

DOI: 10.4274/atfm.galenos.2019.58077

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2019;72(1):13-23

Kortiko-hipokampal Devre: Beynin Haritalama ve Deklaratif Bellek Merkezi

The Cortico-hippocampal Circuit: The Brain's Center for Mapping and Declarative Memory

Güneş Ünal

Boğaziçi Üniversitesi, Psikoloji Bölümü, Davranışsal Sinirbilim Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

Öz

Dış dünyadan duyu sistemleri aracılığıyla algılanan uyaranlar, ilgili birincil kortekse ulaştıktan sonra çeşitli asosiyasyon kortekslerine iletilir. Uzun süreli bellek olarak kodlanacak veya süregelen hipokampal hesaplamalarda kullanılacak bilgiler, buradan sırasıyla perirhinal/parahippokampal (postrhinal) korteks ve entorhinal korteks üzerinden hipokampusun dentat girus bölgesine aktarılır. Asosiyasyon kortekslerini ortalama 3-4 sinaps ile hipokampuse bağlayan bu kortiko-hipokampal devre, deklaratif (eksplisit) belleğin temel nöronal altyapısını oluşturur. Bu nöronal sistemin dış dünyadan en uzak yapısı olan hipokampus, uzun süreli bellek edinimi ve konsolidasyonunu gerçekleştirir. Hipokampus esasen çeşitli kortikal bilgileri birleştirip, ortaya anlamlı bütünler çıkaran bir haritalama merkezidir. Uzun süreli belleğe dönüştürülecek semantik bilgileri bir araya getiren hipokampus, bir bellekse (mnemonic) navigasyon sistemi gibi çalışır. Hipokampusun geniş kapsamlı haritalama ve navigasyon yetisini oluşturan nöronal altyapı, aslında mekansal bellek için evrimleşmiştir. Hipokampusun CA3 ve CA1 alt bölgelerinde bulunan ana tip glutamaterjik hücrelerin, belirli bir alan içinde sabit konumlarını kodlayan yer (belirleme) hücreleri (place cells) oldukları keşfedilmiştir. Görece yakın zamanda, hipokampuse en yoğun sinaptik girdiyi sağlayan entorhinal kortekste de benzer konum hücreleri (grid cells) bulunmuştur. Bu bakımdan, dış dünyadan farklı duyu sistemleri aracılığıyla, beynin sinaptik bakımdan iç kısımlarına aktarılan girdilerin, entorhinal korteksten itibaren anlamlı bir bütün oluşturmaya başladığı düşünülmektedir. Buna karşın, entorhinal bölgeye en yoğun girdiyi sağlayan perirhinal ve parahippokampal korteksin işlevleri yeterince araştırılmamıştır. Bunun önemli bir nedeni bu bölgelerde, yer belirleme hücreleri gibi, dış dünya ile ilişkisi birebir gözlemlenen nöron tiplerinin keşfedilmemiş olmasıdır. Bununla beraber, *in vivo* elektrofizyolojik kayıtlarda oldukça sessiz (inaktif) olan perirhinal korteksin hangi girdilerin uzun süreli belleğe dönüştürülmek üzere hipokampuse aktarılacağını belirleyen kritik bir filtreleme istasyonu olduğu anlaşılmaktadır. Bu derleme, beynin haritalama ve deklaratif bellek merkezi olan kortikal-hipokampal devreyi oluşturan yapıların nöroanatomi ilişkilerini, monosinaptik bağlantılarını, kendilerine özgü elektrofizyolojik özelliklerini ve bellek süreçlerindeki işlevlerini incelemektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipokampus, Parahippokampal, Rhinal, Navigasyon, Deklaratif Bellek

Abstract

Perceived stimuli from the external world are relayed to various association cortices after they reach their respective primary cortices. Information to be encoded as long-term memory is relayed to the dentate gyrus via perirhinal/parahippocampal and entorhinal cortices. This cortico-hippocampal circuit connecting the association cortices to the hippocampus via 3-4 synapses, forms the neuronal basis of declarative memory. Hippocampus, the most distant structure of this neuronal system from the external world, carries out the acquisition and consolidation of long-term memories. In fact, hippocampus is a mapping station that associates various cortical information to produce meaningful wholes. Putting together the semantic information to be encoded as long-term memory, hippocampus works as a mnemonic navigation system. The neuronal mechanism underlying this wide-ranging mapping capacity has evolved for spatial navigation. Principal glutamatergic cells of the CA3 and CA1 regions of hippocampus have been identified to be place cells. Similar location-encoding cells have been found in the entorhinal cortex, which provides the bulk of input to the hippocampus. Accordingly, it is theorized that inputs relayed to the central parts of the brain from the external world through different sensory systems, start forming meaningful gestalts once at the entorhinal cortex. In contrary, the perirhinal/parahippocampal cortex, providing the densest input to the entorhinal region, has not been sufficiently investigated. An important reason is that in these regions, no neuronal types showing a direct relationship with the external world, such as location-encoding cells, have been discovered. However, it is understood that the perirhinal

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Güneş Ünal

Boğaziçi Üniversitesi Psikoloji Bölümü, Davranışsal Sinirbilim Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 359 70 50 E-posta: guenes.unal@boun.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3013-0271

Geliş Tarihi/Received: 11.09.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 27.02.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



cortex, remaining very silent in *in vivo* recordings, is a critical filtering station determining the inputs to be relayed to the hippocampus. This review focuses on the neuroanatomical correlates, monosynaptic connections, unique electrophysiological properties and differential roles in memory processes of the structures that make up the cortico-hippocampal circuit-brain's center for mapping and declarative memory.

Key Words: Hippocampus, Parahippocampal, Rhinal, Navigation, Declarative Memory

Giriş

İnsan serebral korteksi, çeşitli filogenetik dönemleri yansıtan, en az 3 (allokorteks) en fazla 6 (neokorteks) ana tabaka barındıran kortikal yapılardan oluşur. Duyu organları aracılığıyla dış dünyadan algılanan görsel, işitsel ve kinestetik uyarılar çeşitli talamik çekirdekler üzerinden, topografik bir biçimde ilgili birincil kortikal bölgelerin (sırasıyla V1, A1 ve S1) orta tabakalarına aktarılır (1). Birincil kortikal bölgeler ise yoğunlukla, ikincil kortikal bölgeler olarak da bilinen 5-6 tabakalı asosiyasyon kortekslerini innerve eder. Talamusa ileilmeyen olfaktor uyarılar ile gustator uyarılar ise doğrudan asosiyasyon korteksi işlevi gören bölgelere aktarılır (2,3). Uzun süreli bellek olarak kodlanacak veya yer belirleme hücreleri gibi süregelen nöronal hesaplamalarda/bellek süreçlerinde kullanılacak duyuşal enformasyon, asosiyasyon kortekslerinden Medial Temporal Lob'a (MTL) iletilir (4). Kortiko-hipokampal devre olarak tanımlanan bu geniş çaplı nöronal enformasyon ağı, memeli beyninin haritalama ve deklaratif bellek merkezini oluşturur. Bu derleme, temel kortiko-hipokampal devre yapılarının anatomik ve elektrofizyolojik özellikleri ile deklaratif bellek sistemi içindeki özgün işlevlerini incelemekte ve günümüz nörobilimi açısından değerlendirmektedir.

MTL, neokortikal girdilerin alındığı rhinal korteksler, dentat girus, hipokampus ve hipokampal çıktılarını tekrar neokortekse dağıtan subikular kompleksten oluşur. Nörobilim tarihinde önemli yer tutan klasik olgu çalışmaları ile yıllar içinde kemirgenlerde ve primatlarda yapılan elektrofizyolojik ve davranışsal araştırmalar, MTL'nin beynin "uzun süreli deklaratif bellek" formasyon merkezi olduğu fikrini doğurmuştur (4-10). Buna göre, MTL aldığı çeşitli kortikal girdileri sistematik bir biçimde birleştirir ve uzun süreli bellek olarak kodlayarak tekrar neokortekse iletir (8,11-14).

Uzun süreli bellek, deklaratif yani bireyin bilinçli bir biçimde (örneğin sözel olarak) ifade edebildiği bilgiler ve motor bellek gibi non-deklaratif olmak üzere ikiye ayrılır (15). İnsanın tüm anılarını kapsayan ve kişiliğini oluşturan uzun süreli deklaratif bellek, kavramları ve olguları kapsayan semantik (anlamsal) bellek ile geçmiş olay ve deneyimlerden oluşan episodik (anısal) bellek olarak ikiye ayrılır (15). Deklaratif bellek formasyonu için dış dünyadan algılanan duyuşal girdilerin önce "kısa süreli bellek" olarak kodlanması gerekir. Bu süreç "bellek edinimi" olarak adlandırılır. Zamansal kapasitesi en fazla birkaç dakika ile ölçülen kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe aktarım ise "bellek konsolidasyonu"dur. MTL yapılarının senkronize

çalışması hem semantik hem de episodik deklaratif belleğin edinim ve konsolidasyon aşamaları için gereklidir. Kemirgenlerde ve primatlarda yapılan *in vivo* elektrofizyolojik ve davranışsal çalışmalarda, hem mekansal/uzaysal (spasyal) hem de zamansal (temporal) bilgi kodlayan belirli nöron tipleri keşfedilmiştir. (16-24) Bu buluşlar, MTL'yi oluşturan bölgelerin semantik ve episodik bellek için gerekli olduğu teorisinin temel nörofizyolojik altyapısını oluşturmuştur.

İnsanlarda ise fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarının dışında, postoperatif nörofizyolojik monitörleme için kullanılan yüksek çözünürlüklü intrakraniyal elektrot kayıtları mevcuttur. Hasta, ünlü insanların suratları gibi çeşitli kompleks görsel uyarıları izlerken, bazı MTL nöronlarının etkinliklerini belirgin oranda arttırdığı görülmüştür (25). Aksiyon potansiyeli sayısındaki bu belirgin artışın retinal girdilerle değil, algısal değişikliklere korele olduğu anlaşılmıştır. Nöronların tek başlarına kategorileri ve kavramları kodlayabildiği fikrini (26-28) destekleyen bu keşif (25), MTL nöronlarının aldıkları neokortikal girdilerin çeşitliliğini de göstermektedir.

