5(7): 583–589.
- Delay J and Brion S (1969) *Le syndrome de Korsakoff*. Paris: Masson.
- Dillingham CM, Erichsen JT, O'Mara SM, et al. (2015a) Fornical and nonfornical projections from the rat hippocampal formation to the anterior thalamic nuclei. *Hippocampus* 25(9): 977–992.
- Dillingham CM, Frizzati A, Nelson AJ, et al. (2015b) How do mammillary body inputs contribute to anterior thalamic function? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 54(0): 108–119.
- Domesick VB (1970) The fasciculus cinguli in the rat. *Brain Research* 20(1): 19–32.
- Etkin A, Büchel C and Gross JJ (2015) The neural bases of emotion regulation. *Nature Reviews Neuroscience* 16(11): 693–700.
- Etkin A, Egner T and Kalisch R (2011) Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences* 15(2): 85–93.
- Fan Y, Duncan NW, de Greck M, et al. (2011) Is there a core neural network in empathy? An fMRI based quantitative meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 35(3): 903–911.
- Feldman RP, Alterman RL and Goodrich JT (2001) Contemporary psychosurgery and a look to the future. *Journal of Neurosurgery* 95(6): 944–956.
- Fernández G (2017) The medial prefrontal cortex is a critical hub in the declarative memory system. In: Axmacher N and Rasch B (eds) *Cognitive Neuroscience of Memory Consolidation*. Cham: Springer International Publishing, pp. 45–56.
- Friedman DP, Aggleton JP and Saunders RC (2002) Comparison of hippocampal, amygdala, and perirhinal projections to the nucleus accumbens: Combined anterograde and retrograde tracing study in the Macaque brain. *Journal of Comparative Neurology* 450(4): 345–365.
- Furtak SC, Wei SM, Agster KL, et al. (2007) Functional neuroanatomy of the parahippocampal region in the rat: The perirhinal and postrhinal cortices. *Hippocampus* 17(9): 709–722.
- Gabriel M (1991) Functions of anterior and posterior cingulate cortex during avoidance learning in rabbits. *Progress in Brain Research* 85(0): 467–483.
- Gabriel M, Vogt BA, Kubota Y, et al. (1991) Training-stage related neuronal plasticity in limbic thalamus and cingulate cortex during learning: A possible key to mnemonic retrieval. *Behavioural Brain Research* 46(2): 175–185.
- Gaffan D and Gaffan EA (1991) Amnesia in man following transection of the fornix. A review. *Brain* 114(6): 2611–2618.
- Gaffan EA, Gaffan D and Hodges JR (1991) Amnesia following damage to the left fornix and to other sites. A comparative study. *Brain* 114(3): 1297–1313.
- Granziera C, Hadjikhani N, Arzy S, et al. (2011) In-vivo magnetic resonance imaging of the structural core of the Papez circuit in humans. *Neuroreport* 22(5): 227–231.
- Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, et al. (2003) Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100(1): 253–258.
- Harding A, Halliday G, Caine D, et al. (2000) Degeneration of anterior thalamic nuclei differentiates alcoholics with amnesia. *Brain* 123(1): 141–154.
- Henry J, Petrides M, St-Laurent M, et al. (2004) Spatial conditional associative learning: Effects of thalamo-hippocampal disconnection in rats. *Neuroreport* 15(15): 2427–2431.
- Hollocks MJ, Lawrence AJ, Brookes RL, et al. (2015) Differential relationships between apathy and depression with white matter microstructural changes and functional outcomes. *Brain* 138(12): 3803–3815.
- Honda Y and Ishizuka N (2015) Topographic distribution of cortical projection cells in the rat subiculum. *Neuroscience Research* 92(0): 1–20.
- Hopkins DA (2005) Neuroanatomy of head direction cell circuits. In: Wiener SI and Taube JS (eds) *Head Direction Cells and the Neural Mechanisms of Spatial Orientation*. Cambridge: MIT Press, pp. 17–44.
