

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

KATEDRA FYZIOLOGIE ŽIVOČICHŮ



BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Funkční diferenciacce hipokampu

Kateřina Vondráková

Školitel: Mgr. Petr Telenský

Praha 2012

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem práci vykonala samostatně, na základě uvedených zdrojů.

V Praze dne: 24.8.2012

.....
Kateřina Vondráková

Poděkování

Chtěla bych velmi poděkovat svému školiteli panu Mgr. Petru Telenskému, za jeho ochotu a cenné rady, panu RNDr. Stuchlíkovi Ph.D., za pomoc a v neposlední řadě mé rodině, za psychickou podporu.

Abstrakt

Tato práce se zabývá anatomickým a posléze hlavně funkčním rozdělením hipokampu. Hipokampus, jedna z nejvíce prozkoumávaných struktur v mozku, má nezastupitelnou roli v utváření, ukládání a znovuvybavení vzpomínek. Již počátkem 20. století Ramon y Cajal ve svých studiích rozdělil hipokampus dle histologických nálezů na oblasti Ammonův roh (oblast CA1-3), *gyrus dentatus* a subikulum. Podněty k rozdělení hipokampu dle septo-temporální osy, na ventrální, dorzální a intermediální část, dávají důkazy odlišností v genové expresi, ve vlastnostech principiálních buněk či jejich uspořádáním, či propojení s ostatními strukturami. Nejdůležitějším faktem však zůstávají různé efekty poškození či inaktivace jednotlivých částí, což vede k možnostem předpokladu funkcí těchto částí.

Klíčová slova: hipokampus, ventrální hipokampus, dorzální hipokampus, intermediální hipokampus, *gyrus dentatus*, subikulum, CA1, CA3

Abstract

This work has been focused on anatomical and functional differentiation of the hippocampus. Hippocampus, as one of the most studied structures in the brain has an irreplaceable role in encoding, consolidation and recall of memories. In the early 20th century, Ramon y Cajal has divided hippocampus into 3 subregions, Ammon's horn (CA1-CA3 region), dentate gyrus and subiculum. Differences in gene expression, principal cell features and organization of connections with other structures suggests further division of the hippocampus according to septo-temporal axis, into ventral, dorsal and intermedial zone. Most importantly, the effects of impairment or inactivation of the individual subregions of the hippocampus, allow us to determine their prospective functions.

Keywords: hippocampus, ventral hippocampus, dorsal hippocampus, intermedial hippocampus, dentate gyrus, subiculum, CA1, CA3

Obsah

1. Seznam zkratek.....	5
2. Úvod	6
2.1 Anatomie.....	6
2.2 Propojení.....	8
2.2.1 Ammonův roh.....	8
2.2.2 Gyrus dentatus (angl. <i>dentate gyrus</i> , DG).....	8
2.2.3 Subikulum.....	9
2.3 Hlavní dráhy	9
2.3.1 Třísynaptický okruh.....	9
2.3.2 Propojení s entorhinální kůrou	10
2.3.3 Alveus/ fimbria/ fornix	10
2.3.4 Papezův okruh	11
2.4 Rozdíly hipokampu u lidí a jiných živočišných druhů	12
3. Důsledky poškození hipokampu u člověka a potkana.....	13
3.1 Pokusy na potkanech	13
3.1.1 Morrisovo vodní bludiště	13
3.1.2 Test otevřeného pole (angl. <i>open-field test</i>)	14
3.1.3 Vyvýšené křížové bludiště (angl. <i>Elevated plus maze</i> , <i>EPM</i>).....	14
3.1.4 Radiální bludiště (angl. <i>radial maze</i>)	15
3.1.5 Pasivní a aktivní vyhýbání se místu (angl. <i>place avoidance test</i>)	16
3.1.6 T-bludiště.....	17
3.1.7 Strachové podmiňování (angl. <i>fear conditioning</i>).....	17
3.1.8 Úloha rozeznávání objektu	17
3.2 Pacient H.M.	17
4. Funkce hipokampu	18
4.1 Teorie určující hlavní funkci hipokampu.....	19

4.1.1	Deklarativní teorie (angl. <i>declarative theory</i>)	19
4.1.2	Relační teorie (angl. <i>relational theory</i>)	19
4.1.3	Teorie mnohočetných paměťových stop (angl. <i>multiple trace theory</i>)	19
4.1.4	Teorie duálního procesování (angl. <i>dual-process theory</i>).....	20
4.2	Funkce jednotlivých částí	20
4.2.1	Argumenty podporující anatomicko-funkční rozdělení hipokampu :	21
4.2.2	Podobnost ventrálního a dorzálního hipokampu	22
4.3	Funkce hipokampu u člověka	22
4.4	Funkce hipokampu u potkana	22
4.4.1	Hipokampus a prostorová paměť	22
4.4.2	Hipokampus a emocionální paměť	23
4.4.3	Hipokampus a epizodická paměť	24
4.4.4	Hipokampus a prospektivní paměť	24
4.5	Funkce hipokampu dle septo-temporální osy	24
4.5.1	Dorzální hipokampus.....	24
4.5.2	Ventrální hipokampus	24
4.5.3	Intermediální hipokampus	25
5.	Závěr.....	26
6.	Použitá literatura.....	27

1. Seznam zkratek

CA 1-3 – Ammonův roh, corn amonis area 1-3

DG – gyrus dentatus, angl. *dentate gyrus*

DH – dorzální hipokampus

EC- entorhinální kůra, angl. *entorhinal cortex*

HPA - hypotalamo-hypofýza-adrenální, angl. *hypothalamus- pituitary-adrenal axis*

IH – intermediální hipokampus

MF- mechová vlákna- angl. *mossy fibers*

MWM – Morisovo vodní bludiště, angl. *Morris water maze*

PFC – prefrontální kůra, angl. *prefrontal cortex*

PP – perforující dráh, angl. *perforant path*

Str. – stratum

VH – ventrální hipokampus

2. Úvod

Hipokampus leží ve střední části spánkového laloku, obklopen entorhinální, parahipokampální a perirhinální kůrou. Tyto korové oblasti, spolu s hipokampem, podporují základní formování deklarativní paměti. Patří mezi korové oblasti limbického systému, konkrétně mezi vývojově původnější část mozkové kůry allokortex¹. Hraje důležitou roli v uchovávání vzpomínek při krátkodobé paměti, prostorové orientaci a emočních stavech.

V této práci se budeme věnovat funkčnímu rozdělení v rámci hipokampu a faktům podporujícím toto rozdělení.

2.1 Anatomie

Průlomovou prací, která objasnila strukturu a anatomické rozdělení hipokampu, byla práce Ramona y Cajala a jeho studenta Lorente de Nó, kteří mimo jiné vytvořili histologickou mapu celého mozku a hipokampus rozdělili na CA3, CA2 a CA1 (*Cornu Ammonis* – Ammonův roh) oblast, přičemž se tyto oblasti liší především charakteristikou neuronů a propojením s okolními oblastmi. Oblast CA3 se vyznačuje velkými pyramidovými buňkami² a přítomností mechových vláken³, CA2 oblast velkými pyramidovými neurony bez mechových vláken a CA1 oblast malými pyramidovými neurony.

Hipokampus se anatomicky skládá z *gyrus dentatus* (DG), a *cornu Ammonis* (Ammonův roh, oblasti CA 1-3). Spolu se subikulem a entorhinální kůrou tvoří hipokampální formaci. Z histologického hlediska je hipokampus laminární strukturou, složenou z několika vrstev, přičemž platí, že každá z vrstev je tvořena různými typy neuronů. *Cornu Ammonis* se skládá z *alveu* s komisurálními vlákny⁴ pyramidových neuronů, pyramidální vrstvy s těly pyramidových neuronů a *stratum oriens*, obsahující inhibiční košíčkové buňky⁵ a bazální dendrity pyramidových neuronů, a apikálně ze *stratum radiatum* se Schafferovými kolaterálami⁶, *stratum lacunosum* a *stratum lucidum*

¹ Allokortex – vývojově starší heterogenní kůra, má méně vrstev než neokortex

² Pyramidový neuron – patří mezi největší neurony, složen z trojúhelníkového tvaru, apikálního a několika bazálních dendritů. Vyskytují se v mozkové kůře, v hipokampu a amygdale

³ Mechová vlákna – angl. *mossy fibers*, projikují z granulárních buněk DG do CA3

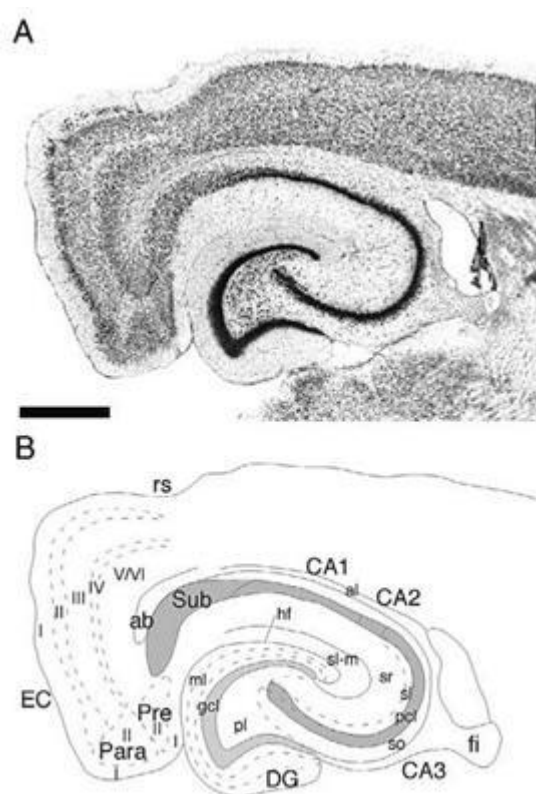
⁴ Komisurální vlákna – spojují obě hemisféry

⁵ Košíčkové buňky – angl. *basket cells*, nepyramidální buňky s GABAergní projekcí

⁶ Schafferovy kolaterály - projikují z pyramidálních buněk CA3 do CA1

s mechozími vlákny. Oproti tomu přilehlé struktury *gyrus dentatus* a subikulum jsou tři vrstevné a jsou rozděleny na polymorfní, pyramidovou a molekulární vrstvu, přičemž v *gyrus dentatus* se objevuje místo pyramidové granulórní vrstva s malými granulórními buňkami ⁷.