Dolayısıyla MTL, sadece çeşitli neokortikal girdileri alıp uzun süreli bellek olarak kodlayan pasif bir edinim ve konsolidasyon aracı değil, hangi neokortikal girdilerin belleğe dönüştürüleceğini belirleyen kritik bir filtreleme merkezidir (29). Bu nedenle MTL, tek başına bir bellek sistemi olarak değil; asosiyasyon kortekslerinden başlayıp hipokampuse ulaşan ve subikular çıktılar üzerinden tekrar neokortekse aktarılan enformasyonun/bilgilerin sinaptik akışını ifade eden, "kortiko-hipokampal devre"nin bir parçası olarak ele alınmalıdır.

Kortiko-hipokampal Devrenin Anatomik Yapısı

En geniş biçimde ele alındığında kortiko-hipokampal devre, parietal, temporal ve oksipital loblardaki asosiyasyon kortekslerinden başlar ve hipokampuste son bulur. Kemirgen beyninde geniş bir kortikal alanı kaplayan rhinal, hipokampal ve subikular bölgeler, insan beyninde MTL olarak adlandırılan ve büyük ölçüde parahippokampal girustan oluşan yapıyı oluşturur. MTL'nin girdi merkezi olan rhinal korteksler, perirhinal, parahippokampal (bu bölge kemirgenlerde postrhinal ismini alır) ve entorhinal korteksi içerir. Perirhinal korteks temporal neokortekse komşu olan ve en yoğun neokortikal girdiyi alan Brodmann Alanı (BA) 36 ile rhinal sulkusun fundusunda yer alan BA 35'i kapsar. Ektorhinal korteks olarak da bilinen BA 36, disgranüler, yani IV. kortikal tabakadaki somatik yoğunluğun belirgin oranda düşük olduğu; BA 35 ise agranüler, yani 5 tabakalı bir yapıdadır (29,30). Kortikal tabakalardaki bu yapısal değişiklik, neokorteksten başlayarak 3-4 tabakalı arkiokortikal

hipokampuse kadar uzanan kortiko-hipokampal devrenin, dış dünyadan uzaklaşıp beynin sinaptik olarak iç kısımlarına gittikçe, farklı bölgelerden gelen girdi çeşitliliğinin azaldığını göstermektedir.

İnsan dışındaki primatlarda ve kemirgenlerde gerçekleştirilen detaylı nöroanatomik çalışmalar, rhinal sulkusu lateral olarak takip eden kortikal bandın rostral ve kaudal kısımları arasında belirgin sitoarkitektonik farklar olduğunu göstermiştir. Maymunlarda perirhinal ve entorhinal korteksin posterior sınırından başlayan ve klasik anatomik çalışmalarda TH ve TF bölgeleri olarak bilinen bölge (31), parahipokampal korteks olarak adlandırılmıştır. Parahipokampal korteksin kemirgenlerdeki homoloğu postrhinal kortekstir (32-35). Aldığı neokortikal girdiler bakımından, perirhinal korteksin fonksiyonel bir uzantısı olan postrhinal/parahipokampal korteks, insan korteksinde parahipokampal girusun en posterior kısmına denk düşer. Alzheimer hastalığında, anterior parahipokampal girusta olduğu gibi, kortikal atrofi gözlemlenen bu bölge (36), birçok çalışmada bu isimle (posterior parahipokampal girus) veya diğer primatlarda kullanılan biçimde (parahipokampal korteks) geçmektedir.

Parahipokampal girusun anterior kısmında, rhinal sulkusa medial olarak uzanan MTL bölgesi entorhinal kortekstir. Bu alan, perirhinal ve parahipokampal korteks ile hipokampus arasındaki temel iletişim bölgesidir (8,13,37). Entorhinal bölge, sinaptik bağlantıları ile morfolojik ve fonksiyonel özellikleri bakımından kemirgenlerde medial (septal) entorhinal korteks (mEK) ve lateral (temporal) entorhinal korteks (IEK) olarak ikiye ayrılır (37). Primatlarda yapılan anatomik çalışmalarda ise, entorhinal kortekste ayırt edici morfolojik farklar medio-lateral değil, antero-posterior düzlemde gözlemlenmiştir (38,39). Yetişkin insan beyninde entorhinal korteks 25-30 mm² kadar, görece küçük bir alanı kaplar (40). Literatürde mEK ve IEK'nin insan beynindeki homologları konusunda konsensüs yoktur. Belirli fMRI çalışmaları, kemirgenlerde olduğu gibi, insan entorhinal korteksinin medial ve lateral olarak ayırıp incelerken (41); diğer çalışmalar maymunlardaki antero-posterior sınıflandırmayı temel alarak, mEK'nin entorhinal korteksin medial ve posterior bölgelerini, IEK'nin de lateral ve anterior kısmını oluşturduğunu raporlarmıştır. İlâveten, kemirgenlerdeki mEK'nin primat entorhinal korteksinde, medial değil, lateral ve posterior bölgelere denk geldiği de belirtilmektedir (42,43). Karşılaştırmalı nöroanatomik literatüründeki bu karışıklığa karşın, tüm bu sınıflandırmalara göre IEK tamamen BA 28'i ifade ederken, mEK'nin dorsal kısımları BA 34'ün içinde kalmaktadır. Herhangi bir karışıklığı önlemek için bu derlemede, kemirgenlerde fonksiyonel olarak tanımlandığı biçimde mEK ve IEK terimleri kullanılmıştır.

Entorhinal korteksin ana çıktığı noktası hipokampal formasyon ve birincil monosinaptik hedefi dentat girustur. Asli hipokampusu

oluşturan CA3 (CA4/CA3c dahil), CA2 ve CA1 bölgeleri de belirgin oranda entorhinal girdi alırlar. Kemirgen beyninde görece çok büyük bir hacim oluşturan hipokampus, sinaptik girdileri ve farklı fonksiyonları bakımında dorsal (septal) ve ventral (temporal) olarak ayrılır (13,44). Bu anatomik ayrım ilk aşamada, entorhinal korteksteki gibi, septal ve ventral segmentler arasındaki temel morfolojik farklardan ortaya çıkmıştır. Barındırdığı nöron tipleri bakımından memeli beyninde en fazla araştırılmış bölge olan hipokampuste (45), dorso-ventral düzlem boyunca belirli nöron tiplerinin farklı oranlarda bulunduğu anlaşılmıştır (46). Dorsal ve ventral hipokampus arasındaki temel fonksiyonel fark, perirhinal-parahipokampal korteks ayrımından başlayıp, IEK ve mEK arasında devam eden topografik iş bölümünden kaynaklanır (bkz. Sinaptik Bağlantılar ve Nöronal Enformasyon/Bilgi Akışı). Makroskopik ölçekte kemirgen hipokampal formasyonunun en anterior kısmı, hipokampus ile neokorteks ve bazal önbeyini birbirine bağlayan fornixin anterior kolonlarından oluşur. Dorsal hipokampus, kaudal kısma doğru ventral biçimde kıvrılır. Bu hipokampal segment intermediate hipokampus olarak adlandırılır. Bunu, tekrar anterior tarafa doğru ilerleyen, ventral veya temporal hipokampus takip eder. Burada önemli bir konu, ventral hipokampuse invazif olarak erişmenin teknik olarak güçlüğüdür. Bu nedenle klasik elektrofizyolojik ve farmakolojik çalışmaların önemli bir kısmı dorsal hipokampuste icra edilmiştir ve hipokampus literatüründeki belirli bulgular sadece dorsal hipokampus özelinde geçerli olabilir.

Memeli beyninin evriminde serebral korteks dışı doğru büyüdükçe, hipokampusun oluşan fiziksel baskıyla, saat yönünde yaklaşık 45 derece döndüğü anlaşılmaktadır. Bu nedenle kemirgenlerde telensephalonun kaudal kısmında yer alan hipokampal formasyon, primatlarda MTL'nin medial kısmında ve lateral ventrikülün temporal boynuzunun yanında yer alır. Böylece fornix, insan hipokampusunun dorsal kısmını oluşturur. Kemirgenlerde dorsal hipokampuse denk gelen kısım ise, dorso-ventral düzlemde uzanan ve insan hipokampusunun en posterior bölgesini oluşturan kuyruk bölümüdür (hippocampal tail). Unkus ve korpus ise sırasıyla antero-posterior düzlemde insan hipokampusunun ventral kısmını oluşturur ve kemirgenlerdeki ventral hipokampusun homoloğudur (13).

Bilimsel sınıflandırmanın doğası gereği, temel olarak dorsal ve ventral olarak ayrılmış ve çoğu zaman bu doğrultuda incelenmiş hipokampusun, dorso-ventral düzlem boyunca gözlemlenen morfolojik ve fonksiyonel farklarının aslında gradient bir biçimde olduğu ortaya çıkmaktadır (47). Entorhinal korteksteki yer belirleme hücrelerinden olan izgara hücrelerinin (grid cells) dorso-ventral düzlem boyunca artan mekansal kodlama çözünürlükleri de gradient bir fonksiyonel anatomik yapıya işaret eder (18). Benzer bir gradient değişim mEK ve IEK; hatta perirhinal ve parahipokampal korteksler arasında da geçerli olabilir (29,30).