- Hornberger M, Wong S, Tan R, et al. (2012) In vivo and post-mortem memory circuit integrity in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 135(10): 3015–3025.
- Insausti R, Amaral DG and Cowan WM (1987a) The entorhinal cortex of the monkey: II. Cortical afferents. *Journal of Comparative Neurology* 264(3): 356–395.

- Insausti R, Amaral DG and Cowan WM (1987b) The entorhinal cortex of the monkey: III. Subcortical afferents. *Journal of Comparative Neurology* 264(3): 396–408.
- Isaacson RL (1992) A fuzzy limbic system. *Behavioural Brain Research* 52(2): 129–131.
- Jones BF and Witter MP (2007) Cingulate cortex projections to the para-hippocampal region and hippocampal formation in the rat. *Hippocampus* 17(10): 957–976.
- Jones DK, Christiansen KF, Chapman RJ, et al. (2013) Distinct subdivisions of the cingulum bundle revealed by diffusion MRI fibre tracking: Implications for neuropsychological investigations. *Neuro-psychologia* 51(1): 67–78.
- Keene CS and Bucci DJ (2008) Neurotoxic lesions of retrosplenial cortex disrupt signaled and unsignaled contextual fear conditioning. *Behavioral Neuroscience* 122(5): 1070–1077.
- Kelly D (1973) Psychosurgery and the limbic system. *Postgraduate Medical Journal* 49(578): 825–833.
- Kobayashi Y and Amaral DG (2003) Macaque monkey retrosplenial cortex: II. Cortical afferents. *Journal of Comparative Neurology* 466(1): 48–79.
- Kobayashi Y and Amaral DG (2007) Macaque monkey retrosplenial cortex: III. Cortical efferents. *Journal of Comparative Neurology* 502(5): 810–833.
- Kopelman MD (1995) The Korsakoff syndrome. *The British Journal of Psychiatry* 166(2): 154–173.
- Kötter R and Meyer N (1992) The limbic system: A review of its empirical foundation. *Behavioural Brain Research* 52(2): 105–127.
- Kwon HG, Hong JH and Jang SH (2010) Mammillothalamic tract in human brain: Diffusion tensor tractography study. *Neuroscience Letters* 481(1): 51–53.
- Lavenex P, Suzuki WA and Amaral DG (2002) Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: Projections to the neocortex. *Journal of Comparative Neurology* 447(4): 394–420.
- Lewin W (1961) Observations on selective leucotomy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 24(1): 37–44.
- Livingston KE and Escobar A (1971) Anatomical bias of the limbic system concept. A proposed reorientation. *Archives of Neurology* 24(1): 17–21.
- McHugh SB, Deacon RM, Rawlins JN, et al. (2004) Amygdala and ventral hippocampus contribute differentially to mechanisms of fear and anxiety. *Behavioral Neuroscience* 118(1): 63–78.
- MacLean PD (1949) Psychosomatic disease and the visceral brain; recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosomatic Medicine* 11(6): 338–353.
- MacLean PD (1952) Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain). *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 4(4): 407–418.
- McMackin D, Cockburn J, Anslow P, et al. (1995) Correlation of fornix damage with memory impairment in six cases of colloid cyst removal. *Acta Neurochirurgica* 135(1–2): 12–18.
- Maguire E (2001) The retrosplenial contribution to human navigation: A review of lesion and neuroimaging findings. *Scandinavian Journal of Psychology* 42(3): 225–238.
- Mashour GA, Walker EE and Martuza RL (2005) Psychosurgery: Past, present, and future. *Brain Research Reviews* 48(3): 409–419.
- Mathiasen ML, Dillingham CM, Kinnavane L, et al. (2017) Asymmetric cross-hemispheric connections link the rat anterior thalamic nuclei with the cortex and hippocampal formation. *Neuroscience* 349(0): 128–143.
