



Hipokampus: Yapısı ve Fonksiyonları

Hippocampus: Its Structure and Functions

Yusuf İZCİ¹, Yahya Cem ERBAŞ²

¹Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Bilgi Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi: Yusuf İZCİ / E-posta: yizci@gata.edu.tr

ÖZ

Hipokampus; çok eski çağlardan beri beyin en çok merak edilen ve üzerinde araştırma yapılan bölümü olmuştur. Temporal lobun medial kısmında lateral ventrikülün temporal hornuna komşu bir alanda yer alır. Anatomik özellikleri iyi bilinmekle beraber fizyolojisi ve fonksiyonları hâlâ tam olarak ortaya konamamıştır. Limbik sistemin bir parçası olduğu düşünülmektedir. Önceleri sadece koku ile ilgili bir merkez olduğuna inanılmış, ancak 20.yüzyılın ikinci yarısından itibaren hafıza, duygulanım ve uzaysal öğrenme özelliklerinin de olduğu ortaya konmuştur. Epilepsi cerrahisinde de hedeflerden birisi olan hipokampusun gerek kendi içerisinde gerekse de çevre beyin bölgeleri ile yoğun ve güçlü nöral bağlantıları vardır. Son yıllarda bu bağlantılar ve hipokampusun fonksiyonları ile ilgili pek çok çalışma yapılmış ve hipokampusda konum (yer), zaman, kafa yönlendirme ve sınır hücreleri gibi bazı özgün hücreler olduğu keşfedilmiştir. Bu derlemenin amacı; hipokampusun anatomisi, histolojik yapısı ve fizyolojisi hakkında kısa bir bilgi verip, fonksiyonları üzerinde son yıllarda yapılan çalışmalarını özetlemek ve bunların gelecekte nörolojik hastalıkların tedavisinde ne gibi katkılarda bulunacağını ortaya koymaktır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Hipokampus, Hafıza, Duygulanım, Navigasyon

ABSTRACT

The hippocampus is the most wondered and investigated part of the brain since the early historical periods. It is located in the medial part of the temporal lobe and has a close neighbourhood with the temporal horn of the lateral ventricle. The anatomical characteristics are well known, but its physiological properties and functions are not well understood. It is a part of the limbic system. Previously, it was believed that the hippocampus was a center related to olfactory functions but it was shown in the second part of the 20th century that the hippocampus has functions related to emotion, memory and spatial learning. The hippocampus, which is one of the targets of epilepsy surgery, has many and powerful neural connections both within itself and with the other parts of the brain. In recent years, many studies have been conducted on these networks and some specific cells such as place cells, time cells, head-direction cells and border cells have been discovered in the hippocampus. The aim of this review was to provide brief information on the anatomy, histological structure and physiology of the hippocampus, to summarize the latest studies on its functions, and to discuss how these studies will contribute to the treatment of neurological disorders in the future.

KEYWORDS: Hippocampus, Memory, Emotion, Navigation

GİRİŞ

Hipokampus temporal lobun medial kısmında bulunur ve lateral ventrikülün temporal hornu ile yakın komşuluk içindedir (2, 4). Hipokampus, üzerinde en fazla klinik ve laboratuvar çalışma yapılan beyin bölümüdür. Bugün sadece hipokampus üzerine yapılan çalışmaları yayımlayan "Hippocampus" isimli uluslararası bir dergi bile vardır. Temel olarak hafıza, duygulanım, konumlanma ve yön bulmada önemli rolü vardır (10). Hipokampus bir gri cevher tabakasıdır ve lateral ventrikülün temporal hornu boyunca uzanır (36). Yaklaşık 5-8 cm uzunluğundadır (Şekil 1A, B). Arşikorteks olarak da adlandırılır. Filogenetik olarak en eski beyin kısımlarından birisidir (36). Hipokampusta nöral plastisite hayat boyunca devam etmektedir. Hipokampus, singulat girus, hipotalamus ve amigdala birlikte "Limbik sistem"i oluşturur.

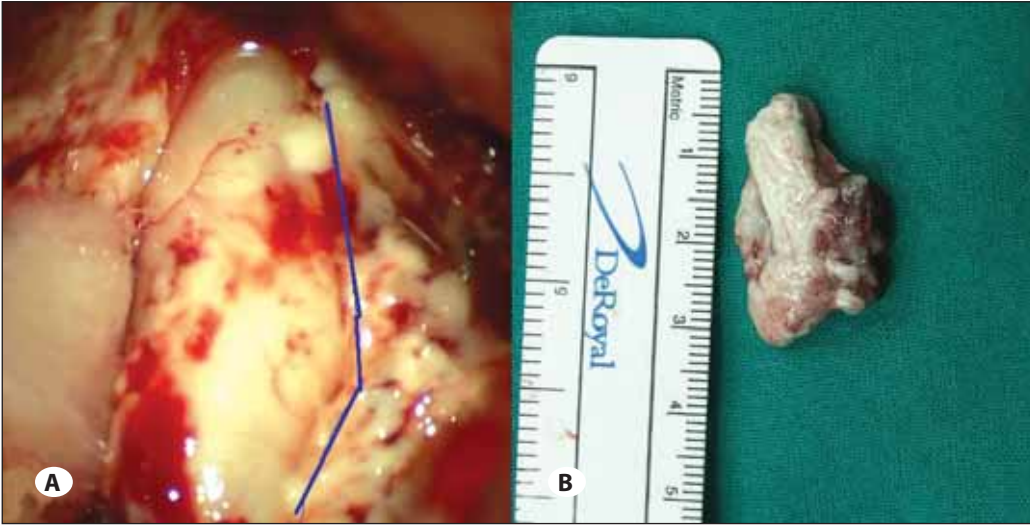
Hipokampus üzerindeki deneysel çalışmalar en çok kemirgenler ve özellikle ratlar üzerinde yapılmaktadır. Rat beyini yaklaşık bir üzüm tanesi büyüklüğündedir ve içinde 200 mil-

yon civarında nöron bulunur (17). Ratların hipokampusu ise hemen hemen bir üzüm çekirdeği büyüklüğündedir. İnsan hipokampusu rat hipokampusundan 100 kat, maymun hipokampusundan ise 10 kat daha büyüktür (17). Erişkin bir insan beyinde hipokampusun hacmi yaklaşık 3-3,5 cm³ olup, hipokampusun tüm insan neokorteksine oranı yaklaşık 0,009'dur (37). Kemirgenlerde ise bu oran daha yüksektir (37).

ANATOMİ

Hipokampus koronal beyin kesitlerinde C harfi şeklinde görülür. Denizatına benzerliğinden dolayı "hipokampus" ismi verilen bu yapı (Yunanca: ἵππος, hippos = at, κάμπος, kampos = deniz) bir zamanlar dış yüzü koç boynuzuna benzediğinden dolayı "cornu ammonis" olarak da anılmıştır (Şekil 2). Ammon koç başlı bir Mısır Tanrısına verilen isimdir. Bundan dolayı hipokampusun bölümleri CA1, CA2, CA3 ve CA4 olarak kısaltılarak adlandırılmıştır (2).

Hipokampus koroid fissür kavsinin dış parçasından gelişir (36). Hipokampusun embriyonel dönemde gelişim süreci



Şekil 1: Hipokampusun intraoperatif (A) ve hipokampektomi sonrası (B) görünümü. Hipokampus mavi çizgi ile gösterilmiştir. (Prof. Dr. Ersin ERDOĞAN'ın olgusundan alınmıştır).