Sinaptik Bağlantılar ve Nöronal Enformasyon Akışı

Kortiko-hipokampal devredeki ilk fonksiyonel topografik ayırım, asosiyasyon bölgelerinin perirhinal ve parahipokampal korteksi innerve etmeleriyle ortaya çıkar. Perirhinal korteks daha çok tek modaliteli neokortikal bölgelerden afferentler alırken, parahipokampal korteksin monosinaptik girdilerinin büyük bir kısmını görsel ve görsel-uzaysal kortikal bölgeler sağlar (33,38,48). Buna göre, perirhinal korteks primatlarda inferior temporal (IT) giristan, kemirgenlerde ise IT girusun homoloğu olan ventral temporal asosiyasyon korteksinden yoğun girdiler alır (29,30). Perirhinal korteks bu bakımdan ventral veya infero-temporal yolağın ("ne" yolağı) MTL'ye aktarım noktasıdır (49). Parahipokampal korteks ise dorsal veya postero-parietal yolak ("nerede" yolağı) tarafından innerve edilir (49). Birbirleriyle monosinaptik bağlantıları olan perirhinal hem parahipokampal korteks, insula başta olmak üzere belirli bölgelerden ortak girdiler de alır (30,35,38,48,50) (bkz. Şekil 1).

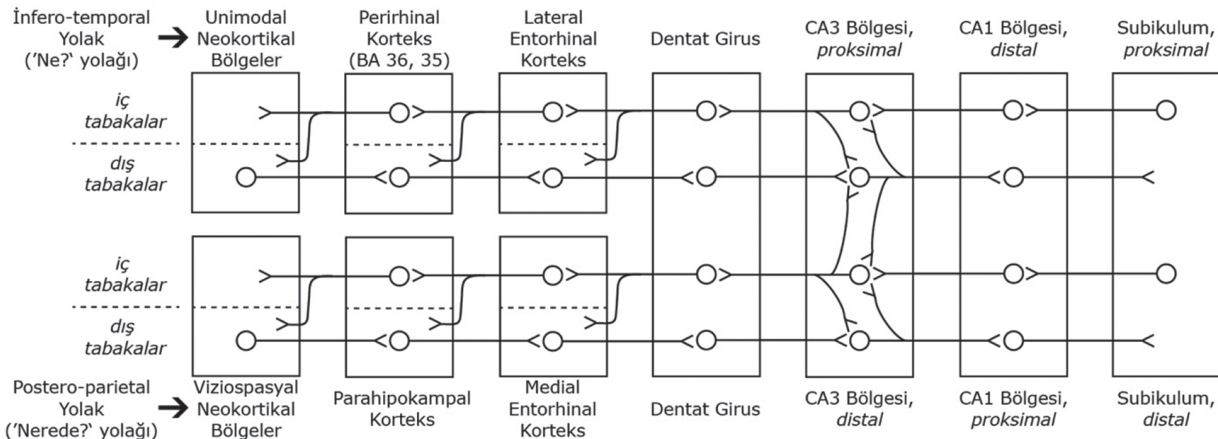
Perirhinal bölgeler BA 35 ile BA 36 ve parahipokampal korteksin üst kortikal katmanları (özellikle tabaka II ve III), aldıkları bu nöronal girdileri entorhinal korteksin farklı kısımlarına aktarır. Perirhinal korteks IEK'yi, parahipokampal korteks ise mEK'yi innerve eder. Ayrıca, perirhinal korteks, IEK'in de sinaptik hedeflerinden olan proksimal (CA1 bölgesine bitişik) subikuluma afferent gönderirken; parahipokampal korteks, mEK efferentlerini alan distal subikulumu innerve eder (51) (bkz. Şekil 1).

Entorhinal korteksin üst katmanlarındaki nöronlar, "trisinaptik devre"nin (bkz. Şekil 1) ilk basamağını oluşturur. Trisinaptik devre hipokampusun en belirgin sinaptik organizasyonudur; sırasıyla perforan yolak, yosunsu lifler ve Schaffer kollateral liflerinden oluşur. Perforan yolağı oluşturan entorhinal korteks tabaka II nöronları, dentat girus granüler hücreleri ile CA3 piramidal hücrelerinin distal dendritlerine sinaps kurar. Medial entorhinal nöronlar, medial perforan yolağı; IEK nöronları ise lateral perforan yolağı oluşturur. Entorhinal korteks tabaka

III nöronları ise, perforan yolağa paralel olarak doğrudan CA1 bölgesini innerve eder. Bu innervasyon "temporoammonik yolak" olarak isimlendirilir (13). Dentat girusun glutamaterjik granül hücreleri, entorhinal tabaka II nöronlarından aldıkları girdileri, piramidal hücrelerin proksimal dendritleriyle sinaps kurarak, CA3 bölgesine aktarırlar (yosunsu lifler). CA3 piramidal hücreleri ise CA1 bölgesini innerve eder (Schaffer kollateral lifleri) (52).

Neokorteksten başlayıp perforan yolağın medial ve lateral kollarına kadar gözlemlenen fonksiyonel topografik ayırım, temporoammonik yolakta da gözlemlenir. Medial entorhinal korteks proksimal CA1 ve bu bölgenin hedeflediği distal subikulumu, IEK ise distal CA1 ve onun hedefi olan proksimal subikulumu innerve eder. Ayrıca, entorhinal korteksin medio-lateral düzlemi boyunca sıralanan nöronların postsinaptik granüler hücreleri dentat girusun rostra-kaudal düzlemi ile eşleşir (37). CA3 bölgesinde ise benzer bir topografik afferent projeksiyon, postsinaptik nöronlar için fonksiyonel bir önem taşımaz; çünkü CA3, kendinden önceki bölgeler gibi "patern ayırımı" değil, "patern birleştirme" işlevini yerine getirir (53,54). CA3 nöronları arasında çok sayıda sinaptik bağlantı bulunur. Rekürren kollateraller olarak bilinen bu bağlantılar, perirhinal ve parahipokampal korteksin farklı girdileri ile başlayan iki temel kortiko-hipokampal fonksiyonel alt yolağın, CA3'ten itibaren birleştirilmeye başlandığını gösterir. CA3 ve CA1 bölgelerinde gözlemlenen hipokampal yer belirleme hücreleri, patern birleştirme işlevinin bir sonucudur (16,55). Bu ana tip glutamaterjik piramidal hücreler, sınırları sabit 2 (18) veya 3 boyutlu (56) bir alan içinde, seçici olarak dar bir bölgede etkinleşirler.

Trisinaptik devrenin son bulduğu CA1 piramidal hücreleri, bir araya getirilip konsolide edilen ilişkili nöronal bilgileri tekrar kortekse gönderir. Sırasıyla, CA1 piramidal nöronları subikular korteksi ve entorhinal korteksin alt tabakalarını (özellikle VI ve V), entorhinal nöronlar da perirhinal ve parahipokampal korteksin alt tabakalarını (özellikle VI ve V) innerve eder. Genel olarak, kortiko-hipokampal yolak korteksin üst tabakaları,



Şekil 1: Kortiko-hipokampal ve hipokampo-kortikal sinaptik bağlantılar

hipokampo-kortikal bağlantılar ise aynı kortikal bölgelerin alt tabakaları boyunca ilerler (bkz. Şekil 1). Bu katmansal topografik yapı, hipokampusu hedefleyen ve hipokampuste işlenip tekrar kortekse gönderilen nöronal enformasyonu içeren iki ana yolağın (kortiko-hipokampal ve hipokampo-kortikal) birbirlerinden bağımsız ve kopuk oldukları anlamına gelmez. Bu iki yolak, temelde farklı tabakalardaki nöronlar tarafından oluşturulmakla birlikte, geçtikleri her kortikal bölgede aynı nöronların farklı somato-dentritik kısımlarına sinaps kurabilirler (46,57). Kortiko-hipokampal aksonlar iç tabakalardaki piramidal nöronların apikal dentritlerine, hipokampo-kortikal aksonlar ise dış katmanlarda konuşlanmış küçük piramidal hücrelerin bazal dentritleri ile ve yıldızlı hücrelerin distal dentritlerine ulaşır. GABAerjik ara nöronlar ise buldukları tabaka ve morfolojik yapılarına bağlı olarak her iki yoldan da eşit güçte/önemde girdi alabilir.

Nörobilimdeki egemen teoriye göre, subikular ve rhinal korteksler uzun süreli deklaratif bellek olarak kodlanacak nöronal enformasyonu, iki yönlü sinaptik bağlantılar kurdukları neokortikal bölgelere aktarırlar (8,12). Dolayısıyla uzun süreli semantik ve episodik bellek, geniş çaplı neokortikal devrelerce saklanır. Daha da önemlisi, uzun süreli bellek olarak kodlanan bu bilgilerin geri çağırımı da MTL'den bağımsız olarak yapılır. Bunun ilk kanıtı, nörobilimin en meşhur klinik olgularından olan Henry Gustav Molaison (H.M.) isimli bilateral medial temporal lobektomi hastasıdır (5-7). Bu hastada sadece ameliyat tarihine yakın zamanda edindiği ve konsolidasyonu tamamlanmamış enformasyonu etkileyen parsiyel bir retrograd amnezi gözlemlenmiş, görece eski deklaratif belleği ise intakt kalmıştır.

Deklaratif Bellek Süreçlerinin Elektrofizyolojik Temelleri

Yukarıda açıklanan kortiko-hipokampal sinaptik bağlantıların deklaratif bellek formasyonundaki işlevleri, özellikle sıçan ve fare modellerinde çok çeşitli *in vivo* elektrofizyolojik ve davranışsal çalışmalarla incelenmektedir. Bu çalışmalar sonucunda ortaya çıkan ve bugün literatüre hakim olan "iki basamaklı bellek formasyon modeli", kortikal sinaptik girdilerin uzun süreli belleğe aktarım süreçlerinin farklı beyin osilasyonları/ritimleri ile korele olduğunu açıklar (12). Buna göre, bellek ediniminin ilk aşamasında neokortikal enformasyon hipokampuse aktarılırken, kortiko-hipokampal devreye egemen olan nöronal osilasyon teta frekans bandındadır. Daha sonra bu nöronal girdiler, özellikle yavaş dalga uykusunda hipokampus tarafından tekrar edilerek/oyunatılarak (replay) konsolide edilir. Bu aşamanın en belirgin elektrofizyolojik özelliği ise keskin dalga-kırışıklık (sharp wave-ripple) osilasyonudur (58).