- Meibach RC and Siegel A (1975) The origin of fornix fibers which project to the mammillary bodies in the rat: A horseradish peroxidase study. *Brain Research* 88(3): 508–512.
- Meibach RC and Siegel A (1977) Thalamic projections of the hippocampal formation: Evidence for an alternate pathway involving the internal capsule. *Brain Research* 134(1): 1–12.
- Metzler-Baddeley C, Jones DK, Steventon J, et al. (2012) Cingulum microstructure predicts cognitive control in older age and mild cognitive impairment. *The Journal of Neuroscience* 32(49): 17612–17619.
- Minoshima S, Giordani B, Berent S, et al. (1997) Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Annals of Neurology* 42(1): 85–94.
- Morris R, Petrides M and Pandya DN (1999) Architecture and connections of retrosplenial area 30 in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *European Journal of Neuroscience* 11(7): 2506–2518.
- Mufson EJ and Pandya DN (1984) Some observations on the course and composition of the cingulum bundle in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology* 225(1): 31–43.
- Naber PA and Witter MP (1998) Subicular efferents are organized mostly as parallel projections: A double-labeling, retrograde-tracing study in the rat. *Journal of Comparative Neurology* 393(3): 284–297.
- Neave N, Nagle S, Sahgal A, et al. (1996) The effects of discrete cingulum bundle lesions in the rat on the acquisition and performance of two tests of spatial working memory. *Behavioural Brain Research* 80(1): 75–85.
- Nelson AJ, Powell AL, Holmes JD, et al. (2015) What does spatial alternation tell us about retrosplenial cortex function? *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 9(0): 126.
- Nestor PJ, Fryer TD, Smielewski P, et al. (2003) Limbic hypometabolism in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Annals of Neurology* 54(3): 343–351.
- O'Mara SM, Commins S, Anderson M, et al. (2001) The subiculum: A review of form, physiology and function. *Progress in Neurobiology* 64(2): 129–155.
- Pandya DN, Van Hoesen GW and Mesulam MM (1981) Efferent connections of the cingulate gyrus in the rhesus monkey. *Experimental Brain Research* 42(3–4): 319–330.
- Papez JW (1937) A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology and Psychiatry* 38(4): 725–743.
- Parvizi J, Van Hoesen GW, Buckwalter J, et al. (2006) Neural connections of the posteromedial cortex in the macaque. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103(5): 1563–1568.
- Pessoa L and Hof PR (2015) From Paul Broca's great limbic lobe to the limbic system. *Journal of Comparative Neurology* 523(17): 2495–2500.
- Poppenk J, Evensmoen HR, Moscovitch M, et al. (2013) Long-axis specialization of the human hippocampus. *Trends in Cognitive Sciences* 17(5): 230–240.
- Powell TP, Guillery RW and Cowan WM (1957) A quantitative study of the fornix-mammillothalamic system. *Journal of Anatomy* 91(4): 419–437.
- Prasad JA and Chudasama Y (2013) Viral tracing identifies parallel disinaptic pathways to the hippocampus. *The Journal of Neuroscience* 33(19): 8494–8503.
- Raichle ME (2015) The brain's default mode network. *Annual Review of Neuroscience* 38(0): 433–447.
- Ranganath C and Ritchey M (2012) Two cortical systems for memory-guided behaviour. *Nature Reviews Neuroscience* 13(10): 713–726.
- Rolls ET (2015) Limbic systems for emotion and for memory, but no single limbic system. *Cortex* 62(0): 119–157.
- Roxo MR, Franceschini PR, Zubaran C, et al. (2011) The limbic system conception and its historical evolution. *The Scientific World Journal* 11(0): 2427–2440.
- Rudebeck SR, Scholz J, Millington R, et al. (2009) Fornix microstructure correlates with recollection but not familiarity memory. *The Journal of Neuroscience* 29(47): 14987–14992.