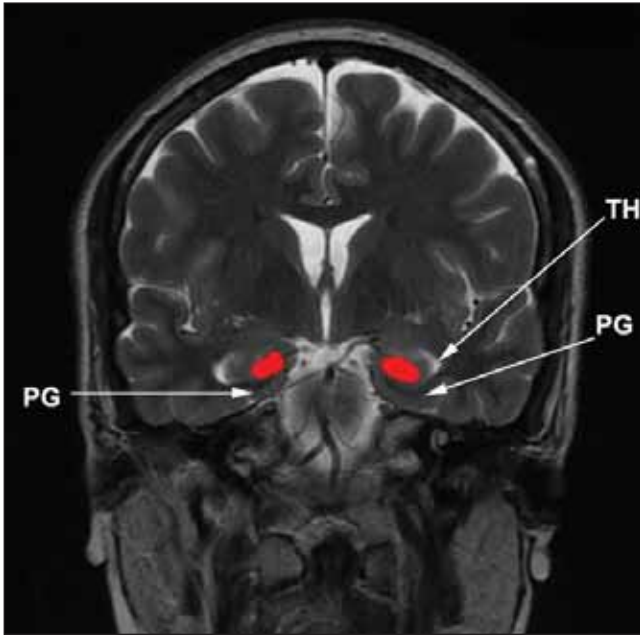
Şekil 2: Hipokampus adı görünümünün "deniz atı"na benzemesinden dolayı verilmiştir.

bölgede bulunan öncü nöronların (nöral progenitör hücreler) çoğalması ve göç etmesi ile başlar (5, 29). Gestasyonel hayatın 13-14.haftaları civarında temporal lobun medial yüzeyinde hipokampal fissür ile çevrili katlanmamış bir hipokampus yapısı vardır. 15 ve 16. haftalarda ise dentat girus ve kornu ammonis içe doğru katlanmaya başlar, ancak hipokampal sulkus halen açıktır. CA1, CA2 ve CA3 alanları çizgisel bir şekildedir (36). Dentat girus dar ve U şeklinde bir anatomik yapıdır. 18 ile 20.haftalarda ise fetal hipokampus giderek erişkin hipokampusuna benzemeye başlar (29). Embriyonel hayatta hemisfer duvarı bir yandan kalınlaşırken, diğer yandan da ventrikülün medial kenarına doğru bir çıkıntı yapar (Şekil 3, 4). İşte bu çıkıntı hipokampusu meydana getirir (5, 36).

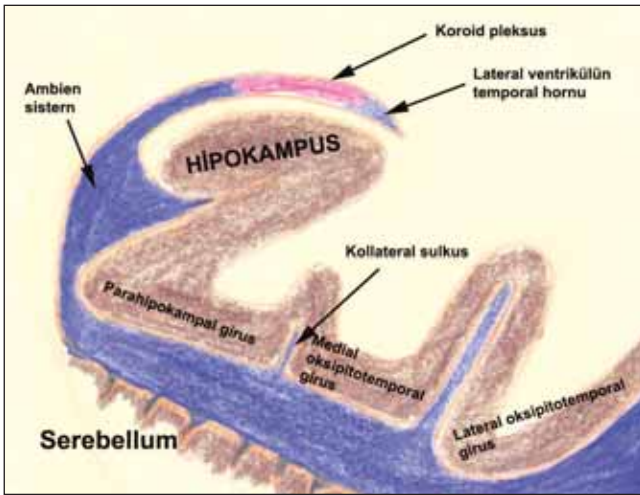
Anatomik olarak hipokampusun ventriküle bakan yüzü konveks, hemisferin alt kısmına bakan yüzü ise konkavdır (4). Ön tarafı geniş ve düz olup "pes hippocampi" adı verilir. Ön bölümde pençeye benzeyen iki veya üç adet yüzeysel çıkıntı bulunur. Bu çıkıntılara "digitationes hippocampi" adı verilir (36). Hipokampusun bütün ventriküler yüzeyi kendi hücrelerinden gelen aksonların oluşturduğu "alveus" tabakası ile örtülüdür. Alveus lifleri medialde yassı bir bant şeklinde birbirine yaklaşıp "fimbria hippocampi"yi meydana getirir (36). Fimbria hippocampinin ön ucu uncus, gyri hippocampinin beyaz cevherinde sonlanır. Arka ucu ise alveus ile birlikte Crus fornicis'i oluşturur. Alveustan gelip Fimbriaya dahil olan lifler fornixsin başlangıcını meydana getirirler. Forniks myelinli liflerden oluşur. Duyu lifleri hipokampusu fornixsden terkeder. Cornu Ammonis'in İngilizce baş harflerini temsilen "CA" olarak da ifade edilebilen hipokampus, hücre yapısındaki değişikliklerden dolayı CA1, CA2, CA3 ve CA4 gibi farklı alanlara bölünmüştür (2, 4, 36). Bunlardan CA1 subikuluma, CA4 ise dentat girusa en yakın olan alandır (Şekil 5). Hipokampus CA1 bölgesi nöronları spasyal (uzaysal) öğrenme ve bellek için gereklidir. CA1 bölge nöronları entorinal korteksten veya CA3 bölgesinden bilgileri alır ve işler. Sağlam bir CA3 ve CA1-CA3 bağlantısı referans hafıza için mutlaka gereklidir. CA3 bölgesi Schaffer kollateral lifleri aracılığı ile CA1 bölgesiyle bağlantılıdır. CA1 çıktıları (output) subikulum, entorinal korteks ve prefrontal kortekse uzanır. CA1 ise iki yerden girdi (input) alır; birincisi (büyük kısmı) CA3'den gelir, çok az kısmı ise entorinal korteksten gelir. CA1 bölgesi bir hata dedektörü gibi çalışır ve kortikal bilgiler ile CA3 ve entorinal korteksten gelen bilgiler arasında uyumsuzluk olup olmadığına bakar. CA1 ve CA3'deki hücre sayıları adolesan dönemden önce daha az iken bu dönemden sonra giderek artmaktadır (37). Bu da adolesan dönemde uzaysal öğrenme ve belleğin geliştiğini gösterir (36, 37, 39).

Hipokampus arteryel yönden oldukça zengindir. Hipokampusu temel olarak posterior serebral arter ve bundan çıkan dallar besler (7, 42). Bunun dışında anterior koroidal arter ve dalları da hipokampusu besler (7). Her iki arterin hipokampal dalları

unkal sulkusda yaygın anastomozlar yaparlar (38). Bu anastomozlardan süperfisyel hipokampal arterler oluşur ve bunlar hipokampus içine doğru derin hipokampal arterleri verirler (38). CA3 ve CA4 bölgesi özellikle küçük ventral intrahipokampal arterler tarafından beslenir. CA1 ve CA2 bölgeleri ise geniş ventral intrahipokampal arterler tarafından beslenir (7, 38). Aynı arterin dalları dentat girusun distal bölümünü de besler. Hipokampusun venöz drenajı ise sulkal ve subepandimal intrahipokampal venler yoluyla önce süperfisyel hipokampal venlere olur. Ardından bu venler de 2 adet venöz ark oluştu-



Şekil 3: Hipokampus lateral ventrikülün temporal hornunun medialinde bulunur. T2 koronal beyin manyetik rezonans görüntülemesinde her iki hipokampus kırmızı renkte gösterilmiştir. PG: parahipokampal girus, TH: Temporal horn.



Şekil 4: Hipokampusun ambiens sistern ve temporal horn ile ilişkisi görülmektedir. Hipokampusun inferiorunda parahipokampal girus ve medial ve lateral oksipitotemporal girus bulunmaktadır.

rur. Bu arklar da önde inferior ventriküler ven yoluyla arkada ise medial atrial ven yoluyla bazal vene drene olurlar (38).