CA1 oblast pokračuje za subikulem, které navazuje na entorhinální kůru přes parasubikulum a presubikulum, přechází v CA2 a nejventrálnější CA3 oblastí se Ammonův roh stáčí nahoru a přechází v *gyrus dentatus*.



Obrázek 1. Horizontální řezy hipokampální formace u potkana (upraveno podle Andersen a kol., 2006)

Vysvětlivky: A. Hipokampální formace - Nisslovo barvení B. Schema hipokampální formace, vyznačující části, vrstvy a dráhy; ag – angulare bundle, al- alveus, CA1- CA1 oblast Ammonova rohu, CA2 –CA2 oblast Ammonova rohu, CA3- CA3 oblast Ammonova rohu, DG- gyrus dentatus, EC-entorhinální kortex, fi – fimbria, glc – granulórní vrstva gyrus dentatus, hf – hipokampální fisura, ml – molekulární vrstva gyrus dentatus, para – parasubikulum, pcl – pyramidová vrstva hipokampu, pl – polymorfní vrstva gyrus dentatus, pre – presubikulum, sl –stratum Lucii CA3, sr-stratum radiatum hipokampu, sl-m – stratum lacunosum molekulare hipokampu

⁷ Granulórní buňky – jedny z nejmenších neuronů, zajišťují glutamatergní projekci z DG

2.2 Propojení

V této části si uvedeme, jak jsou hipokampální oblasti vzájemně propojené. Většina spojů v hipokampu má excitační⁸ charakter, vyjma interneuronů⁹ a také GABAergních projekcí¹⁰ z oblastí mediálního septa.

2.2.1 Ammonův roh

CA1 oblast získává informace nejen z DG-CA3 sítě, ale i přímo z entorhinální kůry (Hunsaker & Kesner, 2005) konkrétně z III. vrstvy. Je to první oblast v hipokampálním obvodu, která je významným informačním „výstupním místem“ a projikuje informace do V. vrstvy entorhinální kůry.

Do CA3 proudí informace z projekčních buněk II. vrstvy entorhinální kůry pomocí perforující dráhy a z granulárních buněk DG pomocí tzv. mechových vláken. Některé axony pyramidových buněk v CA3 končí v *hillu* (z oblasti blíže DG), většina však posílá informace do CA1 a CA2 oblasti Schafferovými kolaterálami nebo zpětně do CA3 pomocí rekurentního spojení.

CA3 oblast je struktura velmi důležitá pro formování paměti a vykazuje jednu pozoruhodnou vlastnost. Její neurony přijímají tisíce slabých vstupních signálů z různých zdrojů, ale pouze několik desítek silných signálů od neuronů z bezprostředně sousedící oblasti, *gyrus dentatus*. Tento fakt by mohl znamenat, že toto propojení pomáhá *gyrus dentatus* řídit aktivitu CA3 v ukládání nových vzpomínek, ale proč je toto propojení tak řídké zůstává nejasné (Cerasti & Treves, 2009).

2.2.2 Gyrus dentatus (angl. *dentate gyrus*, DG)

Gyrus dentatus zprostředkovává díky své poloze tok informací mezi entorhinální kůrou a CA3. CA3 přijímá informace přímo z II. vrstvy entorhinální kůry skrze perforující dráhu¹¹ a pomocí mechových vláken informace z DG. Rekurentní CA3¹² síť zřejmě zprostředkovává autoasociativní paměť. Předpokládá se, že mechová vlákna zajišťují ukládání nových vzpomínek a perforující dráha oproti tomu znovuvybavení starších vzpomínek.

⁸ Excitační – vzrušivé, mediátorem jsou glutamát a acetylcholin

⁹ Interneurony – zajišťují lokální propojení

¹⁰ GABAergní – inhibiční projekce. Neurotransmitterem je gama-aminomáselná kyselina

¹¹ Perforující dráha – svazek vláken vycházejících z entorhinální kůry projikující do DG

¹² Rekurentní spojení – zpětné spojení v rámci CA3 oblasti

Gyrus dentatus se vyznačuje řídkou, ale silnou jednostrannou projekcí do pyramidových buněk CA3 skrze mechová vlákna, které vykazují, co se týče informací, zdvojnásobující efekt. Informace, které CA3 obdrží z entorhinální kůry, se pomocí mechových vláken projektuje jak do DG, tak zpět do CA3 rekurentními spojeními (Cerasti &, Treves, 2009).

2.2.3 Subikulum

Subikulum tvoří nejnižší oblast a leží mezi CA1 oblastí a entorhinální kůrou. Dostávají se do něj signály z CA1 oblasti a III.vrstvy entorhinální kůry a projikuje dále do entorhinální kůry, mammilárních jader, laterálního thalamu, *nucleus reuniens*, prefrontální kůry, septálního jádra a do *nucleus accumbens*.

Účastní se formování paměti, učení a navigace. Porucha subikula se často objevuje při epilepsiích (Stafstrom, 2005).

2.3 Hlavní dráhy

Hipokampus je díky své poloze součástí několika důležitých drah zajišťujících důležité funkce v mozku. V této kapitole se o některých z nich zmíníme.

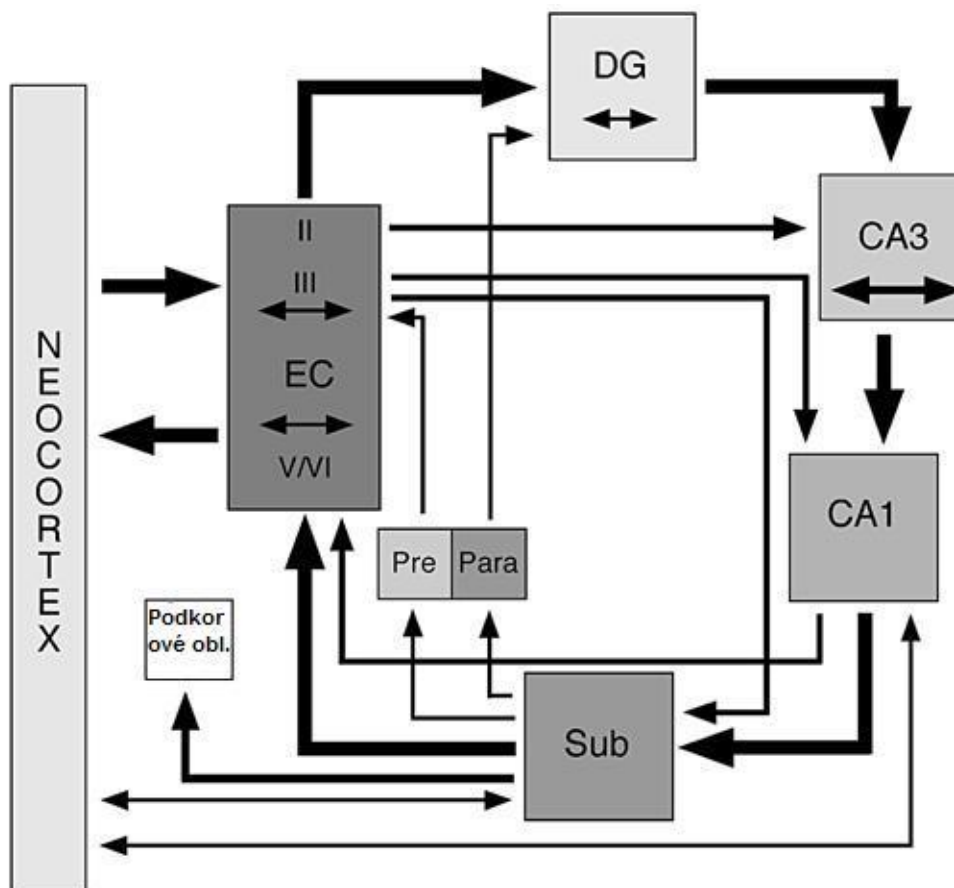
2.3.1 Třísynaptický okruh

Třísynaptický okruh zahrnuje převod informace přes tři oblasti hipokampu a tedy přes tři druhy neurálních buněk: granulózní buňky, pyramidální neurony CA3 a CA1 oblasti.