- Saunders RC, Mishkin M and Aggleton JP (2005) Projections from the entorhinal cortex, perirhinal cortex, presubiculum, and parasubiculum to the medial thalamus in macaque monkeys: Identifying different pathways using disconnection techniques. *Experimental Brain Research* 167(1): 1–6.

- Saunders RC, Rosene DL and Van Hoesen GW (1988) Comparison of the efferents of the amygdala and the hippocampal formation in the rhesus monkey: II. Reciprocal and non-reciprocal connections. *Journal of Comparative Neurology* 271(2): 185–207.
- Scoville WB and Milner B (1957) Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 20(1): 11–21.
- Seki M and Zyo K (1984) Anterior thalamic afferents from the mammillary body and the limbic cortex in the rat. *Journal of Comparative Neurology* 229(2): 242–256.
- Shah A, Jhavar SS and Goel A (2012) Analysis of the anatomy of the Papez circuit and adjoining limbic system by fiber dissection techniques. *Journal of Clinical Neuroscience* 19(2): 289–298.
- Shenhav A, Botvinick MM and Cohen JD (2013) The expected value of control: An integrative theory of anterior cingulate cortex function. *Neuron* 79(2): 217–240.
- Shibata H (1992) Topographic organization of subcortical projections to the anterior thalamic nuclei in the rat. *Journal of Comparative Neurology* 323(1): 117–127.
- Shibata H (1993) Efferent projections from the anterior thalamic nuclei to the cingulate cortex in the rat. *Journal of Comparative Neurology* 330(4): 533–542.
- Shibata H (1996) Direct projections from the entorhinal area to the anteroventral and laterodorsal thalamic nuclei in the rat. *Neuroscience Research* 26(1): 83–87.
- Shibata H (1998) Organization of projections of rat retrosplenial cortex to the anterior thalamic nuclei. *European Journal of Neuroscience* 10(10): 3210–3219.
- Shibata H and Kato A (1993) Topographic relationship between antero-medial thalamic nucleus neurons and their cortical terminal fields in the rat. *Neuroscience Research* 17(1): 63–69.
- Shibata H and Naito J (2005) Organization of anterior cingulate and frontal cortical projections to the anterior and laterodorsal thalamic nuclei in the rat. *Brain Research* 1059(1): 93–103.
- Shibata H and Yukie M (2009) Thalamocingulate connections in the monkey. In: Vogt BA (ed.) *Cingulate Neurobiology and Disease*. Oxford: Oxford University Press, pp. 95–111.
- Sigurdsson T and Duvarci S (2015) Hippocampal-prefrontal interactions in cognition, behavior and psychiatric disease. *Frontiers in Systems Neuroscience* 9(0): 190.
- Small SA, Schobel SA, Buxton RB, et al. (2011) A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease. *Nature Reviews Neuroscience* 12(10): 585–601.
- Spiers HJ, Maguire EA and Burgess N (2001) Hippocampal amnesia. *Neurocase* 7(5): 357–382.
- Sripandikulchai K and Wyss JM (1987) The laminar organization of efferent neuronal cell bodies in the retrosplenial granular cortex. *Brain Research* 406(1): 255–269.
- Strange BA, Witter MP, Lein ES, et al. (2014) Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. *Nature Reviews Neuroscience* 15(10): 655–669.
- Sugar J, Witter MP, van Strien N, et al. (2011) The retrosplenial cortex: Intrinsic connectivity and connections with the (para)hippocampal region in the rat. An interactive connectome. *Frontiers in Neuroinformatics* 5(0): 7.
- Suzuki WL and Amaral DG (1994) Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: Cortical afferents. *Journal of Comparative Neurology* 350(4): 497–533.
- Swanson LW and Cowan WM (1977) An autoradiographic study of the organization of the efferent connections of the hippocampal formation in the rat. *Journal of Comparative Neurology* 172(1): 49–84.