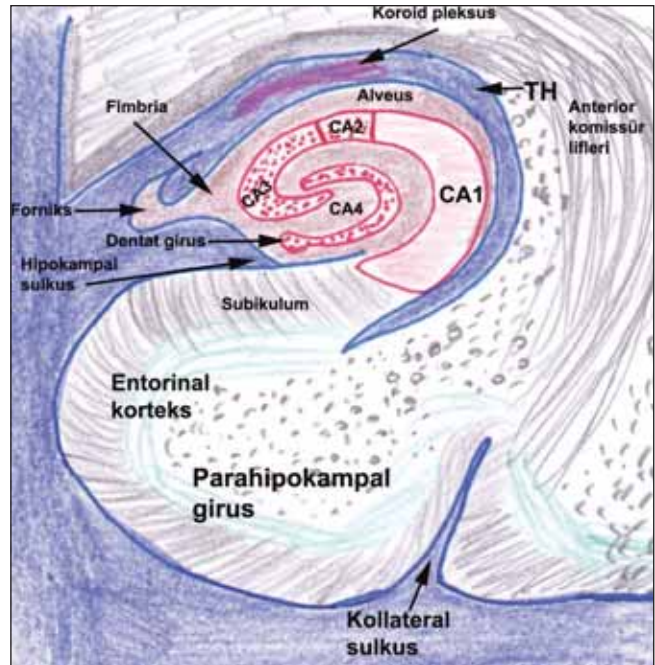
HİSTOLOJİ

Hipokampus histolojik olarak ince ve birbiriyile bağlantılı pek çok tabakadan oluşur. Bu tabakalar literatürde yazardan yazara değişmekle birlikte genel olarak üzerinde anlaşılan 7 tabaka vardır. Histolojik olarak; ventriküler yüzeyden başlayarak dış doğru, hipokampusa ait tabakalar şu şekilde sıralanır (36):

1- Alveus: En derindeki tabakadır. Ventrikül yüzeyine komşudur. Subikulum ve hipokampusa ait piramidal hücre aksonlarını içerir. Hipokampusun en önemli çıktısı (output) olan fimbria/fornikse uzanan aksonlar alveusdan geçerler.

2- Stratum oriens: Esas olarak piramidal hücrelerin bazal dendritleri ile internöronların yerleştiği tabakadır. Buradaki çoğu nöron aksonları alveus liflerine katılır. Diğer hücre aksonları ise, en derinde yer alan stratum molekulareye dek uzanır.

3- Stratum pyramidalis: Karakteristik olarak bu tabakada büyük piramidal ve Golgi tip II hücreleri çoğunluktadır. Piramidal hücrelerin esas olarak gövdeleri bu tabakada bulunur. Çıplak gözle bile görülebilen bir tabakadır. Piramidal hücrelerin tabanı hipokampusun ventriküler yüzeyine dönüktür ve bazal-apikal dendritleri komşu tabakalara (str. Lusidum) kadar uzanır. Aksonları ise stratum oriens'ten geçerek alveus liflerine katılırlar. Bu tabakada yosunsu (Mossy) lifler ile yapılan sinapslar vardır. Ayrıca pek çok internöronun



Şekil 5: Hipokampusun ventrikül yüzeyine doğru en dış tabakası Alveus'dur. Daha sonra CA1, CA2 ve CA3 tabakaları gelir. En içte CA4 vardır. CA1 Subikulum'a, CA4 ise dentat girus'a yakındır. Entorinal korteks ile arasında hipokampal sulkus vardır. TH: Temporal horn CA: Cornu Ammonis.

hücre gövdesi burada bulunur. Hipokampusu asıl şeklini veren buradaki piramidal hücrelerin dizilimidir.

4- Stratum lusidum: Hipokampusun en ince tabakalarından birisidir. Sadece CA3 bölgesinde bulunur. Hücresel yönden yoğundur ve çoğunlukla motor tip piramidal hücrelerden oluşur. CA3 alanındaki piramidal hücreler ile dentat girusun granüler hücreleri arasında bağlantı sağlayan yosunsu (mossy) lifler de içerir. Bu lif şebekesi beyindeki en yaygın ve gelişmiş ağıdır. Diğer primatlara göre insanlarda daha belirgin olup CA1 ile CA2 alanlarında bulunmaz.

5- Stratum radiatum: Stratum oriens gibidir. Septal ve komissural lifler içerir. Ayrıca Schaffer kollateral lifleri içerir ki bunlar CA3'den CA1'e projeksiyon lifleridir. Bu bölgede yüzeyde bulunan bazı internöronlar da bulunur. (basket hücreleri, radial trilineer hücreler vb...).

6- Stratum lakünozum: İnce bir tabakadır ve bu da Schaffer kollateral lifleri içerir. Ancak süperfizyal tabakadan entorinal kortekse uzanan bazı perforan lifler de içerirler. Çok ince olduğu için çoğu zaman stratum molekülare ile birlikte anılırlar ve "stratum lakünozum-molekülare" adıyla tek tabaka olarak da adlandırılırlar.

7- Stratum molekülare: En yüzeyel (dış) tabakadır. Burada da perforan lifler ve piramidal hücrelerin apikal dentritler bulunur. Burası bazı yazarlar tarafından "stratum molekülare" adı altında tek bir tabaka olarak kabul edilirken, bazı kaynaklarda ise bir üst maddede belirtildiği gibi 6. ve 7. tabakaları birleştirerek "stratum lakünozum-molekülare" ismiyle tek tabaka olarak da incelenmektedir.

Histolojik tabakalardan farklı olarak hipokampusu gelen (afferent) ve hipokampusdan çıkan (efferent) yollar vardır. Bunlar:

A- Afferent yollar:

Hipokampus; -dolaylı da olsa- tüm duyuşal uyarıları içeren afferent yollara sahiptir. Entorinal korteksten gelen duyuşlar temel olarak dört yolla hipokampusu iletilir:

1. Perforan yollar: Entorinal korteksten gelen aksonlar subikulum boyunca dentat girusu ileler ve bu aksonlar CA4 alanı hariç tüm hipokampusu dağılır.

2. Yosunsu (Mossy) lifler: Dentat girusdan CA3 alanına giderler.

3. Schaffer kollateral lifleri: CA3 ve CA2'den CA1 alanına uzanan piramidal hücre uzantılarıdır.

4. Alvear lifler: Bu lifler subkortikal alanlardan gelirler ve alveustan hipokampusu geçerek hipokampusun CA1 kısmı ile subikulumun iç tabakasına dağılırlar.

Hipokampus, parahipokampal girus korteksinden de uyarılar alır ve bu uyarıları forniks yolu ile corpus mamillare, area septalis ve bazı hipotalamik nükleuslara nakleder (36). Ayrıca hipokampus forniks aracılığı ile anterior talamik nükleus, area hypothalamica posterior, corpus mamillare, area septalis, substantia innominata, ventral tegmental area, raphe nükleusu ve parabrakial nükleusdan da lifler alır.

B- Efferent yollar:

Forniks, hipokampusun en büyük efferent yoludur (2). Hipokampus ve subikulumdan başlayan ve yaklaşık 1,2 milyon kadar olan myelinli lifler, alveustan fimbria hippocampiye geçer (27). Bu lifler, korpus kallozumun splenium bölümünün altında crus fornicis, talamusun arkasında da corpus fornicis olarak devam eder. İki crus arasında çapraz yapan liflere "commissura hippocampi" adı verilir ve bu lifler psalterium (Lyra) isimli üçgen şeklinde bir laminada bulunurlar (36). Corpus fornicisten sonra, "columna fornicis" ismiyle uzanan aksonlar, interventriküler foramenin önünde kavis yaparak anterior talamik nükleus ve dorsal lateral talamik nükleusa lifler (postkomissural lifler) verir (27, 36).

