

20. Ιππόκαμπος

Σύνοψη

Ο ιππόκαμπος είναι μία φλοιϊκή περιοχή με εμπλοκή σε πολλές εγκεφαλικές λειτουργίες, και ειδικά σε δηλωτικές μορφές μάθησης και μνήμης, όπως είναι η βιοματική. Ο ιππόκαμπος βρίσκεται στην κορυφή ενός εγκεφαλικού συστήματος επεξεργασίας ποικίλου είδους πληροφορίας. Το μεγάλο εύρος υπολογιστικής δυναμικής του δικτύου του ιππόκαμπου, παρόλο που δεν είναι ακόμα γνωστοί οι ακριβείς υποκείμενοι μηχανισμοί, φαίνεται ότι στηρίζει συμπεριφορικές λειτουργίες σε ένα επίσης μεγάλο εύρος χωροχρονικών πλαισίων, που εκτείνονται από τη λειτουργία της ενεργού μνήμης και την πλοήγηση του οργανισμού σε πραγματικές, τρέχουσες συνθήκες κατά την εξερεύνηση του περιβάλλοντος, λειτουργίες που περιλαμβάνουν διεργασίες σύγκρισης, αξιολόγησης ερεθισμάτων και πλαισίων βιοματικής εμπειρίας για τη λήψη απόφασης, μέχρι τη δημιουργία μακρόχρονης μνήμης και ικανότητας «πλοήγησης» σε ένα ευρύτερο χωροχρονικό πλαίσιο που περιλαμβάνει τόσο την ανάκληση εμπειριών του απώτερου παρελθόντος όσο και την σύλληψη, φαντασία, δυνατών μελλοντικών καταστάσεων στην προσπάθεια για προγραμματισμό. Η οργανωμένη δραστηριότητα των νευρικών κυττάρων του ιππόκαμπου φαίνεται να αποτελεί το υπόβαθρο συγκρότησης αναπαραστάσεων του περιβάλλοντος. Ο ιππόκαμπος σε συνδυασμό με τον νεοφλοιό παίζει βασικό ρόλο στις διεργασίες της μνημονικής παγίωσης, ενώ καταστροφή του ιππόκαμπου προκαλεί σοβαρή αμνησία. Σύμφωνα με την πρόσφατη συσχετιστική θεωρία, ο ιππόκαμπος παίζει έναν κρίσιμο ρόλο στην οργάνωση, ανασυνδυασμό και ευέλικτη χρήση κάθε είδους εισερχόμενης σε αυτόν πληροφορίας, διαμορφώνοντας ταχύτατα συνειρμούς μεταξύ στοιχείων αυτής της πολυποίκιλης πληροφορίας καθώς και μεταξύ της τρέχουσας αυτής πληροφορίας και των σχετιζόμενων ανακαλούμενων μνημών. Η επίσης πρόσφατα προταθείσα θεωρία συγκρότησης σκηνης προτείνει ότι ένα βασικός ρόλος του ιππόκαμπου είναι η αυτόματη και μη δηλωτική διεργασία διαμόρφωσης ενός «σκηνικού προτύπου», το οποίο χρησιμοποιείται για την κωδικοποίηση και ανάκληση των βιοματικών μνημών, ενώ χωρίς αυτή τη διεργασία οι βιοματικές μνήμες δεν μπορούν να εκφραστούν «αληθώς» και χάνουν τη γλαφυρότητά τους. Πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν εξειδικεύσεις στη λειτουργική οργάνωση του εσωτερικού δικτύου του ιππόκαμπου, συμβάλλοντας στην κατανόηση της κατανομής λειτουργικών ρόλων κατά μήκος της δομής του ιππόκαμπου. Ο ιππόκαμπος αποτελεί πρότυπη δομή στη διερεύνηση λειτουργίας των νευρωνικών δικτύων του εγκεφάλου. Ειδικά το *in vitro* παρασκεύασμα λεπτών τομών ιππόκαμπου έχει προσφέρει ασύγκριτη πρακτική δυνατότητα στην προσέγγιση και μελέτη των μηχανισμών οργάνωσης και λειτουργίας του νευρωνικού του δικτύου, περιλαμβανομένων των μοριακοκυτταρικών μηχανισμών συναπτικής πλαστικότητας, καθιστώντας έτσι εφικτή τη βελτίωση της κατανόησης της λειτουργίας των τοπικών εγκεφαλικών δικτύων εν γένει.

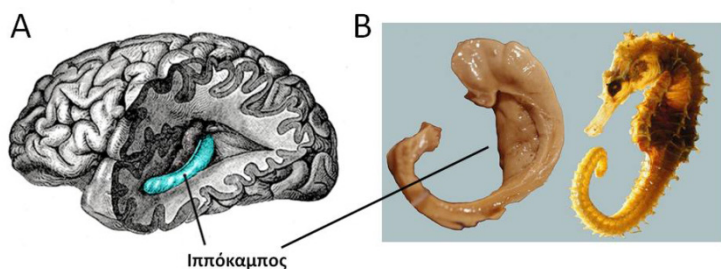
Προσπαιτούμενη γνώση

Εκτός του παρόντος κεφαλαίου, στοιχεία σημαντικά για την κατανόηση της οργάνωσης και λειτουργίας του νευρωνικού δικτύου του ιππόκαμπου αναφέρονται στα κεφάλαια «Πεδίο CA1 Ιππόκαμπου» και «Αυτοσυνειρμικό Δίκτυο», στο οποίο αναφέρονται στοιχεία για το πεδίο CA3 του ιππόκαμπου. Πρόσθετα σημαντικά στοιχεία για τους λειτουργικούς ρόλους του ιππόκαμπου αναφέρονται στα κεφάλαια «Κύτταρα περιοχής», «Οξείδημα Κύματα - Ριπιδισμοί», «Βιοματική Μνήμη», «Αμνησία», «Μνημονικά Συστήματα», «Εκμάθηση και Απαλοιφή Φόβου» κ.λπ. (δίνονται σχετικές παραπομπές στο κείμενο).

20.1 Γενικά και Ιστορικά Στοιχεία

Η κυρτότητα της μακροσκοπικής δομής του ιππόκαμπου που στον άνθρωπο εμφανίζεται ως ένα κερατοειδές εξόγκωμα στη βάση της πλάγιας κοιλίας (Εικόνα 20.1) θύμιζε στους πρώτους, αρχαίους ανατόμους, τους οποίους και ενθουσίαζε, τα κυρτά κέρατα του θεού Άμμωνα της αρχαίας Αιγύπτου και Ελλάδας. Οπότε ο De Garengot (1742) ονόμασε τη δομή αυτή «κέρας του Άμμωνα» ή «αμμώνιο κέρα» (από το λατινικό *cornu ammonis*) (De Garengot, 1742). Κυρτότητα, επίσης, παρουσιάζει και η εσωτερική κυτταροαρχιτεκτονική δομή των πεδίων εντός του ιππόκαμπου (βλ. Εικόνα 20.1 και Εικόνα 20.2). Ως εκ τούτου, και οι σύγχρονοι ανατόμοι υιοθέτησαν την ίδια ονομασία, για να χαρακτηρίσουν τις υποπεριοχές, τα λεγόμενα και πεδία του ιππόκαμπου, τα οποία αποδίδονται με συντομογραφία ως CA1, CA2 & CA3 (*cornu ammonis* 1, 2, 3) (Lorente de No, 1934). Σημειώνεται ότι τα πεδία αυτά από ορισμένους ερευνητές θεωρούνται ως οι μόνες αληθείς ιπποκάμπειες περιοχές (οι οποίες δεν περιλαμβάνουν την οδοντωτή έλικα). Βέβαια, τόσο η μακροσκοπική εμφάνιση

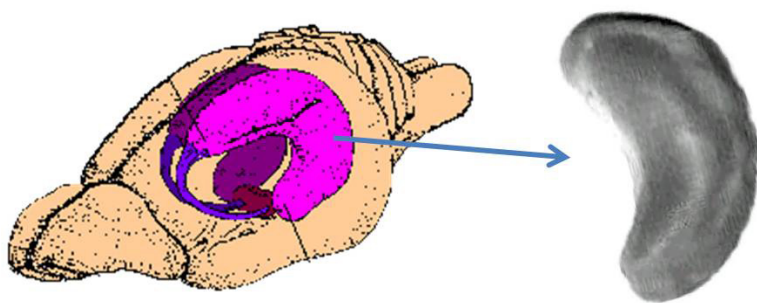
όσο και η εσωτερική κυτταροαρχιτεκτονική οργάνωση της εγκεφαλικής αυτής περιοχής θυμίζει, επίσης, τον θαλάσσιο οργανισμό του ιππόκαμπου (Εικόνα 20.1 και Εικόνα 20.3). Πράγματι, ο όρος αυτός επινοήθηκε και χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Ιταλό ανατόμο του 16ου αιώνα Giulio Cesare Aranzi ή Arantius (περίπου 1564 - 1587) (Andersen, Morris, Amaral, Bliss, & O'Keefe, 2007).



Εικόνα 20.1 Α. Σχηματική απεικόνιση του ανθρώπινου εγκεφάλου, στον οποίο δείχνεται η θέση της δομής του ιππόκαμπου. Β. Παρασκευάσματα ανθρώπινου ιππόκαμπου (αριστερά) και του θαλάσσιου ιππόκαμπου (δεξιά) από τον László Seress (University of Pecs) που δείχνουν την ομοιότητα μεταξύ της εξωτερικής μορφής του ανθρώπινου ιππόκαμπου με τον θαλάσσιο οργανισμό (<https://en.wikipedia.org/wiki/Hippocampus>).

20.2 Ανατομικά Στοιχεία

Η δομή του ιππόκαμπου, είτε στον άνθρωπο είτε σε κατώτερα θηλαστικά, όπως τα τρωκτικά, έχει μια επιμήκη διαμόρφωση (Εικόνα 20.1 και Εικόνα 20.2), ενώ η καμπυλόγραμμη εμφάνιση της εσωτερικής κυτταροαρχιτεκτονικής του οργάνωσης παραπέμπει άμεσα στην αντίληψη της συστηματικής οργάνωσης των υποπεριοχών της δομής και των μεταξύ τους αλληλεπιδράσεων. Όμως, είναι εντυπωσιακό ότι παρ' όλη την εντατική έρευνα της ανατομίας του ιππόκαμπου για περισσότερο από έναν αιώνα (ίσως δε λόγω ακριβώς αυτού), δεν υπάρχει ακόμα μια κοινή και γενικώς αποδεκτή ονοματολογία. Από λειτουργική άποψη, μπορεί να γίνει αντιληπτό ένα σχήμα όπου ο ιππόκαμπος μαζί με άλλες γειτονικές περιοχές συγκροτεί ένα λειτουργικά ομοιογενές σύνολο δομών. Πράγματι, ο ιππόκαμπος μαζί με παρακείμενες περιοχές που περιλαμβάνουν κατά σειρά την οδοντωτή έλικα, τα πεδία CA του ιππόκαμπου, το υπόθεμα, το προϋπόθεμα, το παραϋπόθεμα και τον ενδορινικό φλοιό δημιουργεί ένα ενιαίο σύνολο περιοχών το οποίο αναφέρεται ως «ιπποκάμπειος σχηματισμός» (Amaral & Lavenex, 2007· Witter & Amaral, 2004).

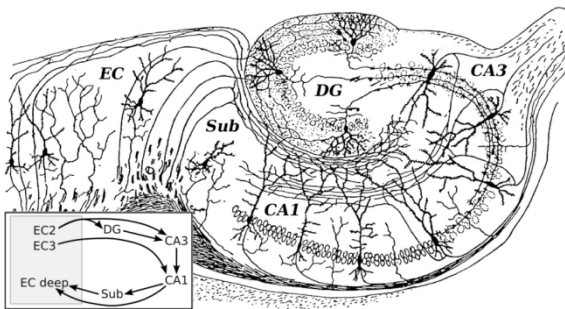


Εικόνα 20.2 Σχηματική απεικόνιση του εγκεφάλου επίμν όπου παρουσιάζεται η δομή του ιππόκαμπου (αριστερά), και φωτογραφία αριστερού ιππόκαμπου από επίμν (δεξιά, Κ. Παπαθεοδωρόπουλος).