Informaci z parahipokampální oblasti zpracovává entorhinální kůra a projikuje granulózními buňkami přes perforující dráhu (angl. *perforant path*, PP) do DG. Odtud se informace převádí přes mechová vlákna do pyramidálních buněk CA3 oblasti, Schafferovými kolaterálami do CA1, dále do subikula a fornixem dále do kůry.

2.3.2 Propojení s entorhinální kůrou

Hipokampus získává informace z korových oblastí pomocí perforující dráhy (PP). PP začíná v II. a III. vrstvě entorhinální kůry (EC). Neurony z II. vrstvy projekují do DG a CA3 a z III. vrstvy se informace z EC dostávají do CA1 (Brandon & Hanselmo, 2009).



Obrázek 2. Souhrn paralelních a sériových zapojení hipokampální formace (upraveno podle Andersen a kol., 2006)

Vysvětlivky: CA1 – CA1 oblast Ammonova rohu, CA3 – CA3 oblast Ammonova rohu, EC – entorhinální kůra, DG-gyrus dentatus, neocortex – neokortex, Para – parasubiculum, Pre-presubiculum

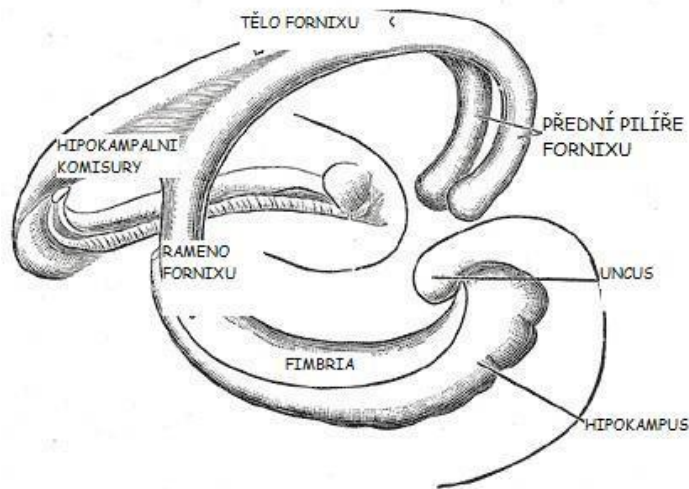
2.3.3 Alveus/ fimbria/ fornix

Tato dráha propojuje struktury v rámci limbického systému a pravý hipokampus s levým navzájem. Vlákna začínají v hipokampu, kde se nazývají fimbria¹³, pokračují dále a setkávají se uprostřed mozku, kde tvoří tělo fornixu¹⁴. Posteriovní vlákna (postkomisurální fornix) pokračují skrz hypotalamus do mamilárního jádra a dále do anteriorního jádra

¹³ Fimbria – prominentní pruh bílé hmoty podél mediálního okraje hipokampu

¹⁴ Fornix – svazek axonů, přenášejících informace z hipokampu do hypotalamu

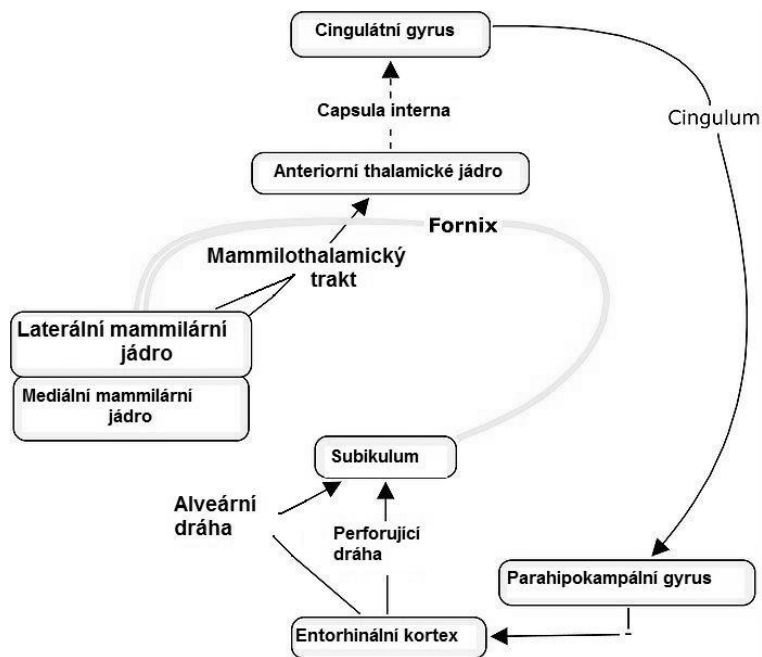
thalamu. Anteriorní vlákna (prekomisurální fornix) končí v septálním jádře a *nucleus accumbens* na každé polovině mozku.



Obrázek 3. Dráha hipokampus-fornix. (zdroj wikipedia)

2.3.4 Papezův okruh

Papezův okruh je hlavním vnějším zapojením hipokampu. Tento uzavřený okruh zahrnuje hypotalamus, hipokampus, *corpora mamillaria*, přední thalamická jádra, gyrus cinguli, septum, amygdalu a prefrontální kůru (angl. *prefrontal cortex*, PFC). Jejich spoje vytváří harmonický mechanismus, který může řídit emoce a emocionální chování (Papez, 1937).



Obrázek 4. Papezův okruh (zdroj wikipedia)

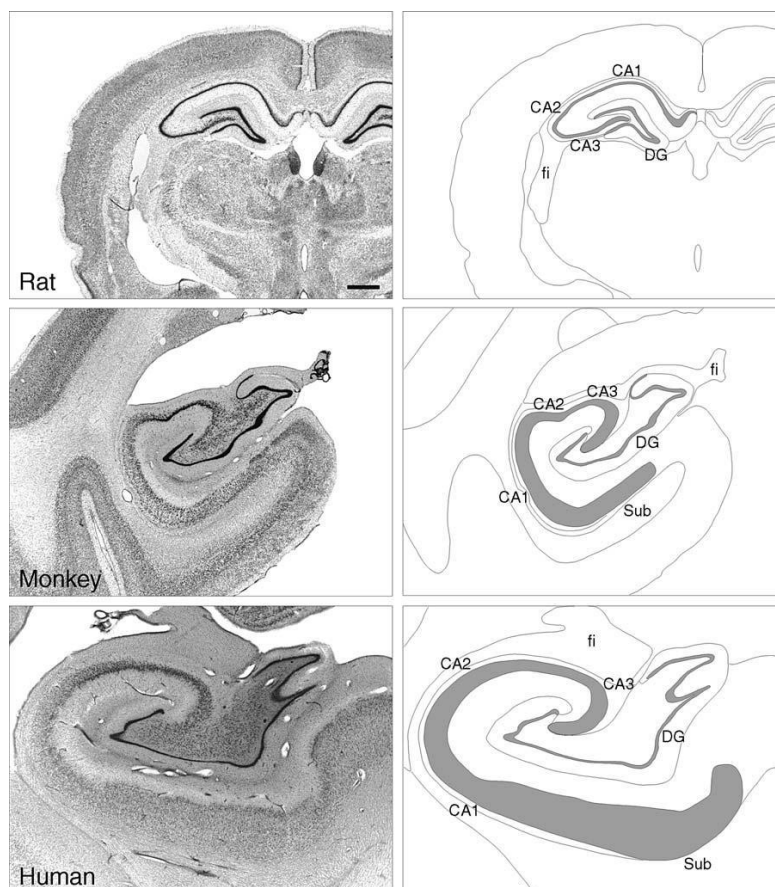
2.4 Rozdíly hipokampu u lidí a jiných živočišných druhů

Ačkoli je hipokampus tří vrstevná struktura, Ammonův roh je rozdělen do asi 7 vrstev dle určitých charakteristik pyramidových buněk nebo jejich aferentů.

Lidská oblast CA1 se liší od potkaní svým tvarem, lidské *stratum pyramidale* (vrstva těl pyramidových buněk) je široké s řídko rozmístěnými neurony, zatímco potkaní je úzké s hustě nahloučenými neurony.

Dále se také liší svou pozicí. Během vývoje podléhá potkaní hipokampus pouze částečné hemisférické rotaci a zůstává položen dorzálně, naopak u člověka podléhá úplné rotaci a stává se ventrálním. U potkanů je horní oblast tvořená CA1, a spodní CA3, a u lidí je to naopak (viz obr.5)

U potkanů, na rozdíl od lidí, zastává hipokampus funkci nejen krátkodobé a střednědobé paměti, ale i dlouhodobé.



Obrázek 5 Rozdíly v uložení hipokampu mezi druhy. (upraveno podle Andersen a kol., 2006)

Vysvětlivky: CA1 – CA1 oblast Ammonova rohu, CA2 - CA2 oblast Ammonova rohu, CA3 - CA3 oblast Ammonova rohu, DG – gyrus dentatus, fi – fimbria, Sub – subikulum

Přestože se předpokládá, že hipokampus u lidí a u potkanů zastává stejnou funkci v různých kontextech, u potkanů hlavně v kontextu prostorové paměti, u lidí v kontextu deklarativní paměti, je ale možné, že funkce hipokampu se u různých živočišných druhů výrazně liší (Kesner, 2010).