Hipokampal teta osilasyonu (4-12 Hz; MTeta≈8 Hz) bazal önbeyin septal afferentlerin katkısıyla lokal olarak ortaya çıkar (46,59). Bu esnada entorhinal kortekste de belirgin bir teta osilasyonu yine bazal ön beyin modülasyonu ile lokal entorhinal devrelerin ürünü olarak oluşur (57,59,60). Hipokampusten

sinaptik olarak uzaklaştıkça teta osilasyonlarının gücü düşer: Ekstraselüler perirhinal ve parahipokampal korteks kayıtlarında kolayca gözlemlenemeyen teta osilasyonu, bu bölgelerden alınan tek piramidal hücre kayıtlarında eşik altı (membran potansiyelinin altında) gözlemlenir (29). Kemirgenlerde tetikte olma (vijilans) ve araştırmacı davranışlar (navigasyon/yemek arama, koklama vb.) sırasında (61), koherent biçimde uzun bir süreye yayılan teta osilasyonu; benzer beyin durumları ve davranışlarda (ör: navigasyon) insanlarda daha düşük bir frekans aralığında (2-10 Hz; MTeta≈3 Hz) kısa süreli/transient bloklar halinde görülür (60,62,63). Türler arasındaki bu farklılara rağmen, rhinal kortekste ve hipokampuste görünen teta ritimleri kortiko-hipokampal enformasyon akışının temel elektrofizyolojik kodudur (12).

Bellek edinimini takip eden konsolidasyon sürecinin altında yatan keskin dalga-kırışıklık kompleksi (~70 ms), CA3 bölgesinde ortaya çıkan yüksek genlikli bir keskin dalga ve bunun hemen arkasından CA1 bölgesinde oluşan kırışıklık osilasyonundan (110-200 Hz) oluşur (55,58,60,64). CA3 bölgesinde piramidal hücrelerin rekürren sinaptik ağı ve güçlü uyarılabilirliği ile ortaya çıkan hipokampal keskin dalga, beyindeki en senkronize nöronal aktivitedir (65,66). Bu kısa fakat oldukça güçlü elektrofizyolojik sinyallerin, araştırmacı davranışlar sırasında güçlü teta osilasyonları varlığıyla edindiği semantik ve episodik enformasyonu, paketler halinde kortekse aktarak konsolide ettiği düşünülmektedir (64-66). Hipokampal keskin dalgaların, kortikal hücrelerin çoğunlukla depolarize olduğu serebral korteksin aktif moduyla (up state) pozitif korelasyonu, bu teoriyi güçlendirmektedir (67). Daha ilginç, farelerle yapılan bir *in vivo* çalışmada deney hayvanları bir mekansal öğrenme testine tabi tutulmuş, testi takip eden ilk uyku evresinde kırışıklık ritimleri bastırılmış ve ertesi günkü mekansal navigasyon performansı belirgin oranda düşmüştür (68). Bir başka çalışmada ise bir öğrenme testi sırasında keskin dalga gözlemlenen CA1 nöronları online olarak susturulmuş ve bellek oluşumu büyük oranda engellenmiştir (69). Aksi bir raporun varlığına karşın (70), hipokampal keskin dalga-kırışıklık kompleksinin hipokampo-kortikal bilgi akışının ve bellek konsolidasyonunun temel sinyali olduğu anlaşılmaktadır.

Güçlü teta osilasyonları ile yüksek genlikli keskin dalga-kırışıklık osilasyonlarının oluşmasını sağlayan temel etkenlerden biri hipokampusun ve entorhinal korteksin belirgin uyarılabilirlik seviyesidir. Hipokampal ve entorhinal piramidal hücreler, beyindeki birçok diğer nörona kıyasla daha az sinaptik girdi ile etkinleşebilir. Bu elektrofizyolojik olgu patolojik durumları da şekillendirir. Nöronal uyarılabilirlik seviyesi, epileptogenez ve atrofi ile doğru orantılıdır. Demans ve Alzheimer hastalıklarının transgenik fare modellerinde, hem hipokampal/entorhinal teta hem de keskin dalga-kırışıklık osilasyonlarının dalga biçimi özellikleri belirgin oranda değişmektedir. Nöronal osilasyonlardaki bu değişiklik, eksitotoksikite ve/veya atrofi işarettir (71,72).

Burada belirtilen frekans bantları, intrakraniyal ekstraselüler elektrotlardan elde edilen lokal alan potansiyellerinden filtrelenerek ortaya çıkarılmaktadır ve elektroensefalografi (EEG) yani skalp elektrotlarıyla kaydedilen elektrofizyolojik kayıtlardan daha yüksek çözünürlüklü ve farklıdır (73). Bahsedilen keskin dalgalar doğal fizyolojik olgulardır ve interiktal epiletiform keskin dalgalardan farklı nöronal etkileşimlerle ortaya çıkar (74,75). Bununla beraber, patolojik durumlarda değişiklik gösteren fizyolojik keskin dalgaların ve diğer yüksek dalga osilasyonlarının, epilepsi tanısında biyomarker olarak kullanılmaları gittikçe önem kazanan bir konudur (76,77). Hipokampal ve entorhinal atrofinin, hafif kognitif bozukluk aşamasından Alzheimer'a geçiş prediktörü olduğu göz önünde bulundurulduğunda (78-81), invazif olmayan biçimde kaydedilebilmeleri durumunda, keskin dalga-kırıksıklık osilasyonları demans hastalıkları için de oldukça güçlü bir biyomarker olacaktır (82).

Unutulmaması gereken bir diğer nokta bahsedilen nöronal osilasyonların aslında sinaptik aktarım sürecini gerçekleştiren nöronal senkronizasyonun elektrofizyolojik bir yansıması olduğudur. Nöronal iletişim ve hesaplamalar, çeşitli nöron tiplerinin koordine çalışmasıyla gerçekleşir (44,45). Beyin osilasyonları, bu koordinasyonun ekstraselüler kayıtlarla gözlemlenmesi anlamına gelir; bu bakımından nöronal süreçlerin nedeni değil, sonucudur. Özetle, kortiko-hipokampal enformasyon akışının ilk evresinde, bazal ön beyin kolinerjik ve GABAerjik afferentlerin modülasyonu ile oluşan geniş kortikal koordinasyon, teta osilasyonları olarak gözlemlenir (46,57). Bu, uzun süreli bellek edinimi safhasıdır. Hipokampuse aktarılan enformasyonun konsolide edilip tekrar kortekse gönderilimi ise CA3'te, bu hipokampal bölgenin rekürren bağlantıları sayesinde ortaya çıkan senkronize etkinlik ile sağlanır. Bu nöronal senkronizasyon, keskin dalga-kırıksıklık olarak kaydedilir (65,66).

Kortiko-Hipokampal Devre Yapılarının Ayırt Edici Özellikleri ve İşlevleri Hipokampus

MTL'nin diğer bölgelerini intakt bırakan hipokampal lezyon ve inaktivasyon çalışmaları, hipokampusun hem mekansal bellek edinimi ve konsolidasyonu hem de navigasyon için gerekli olduğunu göstermiştir. Mekansal bellek edinimi ve konsolidasyonu, 3 boyutlu uzaysal enformasyonun uzun süreli bellek olarak kodlanmasını ifade eder. Navigasyon ise, hayvanın çeşitli uzaysal bilgileri anlık biçimde kullanabilmesini gerektirir. Bu bakımdan navigasyonun, mekansal belleğin çalışma belleği (working memory) komponentini oluşturduğu düşünülebilir (83). Bu son derece ilginçtir; çünkü H.M. gibi bilateral medial temporal lobektomi hastalarında (5-7), hatta bilateral selektif amigdalohipokampektomi olgularında, iletişim sırasında çalışma belleği sorunları oluşmaz: Semantik çalışma belleği (15) hipokampus değil, prefrontal korteks tarafından kodlanır (84). Bu nedenle hipokampus, genel olarak beyin uzun süreli bellek konsolidasyon merkezinden ziyade, bir "uzaysal bellek/kodlama merkezi" olarak ele alınmalıdır.

Hipokampal uzaysal bellek, üç boyutlu mekansal belleğin ötesinde, dördüncü boyutu yani zamanı da içerir. Klasik koşullanmada, koşullu ve koşulsuz uyarılar arasında kısa bir zaman aralığı bulunduğu durumlarda (iz koşullanması), öğrenmenin gerçekleşmesi için intakt bir hipokampus gereklidir (85). Hipokampus, koşullanma içeriğinden bağımsız biçimde, hem amigdala devrelerince kodlanan afektif iz koşullanmaları hem de intakt bir serebellum gerektiren göz kırpmaya koşullanması gibi tepkisel iz koşullanmaları için gereklidir. Yakın zamanda, hipokampuste yer belirleme hücreleri gibi, temporal düzlemde belirli bir noktayı kodlayan zaman hücreleri (time cells) de keşfedilmiştir (22-24).