Buradan hipotalamusu uzanan liflerin çoğu corpus mamillare ve hipotalamusun ventromedial nükleusunda sonlanır. Columna fornicisten commissura anteriora ayrılan az sayıdaki forniks lifleri (prekomissural lifler) ise area septalis, substantia innominata ve area hypothalamica rostralis'e geçerler (36).

FİZYOLOJİ

Hipokampus'da monoaminerjik, kolinerjik ve GABAerjik afferentler bulunur (33, 36). Örneğin: Glutamat ve aspartat, hipokampustan en çok salgılanan eksitatör transmitter olarak bilinir (30). Somatostatin-immünoreaktif lifler, stratum lakünozum ve stratum oriens; glutamat dekarboksilaz (GAD)-immünoreaktif lifler, stratum piramidalis, stratum radiatum ve stratum oriens; kolesistokinin (CCK)-immünoreaktif lifler ise özellikle stratum piramidaliste gösterilmiştir (1,36). Bunun yanında; CA3'e giden yosunsu (mossy) liflerde bir opioid peptid olan dinorfin, pek çok hipokampal alanlarda ise VIP (vazoaktif intestinal polipeptid) yaygın olarak bulunur (10, 30, 36).

Yakın hafıza olarak tutulan bilgilerin sağlamlaştırılması uykunun REM safhasında meydana gelir (36). Bu safhada, hipokampusu işaret eden serotonerjik raphe nükleusları aktiftir. Derin uykuda neokortekste EEG kayıtları düzenli ve senkronize ritim gösterir iken, hipokampal EEG kayıtları desenkronizedir. Uyanıklık durumunda ise neokortikal kayıtlar desenkronize olmasına rağmen; hipokampus yavaş ve düzenli bir ritim gösterir (35). Hipokampusun EEG dalgaları ritmik sinüzoidal tipteki "teta" dalgalarıdır (15, 35). Bu durum yapının spontan aktivitesini ve bilincin değişik devrelerle ilişkili olduğunu göstermektedir (36).

Hipokampus; uzun süreli bir sinaptik ilişki türü olan LTP (long term potentiation) ve iskemiye seçici duyarlılık gibi konularda oldukça dikkat çeken bir yapıdır. Ayrıca hipokampusun bir diğer özelliği ise hipereksitabilitesidir (uyarılabilirliği) (8, 11, 34, 35). Örneğin hafif elektriksel uyarılar, hipokampus bölgelerinde uyarı kesildikten sonra saniyeler süren lokal epileptik nöbetlere sebep olur (35). Bu da hipokampusun normal koşullarda bile uzun süren sinyaller yaydığını gösterir.

FONKSİYONLARI

Hipokampusun fonksiyonları uzun yıllardır araştırılmaktadır. Ancak hipokampusun hem yapısının karmaşıklığı, hem de beyindeki birçok bölge ile yakın ilişkisi ve yoğun bağlantısı,

fonksiyonlarının tam olarak açıklanmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle, hipokampusun tek başına yaptığı fonksiyonları tanımlamak yerine karmaşık fonksiyonlardaki rolü üzerinde çalışmak daha doğru bir davranıştır.

Tarihsel olarak, 1948 yılına kadar hipokampusun yalnızca koku alma ile ilgili bir merkez olduğu düşünülürdü (36). Bunun nedeni olfaktor bulbustan direkt sinir lifleri aldığına dair yaygın inanış idi. Fakat daha sonra koku yollarının gelişmediği bazı insanlarda, hipokampusun normal geliştiği gözlemlendi. Ayrıca hipokampusun gelişiminin olfaktor bulbusa paralel olmadığı da gösterilmiştir. Ama kokunun özellikle formatio reticularis ve hipokampus ile olan anatomik bağlantıları daha sonra net olarak ortaya konmuş ve bundan dolayı zihinsel uyanıklık, hafıza ve dikkati etkilediği düşünülmüştür (45). Entorinal korteks ve olfaktor korteksten başlayan bir takım lifler hipokampusa gelirler. Bu bağlantı bize kokunun belleği etkileyebileceği fikrini düşündürmüştür. Bugün ise hemen her türlü duyuşsal uyarının (görme, işitme, koku, dokunma, iç organ duyuları vs.) hipokampusu aktive ettiği bilinmektedir (45).

Modern dönemlerde hipokampusun fonksiyonları üzerine ilk bilimsel çalışmalar 1957 yılında Scoville ve Milner'in hipokampusun insan hafızasında önemli rol oynadığını bulması ile başlar (32). Özellikle 2000'li yıllardan itibaren çalışmalar daha çok hipokampusun kendi içindeki ve çevre dokular ile bağlantılarına doğru kaymıştır (31, 43).

Hipokampus ventral talamus, hipotalamus ve limbik sistemin diğer bölgelerine sinyaller gönderir (27, 33). Böylece, hareketlerin davranış biçimine dönmesinden önce, limbik sistemi etkileyen hipokampus, davranışların şekillenmesine katkıda bulunmuş olur. Bu sebepten dolayı hipokampusun, gelen duyuşsal sinyalleri içerisinden geçiren ek bir kanal rolü oynadığı düşünülebilir.

Hipokampusun hafıza, özellikle de kısa süreli hafıza ile ilgili olduğu bilinmektedir (44). Kısa süreli hafıza, yeni bilgilerin depolanma kapasitesini ifade etmektedir. Bu nedenle mekanizma ne olursa olsun sağ ve sol hipokampus olmadan verbal veya sembolik uzun süreli anıların kalıcı olması mümkün değildir. Diğer yandan, sağ hipokampus görsel, sol hipokampus ise sözel hafıza ile ilgili fonksiyonlarda daha fazla aktivite göstermekte ve bu bölgelerin lezyonlarında da ilgili hafızalarda kayıp gelişmektedir.

Hipokampusun endokrin fonksiyonu üzerinde de durulmaktadır (41). Kortizol adrenal korteksten üretilen ve kan yoluyla bütün vücuda yayılan bir hormondur. Kortizol beyinde, özellikle de hipokampustaki reseptörlere bağlanır. Hipokampus-taki reseptörler, yeterli miktarda kortizol ile bağlandığında, hipotalamus üzerinde negatif feedback etkisi yaparak, CRF (kortikotropin salgılatıcı hormon) salınımını inhibe eder. Bu yolla hipokampus, kortizolü belli seviyede tutarak, amigdalanın tetiklediği stres cevabını regüle eder. Hipokampus yeterli oranda işlev görebiliyorsa, stres reaksiyonu durdurulabilir. Ancak bununla birlikte uzamış stres, hipokampusun işlevlerini bozabilir. Uzamış stresin hipokampustaki dendritleri büzdüğü

ve bunun sonucunda hipokampusta hücre ölümüne neden olduğu gösterilmiştir. Dendritlerin büzülmesi daha çok hipokampusun CA3 bölgesinde görülürken, bu sırada dentat gırusta nörogenesis durur. Hipokampus ve septumun birlikte, beynin davranışsal inhibitör şebekesi olduğu düşünülmektedir. Hipokampusun stres oluşturan durumlarda aktif hale geldiği düşünülmektedir. Ancak bu teori günümüzde tartışmalıdır (30). Bunun dışında hipokampusun ön bölgesinde östradiol konsantre eden nöronlar saptanmıştır. Sıçan deneylerinde ise hipokampusun uyarılması ile ovülasyonda inhibisyon meydana geldiği gösterilmiştir. Ayrıca fornixsin kesilmesi ile ACTH salınımında bozukluk saptanmıştır. Bunlar dışında hipokampusun şu fonksiyonlara da katıldığı kabul edilmektedir (36):

1. Heyecan uyandıran reaksiyonlar veya heyecanın kontrolü,
2. İç organlara ait aktivitenin düzenlenmesi,
3. Serebral korteks üzerine olan retiküler aktivitenin ayarlanması.