3. Důsledky poškození hipokampu u člověka a potkana

3.1 Pokusy na potkanech

Potkani byli vybráni jako nejlepší modelové organismy k těmto pokusy pro svou strukturální a funkční podobnost s lidským hipokampem.

3.1.1 Morrisovo vodní bludiště

Morrisovo vodní bludiště (angl. *Morris water maze*, MWM) je dodnes jedním z nejvyužívanějších testů prostorové navigace a paměti u hlodavců. Laboratorní zvíře je umístěno do kruhového bazénku s vodou a jeho úkolem je naučit se najít vyvýšený ostrůvek pod vodním povrchem. Pokud je ostrůvek skrytý pod hladinou a potkan je vypouštěn z různých okrajových míst bazénku, je tato úloha testem allotetické orientace, při které jedinou možností, jak si zapamatovat umístění ostrůvku, je určit si jeho souřadnice v porovnání s orientačními body umístěnými mimo bazénku, neboli vytvoření tzv. kognitivní mapy (Morris a kol., 1982; Moser MB, 1995; Loureiro, 2011).

Při testování **dlouhodobé** neboli referenční paměti jsou potkani během několika dní vypouštěni z různých okrajových míst, zatímco poloha ostrůvku během dní zůstává neměnná. Naopak při testování **krátkodobé** neboli pracovní paměti je poloha ostrůvku každý den změněna a měří se doba nalezení ostrůvku při dalších plavbách, která značí schopnost uchovat polohu ostrůvku v krátkodobé paměti.

Poškození hipokampu poruší učení a prostorovou paměť (Morris a kol., 1982; Moser MB a kol, 1995; Cassel, a kol. 1998). Předchozí studie ukázala, že k novému osvojení si úlohy MWMW postačuje relativně malá část tkáně dorzálního hipokampu (méně než 26%) (Moser MB et al., 1995). Pokud však byla provedena léze téměř celého dorzálního hipokampu a zůstalo 60% intaktní tkáně ventrálního, bylo učení poškozeno.



Obrázek 6. Morris water maze (upraveno podle Morris, 1982)

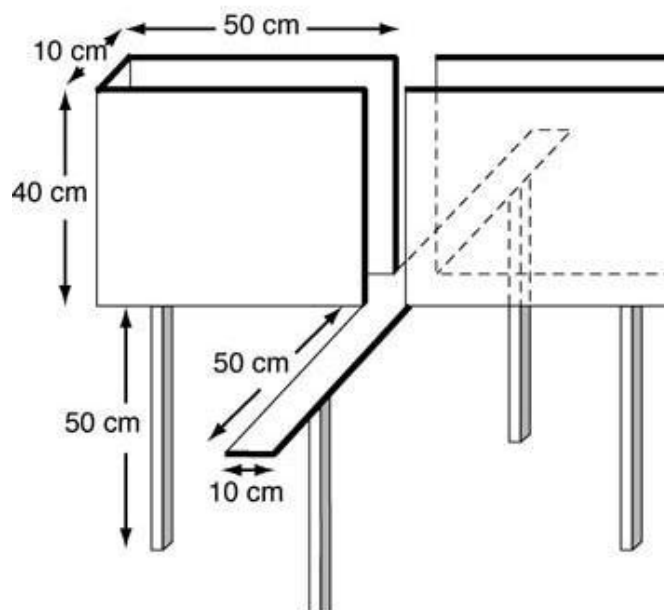
3.1.2 Test otevřeného pole (angl. *open-field test*)

Tato metoda se používá ke zkoumání obecné lokomoce, strachu z nového prostředí a prozkoumávání otevřeného prostoru. Zvíře je umístěno do průhledného boxu z plexiskla, zde ponecháno nějakou dobu a poté je jeho chování analyzováno (hyperaktivita, lokomoce, horizontální a vertikální aktivita). Tento test se používá k pozorování chování po podání určitých látek či drog (Loureiro, 2011) či k analýze průzkumového chování a následné genetické analýze chování (Crusio, 2001).

3.1.3 Vyvýšené křížové bludiště (angl. *Elevated plus maze, EPM*)

Tato metoda je tvořena 2 otevřenými a 2 uzavřenými na sebe kolnými rameny a využívá se k testu nepodmíněného strachu, strachového podmiňování a k testování úzkosti (*anxiety*). Tento test využívá přirozené tendence hlodavců zalézat do tmavých uzavřených míst. Zdravé zvíře se otevřeným ramenům vyhýbá a v otevřených prostorech je ve stresu a vykazuje efekt strnutí (angl. *freezing*) (Kjestrup, 2002; Loureiro, 2011).

Zvířata s hipokampální lézí navštěvovali otevřená ramena častěji, než kontrolní zvířata. Mezi kontrolními a zvířaty s lézí dorzálního hipokampu se rozdíly nevyskytly, avšak zvířata s lézí ventrálního hipokampu navštěvovala otevřená ramena frekventovaněji, měli nízkou hladinu kortikosteronu v krvi (stresový hormon) a téměř nedefekovali (indikace strachu) (Kjestrup, 2002).

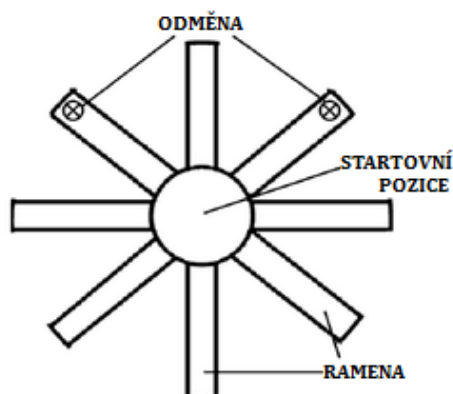


Obrázek 7. Vyvýšené křížové bludiště (upraveno podle File, 2005)

3.1.4 Radiální bludiště (angl. *radial maze*)

Radiální bludiště se skládá z centrální platformy a k ní připojených z pravidla 8 ramen. Zvíře je položeno na platformu, z níž si vybírá, jaká ramena navštíví. Opět tu lze testovat jak krátkodobou paměť, tak dlouhodobou. Při testování krátkodobé pracovní paměti je potrava na konci každého ramena. Úkolem zvířete je pamatovat si navštívená ramena a navštívit tak co nejvíce ramen, aniž by se do nějakého opakovaně vrátil (Olton & Samuelson, 1976, Mizumori a kol., 1989). Pro testování dlouhodobé paměti je potrava na konci jen některých ramen a úkolem zvířete je navštěvovat během pokusů jen tato ramena.

Léze perirhinální kůry způsobuje deficit ve formování prostorové paměti v tomto bludišti, z čehož se usuzuje, že perirhinální kůra hraje důležitou roli v utváření epizodické paměti (Liu & Bilkey, 1998).



Obrázek 8. Radiální bludiště (upraveno podle Jing Lu)

3.1.5 Pasivní a aktivní vyhýbání se místu (angl. *place avoidance test*)

Při tomto testu se využívá boxu, rozděleného na 2 části, světlou a tmavou. Tento test využívá přirozené tendence potkanů zalézat do tmavých míst. Jakmile však zvíře vstoupí do tmavé části, dostane malou elektrickou ranku. Postupem času se zvíře naučí do tmavé části nevstupovat. Tomuto chování se říká pasivní vyhýbání se místu, kdy pro vyhnutí se trestu zvíře potlačí své přirozené tendence. Oproti tomu aktivní vyhýbání se místu spočívá ve vykonání určité aktivity za účelem vyhnutí se trestu, například počkání na rozsvícení kontrolky.

Někdy se také používá pohyblivá kruhová platforma a vždy, když zvíře dosáhne neoznačeného místa, kterému chceme, aby se vyhnulo, dostane elektrickou ranku. Při pasivním vyhýbání se místu se dané místo pohybuje spolu s platformou. Naproti tomu při aktivním vyhýbání zůstává místo vůči místnosti neměnné. Pokud se obě tyto varianty sloučí, testuje se poté dvojité vyhýbání (double avoidance) jak místu rotujícímu na platformě, tak místu stabilnímu vůči místnosti.

Z výsledků studií Muñoz a Grossmana je patrné, že tyto úlohy jsou závislé na hipokampu a kainátové léze hipokampálních neuronů poškozují jak pasivní, tak aktivní odpovědi na testy vyhýbání se místu (Muñoz & Grossman, 1981). Bylo zjištěno, že laboratorní zvířata neasociují trest či elektrický šok s vizuálními nebo sluchovými podněty, ale spíše s prostorovým umístěním (Olton, 1973).

3.1.6 T-bludiště

Použitím T-bludiště se testuje alternace, která využívá přirozené tendence potkanů prozkoumávat nová místa. Zvíře je nejprve vloženo do startovacího ramene, poté dojde ke křížovatce, kde se musí rozhodnout, jaké rameno navštíví. Na konci ramene dostane odměnu a při dalším pokusu se musí rozhodnout pro druhé nenavštívené rameno, aby dostalo odměnu. Touto metodou se testuje především pracovní paměť.