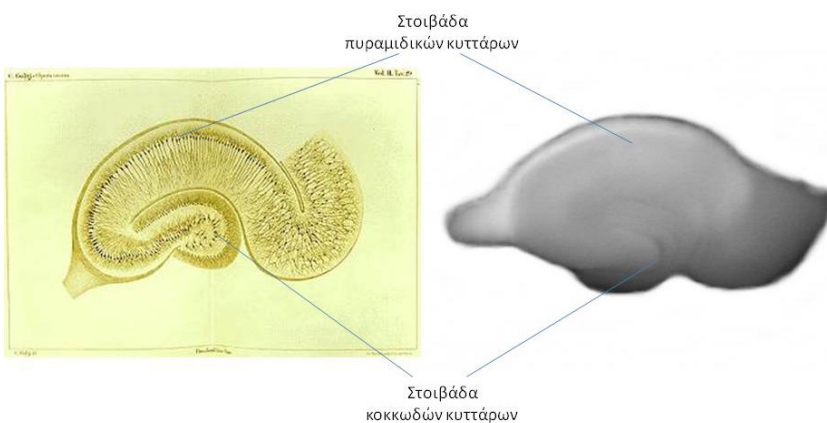
20.2.1 Εσωτερική Οργάνωση

Ο ιππόκαμπος παρουσιάζει ορισμένα πολύ ευδιάκριτα χαρακτηριστικά έναντι του νεοφλοιού. Σε αντίθεση με την ουσιαστικά διάχυτη κατανομή των κυττάρων στις διάφορες στιβάδες του νεοφλοιού, τα κύτταρα στον ιππόκαμπο τακτοποιούνται με αυστηρή στιβαδοποίηση δίνοντας στον ιππόκαμπο αυτή την περίτεχνη δομή. Επίσης, πάλι σε αντίθεση με τις άλλες φλοιϊκές περιοχές, η σύνδεση μεταξύ των υποπεριοχών του ιππόκαμπου είναι μονόδρομη. Η σύνδεση δε μεταξύ της κύριας ανατομικής εισόδου στον ιππόκαμπο και των κυττάρων της πρώτης υποπεριοχής του, σε συνδυασμό με τις συνδέσεις των κυττάρων της κάθε υποπεριοχής με κάθε επόμε-

νη υποπεριοχή δημιουργούν ένα αδρό σχήμα σειριακής συνδεσμολογίας τριών σταδίων, το οποίο παραδοσιακά καλείται τρισυναπτική οδός ή τρισυναπτικό δίκτυο (Andersen, Blackstad, & Lomo, 1966· Andersen, Bliss, & Skrede, 1971· Sloviter & Lomo, 2012). Το τρισυναπτικό αυτό δίκτυο (Εικόνα 20.3) αφορά τις συνδέσεις μεταξύ των κύριων, βασικών τύπων νευρικών κυττάρων κάθε περιοχής τα οποία είναι όλα διεγερτικά, δηλαδή τα βασικά κύτταρα κάθε περιοχής εκπολώνουν, διεγείρουν, ενεργοποιούν τα βασικά κύτταρα της επόμενης περιοχής και μάλιστα μονόδρομα μεταξύ των διαδοχικών περιοχών. Συγκεκριμένα, η κύρια «είσοδος» στον ιππόκαμπο που προέρχεται από τον ενδορινικό φλοιό και καλείται *διαπιτραίνουσα οδός (perforant path)* συνάπτεται με τα *κοκκιώδη ή κοκκώδη κύτταρα (granule cells)* της *οδοντωτής έλικας (dentate gyrus)*, τα οποία, μέσω των νευραξόνων τους, τις *βρυώδεις ίνες (mossy fibers)*, συνάπτονται με τα *πυραμιδοειδή ή πυραμιδικά κύτταρα (pyramidal cells)* της υποπεριοχής ή πεδίου CA3, τα οποία με την σειρά τους συνάπτονται και ενεργοποιούν τα πυραμιδικά κύτταρα του πεδίου CA1 του ιππόκαμπου. Τα CA1 πυραμιδικά κύτταρα αποτελούν και την κύρια «έξοδο» του ιππόκαμπου (βλ. Εικόνα 20.3 και Εικόνα 20.4).



Εικόνα 20.3 Σχεδιάσμα εγκάρσιας τομής του ιππόκαμπου κονίκλου από τον Ramon y Cajal, όπου φαίνονται οι κύριες περιοχές και οι συνδέσεις μεταξύ των κυττάρων τους (EC, enthorhinal cortex, ενδορινικός φλοιός, DG, dentate gyrus, οδοντωτή έλικα, Sub, subiculum, υπόθεμα) (<https://en.wikipedia.org/wiki/Hippocampus>). Στο ένθετο, κάτω αριστερά, φαίνεται σχηματοποιημένο το «τρισυναπτικό δίκτυο» του ιππόκαμπου με τις σειριακές συνδέσεις μεταξύ (α) των πυραμιδικών κυττάρων του ενδορινικού φλοιού και των κοκκωδών κυττάρων της οδοντωτής έλικας, (β) των κοκκωδών κυττάρων και των πυραμιδικών κυττάρων της περιοχής CA3, και των πυραμιδικών κυττάρων CA3 και των πυραμιδικών κυττάρων της περιοχής CA1. Παρατηρήστε ότι το σχήμα της εσωτερικής οργάνωσης θυμίζει τη μορφολογία του θαλάσσιου ιππόκαμπου.

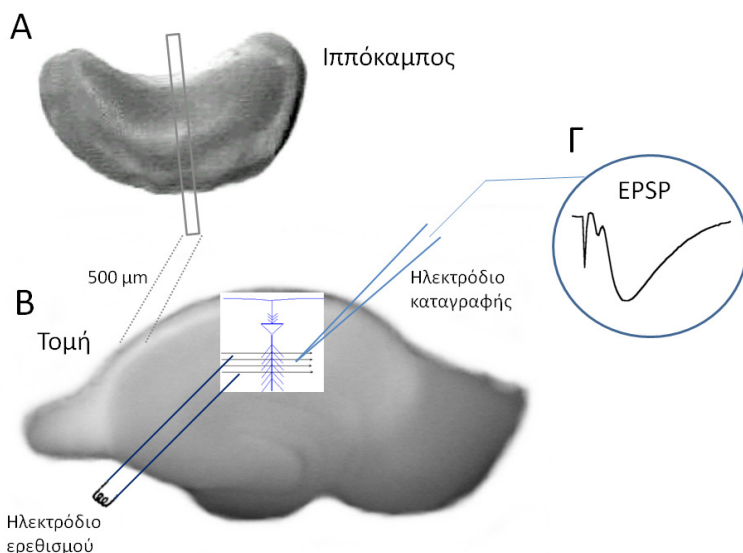


Εικόνα 20.4 Εγκάρσια τομή ιππόκαμπου. Αριστερά παρουσιάζεται σχέδιο εγκάρσιας τομής από τον Ramon y Cajal όπως φαίνεται χρησιμοποιώντας την τεχνική χρώσης νιτρικού αργύρου του Golgi (<https://en.wikipedia.org/wiki/Hippocampus>). Δεξιά παρουσιάζεται φωτογραφία εγκάρσιας τομής ιππόκαμπου επίμυ (φωτογραφία Κ. Παπαθεοδωρόπουλος). Παρατηρήστε ότι κάτω από ορισμένες συνθήκες φωτισμού (στη φωτογραφία) μπορεί να διακριθεί η στιβάδα των κυτταρικών σωματίων (σκούρα πεταλοειδής η στιβάδα των κοκκωδών κυττάρων της οδοντωτής έλικας, στο κάτω μέρος της τομής, και πιο αχνά η στιβάδα των πυραμιδικών κυττάρων, στο επάνω τμήμα).

Η δραστηριότητα των διεγερτικών, κύριων νευρώνων του ιππόκαμπου ελέγχεται από ανασταλτικούς διανευρώνες (Andersen, 2006· Andersen, Gross, Lomo, & Sveen, 1969· Andersen & Lomo, 1967), οι οποίοι ανήκουν σε μια πλειάδα διαφορετικών υποκατηγοριών (Freund & Buzsaki, 1996· Klausberger & Somogyi, 2008·

D. M. Kullmann, 2011). Ουσιαστικά οι διανευρώνες αυτοί παίζουν πολύ σημαντικούς ρόλους στη ρύθμιση της δραστηριότητας των τοπικών νευρωνικών δικτύων (Somogyi & Klausberger, 2005).

Από την αρχή των ανατομοφυσιολογικών μελετών στον ιππόκαμπο φάνηκε ότι αυτή η σειριακή συνδεσμολογία τριών σταδίων εντός της δομής του ιππόκαμπου συνιστά ένα είδος ανατομολειτουργικής δικτυακής μονάδας, η οποία καταλαμβάνει κάποιο χώρο (περιορισμένο πάχος ιστού) και επαναλαμβάνεται κατά μήκος της (επιμηκυμένης) δομής του ιππόκαμπου, δημιουργώντας έτσι την ιδέα της λεπτής «τμηματοποίησης» του ιππόκαμπου με την ύπαρξη τέτοιων εγκάρσιων (στον επιμήκη άξονα) «ελασμάτων» (Andersen, Bliss, Lomo, Olsen, & Skrede, 1969· Andersen et al., 1971· Lomo, 2009). Θεωρήθηκε, λοιπόν, ότι οι προκύπτουσες αυτές εγκάρσιες «τομές» ή «φέτες» μπορούν πραγματικά να απομονωθούν ανατομικά, χειρουργικά, και να περιέχουν, εν πολλοίς άθικτο, το τρισυναπτικό δίκτυο, και έτσι να μπορούν να μελετηθούν ως όντως αυτόνομες μονάδες της δομής του ιππόκαμπου. Οι παρατηρήσεις αυτές και η προκύπτουσα ιδέα περί λειτουργικής αυτονομίας των τομών αυτών (τουλάχιστον ως προς τα βασικά στοιχεία της λειτουργίας του ιπποκάμπειου δικτύου), σε συνδυασμό με την ανάπτυξη της πρακτικής δυνατότητας αποτελεσματικής διατήρησης σε συνθήκες *in vitro* των χειρουργικά εξαγόμενων τομών εγκεφάλου, οδήγησε κατά τη δεκαετία του '70 και μετέπειτα σε πραγματική έκρηξη της χρήσης του *in vitro* αυτού παρασκευάσματος των τομών ιππόκαμπου ως βασικού πειραματικού εργαλείου για τη μελέτη της λειτουργίας του νευρωνικού δικτύου του ιππόκαμπου, και με τον τρόπο αυτό ως εργαλείου για την κατανόηση της λειτουργίας των τοπικών νευρωνικών δικτύων του εγκεφάλου *en genere*. Παρόλο που ποτέ δεν καθορίστηκαν με ακρίβεια τα όρια, το πάχος των τομών αυτών, εντός των οποίων υφίσταται ολοκληρωμένο το τρισυναπτικό δίκτυο, οι πειραματικές απαιτήσεις για φυσιολογική *in vitro* διατήρηση των τομών υπέδειξε ένα πάχος τομών ιππόκαμπου το οποίο γενικά κυμαίνεται μεταξύ 250 μm και 450 μm (Εικόνα 20.5). Βέβαια, κατοπινές μελέτες έδειξαν ότι εκτός από την τρισυναπτική συνδεσμολογία υφίστανται πολύ σημαντικές επιμήκεις συνδέσεις εντός του ιππόκαμπου, καθιστώντας το πρότυπο αυτής της συνδεσμολογίας ανατομικά και φυσιολογικά-λειτουργικά περισσότερο πολύπλοκο (Amaral & Witter, 1989). Οι μελέτες αυτές υπέβαλλαν την ενημέρωση της αρχικής αντίληψης περί του σχετικά απλού προτύπου του τρισυναπτικού δικτύου, το οποίο όμως συνεχίζει να αποτελεί τη βάση (Sloviter & Lomo, 2012· Strange, Witter, Lein, & Moser, 2014). Είναι αλήθεια ότι η σειριακή τρισυναπτική συνδεσμολογία των διεγερτικών κυττάρων εντός του ιππόκαμπου είναι δύσκολο να περιέχεται ολοκληρωμένα και επαρκώς ακόμα και σε τομές με πάχος μεγαλύτερο των 450 μm , τουλάχιστον όχι καθ' όλο το μήκος του ιππόκαμπου. Ωστόσο, αυτό δεν αποτελεί (πειραματικό) πρόβλημα, αφού στην πλειονότητά τους οι πειραματικές μελέτες επικεντρώνονται σε μία μόνο υποπεριοχή ή πεδίο του ιππόκαμπου που πράγματι μπορεί να περιέχεται σε πολύ ικανοποιητικό βαθμό ακόμα και σε τομές πάχους 300 μm .