Hipokampusun hem deklaratif bellek oluşturma üssü hem de bir zamansal ve mekansal kodlama merkezi olması ilginçtir; çünkü episodik bellek de dahil her türlü deklaratif bellek, uzaysal-zamansal öğelerden bağımsız, verbalize edilebilen bir semantik temele dayanır. Hipokampus dilin evriminden önce, verbal ve buna bağlı olarak gelişen semantik bilgi kullanımının görece sınırlı olduğu dönemde, hayvanın hayatta kalmasında kritik bir rolü olan navigasyon işlevini gerçekleştirmekteydi. Allosentrik navigasyon, çeşitli çevresel işaretlerin ve bu işaretlerin birbirleriyle olan uzaysal ilişkilerinin kodlanmasına dayanır. Hipokampus, farklı çevresel ipuçlarının bir araya getirildiği ve birbirleriyle olan ilişkilerinin anlamlandırıldığı, yani bir harita üzerine işlendiği bölgedir. Hipokampusun daha sonra, sahip olduğu bu nöronal altyapıyı ilgili semantik girdileri birleştirmek için de kullandığı anlaşılmaktadır. Bu bakımdan hipokampus, bellek oluşturma sürecinde ilgili nöronal enformasyonu birleştiren ve ortaya anlamlı bütünler çıkaran bir "haritalama merkezi"dir. Bu nöronal enformasyon mekansal, zamansal veya semantik içerikli olabilir; veya bunların bileşimlerinden oluşabilir. Bunun en güzel örneği anılarımızı oluşturan episodik bellektir. Bu bellek türü, birbiriyle ilgili mekansal, zamansal ve semantik bilgilerin bir bütün içinde ifade edilebilmesinden oluşur ve intakt bir hipokampus gerektirir (8,9)

Buna karşın, H.M.'de ve benzer olgularda da görüldüğü gibi, hipokampusun bir arama motorunu andıran ve bellek edinim ve konsolidasyon süreçleri için gerekli olan nöronal altyapısının, bellek geri çağırımında bir işlevi yoktur. Hipokampus, çeşitli semantik ve uzaysal-zamansal enformasyonu yosunsu lif sinapslerinden itibaren birleştirerek bütünsel bir yapıya dönüştürür; fakat ortaya çıkan semantik/uzaysal-zamansal haritalar bu bölgede saklanmaz.

Bu arkiokortikal, yani evrimsel olarak eski haritalama merkezinin nöronal altyapısının temeli CA3 bölgesinin rekürren bağlantılarıdır. Nöroplastisite literatüründe en iyi karakterize edilmiş sinaptik plastisite türü olan hipokampal NMDA reseptörü (NMDAR)-bağımlı uzun süreli potensiyasyon (long-term potentiation, LTP), CA3 ve CA1 piramidal nöronları arasında oluşmaktadır. Trisinaptik devrenin son basamağını

oluşturan (Schaffer kollateral lifleri) bu sinaptik bağlantılar, CA3 rekürren ağının efferentleridir. Bu efferentlerin CA1 nöronlarıyla kurdukları sinapslarda gözlenen NMDAR-bağımlı LTP, hem mekansal navigasyon (86) hem de hipokampal yer belirleme hücrelerinin oluşması için gereklidir (87).

Hipokampusun, haritalama yetisinin altında yatan nöronal ağ altyapısını hem semantik hem de uzaysal-zamansal enformasyon için kullanması nörolojide sıkça gözlemlenen bir olgudur. Çeşitli demans, iskemik-hipoksik ensefalopati ve limbik ensefalit gibi hipokampusu (doğrudan veya ikincil olarak) etkileyen olgularda, yaygın olarak amnezi ve uzaysal disoryantasyon komorbiditesi vardır.

Entorhinal Korteks

Hipokampusu hedefleyen afferent aksonların büyük bir bölümü, trisinaptik devrenin ilk sinapsını oluşturan perforan yolağın parçasıdır. Bu yolak, entorhinal korteksin II. tabakasında bulunan küçük piramidal ve yıldızlı (stellate) hücrelerin aksonlarından oluşur. Dentat girustaki ana tip hücre olan granül hücrelerine sinaps kuran bu entorhinal aksonların bir bölümü, dentat girus nöronlarını en passant biçimde innerve ederek CA3 bölgesine ulaşır. Buna paralel olarak, yukarıda açıklandığı üzere, entorhinal korteks tabaka III nöronları ise doğrudan CA1 ve subikulumu innerve eder. Sonuç olarak hipokampus, kortikal afferentlerinin büyük çoğunluğunu entorhinal korteksten alır. Bu nedenle, hipokampusta tek hücre ve lokal alan potansiyeli kayıtlarında gözlemlenen elektrofizyolojik paternlerin (veya vb.) entorhinal kortekste de bulunacağı hipotez edilmiştir.

Bu doğrultuda icra edilen *in vivo* çalışmalar, araştırmacı davranışlar sırasında ortaya çıkan entorhinal teta osilasyonunun hipokampal teta ritimleri ile korele olduğunu göstermiştir (12). Benzer biçimde, intrakraniyal EEG kayıtlarında entorhinal ve hipokampal irregüler aktivite de birbirini takip eder. Entorhinal korteks ve hipokampusun elektrofizyolojik benzerliği tek hücre kayıtlarında da görülmüştür. Hipokampal yer belirleme hücreleri veya zaman hücreleri gibi, entorhinal kortekste de uzaysal-zamansal kodlama yapan çeşitli hücre grupları keşfedilmiştir.

Entorhinal korteksin en yaygın yer belirleme hücreleri olan ızgara hücreleri, sınırları belirli bir alan içinde birden fazla noktada etkinleşir. Bu noktalar doğru çizgilerle birleştirildiğinde ortaya, üçgen şeklinde boşluklardan oluşan, hegzagonal bir ızgara şekli çıkmaktadır (18). Tıpkı hipokampal yer belirleme hücreleri gibi, entorhinal ızgara hücrelerinin belirli bir alan üzerinde etkinleştikleri noktalar dışsal referanslara göre değişir. Deneysel hayvanının içinde bulunduğu alanın sınırları değişince, ızgara hücreleri yeni sınırlara göre tekrar haritalanır. Bir diğer ifadeyle, her ızgara hücresinin X ve Y koordinatları belirli bir yönde, benzer oranda değişir/kayar (18).

Entorhinal kortekste, bir başka yer belirleme hücresi ise temel olarak çevresel sınırlar ile ilişkilidir. Seçici bir biçimde hayvanın

bulunduğu alanın periferisinde, belirli bir düzlem boyunca etkinleşen bu hücreler, sınır hücreleri (boundary cells) olarak isimlendirilmiştir (88). Sınır hücreleri, ızgara hücrelerinden farklı olarak, birkaç farklı noktada değil, tek bir sınır boyunca etkinleşir. Bu bakımdan hipokampal yer belirleme hücrelerinin, sınır boyunca daha geniş bir alanda etkinleşen türevleri olarak görülebilirler. Aynı hücreler, hipokampusun yoğun biçimde innerve ettiği subikulum ve presubikulumda da bulunmuştur.

Entorhinal ve subikular korteksin bir başka ortak fonksiyonel hücresi ise kafa yönü hücreleridir (head direction cells). Belirli dorsal talamik çekirdekler ve retrosplenial kortekste de keşfedilen bu hücreler, deneysel hayvanı kafasını belirli bir yöne çevirince, yani hayvanın perspektifi değişince etkinleşir (89). Kafa yönü hücreleri, hayvanın hareketinden veya gövdesinin yönünden bağımsız olarak sadece kafanın yatay düzlemdeki (azimut) hareketini temel alır. Görüldüğü gibi entorhinal kortekste sadece yer hücreleri değil, yön hücreleri de mevcuttur. Yer ve yön kodlayan bu fonksiyonel hücre tiplerinin en önemli ortak noktası ise allosentrik olmalarıdır. Tıpkı ızgara ve sınır hücreleri gibi, kafa yönü hücreleri de çevresel geometriyi (çevredeki ipuçlarını) temel alır (89). Bu bakımdan hem yer hem de yön hücrelerinin temel belirleyeni dış dünyadır.

Deneysel hayvanı hareketsiz biçimde belirli bir yöne bakarken, çevredeki ipuçları ve alanın sınırlarına göre şekillenen tüm mevcut yer ve yön hücre tiplerinin etkinlik alanları sabittir. Hayvan hareket etmeye başladığında ise, yeni yer/yön hücreleri etkinleşir. Doğal olarak, belirli yer/yön hücrelerinin sessizleşmesi ve yeni hücrelerin etkinleşmesi hayvanın hareket hızıyla doğru orantılıdır. Entorhinal kortekste hayvanın hareket hızını kodlayan, yani hayvan hızlandıkça aksiyon potansiyeli sayısını arttıran, hız hücreleri (speed cells) keşfedilmiştir (90). Entorhinal hız hücreleri, sadece X ve Y düzleminde hayvanın hareketi ile ilişkili değildir; hayvanın hareket hızı belirli bir zaman aralığında ne kadar mesafe kat edeceğini belirlediğinden, dolaylı olarak zamansal bir kodlamanın da parçasıdır.

Yukarıda açıklanan tüm hücre tipleri, *in vivo* elektrofizyolojik/fonksiyonel sınıflandırmaları ifade etmektedir. Buna karşın nörobilim literatüründe "hücre tipi", esas olarak bir nöronun kimyasal profili (hangi nörotransmitter ve molekülleri içerdiği) ile sinaptik girdi ve çıktılarını belirleyen morfolojik yapısını temel alarak belirlenir (ör: Piramidal hücre veya parvalbumin-immünopozitif basket hücresi) (45,46,57,59,91). Yukarıda özetlenen haritalama hücrelerinin GABAerjik ara nöronlardan ziyade ana tip nöronlar oldukları düşünülmektedir. Hangi ana tip entorhinal nöronların, hangi elektrofizyolojik/fonksiyonel hücre tiplerini oluşturduğu konusunda ise uzlaşma yoktur; fakat birçok bulgu entorhinal nöronlar arasında bir iş bölümü olduğunu göstermektedir. Örneğin, ızgara hücrelerinin tabaka II kalbindin-immünopozitif piramidal hücrelerden, sınır

hücrelerinin ise tabaka II yıldızlı hücrelerinden oluştuğu öne sürülmüştür (92).