Packard a McGaugh zkoumali, zda se zvíře učí trasu či místo, kde se nalézá odměna. Zvířeti po nějaké době změnili startovací pozici a injikovali lidokain do hipokampu nebo *nucleus caudatus*, který příslušnou oblast inaktivoval. Zjistili, že naučení trasy závisí na *nucleu caudatu* a naopak naučení místa na hipokampu (Packard & McGaugh, 1996).

3.1.7 Strachové podmiňování (angl. *fear conditioning*)

Zvíře je umístěno do boxu, kde dostává elektrické ranky, kterým předchází určitý podmíněný podnět (světlo, tón). Na základě přítomnosti některého z těchto podnětů zvíře projevuje strach strnutím. Totéž se objevuje i při uložení zvířete do zcela odlišného boxu, ale při expozici stejného stimulu zvíře strne. Touto metodou se testuje kontextové učení a konkrétně učení strachového kontextu.

Pokusy ukazují, že léze hipokampu narušuje odpovědi na komplexnější kontextové strachové podmiňování, ale nevykazuje žádnou změnu v odpovědi na jednoduché podmíněné podněty (tón a následný elektrický šok). Naproti tomu léze amygdaly vykazuje narušení v obou případech (Phillips & LeDoux, 1992).

3.1.8 Úloha rozeznávání objektu

Při této metodě testování se využívá přirozené tendence myši prozkoumávat nové objekty. Zvíře rozpozná nový objekt tím, že ho očichá, ale věnuje mu méně pozornosti než ostatním (Carlini, 2011).

3.2 Pacient H.M.

Zlomový případ pacienta H.M. (Henry Molaison), který podstoupil v roce 1953 bilaterální lobotomii mediálního temporálního laloku, zahrnujícího 2/3 hipokampu, *uncus* a

amygdalu kvůli své těžké epilepsii, navedl vědce k tomu, že by hipokampus mohl hrát určitou roli v paměti. Pacient H.M. totiž po operaci trpěl částečnou retrográdní amnézií (po dobu 3 let před operací), úplnou anterográdní amnézií - neschopností zapamatovat si nová fakta a události, poruchami imaginace nových situací, ale dřívější vzpomínky zřejmě zůstaly neporušené, stejně jako jeho osobnost nebo inteligence, nebo pracovní a procedurální paměť. Jeho případ byl intenzivně studován od 50. let 20. století až do jeho smrti 2008 a navedl vědce k myšlence, že hipokampus je klíčový pro zpracování paměti, podporuje permanentní uložení paměti, a že při amnéziích obvykle zůstává neporušená krátkodobá a pracovní paměť, avšak dochází k narušení deklarativní a epizodické paměti (Scoville & Milner, 1957; Squire, 2009; Eichenbaum, 2012).

4. Funkce hipokampu

Hipokampus hraje kritickou roli ve zpracování paměti. A to konkrétně v procesu iniciálního formování vzpomínky až po jeho uložení v některé jiné mozkové struktuře, ne však u všech typů paměti. Bylo zjištěno, že hipokampus funguje selektivně ve zpracování deklarativní paměti (Squire, 1992). Deklarativní, neboli explicitní paměť, je dlouhodobá a vždy musí proběhnout její vědomé zpracování. Mezi deklarativní paměť se řadí sémantická paměť, vybavování faktů, pojmů, matematických vzorců či zeměpisných znalostí. Vytváří se znalost, při jejím nabývání nezáleží na kontextu a vzniká především v prefrontální kůře. Dále paměť epizodická, kdy si člověk vybaví události a děje, které sám prožil (Tulving, 1972), při jejím nabývání záleží na kontextu a vzniká vzpomínka. U zvířat je analogem deklarativní paměti vytvoření kognitivní mapy při prostorové paměti (Tolman, 1948).

Hipokampální paměťový systém se skládá z cerebrálních korových oblastí, parahipokampální oblasti a samotného hipokampu. Propojení mezi těmito částmi je podobné jak u člověka, tak u hlodavců. Hipokampální systém tak přispívá k dočasnému udržení vzpomínek a k zpracování určitého typu paměťové reprezentace. Předpokládá se, že neokortikální asociační oblast udržuje krátkodobou paměť konkrétních věcí a událostí a zajišťuje úložiště pro dlouhodobé vzpomínky. Parahipokampální oblast slouží jako úložiště přechodných vzpomínek a vlastní hipokampální formace zajišťuje organizaci daných položek na základě vztahů mezi vzpomínkami (Eichenbaum, 1994).

Hipokampální formace se skládá ze samotného hipokampu, subikula a někdy se k ní přiřazuje i entorhinální kůra. Hraje klíčovou roli v kognitivních funkcích a je napojena na *nuclei reuniens thalamu*.

4.1 Teorie určující hlavní funkci hipokampu

4.1.1 Deklarativní teorie (angl. *declarative theory*)

Deklarativní teorie vznikla na základě pozorování pacientů a hlodavců s lézemi či jinými poškozeními hipokampu. Pacienti s chirurgicky vyjmutým nebo chemicky inaktivovaným hipokampem, nejčastěji podáním injekce ibotenové kyseliny, lidokainu, či kolchicinu, vykazovali amnézii či poruchy kognitivních funkcí. Nejznámějším, již zmíněným příkladem, je pacient H.M. Deklarativní teorii podporuje velké množství neuropsychologických dat a pozorování, avšak jejím největším nedostatkem je nedostatek specifčnosti, s jakou by se daly předvídat důsledky hipokampálních poškození.

Součástí této teorie je i myšlenka, že nově nabitě vzpomínky se zpracovávají a ukládají v hipokampu a odtud jsou poté přemístěny do nekortikálních oblastí (Frankland & Bontempi, 2005), což vysvětluje fakt, že pacienti s poškozeným hipokampem trpí pouze částečnou retrográdní amnézií a dávné vzpomínky zůstávají neporušené (Scoville & Millner, 1958).

4.1.2 Relační teorie (angl. *relational theory*)

Teorie relační reprezentace říká, že hipokampus ve skutečnosti reprezentuje nejrůznější typy vztahů v prostředí a kognitivní mapa je jen příkladem vytvoření těchto vztahů (Dusek & Eichenbaum, 1997; Eichenbaum & Fortin, 2008).

4.1.3 Teorie mnohočetných paměťových stop (angl. *multiple trace theory*)

Tato teorie předpokládá, že každá informace, která je presentována dané osobě, je ukládána do speciální stopy a pokaždé, když je vzpomínka obnovována, vzniká nová stopa. Podle této teorie se hipokampus účastní ukládání a znovuvybavení epizodické vzpomínky, zatímco sémantická vzpomínka je závislá na neokortexu. Při poškození mediálního temporálního laloku nebo hipokampu tedy dojde k ovlivnění kvality epizodické vzpomínky, avšak sémantická vzpomínka zůstane neporušena (Nadel a kol., 2000).

4.1.4 Teorie duálního procesování (angl. *dual-process theory*)

Teorie dvojího procesování tvrdí, že poznávací paměť je podporována dvěma procesy: rekolekce (vzpomínání, soustředění, angl. *recollection*), což koresponduje s Tulvingovým výkladem epizodické paměti¹⁵ a familiarita (angl. *familiarity*), což je schopnost hodnotit prioritní výskyt vzpomínky bez znovuvybavení kontextu, ve kterém se vzpomínka vyskytla (Groves a kol., 1970).

Podle deklarativní teorie jsou oba procesy pod záštitou hipokampu a ostatních regionů mediálního spánkového laloku. Ačkoli někteří výzkumníci přiřazují tyto procesy vzdálenějším oblastem, s tím, že hipokampus zajišťuje rekolekci a perirhinální kůra familiaritu (Ranganath, 2004).

4.2 Funkce jednotlivých částí

Díky poměrně malým rozměrům a komplikované anatomii hipokampu je snímání aktivity jednotlivých částí náročné.

Hlavní rozdíl mezi oblastmi hipokampu je v propojení s ostatními oblastmi mozku, což hipokampus rozděluje na dorzální, ventrální a intermediální část, která tvoří kontinuum mezi těmito dvěma oblastmi. Dorzální hipokampus je spojen s entorhinální kůrou, ze které se do hipokampu dostávají vizuální neokortikální informace o prostoru; ventrální hipokampus je propojen s hypotalamem a amygdalou, jakožto centrem zodpovědným za pocity, lidské emoce (hlavně strach) a místem, které se podílí na paměti událostí, spojenými s emocionálními prožitky. Z tohoto propojení vyplívá i funkce jednotlivých částí.

Současné výzkumy prokazují, že dorzální hipokampus přispívá ke zpracování prostorové paměti (Moser MB a kol., 1995; Zhang a kol., 2004). Naproti tomu ventrální hipokampus obstarává modulaci stresu, emocí a citů (Henke, 1990; Kjestrup, 2002; Pentkowski, 2006)

¹⁵ Tulvingův výklad epizodické paměti – epizodická paměť musí projít vědomím

Dále jsou zde i rozdílné elektrofyziologické vlastnosti: v dorzálním hipokampu je větší míra místových buněk (angl. *place cells*) a zvyšující se dorzoventrální gradient ve velikosti místních polí (angl. *place fields*) (Kjestrup a kol., 2008).