Hipokampus, hareketlerin davranış biçimine dönüşmesinde önemli role sahip bulunan limbik sistemde yer alır. Ayrıca hafıza ve özellikle de daha önce bahsedildiği gibi "kısa süreli hafıza" üzerinde rolü vardır. Uzaysal yön bulmada da etkilidir. Alzheimer hastalığında hipokampus beyinde ilk etkilenen yerlerden biri olur (23). Bu nedenle Alzheimer'da hafıza bozuklukları ve dezoryantasyon erken belirtilerdir. Oksijen yetmezliği, medial temporal lob epilepsisi ve ensefalit de hipokampus hasarına yol açabilir (11).

Deney hayvanlarında hipokampusun hafıza ve uzaysal (spasyal) yön bulmadaki rolüyle ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır (15-17). Hayvanlar yaşam çevrelerindeki bildik yerlerden geçerken hipokampus nöronlarının aktif hale geçerek aksiyon potansiyelleri oluşturdukları gözlenmiştir (17).

Hipokampusta değişik nöron tipleri çok düzgün biçimde yerleştiğinden bu organ sıklıkla nörofizyoloji çalışmalarında bir model olarak kullanılmıştır. Uzun süreli potansiyasyon (LTP) olarak bilinen "nöral (sinirsel) plastisite" ilk olarak bu yapıda saptanmış ve incelenmiştir. Bu olgunun hafıza oluşumundaki temel nöral mekanizma olduğuna inanılmaktadır (32, 33).

a. Hafıza:

Bilim adamları, yeni hafıza oluşumunda hipokampusun önemli bir rol üstlendiği konusunda hemfikirdir. Bazı araştırmacılar ise hipokampusu, medial temporal loba yerleşmiş daha büyük bir hafıza sisteminin bir parçası olarak görürler.

Epizodik hafıza, her gün yaşanan binlerce tecrübenin kaydedildiği hafızadır. Hipokampal bölgedeki yoğun bağlantı sisteminin yüksek kapasiteli epizodik hafıza üzerine katkısının büyük olduğu bilinmektedir (28, 43). Günler, aylar, yıllar sonra bile bu depolanmış bilgiler geri getirilebilir. Ancak hipokampusun yüksek bilgi depolama kapasitesine sahip olduğuna dair elimizde kesin bir kanıt yoktur. Epizodik hafızanın oluşumunda hipokampusda özellikle CA3 bölgesindeki bağlantılar önemli rol oynar (43).

Hipokampusta oluşan ciddi hasarlanmalar yeni hafıza oluşumunda büyük zorluklara neden olur. Hasardan önce edinilmiş anılar da genellikle etkilenir. Bu durum özellikle olay öncesi birkaç yıla ait hafıza için geçerlidir. Daha eski anıların bozulmaması, zaman içinde anıların, hipokampustan beynin diğer kısımlarına transfer edildiği düşüncesine yol açmıştır. Hipokampus hasarları, yeni motor ve bilişsel becerileri öğrenme gibi bazı hafıza faaliyetlerini etkilemez. Bu gerçek, bu yeteneklerin farklı hafıza türlerine ve farklı beyin parçalarına bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Henry Molaison, hipokampus konusunda Dünya'daki en meşhur ve üzerinde en çok araştırma yapılan hastadır (3). Bu hastaya 25 Ağustos 1953 tarihinde tedaviye dirençli epilepsi tanısı nedeniyle ünlü bir nöroşirürjiyen olan William Beecher Scoville tarafından "bilateral medial temporal lob rezeksiyonu" yapılmıştır. Bu epilepsi nedeniyle yapılan ilk bilateral temporal lobektomi ameliyatı olup daha çok deneysel amaçlı yapılmıştır. Ameliyattan sonra hastanın petit ve grand mal nöbetleri azalmakla birlikte devam etmiş ve ölene dek antiepileptik tedavi almıştır. Hastanın kalan 55 yıllık ömrü boyunca pür anterograd amnezisi olmuştur. Zeka ve anlık hafıza ise korunmuştur. 2 Aralık 2008 tarihinde ölmüştür. Hasta ölümüne kadar pek çok nöropsikiyatrik ve radyolojik teste tabi tutulmuştur. Ölümünden hemen sonra çekilen 3 Tesla ve 7 Tesla manyetik rezonans incelemesinde çıkarılan beyin bölgelerinin medial temporopolar korteks, piriform korteks, tüm entorinal korteks, peririnal korteksin büyük kısmı ve subikulum, amigdala (dorsal, santral ve medial kısımları hariç), hipokampusun ön bölümü ve dentat girus (posterior baş ve gövde) olduğu anlaşılmıştır (3).

b. Uzaysal öğrenme ve navigasyon:

Hayvanlarda yapılan deneyler, hipokampustaki birçok sinir hücrelerinin yer hafızasını taşıdığını ve hayvan bildik yerlerden geçerken bu sınırlarda hareketlenme (aktivasyon) olduğunu göstermiştir (16,17). Konum (yer) hafızası hipokampusun piramidal sinirleri dışında dentat girusun granüllü hücrelerinde bulunur. Hipokampus nöronlarının geri kalan kısmının çoğunu oluşturan inhibitör sinir hücreleri de konuma (yere) bağlı aktivasyon gösterirler. Ama bu aktivasyon çok daha zayıftır. 1970'lerde bu konum (yer) hücrelerinin O'Keefe tarafından keşfi, hipokampusun, çevre topografyasının sinir sistemindeki temsilini oluşturan bilişsel bir harita olduğu düşüncesini ortaya çıkarttı (20). Gerçekten de sağlam bir hipokampus olmaksızın insanların nerede olduklarını bilmesi ve gidecekleri yolu saptaması olanaksız hale gelmektedir. Beyin görüntüleme teknikleriyle, yön bulma çabasındaki insanların hipokampuslarının çok daha aktif çalıştığı görülmüştür (17). Ayrıca, hipokampus, bilinen mekanlarda kestirme yolların bulunması konusunda da role sahiptir. Örneğin, Londra'daki taksi şoförleri işe başlamadan sıkı bir testten geçerler ve kendilerinden pek çok yeri ve aralarındaki en kısa yolları bilmeleri istenir. London College Üniversitesi'nde yapılan araştırmada taksi şoförlerinin hipokampuslarının ilgili kısımlarının daha büyük olduğu, şoför deneyimi arttıkça bu büyüklüğün de daha fazlaştığı saptanmıştır (44).