- Tan RH, Wong S, Hodges JR, et al. (2013) Retrosplenial cortex (BA 29) volumes in behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 35(3–4): 177–182.
- Taube JS (2007) The head direction signal: Origins and sensory-motor integration. *Annual Review of Neuroscience* 30(0): 181–207.
- Teuber HL (1955) Physiological psychology *Annual Review of Psychology* 6(1): 267–296.
- Tsivilis D, Vann SD, Denby C, et al. (2008) A disproportionate role for the fornix and mammillary bodies in recall versus recognition memory. *Nature Neuroscience* 11(7): 834–842.
- Turner E (1973) Custom psychosurgery. *Postgraduate Medical Journal* 49(578): 834–844.
- Valenstein E, Bowers D, Verfaellie M, et al. (1987) Retrosplenial amnesia. *Brain* 110(6): 1631–1646.
- Van der Horst L (1951) Disorders in Papez' circuit from multiple glioblastoma. *Bruxelles Médical* 31(10): 513–527.
- Van der Werf YD, Scheltens P, Lindeboom J, et al. (2003) Deficits of memory, executive functioning and attention following infarction in the thalamus; a study of 22 cases with localised lesions. *Neuropsychologia* 41(10): 1330–1344.
- Van Groen T and Wyss JM (1990a) Connections of the retrosplenial granular a cortex in the rat. *Journal of Comparative Neurology* 300(4): 593–606.
- Van Groen T and Wyss JM (1990b) The connections of presubiculum and parasubiculum in the rat. *Brain Research* 518(1): 227–243.
- Van Groen T and Wyss JM (1990c) The postsubicular cortex in the rat: Characterization of the fourth region of the subicular cortex and its connections. *Brain Research* 529(1): 165–177.
- Van Groen T and Wyss JM (1992) Connections of the retrosplenial dysgranular cortex in the rat. *Journal of Comparative Neurology* 315(2): 200–216.
- Van Groen T and Wyss JM (2003) Connections of the retrosplenial granular b cortex in the rat. *Journal of Comparative Neurology* 463(3): 249–263.
- Van Kesteren MT, Beul SF, Takashima A, et al. (2013) Differential roles for medial prefrontal and medial temporal cortices in schema-dependent encoding: From congruent to incongruent. *Neuropsychologia* 51(12): 2352–2359.
- Van Strien NM, Cappaert NL and Witter MP (2009) The anatomy of memory: An interactive overview of the parahippocampal–hippocampal network. *Nature Reviews Neuroscience* 10(4): 272–282.
- Vann SD, Aggleton JP and Maguire EA (2009a) What does the retrosplenial cortex do? *Nature Reviews Neuroscience* 10(11): 792–802.
- Vann SD and Aggleton JP (2002) Extensive cytotoxic lesions of the rat retrosplenial cortex reveal consistent deficits on tasks that tax allocentric spatial memory. *Behavioral Neuroscience* 116(1): 85–94.
- Vann SD and Aggleton JP (2004) The mammillary bodies: Two memory systems in one? *Nature Reviews Neuroscience* 5(1): 35–44.
- Vann SD, Saunders RC and Aggleton JP (2007) Distinct, parallel pathways link the medial mammillary bodies to the anterior thalamus in macaque monkeys. *European Journal of Neuroscience* 26(6): 1575–1586.
- Vann SD, Tsivilis D, Denby CE, et al. (2009b) Impaired recollection but spared familiarity in patients with extended hippocampal system damage revealed by 3 convergent methods. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106(13): 5442–5447.
- Vertes RP, Albo Z and Di Prisco GV (2001) Theta-rhythmically firing neurons in the anterior thalamus: Implications for mnemonic functions of Papez's circuit. *Neuroscience* 104(3): 619–625.
- Vertes RP, Hoover WB and Di Prisco GV (2004) Theta rhythm of the hippocampus: Subcortical control and functional significance. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews* 3(3): 173–200.