Εικόνα 20.5 Συνοπτική παρουσίαση παρασκευής λεπτών τομών ιστού από τον ιππόκαμπο και καταγραφής δυναμικών πεδίου (εξωκυττάρων) από τις τομές αυτές. Α. Φωτογραφία ιππόκαμπου από επίμυ, όπου παρουσιάζεται σχηματικά ο τρόπος εγκάρσιας τομής (ορθογώνιο παραλληλόγραμμα). Β. Φωτογραφία μιας εγκάρσιας τομής, όπου παρουσιάζεται ο τρόπος πρόκλησης και καταγραφής εξωκυττάρων δυναμικών με ένα ηλεκτρόδιο ερεθισμού και ένα καταγραφής αντίστοιχα. Ο ηλεκτρικός ερεθισμός επιδίδεται στις προσαγωγές ίνες της CA1 περιοχής (οι οποίες είναι οι παράπλευρες ίνες του Schaffer, των CA3 πυραμιδικών κυττάρων), που δημιουργούν διεγερτικές συνάψεις στους δενδρίτες των CA1 κυττάρων.

Οι συνάψεις αυτές χρησιμοποιούν το γλουταμικό ως νευροδιαβιβαστή και ενεργοποίηση των μετασυναπτικών του υποδοχέων δημιουργεί διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό (*excitatory postsynaptic potential, EPSP*). Παράδειγμα εξωκυττάριας καταγραφής του EPSP παρουσιάζεται επάνω δεξιά της τομής (Γ).

20.2.1.1 Ιδιαιτερότητες – Πλεονεκτήματα του Ιππόκαμπου στην Έρευνα του Εγκεφάλου

Ο ιππόκαμπος παρουσιάζει ορισμένες ανατομικές και λειτουργικές ιδιαιτερότητες που τον καθιστούν μια ξεχωριστή εγκεφαλική δομή τόσο για την πειραματική όσο και τη θεωρητική διερεύνηση της λειτουργίας των νευρικών κυττάρων και νευρωνικών δικτύων του εγκεφάλου. Πιο κάτω απαριθμούνται και επεξηγούνται συνοπτικά τα βασικότερα από αυτά.

1. Μονόδρομη «ροή» της πληροφορίας δια μέσου του ιπποκάμπειου δικτύου. Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, η σειριακή οργάνωση των διεγερτικών συνδέσεων μεταξύ των υποπεριοχών του ιππόκαμπου είναι μονόδρομη, δηλαδή τα κύτταρα μιας περιοχής ενεργοποιούν τα κύτταρα της επόμενης στη σειρά, αλλά δεν ενεργοποιούνται από αυτά. Αυτό, σε συνδυασμό με άλλα στοιχεία, δημιουργεί ένα σχετικά απλό οργανωτικό σχήμα για τον ιππόκαμπο.
2. Όπως αναφέρθηκε, το πρότυπο της βασικής εσωτερικής συνδεσμολογίας στον ιππόκαμπο συνίσταται σε ένα εγκάρσιο τρισυναπτικό δίκτυο διεγερτικών συνδέσεων που επαναλαμβάνεται κατά μήκος της δομής. Αυτό προσφέρει τη δυνατότητα απομόνωσης τομών ιππόκαμπου και τη μελέτη του ιπποκάμπειου δικτύου σε *in vitro* συνθήκες.
3. Ιδιαίτερη κυτταροαρχιτεκτονική, σχετικά απλή οργάνωση. Στον ιππόκαμπο υπάρχει μία μόνον στιβάδα σωμάτων των βασικών κυτταρικών τύπων. Σε αντίθεση με άλλες φλοιϊκές δομές, ο ιππόκαμπος έχει μία μόνο κυτταρική στιβάδα, κάτι που συμβάλλει πολύ στην απλότητα της οργάνωσής του. Στην απλή αυτή στιβαδοποίηση δομολειτουργικώς διαφορετικά κυτταρικά «διαμερίσματα» των βασικών νευρώνων ομαδοποιούνται χωρικά, κυριολεκτικά «στοιβάζονται» στην ίδια χωρική περιοχή. Έτσι, οι δενδρίτες (όπως τα σώματα) στους οποίους δημιουργείται ουσιαστικά το σύνολο των διεγερτικών συνάψεων, βρίσκονται σε μία ιδιαίτερη, ομοιογενή στιβάδα. Επίσης, η κυτταρική στιβαδοποίηση συνδυάζεται με ένα εντελώς «στιβαδοποιημένο» πρότυπο ανατομικής διευθέτησης των εισόδων σε κάθε υποπεριοχή του ιππόκαμπου. Η στιβαδοποίηση προσφέρει τη δυνατότητα βιοφυσικής άθροισης των συναπτικών ρευμάτων και δυναμικών από πολλά κύτταρα. Κάτι που οδηγεί στην, πρακτικά εξόχως σημαντική, δυνατότητα μέτρησης των δυναμικών αυτών με τον ιδιαίτερα απλό και εύκολο τρόπο της εξωκυττάριας καταγραφής. Σε συνδυασμό δε με τη χρησιμοποίηση τομών υφίσταται μια εξαιρετική πειραματική δυνατότητα *in vitro* μελέτης και ανάλυσης της φυσιολογίας και φαρμακολογίας όλων των εισόδων και εσωτερικών συνδέσεων του ιππόκαμπου.
4. Ευρέως και τρισδιάστατα κατανομημένη οργάνωση εσωτερικής συνδεσμολογίας. Πέραν του σειριακού προτύπου των συνδέσεων στον ιππόκαμπο, υπάρχει και ένα πυκνό δίκτυο που δημιουργείται από πλευρικές συνδέσεις μεταξύ διαδοχικών εγκάρσιων τρισυναπτικών «μονάδων».
5. Εξαιρετική πλαστικότητα των συνάψεών του. Οι διεγερτικές, αλλά και οι ανασταλτικές, συνάψεις του ιππόκαμπου παρουσιάζουν μοναδική ευχέρεια μεταβολής, και μάλιστα σε μέγιστο χρονικό εύρος, από κλάσματα του δευτερολέπτου (βραχύχρονη συναπτική πλαστικότητα) μέχρι ώρες, ημέρες και αρκετές εβδομάδες (μακρόχρονη συναπτική πλαστικότητα) (βλ. κεφ. «Πλαστικότητα»).
6. Η στενή σχέση του ιππόκαμπου με τη διεργασία της μνήμης (βλ. πιο κάτω) σε συνδυασμό με την ευρύτατη δυνατότητα πλαστικότητας των συνάψεών του τον καθιστά θεμελιώδη δομή για τη διερεύνηση των μοριακοκυτταρικών μηχανισμών της μάθησης και της μνήμης, και επίσης, η ιδιαιτερότητα της οργάνωσής του δίνει σημαντικότερο υλικό για τη θεωρητική διερεύνηση και μοντελοποίηση της λειτουργίας των εγκεφαλικών νευρωνικών δικτύων.
7. Οι νευρώνες του ιππόκαμπου μπορούν εύκολα να αναπτυχθούν σε καλλιέργεια, κάτι που διευρύνει πολύ τις πειραματικές δυνατότητες.

20.2.2 Συνδέσεις με Άλλες Δομές

Σε γενικές γραμμές, ο ιππόκαμπος εντοπίζεται ως τμήμα ενός πολύ ευρύτερου εγκεφαλικού δικτύου, στο οποίο συμμετέχει λαμβάνοντας πληροφορία και ταυτόχρονα τροφοδοτώντας με πληροφορία ουσιαστικά όλες τις φλοιϊκές συνειρμικές περιοχές. Έτσι, ο ιππόκαμπος αποτελεί μέρος ενός συστήματος που επεξεργάζεται

και ολοκληρώνει πολυποίκιλη συγκλίνουσα αισθητική πληροφορία, η οποία εισέρχεται μέσω των παρακείμενων φλοιϊκών περιοχών, από ένα ευρύ φάσμα αισθητικών συνειρμικών περιοχών. Συγκεκριμένα, πρωτογενής αισθητική πληροφορία προωθείται μέσω του θαλάμου στον εγκεφαλικό φλοιό. Μετά από διαδοχικά στάδια επεξεργασίας η πληροφορία προωθείται στον ιππόκαμπο, και συγκεκριμένα στην οδοντωτή έλικα, μέσω του περιρινικού και ενδορινικού φλοιού. Από την οδοντωτή έλικα η πληροφορία «ρέει» κυρίως μονόδρομα προς τα άλλα πεδία του ιππόκαμπου (CA4, CA3, CA2 & CA1). Το μεγαλύτερο μέρος της επεξεργασμένης πληροφορίας από το συνολικό δίκτυο του ιππόκαμπου εξέρχεται του ιππόκαμπου μέσω των πυραμιδικών κυττάρων του πεδίου CA1 και του υποθέματος και προβάλλεται στον νεοφλοιό, επιστρέφοντας πάλι μέσω του ενδορινικού και περιρινικού φλοιού. Για αναλυτική περιγραφή και ανάλυση της οργάνωσης και των συνδέσεων του ιππόκαμπου βλ. (Amaral & Lavenex, 2007· Buhl & Whittington, 2007· Squire & Zola-Morgan, 1991· Witter & Amaral, 2004· Witter, Wouterlood, Naber, & Van Haften, 2000).

Ο ιππόκαμπος συνδέεται επίσης αμφίδρομα με τον προμετωπιαίο φλοιό μέσω του περιρινικού και ενδορινικού φλοιού, ενώ υπάρχει και μια απευθείας σύνδεση του πεδίου CA1 με τον προμετωπιαίο φλοιό. Επίσης, ο ιππόκαμπος δέχεται απευθείας πληροφορία από το οσφρητικό σύστημα, μέσω του οσφρητικού βολβού. Ο ιππόκαμπος δέχεται μια πλειάδα νευροτροποποιητικών εισόδων που περιλαμβάνουν ντοπαμινεργικές, νοραδρενεργικές, χολινεργικές και σεροτονινεργικές εισόδους. Επίσης, περιέχει μια πληθώρα νευροτροποποιητικών ουσιών, όπως είναι τα νευροστεροειδή, γλυκοκορτικοειδή και ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας, οι οποίες θεωρείται ότι βελτιστοποιούν τη λειτουργία του. Για εκτενή συζήτηση στοιχείων ανατομίας και φυσιολογίας του ιππόκαμπου ο αναγνώστης παραπέμπεται στις κάτωθι αναφορές: (Amaral & Lavenex, 2007· Buhl & Whittington, 2007· D. Kullmann, 2007· Spruston & McBain, 2007).