Uzayı ve uzaydaki konumumuzu nasıl algıladığımız eskiden beri önemli bir araştırma konusudur. 1948 yılında kognitif fizyolojist Edward C. Tolman insan ve hayvan beyinlerinde konumsal çevre ile ilgili bir harita olduğunu ve deneyimlerini bu haritaya kodladığını ileri sürmüştür (40). Tolman'ın bu iddiası çok tartışılmış ancak 1971'e dek pek kabul görmemiştir. 1971 yılında John O'Keefe ve John Dostrovsky hipokampusda konum hücreleri (place cell) olduğunu keşfetmişlerdir (20). Bu hücrelerin canlı organizma spesifik konumlara geldiğinde aktive olduğunu göstermişler ve bundan dolayı "konum hücresi" (yer hücresi) olarak adlandırmışlardır. Konum hücreleri bir piramidal nöron tipidir (16,17). Genellikle hipokampusun CA3 ve CA1 bölgelerinde bulunur. Bu hücreler özellikle konum ile ilgilendikleri için, bulunulan uzaysal konum hakkında beyin tarafından edinilen herhangi bir bilgi bu hücrelere ulaştırılıyor. Bu hücrelerin bazılarının, canlı organizma belirli bir konumda iken aktiviteleri artıyor ve canlı bu konuma daha sonra tekrar gelirse yine aktiviteleri artıyor. Bu belirli konumlara da "konum alanı" deniliyor (19). Eğer canlı bir konumdan başka bir konuma geçerse bu sefer hipokampusun başka bir bölümündeki konum hücrelerinin etkinlikleri artıyor. Yani canlının iki konum arasındaki farkı bu hücrelerin etkinlikleri oluyor. Konum (yer) hücreleri hipokampusta bulunan ve canlı organizma sadece tanıdık bir yeri bulduğunda aktive olan (aksiyon potansiyelleri oluşturan) piramidal tipte sinir hücreleri'dir (17). Hücre topluluğu bütün bir alanın haritasını oluşturacak şekilde farklı hücreler çevrenin farklı bölümlerini kodlarlar. Komşu beyin alanında bulunan diğer hücreler ise hayvanın hareket yönünü kodlar. Yerin haritası ve yönün algılanmasında birlikte çalışan iki alan canlıların dünya üzerinde yollarını bulmalarına yardım eder. Bu durum, özellikle hayvanlarda yiyecek ile su bulma ve daha sonra yuvalarına veya diğer barınaklarına geri dönmeleri ve canlı kalabilmeleri açısından yaşamsal olarak açıkça çok önemlidir. Bu yolculukla bağlantılı (navigasyonel) öğrenme sistemi semantik ve epizodik bellek ile ilgilidir. Hayvanlar, aynen dünyamız hakkında kazandığımız gerçeğe dayalı bilgi gibi, eşyaların ve cisimlerin bölgelerinde nerede olduğunu kalıcı görünümünü oluştururlar. Yerin bu haritası, avcının en son nerede görüldüğü gibi olayları anımsamada bir taslak bellek sağlar. Hipokampus farklı gelişimsel hikayesi olan ve hem birbirleriyle hem de diğer yapılarla yoğun bağlantılar içinde olan hücreler barındırır. Bu hücreler, hipokampus içinde farklı lokalizasyonlarda bulunurlar. Konum (yer) hücreleri, daha önce belirtildiği gibi, canlıların olayların nerede olduğunu anımsamalarına yardım edebilen ve sadece konumdan daha fazlasını kodlayabilen hücrelerdir. 1978 yılında O'Keefe ve Conway bir adım ileri gitmişler ve konum (yer) hücrelerinin hayvanların uzay içindeki konum bilgisini dinamik ve devamlı olarak güncellediğini bulmuşlardır (21). Daha sonra çalışmalar biraz daha ileri gitmiş ve 2005 yılında Edvard Moser ve May-Britt Moser entorinal korteks içerisinde "grid hücreleri"ni (grid cell) keşfetmiştir (19). Bu hücreler, "grid hücreleri", beyinde bir koordinat sistemi oluşturarak eksiksiz bir yol bulma ve konumlandırmayı sağlamaktadır. Aynı araştırmacılar daha sonraki çalışmalarında "sınır hücreleri"ni (border cell) bulmuşlardır. Bu hücreler hayvan çevresine ait bölgede bir sınıra (duvar veya eşik gibi) gelince aktive

olmaktadır. Daha sonra 2008 yılında hipokampusda zaman hücreleri (time cell) olduğu keşfedilmiştir. Bu hücreler geçmiş olayların zamanlaması hakkındaki bilgileri taşırlar (19, 28). Canlı organizmanın hareket intervallerinde değişiklik olduğu zaman zaman hücreleri aktive olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar ise hipokampusun daha ziyade hafıza için gerekli alanları (boşluğu) yarattığını göstermiştir (16). Görsel ve diğer uyarılar hipokampusa gelerek beyinde depolanmak üzere çeşitli işlemlerden geçmektedir. Hipokampusun bu uyarıları kaydetmesi ve uzaysal konumlamayı sağlayabilmesi için konum hücreleri ve zaman hücrelerinin uyumlu çalışması gerekmektedir. Son yıllardaki bir diğer çalışma ise zaman hücrelerinin daima zaman hücreleri olarak mı kaldığı yoksa konum hücrelerine dönüşebildiği üzerindedir. Kimi araştırmacılar zaman hücrelerinin gereğinde konum hücreleri gibi davranıldığını ileri sürmüş olmakla birlikte bu konu henüz netlik kazanmamıştır (18). Ayrıca konum (yer) hücrelerine gerekli bilginin nereden geldiği de belli değildir. Bu konudaki çalışmalar günümüzde entorinal kortekse doğru kaymıştır (17). Edvard Moser ve May-Britt Moser bu keşifleri ile O'Keefe ile beraber 2014 yılında Nobel Tıp Ödülünü kazanmıştır.

c. Duygulanım ve Papez Devresi:

Hipokampusun duyuşsal fonksiyonlar üzerine etkisinden bahsederken Papez devresinden de (Papez circuit) mutlaka bahsetmek gerekir. Tarih boyunca emosyon (duyu) konusundaki en önemli görüşlerden birisi James Papez'e aittir. Papez 1937 yılında duyuşların nöral temeli konusunda bugün bile önemini koruyan teorisini ortaya atmıştır (24). Papez singulat girusdan çıkan duyuşsal impulsların, hipokampus üzerinden hipotalamusa geri dönmesiyle serebral korteksin emosyonları kontrol edebildiğini ileri sürmüştür (24). Korteks ile subkortikal yapıları bağlayan bu hayali devreye "Papez devresi" adı verilir. Hipokampusun dış bağlantıları da bu devrenin bir parçasını oluşturur. Papez devresi emosyonel duyuşların dışa vurulması sırasında ortaya çıkan otonomik aktivitenin düzenlenmesinden sorumludur. Klasik Papez Devresi sırasıyla; hipokampus, fornix, corpus mamillare, tractus mamillothalamicus, nuclei thalamicus anterior, gyrus cinguli, gyrus parahippocampalis ve hipokampusa geri bağlantılar yapan nöronları kapsar. Papez Devresi içinde uyarılarını bilardo toplarının çarpması gibi art arda birbirlerini izlemeleri yaşadığımız bir duyuşun giderek şiddetlenmesine ve iz bırakmasına neden olur. Duyuşsal tepkilerin olabilmesi için bu devrenin sağlam olması gerekir. Her iki hipokampus; komissural yollarla bağlantı içindedir. Ayrıca dejenerasyon metoduyla yapılan çalışmalarda, hipokampustan neokortekse direkt bağlantı yolları saptanmıştır.