- Vertes RP, Linkey SB, Groenewegen HJ, et al. (2015) Thalamus. In: Paxinos G (ed.) *The Rat Nervous System* (4th edn). Amsterdam: Elsevier, pp. 335–390.

- Victor M, Adams RD and Collins GH (1989) *The Wernicke-Korsakoff Syndrome and Related Neurologic Disorders Due to Alcoholism and Malnutrition*. Philadelphia, PA: F.A. Davis Company.
- Vogt BA (2009) Regions and subregions of the cingulate cortex. In: Vogt BA (ed.) *Cingulate Neurobiology and Disease*. Oxford: Oxford University Press, pp. 3–30.
- Vogt BA and Paxinos G (2014) Cytoarchitecture of mouse and rat cingulate cortex with human homologies. *Brain Structure and Function* 219(1): 185–192.
- Vogt BA, Pandya DN and Rosene DL (1987) Cingulate cortex of the rhesus monkey: I. Cytoarchitecture and thalamic afferents. *Journal of Comparative Neurology* 262(2): 256–270.
- Vogt BA, Rosene DL and Pandya DN (1979) Thalamic and cortical afferents differentiate anterior from posterior cingulate cortex in the monkey. *Science* 204(4389): 205–207.
- Vogt BA, Vogt LJ, Perl DP, et al. (2009) Cingulate neuropathology in anterior and posterior cortical atrophies in Alzheimer's disease. In: Vogt BA (ed.) *Cingulate Neurobiology and Disease*. Oxford: Oxford University Press, pp. 763–799.
- Warburton EC and Aggleton JP (1998) Differential deficits in the Morris water maze following cytotoxic lesions of the anterior thalamus and fornix transection. *Behavioural Brain Research* 98(1): 27–38.
- Warburton EC, Baird A, Morgan A, et al. (2001) The conjoint importance of the hippocampus and anterior thalamic nuclei for allocentric spatial learning: Evidence from a disconnection study in the rat. *The Journal of Neuroscience* 21(18): 7323–7330.
- Wei PH, Mao ZQ, Cong F, et al. (2017) *In vivo* visualization of connections among revised Papez circuit hubs using full q-space diffusion spectrum imaging tractography. *Neuroscience* 2017; 357(0): 400–410.
- Weible AP (2013) Remembering to attend: The anterior cingulate cortex and remote memory. *Behavioural Brain Research* 245(0): 63–75.
- Witter MP and Wouterlood FG (2002) *The Parahippocampal Region: Organization and Role in Cognitive Function*. Oxford: Oxford University Press.
- Wright NF, Erichsen JT, Vann SD, et al. (2010) Parallel but separate inputs from limbic cortices to the mammillary bodies and anterior thalamic nuclei in the rat. *Journal of Comparative Neurology* 518(12): 2334–2354.
- Wright NF, Vann SD, Aggleton JP, et al. (2015) A critical role for the anterior thalamus in directing attention to task-relevant stimuli. *The Journal of Neuroscience* 35(14): 5480–5488.
- Wright NF, Vann SD, Erichsen JT, et al. (2013) Segregation of parallel inputs to the anteromedial and anteroventral thalamic nuclei of the rat. *Journal of Comparative Neurology* 521(13): 2966–2986.
- Xiang JZ and Brown MW (2004) Neuronal responses related to long-term recognition memory processes in prefrontal cortex. *Neuron* 42(5): 817–829.
- Xiao D and Barbas H (2002) Pathways for emotions and memory: II. Afferent input to the anterior thalamic nuclei from prefrontal, temporal, hypothalamic areas and the basal ganglia in the rhesus monkey. *Thalamus & Related Systems* 2(1): 33–48.
- Yukie M and Shibata H (2009) Temporocingulate interactions in the monkey. In: Vogt BA (ed.) *Cingulate Neurobiology and Disease*. Oxford: Oxford University Press, pp. 145–162.