Sonuç olarak, bahsedilen yer/yön hücrelerinin önemli bir bölümü, belki de tamamı, perforan yolak üzerinden hipokampal ana tip nöronları/yer belirleme hücrelerini doğrudan innerve eder. Benzer biçimde, entorhinal hız hücrelerinin de (belki de hipokampal zaman hücrelerini hedefleyen) projeksiyon hücreleri olmaları muhtemeldir. Kortiko-hipokampal yolak üzerinde entorhinal kortekste ortaya çıkmaya başlayan tüm bu fonksiyonel hücre tipleri, dış dünyanın bütünsel bir haritasını çıkarmak için birbirlerini tamamlayıcı biçimde çalışır ve oluşturdukları nöronal veriyi, haritalama işleminin tamamlanması ve bellek olarak kodlanması üzere hipokampuse iletirler.

Perirhinal ve Parahipokampal Korteks

Hipokampus ve entorhinal korteksin aksine, perirhinal ve parahipokampal kortekste yer belirleme hücreleri gibi, doğrudan dış dünyayı kodladığı anlaşılan nöronlar keşfedilmemiştir. Perirhinal ve parahipokampal korteks sinaptik bağlantı açısından, çevresel uyarılara anlık tepki veren birincil kortikal bölgeler ile çeşitli yer ve yön belirleme hücreleri barındıran MTL bölgeleri arasında kalır. Perirhinal ve parahipokampal korteks nöronları, herhangi bir dış uyarana korelasyon göstermedikleri gibi, çok çeşitli sinaptik girdilerle oluşan, yer/yön hücrelerine homotetik aksiyon potansiyeli paternleri de oluşturmaz. Bu bakımdan perirhinal ve parahipokampal korteks, kendilerine monosinaptik afferent sağlayan asosiyasyon korteksleri ile birlikte, kortiko-hipokampal yolağın elektrofizyolojik bakımdan en zor anlaşılan kısmını oluşturur.

İlaveten, bu iki kortikal bölgeden alınan *in vivo* lokal alan potansiyeli kayıtları oldukça sessizdir. Deney hayvanları eksploratori davranışlar sergilerken ortaya çıkan lokal perirhinal/parahipokampal teta osilasyonları, hipokampal ve entorhinal tetaya oranla (zaman-frekans analizi bakımından) oldukça güçsüzdür (93). Tek hücre kayıtları da bu bulguları doğrulamış ve çoğu perirhinal/parahipokampal nöronun eşik altı teta dalgalanması gösterdiği anlaşılmıştır. Bu elektrofizyolojik sessizliğin önemli bir nedeni, perirhinal/parahipokampal korteksi hedefleyen neokortikal efferentler GABAerjik aranöronlar tarafından oldukça güçlü bir lokal ketlemeye (inhibisyona) maruz bırakılmasıdır (29,30). Bahsedilen kortikal bölgelerin hipokampuse ulaşan temel sinaptik güzergahın tam ortasında kaldığı düşünüldüğünde, bu güçlü lokal ketleme anlam kazanmaktadır. Perirhinal/parahipokampal korteksin, hipokampuse aktarılabilecek sinaptik girdileri seçen ve dolayısıyla uzun süreli bellek olarak konsolide edilecek bilgileri belirleyen, kritik bir filtreleme merkezi olduğu anlaşılmaktadır (29,30,93,94).

Elektrofizyolojik bakımdan oldukça sessiz olan bu filtreleme merkezi, çok temel iki deklaratif bellek türünün altında yatar. Kemirgenlerde ve primatlarda icra edilen lezyon çalışmaları,

intakt bir perirhinal korteksin hem görsel "tanıma belleği", hem de "birleştirme belleği" için gerekli olduğunu göstermiştir. Tanıma belleği, günlük dilde kullanıldığı biçimde, daha önce karşılaşılmış "basit" bir nesnenin hatırlanmasını ifade eder. Birleştirme belleği ise, eşzamanlı sunulan iki veya daha fazla "basit" nesnenin birlikte algılanmasını [(bir nesne algılandığında, eş(ler)inin de beklenmesini)] ifade eder. Bu iki bellek türü hipokampus ve entorhinal kortekse ihtiyaç duymaz ve perirhinal/postrhinal korteks tarafından kodlanır (95,96). Buradaki kritik öge, nesnelerin "basit" olmalarıdır. Nesnelere kompleks hale geldikçe, bellek edinim ve konsolidasyon süreçleri, perirhinal/postrhinal kortekse ilaveten intakt bir hipokampus gerektirmeye başlar.

Bir nesnenin ne kadar basit ne kadar kompleks olduğu oldukça karmaşık bir konudur. Temel olarak, bir nesne rengi ve geometrik özellikleri itibarıyla arka plandan ve çevresindeki diğer nesnelere göre kolay biçimde ayırt edilebildiği oranda basittir. Bu geometrik tanım algı sürecinin psikolojik boyutunu açıklamaya yetmez. Görsel algı çalışmaları, belirli nesnelerin kişinin önceki deneyim ve bilgileri ışığında bütünsel (Gestalt) biçimde algılandığını göstermiştir. Sonuçta, görece basit nesnelere kullanılan deneylerde, tanıma belleği ve birleştirme belleği entorhinal kortekse aktarılmadan, perirhinal/postrhinal nöronal ağ içinde oluşur ve konsolide edilir (95,96).

Perirhinal/postrhinal korteksten alınan *in vivo* tek hücre kayıtları, tanıma belleği ile birleştirme belleğinin birbirine zıt iki sinaptik plastisite türü ile kodlandığı fikrini ortaya çıkarmıştır. Tanıma belleği testlerinde öğrenme gerçekleşirken, perirhinal korteksin piramidal hücreleri ile afferent neokortikal nöronlar arasındaki sinapslarda uzun süreli depresyon (LTD) gözlenir (97). Buna karşın birleştirme belleği testlerinde (ki bu testlerin tek farkı bir tane nesne yerine iki nesnenin aynı anda sunulmasıdır) aynı neokortikal-perirhinal sinapslarda LTP ortaya çıkar (95,96). Aynı kortikal bölgenin, hatta teorik olarak aynı sinapsların iki karşıt plastisite mekanizmasını kullanarak iki farklı bellek türünü oluşturması son derece ilginçtir. Bahsedilen sinapslarda hangi uzun süreli plastisite türünün ortaya çıkacağını ve dolayısıyla hangi bellek türünün kodlanacağını, neokortikal girdiler arasındaki senkronizasyon belirler (29).

Elektrofizyolojik çalışmalarda, görece kısıtlı bir neokortikal bölge elektrik stimülasyonunun, akım miktarı ve frekans özelliklerinin bağımsız olarak, perirhinal LTD'ye yol açma olasılığı yüksektir (29). Temel tanıma belleğinde de, tek bir nesne olarak algılanan uyarı(lar)ın görece kısıtlı bir neokortikal yolak üzerinden perirhinal ağa iletildiği düşünülmektedir. Birden fazla neokortikal efferentin eş zamanlı/konkurent olarak perirhinal kortekse ulaşması ise, perirhinal korteksin intrinsik Hebb devresini harekete geçirir. Perirhinal korteksin rostra-kaudal düzlemi boyunca yol alan intrinsik glutamaterjik aksonlar, yukarıda ifade edilen lokal ketlemeyi baskılayan bir Hebb devresi oluşturur (98). Böylece, aynı neokortikal bölgelerden gelecek bir

sonraki sinaptik girdinin LTP'ye yol açma olasılığı güçlenir (29,30). Bu koşulda, her bir neokortikal stimülasyon kendi başlarına çok güçsüz olsa bile eş zamanlı ortaya çıkmaları, perirhinal korteksin intrinsik Hebb sistemini etkinleştirerek LTP şartlarını hazırlamak için yeterlidir. Bu *in vitro* bulgular, perirhinal LTP'nin birleştirme belleğinin altında yattığını gösteren *in vivo* çalışmalar ile beraber değerlendirilmiştir. Buna göre, birleştirme belleği oluşumunda farklı nesnelere temsil eden nöronal girdilerin, farklı neokortikal bölgelerden/hücre gruplarından, perirhinal kortekse eş zamanlı olarak aktarıldığı düşünülmektedir.

Görüldüğü üzere, perirhinal korteksin, neokortikal afferentlerin LTD'ye mi, LTP'ye mi yol açacağı ve dolayısıyla algılanan çevresel uyarıların tanıma belleğine mi, birleştirme belleğine mi aktarılacağını belirleyen, kendine özgü bir nöronal altyapısı vardır. Bu intrinsik mekanizma sayesinde basit bellek türleri olarak kodlanan bilgiler, episodik bellek gibi daha karmaşık bellek türlerine entegre edilmek üzere entorhinal korteks üzerinden hipokampuse aktarılır. Kodlanmayan, teorik olarak ilgisiz/önemsiz enformasyon ise filtrelenerek kortiko-hipokampal devreden soyutlanıp olur.

Perirhinal/postrhinal korteks özelinde açıklanan bu filtreleme süreci de entorhinal korteks-hipokampus-subikular korteks hattında gözlemlenen yer/yön kodlamaları gibi gradient bir şekilde gerçekleşir. Bu bakımdan en önemli diğer temporal kortikal bölge, sitoarkitektonik çalışmalarda BA 20 ve BA 21 veya TE (anterior kısmı) ve TEO (posterior kısmı) bölgeleri olarak ayrılmış, IT girustur (31). Ventral yolağın temel çıktı merkezini oluşturan IT girus, perirhinal/parahipokampal korteksi yoğun biçimde innerve eder (99). Primatlarda tek hücrelerden alınan *in vivo* elektrofizyolojik kayıtlar, IT girusun hangi çevresel uyarı bilgisinin kortiko-hipokampal bellek yolağı boyunca ilerleyeceğine karar veren bir filtreleme merkezi olduğunu göstermiştir (100). Bu bulgular perirhinal/parahipokampal korteks ile IT girusun, hem tanıma belleğinin oluşumunda hem de nöronal filtreleme yetisi ile tanımlan(a)mayan uyarıların ayıklanması işlevi bakımından, birbirlerinin fonksiyonel uzantıları olduğunu göstermektedir.