HİPOKAMPAL HASAR

Hipokampusun tek taraflı veya bilateral hasarlanması durumunda ne gibi klinik sonuçlar çıkacağına dair pek çok araştırma ve yayın vardır. Ancak genel olarak hipokampusun dışarıdan uyarılması ile kızgınlık, sakinlik veya hiperseksüalitenin herhangi birinin klinik olarak ortaya çıktığı bilinmektedir. Nöbet ise hipokampal uyarımın diğer bir sonucudur. Hafif hipokampal uyarılmalarda ise, uyarım bittikten sonra bile

saniiyelerce süren bir epileptik nöbet görülebilir. Bu nöbetler sırasında hastalar görme, koku, işitme, dokunma ve benzeri şekilde halüsinasyonlar tanımlarlar. Bu sırada hastalar bilinçlidir ve bu halüsinasyonların gerçek olmadığını bilirler. 1939 yılında Heinrich Klüver ve Paul Bucy, rhesus maymununun temporal lobunun büyük bir kısmını bilateral olarak çıkarmak suretiyle davranış değişikliklerini incelemişlerdir (12). 1957 yılında, insanda hipokampusu içine alacak şekilde temporal lobun medial parçalarının iki taraflı çıkarılmasından sonra benzer bulgular ile beraber, belirgin bir şekilde hafıza kaybının olduğu görülmüştür (32). Klüver-Bucy Sendromu adı verilen bu tabloya ilişkin belirtiler genel olarak şu şekildedir (25, 26):

1. Uysallık vardır. Bu duyuşsal yönden bir yanıtızlık durumudur. Korku-kızgınlık duyuşu kaybolur.
2. Beslenme alışkanlıklarında değişiklikler görülür. Kişi cisimleri ağzı ile muayene eder. Yiyecekleri uzun süre yoklayıp kontrol ettikten sonra yer ve yiyecek olmayan cisimleri de ağzı ile kontrol edip yemeye çalışabilir.
3. Psikiş körlük durumu oluşur. Yani görülen objelere anlam verilemez.
4. Hiperseksüalite (bazen tam tersi) gelişir. Cins, tür, canlı, cansız ayırım gözetmeksizin sıklıkla seksüel aktiviteye yönelir.
5. Hipermetamorfozis vardır. Tüm görsel uyarılara hızla reaksiyon gösterir.
6. Yeni şeyleri hafızalarında tutamaz (amnezi) ve yeni beceriler elde edemezler.

Hipokampal lezyonlarda meydana gelen amnezi yakın zamanda meydana gelen olayların hatırlanamaması şeklindedir. Kişilerin sözcük bilgisi, genel bilgi birikimi ve uzak hafıza ise hipokampal hasarda etkilenmez (10). Bunun tam tersi olan son yaşanmış olayların hatırlanamaması ise "semantik demans" olarak adlandırılır ve nörodejeneratif hastalıklarda görülür. Semantik demans frontotemporal demansın temporal varyantı olup özellikle sözcüklerin anlamlarını hatırlama konusunda ciddi problemler vardır. Semantik demansda temporal lobun inferior ve anterior kısımları etkilenmiş olup hipokampus korunmuştur. Kişisel yaşanmış olaylar "epizodik hafıza" olarak adlandırılır. Otobiyografik hafıza da denir. Hipokampal hasarlarda epizodik hafızada problem yaşanıp yaşanmayacağı konusunda araştırmacılar bir fikir birliği yoktur (43).

Yakın zamana kadar yaşlanma ile hipokampusdaki hücrelerde azalma olduğuna ve buna bağlı bunama olduğuna inanılıyordu (9). Fakat son yıllardaki çalışmalar yaş ile hipokampal hücre sayısında herhangi bir ilişki olmadığını göstermiştir. Sadece Alzheimer hastalığında CA1, CA2 ve CA3 alanlarındaki piramidal hücrelerde azalma olduğu keşfedilmiştir (23). Özellikle CA3 ve dentat girusdaki hasarlanmalarda bilinen objelerin yer değiştirmesi sonrası bunların yeni konumlarının algılanmasında sıkıntılar ortaya çıkar. Bu durum CA1 hasarlarında görülmez (16-19).

Hipokampus ayrıca epileptik nöbetlerin önemli bir kaynağıdır (10). Özellikle temporal lob epilepsilerinde hipokampal

skleroz sık görülen bir bulgudur (34). Hipokampal skleroz, özellikle CA1'de piramidal hücre kaybı, reaktif gliozis, dentat girusta granüler hücre yaygın inflamasyon ve mossy(yosunsu) liflerde reorganizasyon ile karakterizedir (33). Ancak temporal lob epilepsilerinde her zaman hipokampusda hasar veya anomali varlığı gösterilememiştir. Ayrıca hipokampal hasarın epileptik nöbetler sonucu mu olduğu yoksa nöbetlerin bu hasar sonucu mu ortaya çıktığı kesin olarak bilinmemektedir. Ancak hipokampusun beynin elektriksel olarak en uyarılabilir bölgesi olduğu bilinmektedir.

Bazı araştırmacılar B vitamini eksikliği ve alkol kullanımının hipokampusdaki nöronlarda kalıcı hasara neden olduğunu göstermişlerdir (13, 41). Özellikle kronik alkol kullanımı hipokampusdaki nöronal ağda ciddi değişikliklere neden olmakta ve matür dentritlerin yoğunluğunu azaltmaktadır (6, 13). Bu da öğrenme ve hafıza bozukluklarına neden olmaktadır. Formaldehit de kalıcı nörotoksisiteye neden olabilir. Özellikle solunum yoluyla alınan formaldehit hipokampusda ciddi hasara neden olabilir (14, 22).

Devam eden bilimsel çalışmalar ile hipokampusun fonksiyonları yakın bir gelecekte daha iyi ortaya konacaktır. Bu fonksiyonların tam olarak gösterilmesi ile başta demans ve Alzheimer olmak üzere pek çok nörolojik hastalığın etiyojisi ve fizyopatolojisi daha net anlaşılacaktır (17). Ayrıca bu hastalıkların tedavisi de mümkün olabilecektir. Bunlara ilave olarak hipokampus üzerine yapılan son görüntüleme çalışmalarında hipokampusun sadece geçmişin hatırlanmasında değil, geleceğinde hayal edilmesinde de rol oynadığı gösterilmiştir (1). Beynin ve hipokampusun evrimleşmesi ve farklılaşması günümüzde de devam etmektedir (10). Bu da insanların gelecekte muhtemelen daha iyi bir hafızaya ve duygulanıma sahip olacağını göstermektedir.