Podrobněji se rozdíly mezi dorzálním a ventrálním hipokampem budeme zabývat v následující kapitole.

4.2.1 Argumenty podporující anatomicko-funkční rozdělení hipokampu :

- a) silné spojení dorzálního hipokampu (DH) s entorhinální kůrou oproti silnému propojení ventrálního hipokampu (VH) s amygdalou, hypotalamem a prefrontální kůrou
- b) specifická segregace exprese určitých genů mezi VH a DH (Dong a kol., 2009)
- c) větší míra místových buněk v DH, u kterých se předpokládá, že jsou zodpovědné za reprezentaci prostředí
- d) vzrůstající dorzoventrální gradient ve velikosti místových polí (Kjestrup a kol., 2008)
- e) rozdílné prostředky k dosažení dlouhodobé potenciace mezi DH a VH , což koreluje s učením prostorové paměti (Maggio & Segal, 2007)
- f) dramatické změny v prostorové paměti po poškození DH, a malé nebo vůbec žádné změny po poškození VH, které ovlivňují obranné a emoční reakce a chování (Kjestrup a kol., 2002)

Funkčně-anatomické spojení podporuje funkční diferenciaci a integraci podél septo-temporální osy u potkana (Moser MB & Moser EI, 1998; Loureiro a kol., 2011).

Další možný pohled předpokládá funkční kontinuum mezi hipokampem a subkortikálními oblastmi, jež jsou důležité pro překlad hipokampálně závislých vzpomínek do následného chování. Role VH může být, díky svému dalekosáhlému propojení, v překladu paměťových reprezentací uložených v DH do adaptivního chování (Bast, 2009).

VH může hrát roli i v prostorové paměti. Ukazuje se, že se VH spolu s DH aktivuje během vybavování právě nabyté prostorové vzpomínky (Loureiro a kol., 2011).

4.2.2 Podobnost ventrálního a dorzálního hipokampu

Jiný úhel pohledu podporuje myšlenku, že existuje jisté funkční kontinuum mezi DH a VH. Podkladem pro toto tvrzení jsou podobnosti základní architektiky podél septo-temporální osy, srovnatelná konektivita mezi *gyrus dentatus*, CA1 a CA3, nebo rozsáhlé intrahipokampální projekce mezi základními buňkami, které vytvářejí excitační přenos a synchronizovanou neuronální aktivitu (Gloveli a kol 2005) po celé longitudinální délce hipokampu.

4.3 Funkce hipokampu u člověka

Hipokampus u člověka hraje důležitou roli především ve formování deklarativní paměti. Dokazují to případy anterográdní a částečné retrográdní amnézie u pacientů (klasický případ pacient H.M.) s poškozením hipokampu. Tito pacienti mají zachovanou řeč, pracovní a dlouhodobou procedurální paměť. Prostorová paměť je studována spíše na laboratorních potkanech, ale doklad, že hipokampus se této paměti účastní i u lidí a primátů (Berthoz, 2000; Nadel & Hardt, 2004; Hort a kol., 2007), je výrazně zvětšený hipokampus u taxikářů (Maguire, 2000).

Co se týče lateralizace u člověka, na rozdíl např. od hlodavců, některé studie poukazují na možnost, že pravý a levý hipokampus se ve své funkci mírně liší. Pravý hipokampus zřejmě hraje roli v imaginaci budoucích událostí, stejně jako odpovědích na nové události (Addis a kol., 2007) a je zde více soustředěno zpracování prostorové paměti než v levém hipokampu (Štěpánková a kol., 2004; Bohbot a kol., 2000).

4.4 Funkce hipokampu u potkana

U potkanů je hlavní funkce hipokampu především v prostorové paměti a vytváření kognitivní mapy prostředí. Poškození hipokampu má za důsledek deficit v prostorových testech v MWM, radiálním bludišti atd. (Morris a kol., 1982; Moser MB & Moser EI, 1998; Zhang a kol., 2004)

Co se týče epizodické paměti, výzkumy ukazují, že u potkanů po poškození hipokampu, může také dojít k poškození dlouhodobé paměti.

4.4.1 Hipokampus a prostorová paměť

V hipokampu se nacházejí místové buňky, které jsou principiální buňky zajišťující prostorovou paměť (O'Keefe & Dostrovsky, 1971). Když se zvíře nalézá na známém

místě, aktivují se (tj. generují akční potenciály) příslušné místové buňky odpovídající danému místu (tzv. místová pole) (O'Keefe, 1976; Barnes a kol., 1990). U zvířat místové buňky vytvářejí pravděpodobně kognitivní mapu, tedy vnitřní reprezentaci prostředí.

Kromě perceptuálních informací jsou místové buňky poháněny např. proprioreceptory, vestibulárním a reaférentními signály, které signalizují umístění zvířete na bázi jeho pohybu.

Pro prostorovou paměť je důležitý i VH. Ukazuje to Loureirova studie, která dokládá, že DH je dostatečný pro formování efektivní paměťové stopy, ale spolu s VH se podílejí na vybavení prostorové paměti u potkanů (Loureiro, 2011).

4.4.2 Hipokampus a emocionální paměť

Hipokampus hraje kritickou roli např. i v kontextovém podmiňování strachu, je zodpovědný i za nepodmíněný strach a úzkost. Odpovědnou neurální strukturou je VH. Strach a úzkost moduluje mozkový kmen, hypotalamus a hlavně amygdala, která vytváří i příslušné chování. Defenzivní chování ovlivňuje VH nebo ventrální subikulum, ale reakce na bezprostřední nebezpečí (př. živou kočku) zajišťuje jiný neurální okruh (Kjelstrup, 2002).

Dnešní studie ukazují, že neselektivní léze snižují neofobii z nového jídla a redukováné „freezing“ při prezentaci predátora. Zdá se, že na strach z nového jídla (neofobie) se podílí i amygdala. Hipokampus kontroluje obranné strachové chování, relevantní obvod je lokalizován na ventrálním pólu hipokampu a tento okruh může disociovat do asociativních okruhů zahrnutých v kontextovém strachovém podmiňování (Kjelstrup, 2002). Částečný vliv na snížení obranného chování na strachové podněty může mít i fakt, že hipokampus kontroluje hypotalamo-hypofýzo-adrenální (HPA, angl. *hypothalamus-pituitary-adrenal axis*) osu, tudíž jeho léze poškozují kontrolu hormonální odpovědi na stres. Konkrétně ventrální subikulum má inhibiční účinek na HPA osu (Herman a kol., 1995).

Hipokampální dysfunkce je spojována s psychologickými poruchami se silnou citovou komponentou jako je posttraumatický stres, bipolární porucha a deprese (Bonne a kol. 2008).

4.4.3 Hipokampus a epizodická paměť

Někteří vědci považují za hlavní funkci hipokampu vytváření epizodické paměti, hlavně krátkodobé a střednědobé. Tuto myšlenku podporuje teorie deklarativní paměti. U zvířat je příkladem deklarativní paměti vytváření kognitivní mapy prostoru dle orientačních bodů v prostředí (Tolman, 1948).

4.4.4 Hipokampus a prospektivní paměť

Výzkumy ukazují, že pacienti s poškozením hipokampu trpí poškozením schopnosti přesné a konkrétní imaginace nových událostí, což může souviset s tím, že imaginace je v podstatě rekombinace vlastních zkušeností (Addis a kol., 2007).

4.5 Funkce hipokampu dle septo-temporální osy

4.5.1 Dorzální hipokampus

Dorzální neboli septální hipokampální oblast, kaudální u primátů, obsahuje nejvyšší hustotu místových buněk (angl. *place cells*) kódujících prostorovou lokalizaci. Je propojen s entorhinální kůrou a posílá sekvenční, multi-synaptické excitační projekce do dorzálních částí subikula, presubikula a postsubikula. Dorzální části subikulárních oblastí obsahují nejvíce buněk směru hlavy a kompasových buněk určujících pozici hlavy v prostoru.

Neurální síť, tvořená dorzální CA1 oblastí-dorzálním subikulárním komplexem-mamilárními tělísky-předním thalamickým jádrem, zajišťuje funkci kognitivní mapy a umožňuje zvířatům orientovat se v naučeném prostředí (Taube, 2007). Dorzální hipokampus spolu se subikulárním komplexem je propojen s retrosplenální a přední cingulární korovou oblastí, která zprostředkovává kognitivní procesy jako učení, paměť, navigaci a průzkum okolí.

4.5.2 Ventrální hipokampus

Ventrální hipokampus je napojen na čichový lalok a další primární čichové korové oblasti. Tato propojení mohou být příčinou depresivních stavů při ztrátě čichového laloku (Negoias a kol., 2010). Ventrální CA1 a ventrální subikulum jsou hojně obousměrně propojeny s amygdalou. Nejventrálnější část hipokampu a subikula tvoří díky silným projekcím do laterálního septa a BST (*bed nuclei stria terminalis*) unikátní spojení s mediálním spánkovým lalokem, kontrolujícím endokrinní aktivity.