Sonuç

Temel tanıma ve birleştirme belleğinin perirhinal/postrhinal kortekste kodlanması, deklaratif bellek süreçlerinin kortiko-hipokampal yolak üzerinde gradient bir biçimde oluştuğu fikrini desteklemektedir. Asosiyasyon kortekslerinde birleştirilen çeşitli çevresel uyarılar, perirhinal/postrhinal korteksten itibaren görece basit nesne kodlamalarında kullanılır. Bu nöronal enformasyon/bilgiler, sinaptik olarak iç bölgelere aktarıldıkça karmaşıklaşır. Geometrik olarak daha kompleks hale gelen, görece fazla sayıda uzaysal ve zamansal öğeler barındıran enformasyon, intakt bir hipokampuse ihtiyaç duyar. Episodik bellek gibi, çok

çeşitli semantik, uzaysal ve zamansal öğeleri içeren kompleks bileşenler ancak CA3 bölgesinin rekürren bağlantıları ve CA1 efferentleri ile uzun süreli bellek olarak konsolide edilir.

Birincil kortikal bölge çalışmaları nörobilim tarihinde önemli yer tutmakta ve halen bir çok duyu sisteminin birincil kortikal bölgeleri yoğun olarak çalışılmaktadır. Benzer biçimde, hipokampus ve hipokampuse tek sinaps mesafede bulunan entorhinal korteks, hem tarihsel olarak hem de günümüz nörobiliminin oldukça popüler çalışma alanlarıdır. Buna en güzel örnek, 2014 yılı Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nün hipokampus ve entorhinal kortekste yer belirleme hücrelerinin keşfine verilmesidir. Kortiko-hipokampal devre içinde ikincil kortikal bölgeler ile entorhinal korteks arasında kalan bölgeler ise yeterince araştırılmamıştır. Bunun önemli bir nedeni, bu bölgelerde doğrudan dış uyarılara tepki veren veya (yer belirleme hücreleri gibi) dış dünyayı kodladığı gözlemlenen hücre tiplerinin -belki de henüz- keşfedilmemiş olmasıdır. Bu nedenle, asosiyasyon kortekslerini ve perirhinal/postrhinal korteksi elektrofizyolojik bakımdan çalışmak görece daha az ilgi çekici ve zor olmuştur. Buna rağmen, yukarıda değinilen araştırmalar IT girus ve perirhinal/postrhinal korteksin, hipokampuse aktarılabilecek nöronal enformasyonu seçerken/filtrelerken, basit bellek türlerini de kodladıklarını göstermiştir.

Kortiko-hipokampal devre üzerindeki güncel çalışmaları şekillendiren bir diğer önemli etken ise, nörobilimde "paradigma değişikliği" olarak tanımlanabilecek boyuttaki gelişmelerdir. Günümüz nörobilimi, optogenetik ve kemogenetik gibi hücre (alt) tipi ve nöronal devre seçiciliği olan yeni tekniklerle önemli bir değişimden geçmektedir. Görece yeni geliştirilen ve gün geçtikçe yaygınlaşan bu teknikler, daha önce beyin bölgesi düzeyinde çalışılmış fonksiyonları, belirgin nöronal devrelerle ilişkilendirmeye olanak sağlamaktadır. Böylece, nöronal devreleri inceleyen "sistem nörobilimi" temel bir alt alana dönüşmüştür.

Yukarıda açıklanan bilimsel bulgular, bahsedilen teknik ve teorik gelişmelerle bütünsel olarak ele alındığında, MTL'yi beyinin deklaratif bellek sistemi olarak belirten klasik nöroanatomik yaklaşım yetersiz kalmakta; deklaratif bellek oluşumunun kortiko-hipokampal devre boyunca çeşitli filtrelerden geçerek gradient bir biçimde oluştuğu fikri öne çıkmaktadır. Ayrıca unutulmamalıdır ki bu devrenin bileşenleri, bellek süreçlerinden ziyade mekansal navigasyon için evrilmiştir. Bunun sonucunda ortaya hem semantik hem de uzaysal-zamansal öğeler için kullanılan, geniş çaplı bir mekansal ve belleksel (mnemonic) navigasyon mekanizması çıkmış; böylece kortiko-hipokampal devre beyinin haritalama ve deklaratif bellek merkezine dönüşmüştür.

Finansal Destek: Güneş Ünal TÜBİTAK 2232 Yurda Dönüş Burs Programı tarafından desteklenmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Kaynaklar

1. Sherman MS, Guillery RW. Exploring the thalamus and its role in cortical function. Cambridge; London: The MIT Press; 2006.
2. Johnson DM, Illig KR, Behan M, et al. New features of connectivity in piriform cortex visualized by intracellular injection of pyramidal cells suggest that "primary" olfactory cortex functions like "association" cortex in other sensory systems. *J Neurosci*. 2000;20:6974-6982.
3. Nieuwenhuys R. The insular cortex: a review. *Prog Brain Res*. 2012;195:123-63.
4. Squire LR, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. *Science*. 1991;253:1380-1386.
5. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1957;20:11-21.
6. Corkin S. Lasting Consequences of Bilateral Medial Temporal Lobectomy: Clinical Course and Experimental Findings in H.M. *Semin Neurol*. 1984;4:249-259.
7. Schmolck H, Kensinger EA, Corkin S, et al. Semantic knowledge in patient H.M. and other patients with bilateral medial and lateral temporal lobe lesions. *Hippocampus*. 2002;12:520-533.
8. Eichenbaum H. A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nat Rev Neurosci*. 2000;1:41-50.
9. Squire LR, Stark CE, Clark RE. The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci*. 2004;27:279-306.
10. Squire LR, Wixted JT, Clark RE. Recognition memory and the medial temporal lobe: a new perspective. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8:872-883.
11. Pennartz CM, Uylings HB, Barnes CA, et al. Memory reactivation and consolidation during sleep: from cellular mechanisms to human performance. *Prog Brain Res*. 2002;138:143-166.
12. Buzsáki G. Two-stage model of memory trace formation: a role for "noisy" brain states. *Neuroscience*. 1989;31:551-570.
13. Amaral D, Lavenex P, Chapter 3. Hippocampal neuroanatomy. In: Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J, editors. *The Hippocampus Book*. New York: Oxford University Press; 2006.
14. Eichenbaum H, Schoenbaum G, Young B, et al. Functional organization of the hippocampal memory system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:13500-13507.
15. Atkinson RC, Shiffrin RM. Human memory: A proposed system and its control processes. *The psychology of learning and motivation: II*. Oxford, England: Academic Press; 1968.
16. O'Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res*. 1971;34:171-175.
17. Taube JS, Muller RU, Ranck JB, Jr. Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. *J Neurosci*. 1990;10:420-435.
18. Hafting T, Fyhn M, Molden S, et al. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*. 2005;436:801-806.
19. Fyhn M, Molden S, Witter MP, et al. Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science*. 2004;305:1258-1264.
20. Salz DM, Tiganj Z, Khasnabish S, et al. Time Cells in Hippocampal Area CA3. *J Neurosci*. 2016;36:7476-7484.
21. Howard MW, MacDonald CJ, Tiganj Z, et al. A unified mathematical framework for coding time, space, and sequences in the hippocampal region. *J Neurosci*. 2014 Mar 26;34:4692-4707.
22. Eichenbaum H. Time cells in the hippocampus: a new dimension for mapping memories. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:732-744.
23. Eichenbaum H. On the Integration of Space, Time, and Memory. *Neuron*. 2017;95(5):1007-1018.
24. Dragoi G, Buzsáki G. Temporal encoding of place sequences by hippocampal cell assemblies. *Neuron*. 2017;95:1007-1018.
25. Kreiman G, Fried I, Koch C. Single-neuron correlates of subjective vision in the human medial temporal lobe. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:8378-8383.
26. Logothetis NK, Pauls J. Psychophysical and physiological evidence for viewer-centered object representations in the primate. *Cereb Cortex*. 1995;5:270-288.
27. Llinás R. *I of the Vortex: From Neurons to Self* 2002.
28. Konorski J. *Integrative Activity of the Brain: An Interdisciplinary Approach*: University of Chicago Press; 1967.
29. Ünal G, Apergis-Schoute J, Paré D. Associative properties of the perirhinal network. *Cereb Cortex*. 2012;22:1318-1332.
30. Ünal G, Pare JF, Smith Y, et al. Differential connectivity of short- vs. long-range extrinsic and intrinsic cortical inputs to perirhinal neurons. *J Comp Neurol*. 2013;521:2538-2550.
31. Von Bonin G, Bailey P. *The neocortex of Macaca mulatta*. (Illinois Monogr. med. Sci., 5, No.4). Champaign, IL, US: University of Illinois Press; p. 1947-1163.
32. Deacon TW, Eichenbaum H, Rosenberg P, et al. Afferent connections of the perirhinal cortex in the rat. *J Comp Neurol*. 1983;220:168-190.
33. Burwell RD, Witter MP, Amaral DG. Perirhinal and postrhinal cortices of the rat: a review of the neuroanatomical literature and comparison with findings from the monkey brain. *Hippocampus*. 1995;5:390-408.
34. Burwell RD. Borders and cytoarchitecture of the perirhinal and postrhinal cortices in the rat. *J Comp Neurol*. 2001;437:17-41.
35. Burwell RD, Amaral DG. Perirhinal and postrhinal cortices of the rat: interconnectivity and connections with the entorhinal cortex. *J Comp Neurol*. 1998;391:293-321.
36. Thangavel R, Van Hoesen GW, Zaheer A. Posterior parahippocampal gyrus pathology in Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2008;154:667-676.
37. Witter MP, Van Hoesen GW, Amaral DG. Topographical organization of the entorhinal projection to the dentate gyrus of the monkey. *J Neurosci*. 1989;9:216-228.
38. Suzuki WA, Amaral DG. Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: cortical afferents. *J Comp Neurol*. 1987;264:326-355.
39. Amaral DG, Insausti R, Cowan WM. The entorhinal cortex of the monkey: I. Cytoarchitectonic organization. *J Comp Neurol*. 1987;264:326-355.
40. Krimer LS, Hyde TM, Herman MM, et al. The entorhinal cortex: an examination of cyto- and myeloarchitectonic organization in humans. *Cereb Cortex*. 1997;7:722-731.
41. Reagh ZM, Yassa MA. Object and spatial mnemonic interference differentially engage lateral and medial entorhinal cortex in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:E4264-4273.
42. Schultz H, Sommer T, Peters J. The Role of the Human Entorhinal Cortex in a Representational Account of Memory. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:628.
43. Maass A, Berron D, Libby LA, et al. Functional subregions of the human entorhinal cortex. *Elife*. 2015;4.
44. Somogyi P. Hippocampus-intrinsic organization. In: Shepherd GM, Grillner S, editors. *Handbook of Brain Microcircuits*. Oxford: Oxford University Press; 2010. p. 148-164.
45. Klausberger T, Somogyi P. Neuronal diversity and temporal dynamics: the unity of hippocampal circuit operations. *Science*. 2008;321:53-57.
46. Ünal G, Crump MG, Viney TJ, et al. Spatio-temporal specialization of GABAergic septo-hippocampal neurons for rhythmic network activity. *Brain Struct Funct*. 2018;223:2409-2432.
47. Strange BA, Witter MP, Lein ES, et al. Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:655-669.
48. Burwell RD, Amaral DG. Cortical afferents of the perirhinal, postrhinal, and entorhinal cortices of the rat. *J Comp Neurol*. 1998;398:179-205.
49. Goodale MA, Milner AD. Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci*. 1992;15:20-25.
50. Lavenex P, Suzuki WA, Amaral DG. Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: Intrinsic projections and interconnections. *J Comp Neurol*. 2004;472:371-394.