20.3 Σύγχρονες Αντιλήψεις των Λειτουργιών του Ιππόκαμπου

Οι σύγχρονες ιδέες για τους λειτουργικούς ρόλους του ιππόκαμπου πηγάζουν από δύο καθοριστικές παρατηρήσεις που πραγματοποιήθηκαν κατά το δεύτερο μισό του προηγούμενου αιώνα. Οι παρατηρήσεις αυτές διαμόρφωσαν στη συνέχεια και τις οδούς κατοπινής μελέτης της λειτουργίας του ιππόκαμπου, συνίστανται δε: α) στην αμνησία που προκαλείται στον άνθρωπο μετά από καταστροφή του ιππόκαμπου, με την αρχική παρατήρηση να αφορά την περίφημη περίπτωση του H.M. η οποία περιγράφεται στο κεφ. «Αμνησία», β) στην ανακάλυψη της ύπαρξης κυττάρων στον ιππόκαμπο που ενεργοποιούνται επιλεκτικά, όταν το ζώο βρίσκεται σε συγκεκριμένες θέσεις στον χώρο, τα *κύτταρα περιοχής*, που περιγράφονται στο ομώνυμο κεφάλαιο. Η πρώτη οδός προσέγγισης, περιλαμβάνει, πέρα από τη μελέτη ασθενών με παθολογική βλάβη στον ιππόκαμπο, τη μελέτη της δραστηριότητας του ιππόκαμπου σε υγιή υποκείμενα μέσω απεικονιστικών μεθόδων και τεχνικών που εφαρμόζονται κατά τη διάρκεια εκτέλεσης συγκεκριμένων νοητικών εργασιών καθώς και μελέτες με πειραματικές καταστροφές της δομής του ιππόκαμπου σε άλλα ζώα σε συνδυασμό με εξειδικευμένες μαθησιακές και μνημονικές δοκιμασίες και ελέγχους. Έτσι, μέσω αυτής της οδού προσέγγισης, όπως έχει διαμορφωθεί κυρίως μέσω των κλινικών περιπτώσεων βλάβης του ιππόκαμπου ή καταγραφής της δραστηριότητάς του χρησιμοποιώντας απεικονιστικές τεχνικές, αναπτύχθηκε η αντίληψη ότι η βασική λειτουργία του ιππόκαμπου στον άνθρωπο είναι να στηρίζει τη δηλωτική και βιοματική μνήμη (Cohen & Squire, 1980). Μια επέκταση αυτής της αντίληψης συνίσταται στη θεώρηση του ιππόκαμπου ως υπεύθυνου για τη συγκρότηση συσχετιστικών αναπαραστάσεων, οι οποίες συνδέουν στη μνήμη ποικίλα στοιχεία των βιοματικών εμπειριών σε ένα συνεκτικό μνημονικό κρώμα ή μνημονικό χώρο (Eichenbaum, Dudchenko, Wood, Shapiro, & Tanila, 1999· Konkel & Cohen, 2009).

Η δεύτερη οδός προσέγγισης που άρχισε με την παρατήρηση των κυττάρων περιοχής οδήγησε στην αντίληψη του σημαντικού ρόλου του ιππόκαμπου στην πλοήγηση στον χώρο και στη χωρική μάθηση και μνήμη και περιλαμβάνει μελέτες κυρίως σε τρωκτικά που συνδυάζουν την παρατήρηση της συμπεριφοράς με καταγραφή της δραστηριότητας των πυραμιδικών κυττάρων του ιππόκαμπου, χρησιμοποιώντας ειδικά την πρόσφατα ανεπτυγμένη τεχνική καταγραφής και ανάλυσης της δραστηριότητας μεγάλου πληθυσμού (τουλάχιστον εκατό) πυραμιδικών νευρώνων, και έτσι υπεισέρχεται σε διερεύνηση των κυτταρικών και δικτυακών μηχανισμών που στηρίζουν τη συμπεριφορική λειτουργία της πλοήγησης και της χωρικής μνήμης (O'Keefe, Burgess, Donnett, Jeffery, & Maguire, 1998).

Έτσι, οι σύγχρονες αντιλήψεις και θεωρίες για τις λειτουργίες του ιππόκαμπου σε μεγάλο βαθμό βασίζονται στα ευρήματα επί της περίπτωσης του αμνησιακού ασθενούς H.M., και στις πειραματικές παρατηρήσεις του συσχετισμού της δραστηριότητας των νευρώνων του με τις θέσεις του υποκειμένου στον χώρο αλλά και με άλλες παραμέτρους της βιοματικής εμπειρίας. Επίσης, ένας καλά θεμελιωμένος λειτουργικός ρόλος του ιππόκαμπου στη μνήμη είναι η καθοριστική συμμετοχή του στη διεργασία της μνημονικής παγίωσης, της διερ-

γασίας (ή του συνόλου διεργασιών) δηλαδή μέσω των οποίων οι νεοπροσληφθείσες εμπειρίες συγκρατούνται στον εγκέφαλο μακροπρόθεσμα (Wang & Morris, 2010). Μια παράλληλη οδός, η οποία ξεκίνησε κατά την ίδια περίπου περίοδο με αυτήν της ανακάλυψης των κυττάρων περιοχής και αφορά σε βασικούς κυτταρικούς μηχανισμούς, συνίσταται στην ικανότητα των συναπτικών συνδέσεων εντός του ιππόκαμπου για ένα μεγάλο εύρος πλαστικών αλλαγών που μπορούν να διατηρηθούν στα χρονικά πλαίσια της (συμπεριφορικής) μνήμης. Η συναπτική αυτή πλαστικότητα αποτελεί έναν βασικό, καθολικό μηχανισμό που μπορεί να στηρίζει τις υπολογιστικές διεργασίες που επιτελούνται στο δίκτυο του ιππόκαμπου και κατά συνέπεια πολλούς από τους λειτουργικούς του ρόλους (βλ. κεφ. «Πλαστικότητα»).

Είναι χαρακτηριστικό ότι παρόλο που αποτελεί εδραιωμένη αντίληψη η εμπλοκή του ιππόκαμπου στις διεργασίες μάθησης και μνήμης, ο ακριβής ρόλος του στις διάφορες μαθησιακές και μνημονικές διεργασίες δεν είναι ακόμα σαφής. Επίσης, είναι γεγονός ότι από τις αρχικές υποθέσεις για τις λειτουργίες στις οποίες εμπλέκεται ο ιππόκαμπος μέχρι σήμερα έχει αναπτυχθεί και συνεχίζει να αναπτύσσεται ένας αυξανόμενος καμβάς λειτουργιών, στις οποίες ο ιππόκαμπος είναι απαραίτητος ή έχει σημαντική συμβολή. Σε γενικές γραμμές φαίνεται ότι ο ιππόκαμπος συμμετέχει τόσο στην επεξεργασία της τρέχουσας πληροφορίας, όπως είναι η πλοήγηση στον χώρο, όσο και σε διακριτές μνημονικές διεργασίες, όπως είναι η μνημονική παγίωση και η ανάκτηση της μνήμης. Πολύ γενικά, θα μπορούσαμε να πούμε ότι ο ιππόκαμπος είναι υπεύθυνος για τη δημιουργία αναπαραστάσεων πολύπλοκων συνειρμικών σχέσεων μεταξύ πολυποίκιλων στοιχείων της εμπειρίας (Eichenbaum & Cohen, 2014· Howard & Eichenbaum, 2013). Παρ' ότι οι αρχικές ενδείξεις είχαν οδηγήσει στη θεώρηση του ιππόκαμπου ως μιας εγκεφαλικής περιοχής με βασικό ρόλο στη βιωματική μνήμη και στην πλοήγηση στον χώρο, όπως εξηγούνται πιο κάτω, συνεχώς αυξανόμενες παρατηρήσεις κατά τα τελευταία χρόνια δείχνουν ότι η βιωματική μνήμη εμπλέκει πολύ μεγαλύτερο φάσμα εγκεφαλικών δικτύων, ενώ και ο ρόλος του ιππόκαμπου δεν εξαντλείται στη βιωματική μνήμη και την πλοήγηση. Ταυτόχρονα, οι πρόσφατες αυτές παρατηρήσεις αποκαλύπτουν την ανάμειξη του ιππόκαμπου σε ένα ευρύτερο φάσμα λειτουργιών (είτε μνημονικών είτε όχι) μέσω βασικής του εμπλοκής σε κοινές διεργασίες που υπόκεινται στις λειτουργίες αυτές, και έτσι υποδεικνύουν τον ρόλο του ως μιας κομβικής λειτουργικής μονάδας, η οποία σε συνεργασία με πολλές άλλες δομές εκπληρώνει βασικές εγκεφαλικές και συμπεριφορικές λειτουργίες. Συνοψίζοντας, η τρέχουσα αντίληψη για τους φυσιολογικούς ρόλους του ιππόκαμπου εστιάζεται σε δύο μεγάλες κατηγορίες εγκεφαλικών λειτουργιών. Πρώτον, στην ανώτερου βαθμού επεξεργασία αισθητικής πληροφορίας και στις διεργασίες πρόσκαιρης συγκράτησης της πληροφορίας και μακροπρόθεσμης αποθήκευσής της στον νεοφλοιό. Ο ιππόκαμπος εμπλέκεται σ' αυτές τις λειτουργίες χρησιμοποιώντας χωρική και χρονική πληροφορία καθώς και διεργασίες σύνθετων συνειρμών, συνδέσεων μεταξύ ποικίλου είδους πληροφοριών. Ο ρόλος του ιππόκαμπου στις μαθησιακές και μνημονικές διεργασίες έχει ιδιαίτερος εξέχουσα θέση στη σχετική βιβλιογραφία και ουσιαστικά υπεισέρχεται άμεσα ή έμμεσα σε κάθε άλλη παράλληλη λειτουργία της δομής αυτής.

20.3.1 Ιππόκαμπος, Αναπαραστάσεις του Χώρου-Χρόνου και Μνήμη

20.3.1.1 Ιππόκαμπος και Βιωματική – Δηλωτική Μνήμη

Όπως αναφέρεται και σε άλλα κεφάλαια (π.χ. «Βιωματική Μνήμη» και «Μνημονικά Συστήματα»), η περίπτωση του H.M. (βλ. κεφ. «Αμνησία») ανέδειξε κατηγορηματικά τον βασικό ρόλο των δομών του έσω κροταφικού λοβού, στον οποίο κεντρική θέση έχει ο ιππόκαμπος, στη βιωματική και γενικότερα τη δηλωτική μνήμη. Τη σχέση του ιππόκαμπου με τη δηλωτική ή βιωματική μνήμη επιβεβαίωσαν κατοπινές περιπτώσεις αμνησιακών ασθενών και βέβαια μεγάλο πλήθος πειραματικών μελετών σε τρωκτικά και πρωτεύοντα ζώα εκτός του ανθρώπου. Σημειώνεται ότι λόγω της έλλειψης λεκτικής επικοινωνίας με τα ζώα, έχουν επινοηθεί πειραματικές δοκιμασίες, στις οποίες η ελεγχόμενη συμπεριφορά περιέχει είτε «δηλωτικά» στοιχεία, οπότε μπορεί να μελετηθεί η έκδηλη μνήμη, είτε αντικειμενικά, γενικά κριτήρια, τα οποία χαρακτηρίζουν την ανάκληση της βιωματικής μνήμης και σχετίζονται με το περιεχόμενο ενός συμβάντος, μιας εμπειρίας που συνέβη σε συγκεκριμένο τόπο και χρόνο (βλ. αντίστοιχα κεφ. «Έκδηλη Μνήμη» και «Βιωματική Μνήμη»). Παρόλο που οι ακριβείς μηχανισμοί της εμπλοκής του ιππόκαμπου στη μνήμη είναι ακόμα υπό διερεύνηση, η σχέση του με την εν γένει έκδηλη μάθηση και μνήμη (στην οποία ανήκει η βιωματική μάθηση και μνήμη) θεωρείται πλέον εδραιωμένη (Cohen et al., 1999· Eichenbaum, 2000· Nadel, 1995· Squire & Zola, 1996· Tulving & Markowitsch, 1998). Πιο κάτω θα περιγραφούν ορισμένες πειραματικές ενδείξεις, οι οποίες συνδέουν το δίκτυο του ιππόκαμπου με πτυχές της δηλωτικής και βιωματικής μνήμης και θα εκτεθούν οι τρέχουσες θεωρητικές αντιλήψεις για τη σχέση αυτή.