Ventrální CA1 a subikulum posílají své projekce do centrálního amygdalového jádra, které přispívá k učení strachu (angl. *fear conditioning*). Toto propojení mezi VH a amygdalárním jádrem může být zřejmě i příčinou učení chuťové averze.

Obecně propojení VH s jinými strukturami mozku reguluje dopad emocionálních zkušeností na kontrolu obecných citových stavů. Podílí se na kontrole defenzivního chování (Pentkowski, 2006; Kjestrup, 2002), citů, stresu (Henke, 1990) a anxiety (Pentkowski, 2006).

4.5.3 Intermediální hipokampus

Intermediální hipokampus, tvoří anatomickou spojku mezi ventrálním a dorzálním hipokampem a tedy kombinuje vizuální a prostorové informace tvořené neokortexem, a informace z prefrontální kůry a podkorových oblastí, kontrolujících chování.

Intermediální *gyrus dentatus* a hipokampus získávají vstupy z intermediálního pásu laterální a mediální entorhinální kůry. Na rozdíl od dorzálního CA1, intermediální CA1 neposílá projekce do retrosplenální kůry, ale do 2 primárních čichových korových oblastí. Stejně jako u subikula, hypotalamické projekce vznikající v intermediálním subikulu putují via fornix. O této oblasti a jejím propojení a funkci toho není příliš mnoho známo.

Intermediální hipokampus se uplatňuje především v překlade rychle nabytých prostorových vzpomínek na adekvátní chování, např. kritické pro přežití (Bast a kol., 2009). Práce zabývající se touto oblastí jsou zatím ojedinělé.

5. Závěr

Tato práce se zaměřila na diferenciaci hipokampu z hlediska anatomického a především funkčního. Rozdělení hipokampu na ventrální, dorzální a intermediální část je podloženo mnoha pokusy a studiemi, dokazujícími odlišné anatomické vlastnosti, genové exprese a nejpodstatnější, různé propojení jednotlivých částí, z čehož se odvíjí i jejich funkce. Dorzální hipokampus, díky propojení s entorhinální kůrou, která přijímá vizuální neokortikální informace, je nepostradatelný pro prostorovou orientaci a paměť. Naproti tomu ventrální hipokampus je propojen s amygdalou a jinými podkorovými oblastmi, majícími důležitou roli v utváření citů a emocí, se účastní formování úzkosti, emocionální paměti a chování.

Studium hipokampu, pro svou roli v deklarativní paměti, má nepochybně velký význam ve výzkumu a léčbě známého neurodegenerativního onemocnění, Alzheimerovy choroby či jiných forem demence, při kterých je mezi prvními narušenými oblastmi mozku právě hipokampus. Ačkoli Alzheimerova choroba není zatím vyléčitelná, jsou vyvinuty prostředky na zmírnění jejího průběhu. Dále by mohlo další studium hipokampu přispět k zamezení či léčbě určitých forem epilepsií, vznikajících v důsledku úbytku neuronů v hipokampu, subikulu a parahipokampálním gyru.

6. Použitá literatura

1. **Addis DR, Wong AT, Schacter DL**, Remembering the past and imagining the future: common and distinct neural substrates during event construction and elaboration - *Neuropsychologia*. 2007;45(7):1363-77
2. **Barnes CA, McNaughton BL, Mizumori SJ, Leonard BW, Lin LH**, Comparison of spatial and temporal characteristics of neuronal activity in sequential stages of hippocampal processing - *Prog Brain Res*. 1990;83:287-300.
3. **Bast T, Wilson IA, Witter MP, Morris RG.**, From Rapid Place Learning to Behavioral Performance: A Key Role for the Intermediate Hippocampus – *PLoS Biology*, 2009;7(4): 730-746
4. **Berthoz A**, Brain sense of movement, kap.The neural basis of spatial memory: The role of hippocampus - *Prospectives in cognitive neuroscience*, 2000
5. **Bertoglio LJ, Joca SR, Guimarães FS.**, Futher evidence that anxiety and memory regionally dissociated within hippocampus - *Behavioral Brain Research*. 2006, 175(1), 183-188
6. **Bing Wang**, Dietary sialic acid supplementation improves learning and memory in piglets - *Am J Clin Nutr*, 2007, 85, 2, 561-569
7. **Bird CM, Burgess N**, The hippocampus and memory: insights from spatial processing- *Nature Reviews, Neuroscience*. 2008; 9(3):182-194.
8. **Bohbot VD, Allen JJ, Nadel L**, Memory deficits characterized by patterns of lesions to the hippocampus and parahippocampal cortex. - *Ann N Y Acad Sci*. 2000 Jun;911:355-68
9. **Bonne O, Vythilingam M, Inagaki M, Wood S, Neumeister A, Nugent AC, Snow J, Luckenbaugh DA, Bain EE, Drevets WC, Charney DS.**, Reduced posterior hippocampal volume in posttraumatic stress disorder – *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2008 ;69(7):1087-1091
10. **Brandon MP, Hasselmo ME.**, Sources of spatial code within the hippocampus - *F1000 Biology Reports*, 2009;1:3. doi: 10.3410/B1-3.
11. **Burgess N, Maguire EA, O'Keefe**, The human hippocampus and spatial and episodic memory- *Neuron* (2002) 35 625-641

12. **Burton BG, Hok V, Save E, Poucet B.**, Lesion of ventral and intermediate hippocampus abolishes anticipatory activity in the medial prefrontal cortex of the rat - *Behavioral Brain Research*, 2009;199(2):222-234
13. **Cassel JCh**, Fimbria–Fornix vs Selective Hippocampal Lesions in Rats: Effects on Locomotor Activity and Spatial Learning and Memory *Neurobiology of Learning and Memory* 69 (1), 1998, 22–45
14. **Cerasti E, Treves A**, How informative are spatial CA3 representations established by the dentate gyrus? – *PLoS Comput Biol.* 2010; 6(4): e1000759.
15. **Cohen NJ, Squire LR**, Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that, *Science* 10,1980: 210 (446), 207-210
16. **Crusio WE.**, Genetic dissection of mouse exploratory behaviour - *Behav Brain Res.* 2001 Nov 1;125(1-2):127-32
17. **Crusio WE.**, Genetic dissection of mouse exploratory behaviour - *Behav Brain Res.* 2001 Nov 1;125(1-2):127-32.
18. **Dong HW, Swanson LW, Chen L, Fanselow MS, Toga AW**, Genomic–anatomic evidence for distinct functional domains in hippocampal field CA1 – *Proceedings of the Natural Academy of Sciences U S A.* 2009;106(28):11794-11799
19. **Dusek JA, Eichenbaum H**, The hippocampus and memory for orderly stimulus relations. - *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Jun 24;94(13):7109-14
20. **Duvernoy HM**, The Human hippocampus: Functional Anatomy, Vascularization, and Serial Sections with MRI, 3rd edition, *Springer- Verlag Berlin Heidelberg* 2005
21. **Eichenbaum H, Fortin NJ**, The neurobiology of memory based predictions - *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2009; 364(1521): 1183–1191
22. **Eichenbaum H, Otto T, Cohen NJ** , Two functional components of the hippocampal memory system - *Behavioral and Brain Sciences*,17,03,1994,449-472
23. **Eichenbaum H**, What H.M. Taught Us - *J Cogn Neurosci.* 2012
24. **Eichenbaum H**,A cortical-hippocampal system for declarative memory - *Nature Reviews, Neuroscience.* 2000;1(1):41-50

25. **Fanselow MS, Dong HW**, Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? - *Neuron*. 2010; 65(1):7-19.
26. **File SE, Lippa AS, Beer B, Lippa MT**, Animal Tests of Anxiety, *Current Protocols in Pharmacology*, 2005, 5.38
27. **Frankland PW, Bontempi B.**,The organization of recent and remote memories - *Nat Rev Neurosci*. 2005 Feb;6(2):119-30
28. **Gloveli T, Dugladze T, Rotstein HG, Traub RD, Monyer H, Heinemann U, Whittington MA, Kopell NJ.**, Orthogonal arrangement of rhythm-generating microcircuits in the hippocampus – *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*. 2005;102(37):13295-13300
29. **Gloveli T, Dugladze T, Saha S, Monyer H, Heinemann U, Traub RD, Whittington MA, Buhl EH.**, Differential involvement of oriens/pyramidal interneurons in hippocampal network oscillations in vitro – *The Journal of Physiology*. 2005;562(Pt 1):131-147
30. **Groves PM, Thompson RF**, Habituation: A dual-process theory - *Psychological Review*, Vol 77(5), 1970, 419-450
31. **Hasselmo ME, LMcClelland JL**, Neural models of memory - *Current Opinion in Neurobiology*. 1999;9(2):184-188
32. **Hasselmo ME**, The scale of experience - *Science*. 2008;321(5885):46-47.
33. **Henke PG**, Hippocampal pathway to the amygdala and stress ulcer development - *Brain Research Bulletin.*, 1990;25(5):691-695
34. **Herman JP, Cullinan WE, Morano MI, Akil H, Watson SJ**, Contribution of the ventral subiculum to inhibitory regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *J Neuroendocrinol*. 1995;7(6):475-82.
35. **Hoge J, Kesner RP**, Role of CA1 A CA3 subregions of the dorsal hippocampus on temporal processing of objects – *Neurobiology of Learning and Memory*. 2007;88(2):225-231
36. **Hort J, Laczó J, Vyhnálek M, Bojar M, Bures J, Vlcek K**, Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment - *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Mar 6;104(10):4042-7.