51. Aggleton JP, Christiansen K. Chapter 4-The subiculum: the heart of the extended hippocampal system. In: O'Mara S, Tsanov M, editors. *Progress in brain research*. 219: Elsevier; 2015. p. 65-82.
52. Mohedano-Moriano A, Pro-Sistiaga P, Arroyo-Jimenez MM, et al. Topographical and laminar distribution of cortical input to the monkey entorhinal cortex. *J Anat*. 2007;211:250-260.
53. Rolls ET. Memory systems in the brain. *Annu Rev Psychol*. 2000;51:599-630.
54. Rolls E. The mechanisms for pattern completion and pattern separation in the hippocampus. *Front Syst Neurosci*. 2013;7:74.
55. O'Keefe J. Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Exp Neurol*. 1976;51:78-109.
56. Yartsev MM, Ulanovsky N. Representation of Three-Dimensional Space in the Hippocampus of Flying Bats. *Science*. 2013;340:367-372.
57. Viney TJ, Salib M, Joshi A, et al. Shared rhythmic subcortical GABAergic input to the entorhinal cortex and presubiculum. *Elife*. 2018;7. pii: e34395.
58. Buzsáki G, Leung LW, Vanderwolf CH. Cellular bases of hippocampal EEG in the behaving rat. *Brain Res*. 1983;287:139-171.
59. Unal G, Joshi A, Viney TJ, et al. Synaptic Targets of Medial Septal Projections in the Hippocampus and Extrahippocampal Cortices of the Mouse. *J Neurosci*. 2015;35:15812-15826.
60. Colgin LL. Rhythms of the hippocampal network. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17:239-249.
61. Vanderwolf CH. Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1969;26:407-418.
62. Ekstrom AD, Caplan JB, Ho E, et al. Human hippocampal theta activity during virtual navigation. *Hippocampus*. 2005;15:881-889.
63. Zhang H, Jacobs J. Traveling Theta Waves in the Human Hippocampus. *J Neurosci*. 2015;35:12477-12487.
64. Nakashiba T, Buhl DL, McHugh TJ, et al. Hippocampal CA3 output is crucial for ripple-associated reactivation and consolidation of memory. *Neuron*. 2009;62:781-787.
65. Buzsáki G. Hippocampal sharp waves: their origin and significance. *Brain Res*. 1986;398:242-252.
66. Buzsáki G. Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning. *Hippocampus*. 2015;25:1073-10188.
67. Battaglia FP, Sutherland GR, McNaughton BL. Hippocampal sharp wave bursts coincide with neocortical "up-state" transitions. *Learn Mem*. 2004;11:697-704.
68. Girardeau G, Benchenane K, Wiener SI, et al. Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nat Neurosci*. 2009;12:1222-1223.
69. Roux L, Hu B, Eichler R, et al. Sharp wave ripples during learning stabilize the hippocampal spatial map. *Nat Neurosci*. 2017;20:845-853.
70. Kovács KA, O'Neill J, Schoenberger P, et al. Optogenetically Blocking Sharp Wave Ripple Events in Sleep Does Not Interfere with the Formation of Stable Spatial Representation in the CA1 Area of the Hippocampus. *PLoS One*. 2016;11:e0164675.
71. Booth CA, Witton J, Nowacki J, et al. Altered Intrinsic Pyramidal Neuron Properties and Pathway-Specific Synaptic Dysfunction Underlie Aberrant Hippocampal Network Function in a Mouse Model of Tauopathy. *J Neurosci*. 2016;36:350-363.
72. Witton J, Staniaszek LE, Bartsch U, et al. Disrupted hippocampal sharp-wave ripple-associated spike dynamics in a transgenic mouse model of dementia. *J Physiol*. 2016;594:4615-4630.
73. Buzsáki G, Anastassiou CA, Koch C. The origin of extracellular fields and currents--EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:407-420.
74. Karlocai MR, Kohus Z, Kali S, et al. Physiological sharp wave-ripples and interictal events in vitro: what's the difference? *Brain*. 2014;137:463-485.
75. Gulyas AI, Freund TT. Generation of physiological and pathological high frequency oscillations: the role of perisomatic inhibition in sharp-wave ripple and interictal spike generation. *Curr Opin Neurobiol*. 2015;31:26-32.
76. Köhling R, Staley K. Network mechanisms for fast ripple activity in epileptic tissue. *Epilepsy Res*. 2011;97:318-323.
77. Zijlmans M, Jiruska P, Zelmann R et al. High-frequency oscillations as a new biomarker in epilepsy. *High-Frequency Oscillations as a New Biomarker in Epilepsy*. *Ann Neurol*. 2012;71:169-178.
78. Detolledo-Morrell L, Sullivan MP, Morrell F, et al. Alzheimer's disease: in vivo detection of differential vulnerability of brain regions. *Neurobiol Aging*. 1997;18:463-468.
79. Dickerson BC, Goncharova I, Sullivan MP, Forchetti C, Wilson RS, Bennett DA, et al. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2001;22:747-754.
80. de Toledo-Morrell L, Goncharova I, Dickerson B, et al. From healthy aging to early Alzheimer's disease: in vivo detection of entorhinal cortex atrophy. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;911:240-253.
81. deToledo-Morrell L, Stoub TR, Bulgakova M, et al. MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. *Neurobiol Aging*. 2004;25:1197-1203.
82. Gillespie AK, Jones EA, Huang Y. Approaching Alzheimer's disease from a network level. *Oncotarget*. 2017;8:9003-9004.
83. Baddeley AD, Hitch G. Working Memory. In: Bower GH, editor. *Psychology of Learning and Motivation*. 8: Academic Press; 1974. p. 47-89.
84. Miller EK, Cohen J. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:167-202.
85. Bangasser DA, Waxler DE, Santollo J, et al. Trace conditioning and the hippocampus: the importance of contiguity. *J Neurosci*. 2006;26:8702-8706.
86. Morris RG, Anderson E, Lynch GS, et al. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*. 1986 Feb 27;319:774-776.
87. McHugh TJ, Blum KI, Tsien JZ, et al. Impaired hippocampal representation of space in CA1-specific NMDAR1 knockout mice. *Cell*. 1996;87:1339-1349.
88. Solstad T, Boccara CN, Kropff E, et al. Representation of geometric borders in the entorhinal cortex. *Science*. 2008;322:1865-1868.
89. Giocomo LM, Stensola T, Bonnevie T, et al. Topography of head direction cells in medial entorhinal cortex. *Curr Biol*. 2014;24:252-262.
90. Kropff E, Carmichael JE, Moser M-B, Moser EI. Speed cells in the medial entorhinal cortex. *Nature*. 2015;523:419-424.
91. Unal G, Paré JF, Smith Y, et al. Cortical inputs innervate calbindin-immunoreactive interneurons of the rat basolateral amygdaloid complex. *J Comp Neurol*. 2014;522:1915-1928.
92. Tang Q, Burgalossi A, Ebbesen CL, et al. Pyramidal and stellate cell specificity of grid and border representations in layer 2 of medial entorhinal cortex. *Neuron*. 2014;84:1191-1197.
93. Fernández G, Tendolkar I. The rhinal cortex: 'gatekeeper' of the declarative memory system. *Trends Cogn Sci*. 2006;10:358-362.
94. Fell J, Klaver P, Lehnertz K, et al. Human memory formation is accompanied by rhinal-hippocampal coupling and decoupling. *Nat Neurosci*. 2001;4:1259-1264.
95. Brown MW, Aggleton JP. Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nat Rev Neurosci*. 2001;2:51-61.
96. Murray EA, Richmond BJ. Role of perirhinal cortex in object perception, memory, and associations. *Curr Opin Neurobiol*. 2001;11:188-193.
97. Griffiths S, Scott H, Glover C, et al. Expression of long-term depression underlies visual recognition memory. *Neuron*. 2008;58:186-194.
98. Samarth P, Ball JM, Unal G, et al. Mechanisms of memory storage in a model perirhinal network. *rain Struct Funct*. 2017;222:183-200.
99. Miyashita Y. Inferior temporal cortex: where visual perception meets memory. *Annu Rev Neurosci*. 1993;16:245-263.
100. Gross CG. Single neuron studies of inferior temporal cortex. *Neuropsychologia*. 2008;46:841-852.