20.3.1.2 Χώρος, Χρόνος και Ιππόκαμπος

Η ανακάλυψη των κυττάρων περιοχής από τον John O'Keefe και τον συνεργάτη του Jonathan Dostrovsky (O'Keefe, 1976· O'Keefe & Dostrovsky, 1971), των οποίων η ενεργοποίηση σηματοδοτεί την περιοχή στην οποία βρίσκεται το ζώο (βλ. κεφ. «Κύτταρα Περιοχής»), προέτρεψε τον O'Keefe και Nadel να προτείνουν ότι ο ιππόκαμπος χρησιμοποιεί την πληροφορία γύρω από τον χώρο, για να συγκροτήσει χωρικούς χάρτες του περιβάλλοντος που συνιστούν εντελώς διαφορετικό είδος νοητικής λειτουργίας από αυτό της συνήθειας. Ένας τέτοιος *γνωσιακός χάρτης* (*cognitive map*) αποτελεί σε γενικές γραμμές ένα τοπολογικό χάρτη, αντιπροσωπεύοντας το φυσικό περιβάλλον με όρους αποστάσεων μεταξύ των αντικειμένων, τον οποίο χρησιμοποιεί το ζώο, για να πλοηγηθεί μεταξύ σημαντικών σημείων (O'Keefe & Nadel, 1978). Η γνωσιακή σημασία ενός τέτοιου χάρτη επεκτείνεται και στο ότι επιτρέπει στο ζώο να πλοηγηθεί και πέρα από τα όρια της άμεσης αντίληψής του (Eichenbaum, 2012b). Για παράδειγμα, άπαξ το ζώο μάθει έναν συγκεκριμένο χώρο και εγκατασταθούν τα πεδία περιοχής (οι περιοχές στις οποίες ενεργοποιούνται μεμονωμένα κύτταρα), ένα κύτταρο περιοχής θα συνεχίσει να ενεργοποιείται ακόμα και εάν το ζώο δεν μπορεί να δει τις διάφορες ενδείξεις, τα σημάδια, τις νύξεις στον συγκεκριμένο χώρο (π.χ. με κλείσιμο του φωτισμού). Αυτό υποδεικνύει ότι η δραστηριότητα των κυττάρων περιοχής εκφράζει τη θέση στην οποία θεωρεί ότι βρίσκεται. Έτσι, όταν υπάρχουν ορατά σημάδια στον χώρο, τα πεδία των κυττάρων περιοχής καθορίζονται από αυτά, αλλά εάν το ζώο δεν έχει οπτική πρόσβαση στις χωρικές ενδείξεις, θα συνεχίσουν να υφίστανται τα πεδία περιοχής βάσει ενός σχεδίου, ενός χάρτη που έχει διαμορφωθεί στον εγκέφαλο του ζώου. Στους χωρικούς αυτούς χάρτες ενσωματώνονται ταχύως τα στοιχεία-νύξεις του περιβάλλοντος, ενώ για κάθε περίπτωση δημιουργείται ένας νέος χάρτης, αντιπροσωπεύοντας έτσι ένα είδος γνωσιακής μνήμης και θυμίζοντας τους γνωσιακούς χάρτες του ψυχολόγου Edward Tolman (Tolman, 1948). Παρ' ότι δεν είναι γνωστό κατά πόσο υπάρχουν κύτταρα περιοχής στον άνθρωπο, μια πρόσφατη μελέτη με καταγραφή μεμονωμένων κυττάρων του ιππόκαμπου έχει δείξει την ύπαρξη κυττάρων που ενεργοποιούνται σε συσχετισμό με θέσεις στον χώρο κατά τη διάρκεια εικονικής πλοήγησης, με τους συγγραφείς της σχετικής μελέτης να υποδεικνύουν ότι οι ίδιοι μηχανισμοί που υφίστανται στην αναπαράσταση του χώρου και συμβάλλουν στην πλοήγηση στο περιβάλλον ενεργοποιούνται και για την κωδίκευση και ανάκτηση της βιωματικής μνήμης (Miller et al., 2013). Ωστόσο, φαίνεται να απαιτούνται περισσότερα δεδομένα και πιο σχολαστική ανάλυση, πριν μπορέσουμε να καταλήξουμε για τον ρόλο των κυττάρων του ιππόκαμπου στον άνθρωπο (Niediek & Bain, 2014).

Στο επίπεδο της συμπεριφοράς, είναι καλά εδραιωμένη η αντίληψη ότι ο ιππόκαμπος απαιτείται για την εκμάθηση των χωρικών σχέσεων, δηλαδή για τη χωρική μάθηση και μνήμη. Ο ρόλος αυτός του ιππόκαμπου αποδείχθηκε για πρώτη φορά στα τρωκτικά από τον Βρετανό νευροεπιστήμονα Richard Morris με τη χρησιμοποίηση του λεγόμενου υδάτινου λαβυρίνθου που ανέπτυξε ο ίδιος στα μέσα της δεκαετίας του '80 (Morris, 1984). Στο πειραματικό αυτό μεθοδολογικό μοντέλο εξετάζεται η ικανότητα χωρικής μάθησης και μνήμης σε τρωκτικά, των οποίων ο ιππόκαμπος είτε έχει καταστραφεί είτε έχει απενεργοποιηθεί λειτουργικά (π.χ. με φαρμακολογικό τρόπο). Η χωρική εκμάθηση συνίσταται στην εκπαίδευση του τρωκτικού (μυς ή επίμυς) να βρίσκει μία βυθισμένη εξέδρα σε ένα αδιαφανές υδάτινο περιβάλλον (μια κυλινδρική δεξαμενή γεμάτη με θολό γαλακτοειδές νερό). Δηλαδή το ζώο, το οποίο παρ' ότι κολυμπά με ευχέρεια, αναζητά παρορμητικά διέξοδο προς στερεό έδαφος, πρέπει να μάθει σε ποιο ακριβώς σημείο της δεξαμενής βρίσκεται η μόλις βυθισμένη εξέδρα, με την οποία δεν έχει άμεση οπτική επαφή, δοκιμάζοντας διάφορες διαδρομές και χρησιμοποιώντας τις οπτικές ενδείξεις, νύξεις που υπάρχουν στο δωμάτιο πειραματισμού (π.χ. παράθυρο, ρολόι τοίχου, πάγκος, κ.λπ.). Ενώ ζώα με άθικτο ιππόκαμπο μαθαίνουν γρήγορα (σε 10 – 15 δοκιμασίες) να βρίσκουν την εξέδρα, τα ζώα με κατεστραμμένο ιππόκαμπο δεν μπορούν να θυμηθούν πού ακριβώς βρίσκεται η εξέδρα (Schenk & Morris, 1985). Στην περίπτωση που η εξέδρα ήταν υπερυψωμένη και ορατή, ακόμα και τα ζώα στα οποία είχε αφαιρεθεί ο ιππόκαμπος μπορούσαν να μάθουν να προσεγγίζουν την εξέδρα. Αυτά τα πειράματα έδειξαν ότι ο ιππόκαμπος ήταν απαραίτητος για την εκμάθηση και μνημόνευση των σχέσεων μεταξύ απομακρυσμένων χωρικών ενδείξεων. Εκτός από το πρότυπο παράδειγμα του υδάτινου λαβυρίνθου, άλλες συμπεριφορικές περιπτώσεις που απαιτούν την εκμάθηση χωρικών σχέσεων με καθοριστική συμμετοχή του ιππόκαμπου είναι η εξαρτημένη εκμάθηση φόβου που βασίζεται στο πλαίσιο (βλ. «Εκμάθηση και Απαλοιφή Φόβου»), η εκμάθηση διάκρισης μεταξύ διαφορετικών περιβαλλόντων (Mizumori, Smith, & Puryear, 2007· Smith, Barredo, & Mizumori, 2012) καθώς και η ικανότητα πλοήγησης που περιγράφεται αμέσως πιο κάτω.

Η συμπεριφορά πλοήγησης συνιστά ένα ιδιαίτερα σύνθετο φαινόμενο, στο οποίο περιλαμβάνονται πολλές υπολογιστικές διεργασίες και στρατηγικές και στο οποίο φαίνεται ότι εμπλέκεται ένα πλήθος εγκεφαλικών περιοχών (Dumont & Taube, 2015· Jeffery, Wilson, Casali, & Hayman, 2015). Η ανακάλυψη των κυττάρων περιοχής έδωσε την ιδέα της ύπαρξης ενός εσωτερικού νοητικού χάρτη του εξωτερικού περιβάλλοντος που είναι απαραίτητος για την ευέλικτη συμπεριφορά πλοήγησης, εκτός του να αποτελεί μια βάση χωρικής μάθη-

σης και μνήμης και κατ' επέκταση βιωματικής μνήμης. Φαίνεται ότι τα κύτταρα περιοχής με την ευελιξία και τον πλουραλισμό της πληροφορίας που κωδικούν, σε συνδυασμό και συνεργασία με τα *κύτταρα πλέγματος* (*grid cells*) και τα *κύτταρα κατεύθυνσης κεφαλής* (*head direction cells*) του φλοιού γύρω από τον ιππόκαμπο μπορεί να αποτελούν ένα σημαντικό συστατικό του νευρωνικού υποβάθρου που συμβάλλει σημαντικά στην πλοήγηση (για ενδελεχή περιγραφή και ανάλυση των θεωρούμενων ρόλων των κυττάρων αυτών βλ. πρόσφατες ανασκοπήσεις: (Aronov & Tank, 2014· Brandon, Koenig, & Leutgeb, 2014· Geva-Sagiv, Las, Yovel, & Ulanovsky, 2015· Jeffery et al., 2015)). Τα κύτταρα πεδίου στον ιππόκαμπο συγκροτούν κυτταρικά συναθροίσματα, η οργανωμένη δραστηριότητα των οποίων στηρίζει τη διεργασία μέσω της οποίας δημιουργείται η ολοκληρωμένη αναπαράσταση μιας συγκεκριμένης διαδρομής που διανύει το ζώο, καθώς «πλοηγείται» στον χώρο εξερευνώντας τον. Σημαντικό ρόλο, βέβαια, παίζει η ικανότητα κωδίκευσης χωρικών παραμέτρων, όπως είναι η διανυόμενη απόσταση και η κατεύθυνση που ακολουθείται σε μία τεθλασμένη διαδρομή. Κατά την πλοήγηση και εξερεύνηση του περιβάλλοντος είναι απαραίτητη, εκτός από την κωδικοποίηση και εκμάθηση των χωρικών σχέσεων, και η ικανότητα κωδίκευσης των χρονικών αποστάσεων που διανύονται. Πρόσφατα, εκτός από τα κύτταρα που παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία για τη διανυόμενη απόσταση, έχουν εντοπιστεί κύτταρα στον ιππόκαμπο των οποίων η δραστηριότητα συσχετίζεται ή καθορίζεται από τον χρόνο που απαιτείται, για να διανυθεί μια απόσταση (Kraus, Robinson, White, Eichenbaum, & Hasselmo, 2013) ή, εναλλακτικά, «συμπληρώνουν» χρονικά το διάστημα μεταξύ δύο συζευγμένων ερεθισμάτων (MacDonald, Lepage, Eden, & Eichenbaum, 2011) ακόμα και όταν το ζώο είναι ακίνητο, δηλαδή έξω από τη διάσταση του χώρου (MacDonald, Carrow, Place, & Eichenbaum, 2013). Αυτά τα κύτταρα που καλούνται «κύτταρα χρόνου» και φαίνεται ότι ανήκουν στον ίδιο πληθυσμό με τα κύτταρα περιοχής (Kraus et al., 2013), επεκτείνουν την αντίληψή μας για τη δυναμική του δικτύου του ιππόκαμπου στην πολύπλοκη συμπεριφορά της πλοήγησης αλλά κυρίως για τη δυνατότητά του στην αναπαράσταση βιωματικών συμβάντων που ρέουν στον χρόνο (Eichenbaum, 2014). Τα ευρήματα αυτά, σε συνδυασμό με πρόσφατες μελέτες που δείχνουν την προϋπαρξη ορισμένων σημαντικών πτυχών του συστήματος αναπαράστασης του χώρου, πριν ακόμα το αναπτυσσόμενο ζώο εξερευνήσει το περιβάλλον του (Ainge & Langston, 2012· Langston et al., 2010· Wills, Cacucci, Burgess, & O'Keefe, 2010), δίνουν επίσης υλικό για συνέχιση της ζωηρής συζήτησης στην αναζήτηση απάντησης του καντιανού ερωτήματος (αλλά με προφανείς καταβολές στις πλατωνικές «Ιδέες») κατά πόσο ο εγκέφαλος δημιουργεί αναπαραστάσεις για τον χώρο και τον χρόνο ή αυτές είναι παράμετροι που τις κατασκευάζει ο ίδιος και τις εφαρμόζει στον εξωτερικό κόσμο στην προσπάθειά του να τον αντιληφθεί και κατανοήσει (βλ. (Dehaene & Brannon, 2010· Palmer & Lynch, 2010)). Σημειώνεται ότι ο ιππόκαμπος συμμετέχει στη συμπεριφορά πλοήγησης σε συνδυασμό και συνεργασία με άλλες εγκεφαλικές δομές, όπως για παράδειγμα το ραβδωτό σώμα (Chersi & Pezzulo, 2012).