Sonuç olarak; hipokampus filogenetik olarak beynin en eski yapılarından olup aynı zamanda üzerinde en çok araştırma yapılan bölgesidir. Kendi içinde ve beynin diğer bölgeleri arasında yoğun bir nöral ağ bağlantısı vardır. Hafıza, konumlama ve duygulanım üzerine önemli fonksiyonlara sahiptir. Hipokampal hasarlarda ciddi duygulanım ve hafıza bozuklukları ile birlikte uzaysal konumlama işlevlerinde de gerileme meydana gelir. Hipokampusun anatomisi ve fonksiyonları üzerine oldukça geniş bilgiye sahip olmamıza rağmen bu konudaki araştırmalar son yıllarda giderek artan bir ivmeyle devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Addis DR, Schacter DL: The hippocampus and imagining the future: Where do we stand? *Front Hum Neurosci* 5: 173, 2012
2. Amaral DG, Insausti R: Hippocampal formation. Paxinos G (ed). *The Human Nervous System*. İkinci baskı. California: Academic Press Inc., 1990
3. Augustinack JC, van der Kouwe AJ, Salat DH, Benner T, Stevens AA, Annese J, Fischl B, Frosch MP, Corkin S: H.M.'s contributions to neuroscience: A review and autopsy studies. *Hippocampus* 24(11):1267-1286, 2014
4. Barr ML, Klerman JA: *The human nervous system*. Beşinci baskı. Philadelphia: JB Lippincott Comp, 1988: 266-269
5. Collins P: *Embryology and development*. Williams PL (ed). *Gray's Anatomy*. 38. baskı. London: Churchill Livingstone, 1995: 249
6. Du A, Jiang H, Xu L, An N, Liu H, Li Y, Zhang R: Damage of hippocampal neurons in rats with chronic alcoholism. *Neural Regen Res* 9(17):1610-5, 2014
7. Erdem A, Yaşargil G, Roth P: Microsurgical anatomy of the hippocampal arteries. *J Neurosurg* 79(2):256-265, 1993
8. Ersoy AÖ, Tomar A, Köseoğlu E, Arman F, Karaman Y: Temporal lob epilepsili hastalarda hipokampal atrofi ve olaya bağlı endojen potansiyeller. *Epilepsi* 6(2): 104-109, 2000
9. Glasper ER, Gould E: Sexual experience restores age-related decline in adult neurogenesis and hippocampal function. *Hippocampus* 23(4):303-312, 2013
10. Isaacson RL: Unsolved mysteries: The hippocampus. *Behav Cogn Neurosci Rev* 1(2):87-107, 2002
11. Kaiboriboon K, Hogan RE: Hippocampal shape analysis in status epilepticus associated with acute encephalitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 23(6):1003-1006, 2002
12. Klüver H, Bucy PC: Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Arch Neurol Psychiatry* 42:979-1000, 1939
13. Korkotian E, Botalova A, Odegova T, Segal M: Chronic exposure to alcohol alters network activity and morphology of cultured hippocampal neurons. *Neurotoxicology* 47:62-71, 2015
14. Kuş İ, Zararsız İ, Ögetürk M, Yılmaz HR: Formaldehit nörotoksisitesine bağlı hipokampusta gelişen oksidatif hasar ve melatonin hormonunun koruyucu etkisi: Deneysel bir çalışma. *Fırat Tıp Dergisi* 12(4): 256-260, 2007
15. Lega B, Burke J, Jacobs J, Kahana MJ: Slow-theta-to-gamma phase-amplitude coupling in human hippocampus supports the formation of new episodic memories. *Cereb Cortex* 2014 Oct 14. pii: bhu232. [Epub ahead of print]
16. Moser MB, Rowland DC, Moser EI: Place cells, grid cells, and memory. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 7(2):a021808, 2015
17. Moser E, Moser MB: Mapping your every move. *Cerebrum* 2014;4, 2014
18. Moser EI, Roudi Y, Witter MP, Kentros C, Bonhoeffer T, Moser MB: Grid cells and cortical representation. *Nat Rev Neurosci* 15(7):466-481, 2014
19. Moser EI, Kropff E, Moser MB: Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. *Annu Rev Neurosci* 31:69-89, 2008
20. O'Keefe J, Dostrovsky J: The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res* 34(1):171-175, 1971
21. O'Keefe J, Conway DH: Hippocampal place units in the freely moving rat: Why they fire when they fire. *Exp Brain Res* 31(4): 573-590, 1978

22. Ozmen E, Ozsoy SY, Donmez N, Ozsoy B, Yumuşak N: The protective effect of L-carnitine against hippocampal damage due to experimental formaldehyde intoxication in rats. *Biotech Histochem* 89(5):336-341, 2014
23. Padurariu M, Ciobica A, Mavroudis I, Fotiou D, Baloyannis S: Hippocampal neuronal loss in the CA1 and CA3 areas of Alzheimer's disease patients. *Psychiatr Danub* 24(2):152-158, 2012
24. Papez JW: A proposed mechanism for emotion. *Arch NeurPsych* 38(4):725-743, 1937
25. Park HK, Kim KJ, Moon HJ, Kim SJ, Yun CH, Park SH: Klüver-Bucy syndrome with isolated bilateral hippocampal atrophy following status epilepticus. *J Epilepsy Res* 2(1):10-12, 2012
26. Pilleri G: The Klüver-Bucy Syndrome in man. A clinico-anatomical contribution to the function of the medial temporal lobe structures. *Psychiatr Neurol (Basel)* 152(2):65-103, 1966
27. Raisman G, Covan WM, Powell TPS: The extrinsic afferent, commissural and association of the hippocampus. *Brain* 88: 963-966, 1965
28. Rowland DC, Moser MB: Time finds its place in the hippocampus. *Neuron* 78(6):953-954, 2013
29. Sadler TW: Langman's medical embryology. Altıncı baskı, Baltimore: Williams & Wilkins Press, 1990: 356
30. Saransaari P, Oja SS: Taurine release from the developing and ageing hippocampus: Stimulation by agonists of ionotropic glutamate receptors. *Mech Ageing Dev* 99(3):219-232, 1997
31. Schmidt B, Marrone DF, Markus EJ: Disambiguating the similar: The dentate gyrus and pattern separation. *Behav Brain Res* 226(1):56-65, 2012
32. Scoville WB, Milner B: Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20(1):11-21, 1957
33. Sendrowski K, Sobaniec W: Hippocampus, hippocampal sclerosis and epilepsy. *Pharmacol Rep* 65(3):555-565, 2013
34. Seress L, Abrahám H, Horváth Z, Dóczy T, Janszky J, Klemm J, Byrne R, Bakay RA: Survival of mossy cells of the hippocampal dentate gyrus in humans with mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 111(6):1237-1247, 2009
35. Sloviter RS: The neurobiology of temporal lobe epilepsy: Too much information, not enough knowledge. *C R Biol* 328 (2): 143-153, 2005
36. Songur A, Özen OA, Sarsılmaz M: Hipokampus. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 21(5):427-431, 2001
37. Suzuki M, Hagino H, Nohara S, Zhou SY, Kawasaki Y, Takahashi T, Matsui M, Seto H, Ono T, Kurachi M: Male-specific volume expansion of the human hippocampus during adolescence. *Cereb Cortex* 15 (2):187-193, 2005
38. Tatu L, Vuillier F: Structure and vascularization of the human hippocampus. *Front Neurol Neurosci* 34: 18-25, 2014
39. Tien RD, Felsberg GJ, Crain B: Normal anatomy of the hippocampus and adjacent temporal lobe: high-resolution fast spin-echo MR images in volunteers correlated with cadaveric histologic sections. *AJR Am J Roentgenol* 159(6):1309-1313, 1992
40. Tolman EC: Cognitive maps in rats and men. *Psychol Rev* 55(4):189-208, 1948
41. Troen AM, Shea-Budgell M, Shukitt-Hale B, Smith DE, Selhub J, Rosenberg IH: B-vitamin deficiency causes hyperhomocysteinemia and vascular cognitive impairment in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:12474-12479, 2008
42. Wen HT, Rhoton AL Jr, de Oliveira E, Cardoso AC, Tedeschi H, Baccanelli M, Marino R Jr: Microsurgical anatomy of the temporal lobe: Part 1: Mesial temporal lobe anatomy and its vascular relationships as applied to amygdalohippocampectomy. *Neurosurgery* 45(3):549-591, 1999
43. Wixted JT, Squire LR, Jang Y, Papesh MH, Goldinger SD, Kuhn JR, Smith KA, Treiman DM, Steinmetz PN: Sparse and distributed coding of episodic memory in neurons of the human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111(26):9621-9626, 2014
44. Woollett K, Maguire EA: Exploring anterograde associative memory in London taxi drivers. *Neuroreport* 23(15):885-888, 2012
45. Zhang SJ, Ye J, Couey JJ, Witter M, Moser EI, Moser MB: Functional connectivity of the entorhinal-hippocampal space circuit. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 369(1635):20120516, 2013