37. **Hort J, Laczó J, Vyhnálek M, Bojar M, Bures J, Vlcek K**, Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment - *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Mar 6;104(10):4042-7. Epub 2007 Feb 28.
38. **Hunsaker MR, Lee B, Kesner RP**, Evaluating the temporal context of episodic memory: the role of CA3 and CA1 - *Behavioural Brain Research*. 2008;188(2):310-315
39. **Kesner RP, Goodrich-Hunsaker NJ**, Developing an animal model of human amnesia: the role of the hippocampus. – *Neuropsychologia*. 2010;48(8):2290-2302
40. **Kjelstrup KB, Solstad T, Brun VH, Hafting T, Leutgeb S, Witter MP, Moser EI, Moser MB**, Finite scale of spatial representation in the hippocampus – *Science*. 2008;321(5885):140-143
41. **Kjelstrup KG, Tuvnes FA, Steffenach HA, Murison R, Moser EI, Moser MB**, Reduced fear expression after lesions of the ventral hippocampus - *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*. 2002;99(16):10825-10830
42. **Lee I, Hunsaker MR, Kesner RP**, The role of hippocampal subregions in detecting spatial novelty – *Behavioral Neuroscience*. 2005;119(1):145-153
43. **Lee I, Solivan F**, Dentate gyrus necessary for disambiguating similar object-place representation – *Learning & Memory*. 2010;17(5):252-258
44. **Liu P, Bilkey DK**, Lesions of perirhinal cortex produce spatial memory deficits in the radial maze - *Hippocampus*, 8, 2, 114–121, 1998
45. **Loureiro M, Lecourtier L, Engeln M, Lopez J, Cosquer B, Geiger K, Kelche C, Cassel JC, Pereira de Vasconcelos A**, The ventral hippocampus necessary for expressing spatial memory – *Brain Structure & Function*. 2012;217(1):93-106
46. **MacLean PD**, Psychosomatic disease and the visceral brain; recent developments bearing on the Papez theory of emotion - *Psychosom Med*. 1949;11(6):338-53.
47. **Maggio N, Segal M**, Steroid modulation of hippocampal plasticity: switching between cognitive and emotional memories – *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2012;6:12.
48. **Maggio N, Segal M**, Unique regulation of long term potentiation in the rat ventral hippocampus. – *Hippocampus*. 2007;17(1):10-25.

49. **Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, Frith CD**, Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers- *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*. 2000;97(8):4398-4403.
50. **Marquis JP, Goulet S, Doré FY**, Neonatal ventral hippocampus lesions disrupt extra-dimensional shift and alter dendritic spine density in the medial prefrontal cortex of juvenile rats – *Neurobiology of Learning and Memory*. 2008, 90(2):339-346.
51. **Mizumori SJY, McNaughton BL, Barnes CA, and Fox KB**, Preserved Spatial Coding in Hippocampal CA1 Pyramidal Cells During Reversible Suppression of CA3c Output: Evidence for Pattern Completion in Hippocampus- *J Neurosci*. 1989 Nov;9(11):3915-28.
52. **Morris RGM, Garrud P, Rawlins JNP, O'Keefe J**, Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions - *Nature*. 1982;297(5868):681-683.
53. **Moser MB, Moser EI**, Distributed encoding and retrieval of spatial memory in hippocampus – *The Journal of Neuroscience*. 1998;18(18):7535-7542.
54. **Muñoz C, Grossman SP**, Spatial discrimination, reversal and active or passive avoidance learning in rats with KA-induced neuronal depletions in dorsal hippocampus. *Brain Res Bull*. 1981 May;6(5):399-406.
55. **Nadel L, Hardt O**, The spatial brain - *Neuropsychology*. 2004 Jul;18(3):473-6.
56. **Nadel L, Samsonovich A, Ryan L, Moscovitch M**, Multiple trace theory of human memory: Computational, neuroimaging, and neuropsychological results - *Hippocampus* 10:352–368, 2000
57. **Negoias S, Croy I, Gerber J, Puschmann S, Petrowski K, Joraschky P, Hummel T.**, Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression - *Neuroscience*. 2010 11;169(1):415-21
58. **O'Keefe J, Nadal L**, Hippocampus as a cognitive map, *Oxford University Press*. 1978
59. **O'Keefe J**, Place units in the hippocampus of the freely moving rat - *Exp Neurol*. 1976 Apr;51(1):78-109.
60. **O'Keefe, J.; Dostrovsky, J.** The hippocampus as a spatial map: Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat - *Brain Research, Vol 34*, 1971, 171-175
61. **Olton DS, Samuelson RJ**, Remembrance of Places Passed: Spatial Memory in Rats - *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 1976

62. **Packard MG, McGaugh JL**, Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning - *Neurobiol Learn Mem.* 1996;65(1):65-72.
63. **Packard MG, McGaugh JL**, Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning - *Neurobiol Learn Mem.* 1996;65(1):65-72.
64. **Papez, JW**, A proposed mechanism of emotion - *Archives of Neurology & Psychiatry*, 1937, 38, , 725-743
65. **Pentkowski NS, Blanchard DC, Lever C, Litvin Y, Blanchard RJ.**, Effects of lesions of the dorsal and ventral hippocampus on defensive behaviors in rats – *The European Journal of Neuroscience.* 2006 Apr;23(8):2185-2196.
66. **Phillips RG; LeDoux JE**, Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning - *Behavioral Neuroscience, Vol 106(2), Apr 1992*, 274-285.
67. **Ranganath C, Yonelinas AP, Cohen MX, Dy CJ, Tom SM, D'Esposito M**, Dissociable correlates of recollection and familiarity within the medial temporal lobes - *Neuropsychologia.* 2004;42(1):2-13
68. **Scoville WB, Milner B**, Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions – *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience.* 2000;12(1):103-113.
69. **Shu-Xin Zhang**, *An Atlas of Histology, 1999 Springer-Verlag New York inc.*
70. **Smith DM, Mizumori SJ**, 2006, Hippocampal place cells, context, and episodic memory.- *Hippocampus.* 2006;16(9):716-729
71. **Squire LR**, Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans - *Psychological Review*, 99(2),1992, 195-231
72. **Squire LR**, The legacy of patient H.M. for neuroscience - *Neuron.* 2009;61(1):6-9
73. **Stafstrom CE**, The Role of the Subiculum in Epilepsy and Epileptogenesis – *Epilepsy Currents/ American epilepsy society.* 2005;5(4):121-129.
74. **Stepankova K, Fenton AA, Pastalkova E, Kalina M, Bohbot VD**, Object-location memory impairment in patients with thermal lesions to the right or left hippocampus - *Neuropsychologia.* 2004;42(8):1017-28

75. **Suthana NA, Ekstrom AD, Moshirvaziri S, Knowlton B, Bookheimer SY.**, Human hippocampal CA1 involvement during allocentric encoding of spatial information – *The Journal of Neuroscience*. 2009;29(34):10512-10519.
76. **Sutherland RJ, McDonald RJ**, 1990, Hippocampus, amygdala, and memory deficits in rats. - *Behavioural Brain Research*. 1990;37(1):57-79.
77. **Sutherland RJ, Rodriguez AJ**, The role of the fornix/fimbria and some related subcortical structures in place learning and memory - *Behav Brain Res*. 1989 1;32(3):265-77.
78. **Tam Phuong Cao**, Object recognition, kapitola: **VP Carlini**, The Object Recognition Task: A New Proposal for the Memory Performance Study, *InTech India*, 2011
79. **Taube JB**, The head direction signal: origins and sensory - motor integration – *Annual Review of Neuroscience*. 2007;30:181-207.
80. **Telensky P, Svoboda J, Pastalkova E, Blahna K, Bures J, Stuchlik A**, Enemy avoidance task: a novel behavioral paradigm for assessing spatial avoidance of a moving subject. – *Journal of Neuroscience Methods*. 2009;180(1):29-33.
81. **Thomas AG, Koumellis P, Dineen RA.**, The fornix in health and disease: an imaging review - *Radiographics*. 2011; 31(4):1107-1121.
82. **Tolman EC**, Cognitive maps in rats and men - *Psychological Review*, Vol 55(4), 1948, 189-208
83. **Tulving E**, Organisation of memory, kap. Semantic and episodic memory - *Academic press*, 1972
84. **Zhang WN, Pothuizen HH, Feldon J, Rawlins JN**, Dissociation of function within the hippocampus: effects of dorsal, ventral and complete excitotoxic hippocampal lesions on spatial navigation - *Neuroscience*. 2004;127(2):289-300