Εκτός από τις διαστάσεις του φυσικού χώρου και χρόνου που φαίνεται ότι με κάποιον τρόπο κωδικοποιούνται στο δίκτυο του ιππόκαμπου και συμβάλλουν στη συμπεριφορά της πλοήγησης στο τρέχον φυσικό χωροχρονικό περιβάλλον, υπάρχει και ένα άλλο είδος πλοήγησης ή περιήγησης στον παρελθόντα ή μέλλοντα χωροχρόνο που επίσης στηρίζεται στον ιππόκαμπο και επιτρέπει την εξερεύνηση παρελθόντων εμπειριών μέσω της ανάμνησης ή τον προγραμματισμό μελλοντικών καταστάσεων μέσω της φαντασίας, μια ικανότητα (τουλάχιστον του ανθρώπου) που περιγράφεται ως «νοητικό ταξίδι στον χρόνο» (βλ. κεφ. «Βιωματική Μνήμη»). Έτσι, φαίνεται ότι ο ιππόκαμπος συνιστά ένα είδος *νοητικού χώρου* (*cognitive space*), στον οποίο συγκροτούνται σύνθετες αναπαραστάσεις που σχετίζονται με παρελθούσα βιωματική εμπειρία ή με φαντασικές εικονικές και μελλοντικές εμπειρίες. Νευροαπεικονιστικές μελέτες στον άνθρωπο που απαιτούν εικονική ή φαντασική πλοήγηση στο περιβάλλον (π.χ. μια πόλη), έχουν δείξει ενεργοποίηση του ιππόκαμπου (Gron, Wunderlich, Spitzer, Tomczak, & Riepe, 2000· Maguire et al., 1998· Maguire et al., 2003) (βλ. πιο κάτω). Χωρίς να είναι διευκρινισμένο κατά πόσο ο ιππόκαμπος κωδικοποιεί άμεσα τη φυσική παράμετρο του χρόνου, φαίνεται γενικά ότι ο ιππόκαμπος εμπλέκεται σε χρονοεξαρτώμενες μαθησιακές διεργασίες, όπως συμβαίνει στην περίπτωση της εξαρτημένης συνειρμικής μάθησης μέσω αποτυπώματος (βλ. «Αδηλη Μνήμη»), κατά την οποία δημιουργούνται συνειρμοί με άξονα τον χρόνο, και στην ικανότητα μνήμης της σειριακής τάξης των γεγονότων (Fortin, Agster, & Eichenbaum, 2002). Επίσης, η σχέση του ιππόκαμπου με τον χρόνο εκδηλώνεται στην περίπτωση μεταβολής του προτύπου δραστηριότητας των κυττάρων θέσης του ιππόκαμπου συναρτήσει του χρόνου και της εμπειρίας, όπως αποδεικνύεται με τις μεταβολές στο πρότυπο πυροδότησης των κυττάρων θέσης μετά από επαναλαμβανόμενη έκθεση του ζώου στο ίδιο περιβάλλον (Mehta, Barnes, & McNaughton, 1997) και κυρίως με την πρόσφατη ανακάλυψη των κυττάρων χρόνου, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω (Eichenbaum, 2014).

Πρέπει να σημειωθεί ότι ο ιππόκαμπος εμπλέκεται επίσης στην ανίχνευση νέων ερεθισμάτων, δηλαδή αναγνωρίζει τη νεοτερικότητα των ερεθισμάτων, είτε αυτών που σχετίζονται με το πλαίσιο, το περιβάλλον στο

οποίο βιώνονται τα διάφορα συμβάντα, είτε αυτών που σχετίζονται με αντικείμενα που συναντώνται εντός του πλαισίου (Kaplan, Horner, Bandettini, Doeller, & Burgess, 2014· Kumaran & Maguire, 2007· Nyberg, 2005· Ranganath & Rainer, 2003). Αυτή είναι μια λειτουργία του ιππόκαμπου η οποία απαιτεί νευρωνικές διεργασίες σύγκρισης, τις οποίες φαίνεται ότι όντως διεκπεραιώνει ο ιππόκαμπος (Vinogradova, 2001).

20.3.1.3 Οι Θεωρίες της «Συσχετιστικής Μνήμης» και της «Συγκρότησης Σκηνης»

Μία αντίληψη που προσπαθεί να συλλάβει ένα κοινό στοιχείο των λειτουργικών χαρακτηριστικών του ιππόκαμπου εκφράζεται με τη θεωρία της *συσχετιστικής μνήμης (relational memory)* (Eichenbaum, 2001a· Konkel & Cohen, 2009). Τόσο ο χωρικός χάρτης που αναφέρθηκε πιο πάνω όσο και η συσχετιστική μνήμη παρέχουν τη δυνατότητα για πλοήγηση του υποκειμένου στον πραγματικό χώρο αλλά και τον νοητικό μνημονικό «χώρο». Η βασική ιδέα της θεωρίας αυτής είναι ότι η πληροφορία που σχετίζεται με ένα βίωμα και η οποία φθάνει στον ιππόκαμπο καθώς και τον περικείμενο φλοιό, οδηγεί στη συγκρότηση μνημονικών αναπαραστάσεων στις οποίες συνδέονται ποικίλα στοιχεία της εμπειρίας. Για παράδειγμα, όταν διαβάζω από πολλά άρθρα και βιβλία στην προσπάθεια να γράψω αυτό το κεφάλαιο, δημιουργούνται διάφορες μνήμες οι οποίες συνδέουν πολλά στοιχεία μεταξύ τους, όπως τη γραμματοσειρά του κειμένου, τις εικόνες, τη θέση στο γραφείο που ήταν το άρθρο ή βιβλίο, ακόμα και την ώρα της ημέρας που το είχα διαβάσει και το ενδιαφέρον που μου είχε προκαλέσει. Αργότερα, ψάχνοντας να βρω μια συγκεκριμένη πληροφορία, πιθανώς να ψάξω για τη σελίδα στην οποία είδα δει μία συγκεκριμένη εικόνα και η οποία είχε συνδεθεί, συσχετιστεί με το συγκεκριμένο κείμενο που αναζητώ. Ένα πιο κοινό ίσως παράδειγμα εκφράζεται με την προσπάθεια να βρούμε πού αφήσαμε τα κλειδιά, αναζητώντας κάποιο στοιχείο, μια νύξη, από το συμβάν κατά το οποίο αφήσαμε τα κλειδιά σε ένα σημείο.

Ένα βασικό χαρακτηριστικό της δηλωτικής μνήμης, δηλαδή βιωματικής και σημασιολογικής μνήμης, είναι η δυνατότητα συνειδητής πρόσβασης στις μνήμες αυτές ακολουθώντας διάφορες εναλλακτικές νοητικές διαδρομές. Είναι όντως γεγονός ότι η δηλωτική μνήμη χαρακτηρίζεται από αλληλοσυνδέσεις, συνειρμούς μεταξύ αλληλοσχετιζόμενων στοιχείων της βιωματικής εμπειρίας. Επίσης, οι δηλωτικές μνήμες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για επίλυση νέων προβλημάτων μέσω διεργασιών εξαγωγής συμπεράσματος (Eichenbaum, 2001b, 2012a). Για παράδειγμα, μαθαίνουμε την πληροφορία ότι ο Θεόδωρος Κολοκοτρώνης έλαβε μέρος στον αγώνα της Ελληνικής Ανεξαρτησίας, χωρίς πιθανόν να γνωρίζουμε άλλες πληροφορίες για το άτομο αυτό. Όμως, μέσω της γνώσης μας της ακριβούς περιόδου που πραγματοποιήθηκε ο αγώνας αυτός μπορούμε να συμπεράνουμε πότε έζησε το συγκεκριμένο πρόσωπο. Έχει προταθεί ότι η υπολογιστική διεργασία της δηλωτικής μνήμης προσφέρει τη δυνατότητα σύγκρισης και αντιπαραβολής της πληροφορίας που προέρχεται από διαφορετικές πηγές και επίσης επιτρέπει τη συμπερασματική διεργασία και την εξαγωγή γενικεύσεων από αυτές τις πολλαπλές πληροφοριακές πηγές που προέρχονται από πολλαπλές βιωματικές εμπειρίες. Έτσι, προτείνεται ότι μια βασική συμβολή του συστήματος του ιππόκαμπου στη δηλωτική μνήμη είναι μέσω συγκρότησης συσχετιστικής αναπαράστασης των μνημών προηγούμενων εμπειριών, με βασικό χαρακτηριστικό την ευελιξία της διεργασίας αναπαράστασης που επιτρέπει τη συμπερασματική χρήση της μνήμης σε νέες καταστάσεις (Cohen & Eichenbaum, 1993· Cohen, Poldrack, & Eichenbaum, 1997). Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή το σύστημα του ιππόκαμπου οργανώνει τις μνήμες σε έναν, τρόπον τινά, «μνημονικό χώρο» (Eichenbaum et al., 1999· Howard & Eichenbaum, 2015). Στη θεωρία της συσχετιστικής μνήμης ο μνημονικός χώρος συγκροτείται από ένα πλέγμα αλληλοσχετιζόμενων, αλληλεπικαλυπτόμενων βιωματικών μνημών που οδηγεί στον σχηματισμό μιας σημασιολογικής δομής, όπου οι μνήμες συνδέονται μέσω των κοινών τους στοιχείων. Κυρίαρχο ρόλο στη μνημονική αυτή δομή παίζουν οι αναπαραστάσεις των αναμνήσεων υπό μορφή αλληλουχιών συμβάντων, που συγκροτούν συγκεκριμένες βιωματικές εμπειρίες, διακριτές βιωματικές μνήμες. Δηλαδή, οι βιωματικές μνήμες διαπλέκονται στον μνημονικό αυτό χώρο μέσω των βιωματικών συμβάντων που είναι κοινά μεταξύ των σχετιζόμενων μνημών. Σημαντική ιδιότητα αυτού του μνημονικού χώρου είναι η δυνατότητα που προσφέρει για σύγκριση και αντιπαραβολή μεταξύ των αναμνήσεων, κάτι που επιτρέπει την ευέλικτη και επαγωγική, συμπερασματική χρήση των αναμνήσεων. Η δυνατότητα αυτή στηρίζεται στη συσχετιστική, συνειρμική αναπαράσταση των μνημών, όπου, όταν ένα στοιχείο αυτού του πλέγματος, του δικτύου μνημών, ενεργοποιείται μέσω κάποιας νύξης, θα οδηγήσει στην ενεργοποίηση όλων των μνημών οι οποίες έχουν κοινό το συγκεκριμένο στοιχείο και είναι βέβαια επαρκώς συνδεδεμένες. Αυτή η διεργασία μπορεί, επίσης, να οδηγήσει στην ενεργοποίηση ακόμα και μνημών που είναι έμμεσα συνδεδεμένες με την αρχική. Έτσι, μπορούν να ενεργοποιηθούν, να ανακτηθούν μνήμες για βιώματα που συνέβησαν σε πλαίσια διαφορετικά από το αρχικό, στο οποίο πραγματοποιήθηκε η πρώτη πρόσληψη ενός στοιχείου. Σ' αυτή τη διεργασία ευέλικτου συσχετισμού και συνδεσιμότητας, συνειρμικότητας και επαγωγικής έκφρασης των μνημών, καθοριστική είναι η συμβολή του ιππόκαμπου, ο οποίος εμπλέκεται σε ποικιλία συμπεριφορικών καταστάσεων, περιλαμβαν-

νομένης της πλοήγησης στον χώρο και της συγκρότησης λογικών ικριωμάτων, σχημάτων γνώσης (βλ. κεφ. «Σημσιολογική Μνήμη») μέσω της χρησιμοποίησης ενός μεγάλου εύρους μη χωρικών πληροφοριών. Είναι επίσης σημαντικό ότι η θεώρηση αυτή προβλέπει ότι είναι εφικτή η έκφραση των μνημών μέσω διαφορετικών συμπεριφορικών οδών. Η υπόθεση της συσχετιστικής μνήμης βασίζεται σε έναν μηχανισμό, σύμφωνα με τον οποίο οι νευρώνες του ιππόκαμπου κωδικοποιούν π.χ. τη χωρική πληροφορία ως μία σειρά απλών συνδέσεων, συνειρμών, μεταξύ γειτονικών αντικειμένων στον χώρο, καθώς επίσης και άλλων μη οπτικών ερεθισμάτων, όπως οσμές και ήχους. Συνδεδεμένες μεταξύ τους τέτοιες συσχετιστικές μνήμες παρέχουν τη δυνατότητα νοητικής συγκρότησης της διάταξης του περιβάλλοντος χώρου και έτσι δυνατότητα πλοήγησης, χωρίς να υπάρχει απαίτηση για ύπαρξη ενός οργανωμένου χάρτη στον ιππόκαμπο, όπως υποδεικνύεται από την ύπαρξη των κυττάρων περιοχής, όπου υποδεικνύεται μία κατά κάποιον τρόπο αυστηρή αντιπροσώπευση συγκεκριμένων χωρικών θέσεων στον ιππόκαμπο. Έτσι, ο ιππόκαμπος μπορεί να συμμετέχει σημαντικά στην πλοήγηση στον χώρο μέσω της συμβολής του στις μνημονικές διεργασίες που είναι απαραίτητες για την πλοήγηση παρά μέσω άμεσης υπολογιστικής επεξεργασίας της χωρικής πληροφορίας πλοήγησης (Eichenbaum & Cohen, 2014). Είναι ενδιαφέρον ότι πολύ πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ακόμα έναν ρόλο του ιππόκαμπου, όχι μόνον στην πλοήγηση στη φυσική διάσταση του χώρου αλλά ακόμα και στην πλοήγηση εντός του διδιάστατου χώρου των κοινωνικών σχέσεων (Tavares et al., 2015).

Ο συνδυασμός της συσχετιστικής αναπαράστασης των μνημών που προκύπτει μέσω της διεργασίας συγκρίσεων, και της ευελιξίας της διεργασίας αναπαράστασης που επιτρέπει επαγωγική έκφραση των αναμνήσεων, δηλώνει την ύπαρξη ενός πλαισίου επεξεργασίας της πληροφορίας που μπορεί να στηρίζει την λειτουργία της δηλωτικής μνήμης τόσο στον άνθρωπο όσο και σε άλλα ζώα. Περισσότερα στοιχεία για τη θεωρία, περιλαμβανομένης σύνοψης πειραματικών ενδείξεων που τη στηρίζουν, αναφέρονται στο πρόσφατο σύγγραμμα του Howard Eichenbaum (Eichenbaum, 2012b). Οι διάφορες θεωρίες για την ανάμειξη του ιππόκαμπου στην μνήμη δεν προτείνουν ουσιαστικά διαφορετικούς και ανταγωνιστικούς ρόλους του ιππόκαμπου, αλλά μάλλον παράλληλες ή ακόμα και συμπληρωματικές λειτουργίες, που θα πρέπει να ιδωθούν από μια πιο συνθετική άποψη. Για παράδειγμα, η θεωρία της συσχετιστικής και βιοματικής μνήμης είναι συναφείς περιπτώσεις, αφού και οι δύο προβλέπουν τον βασικό ρόλο του ιππόκαμπου στη δηλωτική, ρητή ανάκληση της πληροφορίας. Επιπλέον, εάν θεωρήσουμε ότι η μνήμη για συγκεκριμένα αντικείμενα και η συσχετιστική μνήμη διαμορφώνουν ένα αδιάσπαστο συνεχές, όπως και η βιοματική με τη σημσιολογική (βλ. κεφ. «Δηλωτική Μνήμη»), τότε ουσιαστικά όλες οι θεωρούμενες μνημονικές λειτουργίες του ιππόκαμπου συγκροτούν μια ενιαία νοητική οντότητα. Έτσι, σε μια προσπάθεια συγκερασμού των ποικίλων καταστάσεων κάτω από τις οποίες ο ιππόκαμπος διαμορφώνει αναπαραστάσεις συσχετίζοντας πολλά στοιχεία της εμπειρίας, έχει πρόσφατα προταθεί ότι μια γενική λειτουργία του ιππόκαμπου συνίσταται στη συγκρότηση πολύπλοκων αλλά λεπτομερών συνδέσεων των ποιοτικών χαρακτηριστικών της βιοματικής εμπειρίας, σε ένα συνεκτικό σύνολο, καθιστώντας αργότερα δυνατή την ανάκτηση των μνημονικών αυτών πληροφοριών και συμβάλλοντας με σημαντικό τρόπο στη λειτουργία ενός εύρους νοητικών διεργασιών, περιλαμβανομένων της αντίληψης και της ενεργού μνήμης, εκτός από αυτήν της μακρόχρονης μνήμης, στην οποία ο ιππόκαμπος έχει θεμελιωμένη συμβολή (Yonelinas, 2013). Μ' αυτόν τον τρόπο ο ιππόκαμπος είναι υπεύθυνος για τη συγκρότηση (αναπαράσταση και μνημόνευση) μιας συνεκτικής αλληλουχίας χρονικών στιγμών που υφίστανται κατά την εξέλιξη μιας βιοματικής εμπειρίας, συνδέοντας το μεγάλο πλήθος των ποιοτικών στοιχείων που συνοδεύουν την εμπειρία και την κάνουν μοναδική, έτσι όπως την αντιλαμβανόμαστε και τη θυμόμαστε. Η υπόθεση αυτή βασίζεται ουσιαστικά σε ευρήματα που δείχνουν ότι οι λειτουργίες της αντίληψης και της ενεργού μνήμης μπορούν να διαταραχθούν από βλάβη στον ιππόκαμπο.

Μια εναλλακτική θεώρηση του ιππόκαμπου που διαφέρει σημαντικά από την παραδοσιακή αντίληψη που τον αντιμετωπίζει ως μία δομή η οποία απλώς κωδικοποιεί αυτόματα τα πάντα μέσω αναγκαστικής πρόσβασης της συνείδησης στην εισερχόμενη πληροφορία και της επίσης αναγκαστικής (και μη επιλεκτικά) συνειδητής έκφρασης της (με τον τρόπο αυτό δηλωτικής) μακρόχρονης μνήμης (Moscovitch, 2008· Squire, 1992), είναι αυτή που προσπαθεί να συνδυάσει τη συσχετιστική θεωρία με την υπόθεση της *εποικοδομητικής προσομοίωσης βιωμάτων* (*constructive episodic simulation hypothesis*) (Schacter et al., 2012). Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, ο ιππόκαμπος στηρίζει μία προσομοιοτικού τύπου διεργασία, κατά την οποία εξάγονται τα σημαντικά στοιχεία, οι λεπτομέρειες ενός βιώματος από τη μνήμη, και αναδιοργανώνονται, ώστε να σχηματίσουν, να συγκροτήσουν φαντασιακές, εικονικές προσομοιώσεις νέων καινοτόμων «σκηνών συμβάντων» οι οποίες μπορούν να υποβάλλονται σε διεργασίες βιοματικής μνήμης, μελλοντικών (φαντασιακών) καταστάσεων και βέβαια διεργασίες συγκρότησης σκηνών συμβάντων (Schacter et al., 2012). Η καλούμενη *θεωρία συγκρότησης σκηνής* (*scene construction theory*) (Hassabis & Maguire, 2007· Maguire & Hassabis, 2011) προτείνει ότι ο ιππόκαμπος διευκολύνει την κατασκευή, τη συγκρότηση χωρικά συνεκτικών άχρονων και απρόσωπων

σκηνών συμβάντων καθιστώντας δυνατό τον συνδυασμό ή ανασυνδυασμό λεπτομερειών των συμβάντων που συγκροτούνται στη βιοματική μνήμη εντός ενός συνεκτικού χωρικού πλαισίου. Με τον τρόπο αυτό η διεργασία συγκρότησης σκηνής μπορεί να στηρίζει, εκτός από την βιοματική μνήμη, και τη φανταστική σύλληψη του μέλλοντος, τις νοητικές διεργασίες της πλοήγησης στον χώρο ή ακόμα και στα όνειρα. Είναι γεγονός ότι ανάκληση παρελθόντων βιωμάτων και η σκέψη για το μέλλον συστρατεύουν τέτοιες εικονικές, φανταστικές σκηνές. Στη βιοματική μνήμη και στην κατασκευή σκηνών υφίσταται η υποκειμενική αίσθηση του εαυτού, η καλούμενη αυτονοητική επίγνωση (Tulving, 1983). Επίσης, όπως η βιοματική μνήμη, έτσι και η συγκρότηση σκηνής εξαρτάται από τον υπόκαμπο (Andrews-Hanna, Reidler, Sepulcre, Poulin, & Buckner, 2010). Για παράδειγμα, αμνησιακοί ασθενείς δεν είναι ικανοί για συγκρότηση σκηνής (Andelman, Hoofien, Goldberg, Aizenstein, & Neufeld, 2010). Η συγκρότηση σκηνών, στην οποία φαίνεται να έχει σημαντική εμπλοκή ο υπόκαμπος, είναι επίσης ένας πολύ αποτελεσματικός τρόπος «πακεταρίσματος», συσκευασίας της πληροφορίας. Είναι, λοιπόν, πιθανό ο υπόκαμπος να μην είναι ο κύριος υπεύθυνος για τη διεργασία το νοητικού ταξιδιού στον χρόνο, στην οποία φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη ανάμειξη ο μετωπιαίος και ο βρεγματικός φλοιός (Buckner & Carroll, 2007).

Συμπερασματικά, τα βιοματικά συμβάντα περιέχουν πλούσιο πληροφοριακό υλικό και υφίστανται ως ένα συνεχές στη ροή του χρόνου. Φαίνεται ότι ο υπόκαμπος συγκροτεί την αναπαράσταση χωρικά συνεκτικών σκηνών, με τα συμβάντα να αποτελούνται από συγκεκριμένα αντικείμενα σε συγκεκριμένες θέσεις στο χωρικό πλαίσιο, με βάση τη θέση του υποκειμένου (π.χ. ως διδάσκων αντιλαμβάνομαι μια συγκεκριμένη «σκηνή» του αμφιθεάτρου από τη συγκεκριμένη θέση που βρίσκομαι σ' αυτό). Με την προϋπόθεση ότι τα βιώματα συγκροτούνται ως αλληλουχίες συμβάντων, οι αντιπροσωπεύσεις αυτών των σκηνών, συνδυαζόμενες με χρονική ή άλλη πληροφορία, μπορούν να στηρίξουν τη λειτουργία της βιοματικής μνήμης. Με αυτόν τον τρόπο, η συγκρότηση της βιοματικής μνήμης είναι πιθανό να συνίσταται σε χωροχρονικές διαδρομές, οι οποίες εμπεριέχουν περισσότερες διαστάσεις ή μεταβλητές από τον χώρο και τον χρόνο, και στηρίζεται σε διεργασίες συγκεκριμένης διαμόρφωσης δραστηριότητας νευρωνικών συναθροισμάτων, κυτταρικών δικτύων στον υπόκαμπο (Eichenbaum, 2013· Hassabis & Maguire, 2007, 2009· MacDonald et al., 2011).

20.3.1.4 Ιππόκαμπος και Μνημονική Παγίωση

Ο υπόκαμπος θεωρείται ότι παίζει βασικό ρόλο στη μακρόχρονη συγκράτηση της πληροφορίας, για την παγίωση δηλαδή μιας μνήμης. Αυτό θεωρείται ότι επιτυγχάνεται με τη βασική του ανάμειξη στη διεργασία της συστημικής μνημονικής παγίωσης, μέσω της επικοινωνίας και αλληλεπίδρασής του με το σύστημα του νεοφλοιού, καθώς και την επίσης βασική του εμπλοκή σε διεργασίες κυτταρικής παγίωσης, οι οποίες απαιτούν φαινόμενα συναπτικής πλαστικότητας. Ο υπόκαμπος αποτελεί την εγκεφαλική περιοχή με την ευρύτερη δυνατότητα συναπτικής πλαστικότητας. Τα στοιχεία αυτά καθιστούν τον υπόκαμπο κεντρική δομή στη θεώρησή μας του φαινομένου της μνήμης. Ο ρόλος του υπόκαμπου στη (συστημική) μνημονική παγίωση ήταν και ο πρώτος που αποκαλύφθηκε και θεωρείται κλασικά η πιο βασική λειτουργία του υπόκαμπου. Στο κεφάλαιο «Παγίωση» περιγράφονται τρέχουσες αντιλήψεις για τους μηχανισμούς που θεωρείται ότι απαιτούνται για τη συστημική παγίωση και τον ρόλο του υπόκαμπου σε αυτή την διεργασία. Επίσης, τα φαινόμενα συναπτικής πλαστικότητας περιγράφονται στο κεφάλαιο «Πλαστικότητα», όπου δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στα πειραματικά ευρήματα στον υπόκαμπο. Συνοπτικά, παρ' ότι τα επιμέρους στοιχεία των υποκειμένων μηχανισμών δεν είναι γνωστά, θεωρείται βέβαιο ότι ο υπόκαμπος απαιτείται για τη βραχύχρονη συγκράτηση της πληροφορίας και την ακόλουθη διεργασία της μνημονικής παγίωσης. Γενικά, θεωρείται ότι ο ρόλος του υπόκαμπου στη μνημονική παγίωση επιτυγχάνεται μέσω της συγκρότησης μιας συνεκτικής αναπαράστασης, στην οποία συνδέονται ποικίλες επιμέρους αναπαραστάσεις αντικειμένων και των σχετικών χωροχρονικών αλλά και άλλου είδους πλαισίων που συμβαίνουν οι εμπειρίες, με τρόπο ώστε να καθίσταται δυνατή η κατοπινή ανάκληση των βιοματικών εμπειριών (Opitz, 2014· Rudy, 2009· Wang & Morris, 2010).

20.3.2 Ο Ιππόκαμπος στη Λήψη Απόφασης

Η διεργασία λήψης απόφασης είναι μια πολύ σημαντική λειτουργία που απαιτεί αποτελεσματική αξιολόγηση των θετικών και αρνητικών στοιχείων των δυνατών επιλογών και επίσης βασίζεται στη μνήμη προηγούμενων εμπειριών (Mizumori & Tryon, 2015· Tolman, 1948· Yu & Frank, 2015). Ο επίμυς και γενικά τα τρωκτικά, ως ζώα που αναζητούν και συλλέγουν τροφή και επίσης έχουν πολλούς θηρευτές, έχει ανεπτυγμένη ικανότητα εκμάθησης χωρικών σχέσεων και πλοήγησης στον χώρο, ικανότητες απαραίτητες ειδικά σε ένα μεταβαλλόμενο περιβάλλον, το οποίο απαιτεί συνεχείς προσαρμοστικές τροποποιήσεις στις νευρωνικές αναπαραστάσεις

των βιοματικών εμπειριών. Κατά την πλοήγηση και τη συνακόλουθη διεργασία λήψης απόφασης σε διάφορα σημεία στον χώρο, θα πρέπει να υφίσταται μια εσωτερική αξιολόγηση των πολλαπλών δυνατών διαδρομών που μπορεί να ακολουθήσει το ζώο, τις οποίες θα πρέπει να συγκρίνει, πριν αποφασίσει ποια κατεύθυνση θα ακολουθήσει, χρησιμοποιώντας βέβαια τις αποθηκευμένες στη μνήμη διαδρομές από προηγούμενες εμπειρίες. Ο ιππόκαμπος δημιουργεί τις αναπαραστάσεις που σχετίζονται με πληροφορία γύρω από τον χώρο και το πλαίσιο στο οποίο συμβαίνουν οι εμπειρίες, αναπαραστάσεις που απαιτούνται για τη συμπεριφορά λήψης απόφασης. Στον ιππόκαμπο, οι εμπειρίες κατά την περιήγηση και εξερεύνηση του περιβάλλοντος αντιπροσωπεύονται υπό μορφή ενός προτύπου αλληλουχίας ενεργοποίησης συγκεκριμένων κυττάρων, των κυττάρων περιοχής, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω (βλ. επίσης ομώνυμο κεφάλαιο), που ανήκουν σε μοναδικά νευρωνικά συναθροίσματα, δίκτυα κυττάρων. Είναι γνωστό από πρόσφατες μελέτες ότι ο ιππόκαμπος, όπως και άλλες εγκεφαλικές δομές, συμβάλλει σημαντικά στις διεργασίες λήψης απόφασης (Mizumori & Tryon, 2015· Wimmer & Shohamy, 2012). Ουσιαστικά, αυτά τα συναθροίσματα αποτελούν σύνθετες αναπαραστάσεις ποικίλων πτυχών της βιοματικής εμπειρίας (βλ. κεφ. «Βιοματική Μνήμη» και «Μνημονικό Αποτύπωμα»). Πολύ πρόσφατα έχει προταθεί ότι η ιπποκάμπεια δραστηριότητα των Οξυαίχμων Κυμάτων – Ριπιδισμών (sharp wave-ripples, SWRs, βλ. ομώνυμο κεφάλαιο) μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στις διεργασίες λήψης απόφασης (Yu & Frank, 2015). Συγκεκριμένα, τα SWRs αναπαριστούν πραγματικές διαδρομές που έχει διανύσει το ζώο (Diba & Buzsaki, 2007· Foster & Wilson, 2006· A. K. Lee & Wilson, 2002), κάτι που παραπέμπει στη διεργασία μνημονικής ανάκτησης, ανάκλησης (Carr, Jadhav, & Frank, 2011). Αλλά μπορούν επίσης, σε ορισμένες περιπτώσεις, να εκφράζουν και διαδρομές «φανταστικές», δηλαδή δυνατές διαδρομές, που όμως δεν έχουν ακόμα βιωθεί από το ζώο (Dragoi & Tonegawa, 2011· Gupta, van der Meer, Touretzky, & Redish, 2010). Όπως αναφέρεται στο αντίστοιχο κεφάλαιο, η δραστηριότητα των SWRs συμβαίνει πιο συχνά στον ύπνο, κάτι το οποίο θα μπορούσε να αποτελεί ένσταση για ένα ρόλο σε συμπεριφορά, όπως η λήψη απόφασης. Όμως, τα SWRs δημιουργούνται επίσης και σε περιόδους εγρήγορσης (Foster & Wilson, 2006· J. C. Jackson, Johnson, & Redish, 2006· Jadhav, Kemere, German, & Frank, 2012) και μάλιστα ενίοτε συμβαίνουν στα σημεία ακριβώς εκείνα που το ζώο καλείται να πάρει μια απόφαση προς τα πού θα κατευθυνθεί στην συνέχεια (Jadhav et al., 2012· Karlsson & Frank, 2009), ενισχύοντας την πιθανότητα να συμμετέχει σε διεργασίες λήψης απόφασης. Είναι γνωστό ότι ο ιππόκαμπος καθιστά τον άνθρωπο ικανό να ανακαλεί βιώματα που συνέβησαν στο απότερο παρελθόν, αλλά και να φαντάζεται το μέλλον, δηλαδή καταστάσεις που δεν έχει βιώσει ακόμα (βλ. νοητικό ταξίδι στο χρόνο στο κεφ. «Βιοματική Μνήμη»). Η άποψη της εμπλοκής των SWRs στη λήψη απόφασης υποστηρίζεται από πρόσφατα πειραματικά δεδομένα, που δείχνουν ότι η ματαίωση της δημιουργία αυτής της δραστηριότητας οδηγεί σε μείωση της αποτελεσματικότητας στη λήψη σωστής απόφασης σε μια δοκιμασία λαβυρίνθου (Jadhav et al., 2012), υποδεικνύοντας την πιθανότητα η επανενεργοποίηση του συναθροίσματος κυττάρων που συμβαίνει κατά την διάρκεια των SWRs να αποτελεί εκδήλωση ανάκλησης βιωμάτων προηγούμενων εμπειριών που συνιστούν εναλλακτικές περιπτώσεις στην εξερεύνηση δυνατών μελλοντικών επιλογών. Ο ρόλος του ιππόκαμπου στη λήψη απόφασης συζητείται σε πρόσφατες ανασκοπήσεις (Mizumori & Tryon, 2015· Palombo, Keane, & Verfaellie, 2015· Wikenheiser & Redish, 2015· Yu & Frank, 2015). Βέβαια, ο ιππόκαμπος φαίνεται ότι εμπλέκεται στη διεργασία λήψης απόφασης σε συνδυασμό και αλληλεπίδραση με άλλες εγκεφαλικές δομές (Lopez-Ramos, Guerra-Narbona, & Delgado-Garcia, 2015· Mizumori & Tryon, 2015), όπως είναι το ραβδωτό σώμα (Chersi & Pezzulo, 2012· Johnson, van der Meer, & Redish, 2007· Palombo et al., 2015· Ross, Sherrill, & Stern, 2011), αλλά κυρίως με τον προμετωπιαίο φλοιό (Jahans-Price, Gorochoowski, Wilson, Jones, & Bogacz, 2014· Ross et al., 2011· Yu & Frank, 2015). Σημαντικές επ' αυτού είναι οι παρατηρήσεις της λειτουργικής επικοινωνίας του ιππόκαμπου με τον προμετωπιαίο φλοιό κατά τη διάρκεια των SWRs (Logothetis et al., 2012). Εκτός όμως από τα SWRs, άλλοι ερευνητές υποδεικνύουν τον θήτα ρυθμό, ο οποίος συμβαίνει κυρίως σε περιόδους εγρήγορσης κατά τη συμπεριφορική φάση της εξερεύνησης του περιβάλλοντος (Buzsaki, 2002), ως τον νευροβιολογικό μηχανισμό με συμβολή στην διεργασία λήψης απόφασης (Belchior, Lopes-Dos-Santos, Tort, & Ribeiro, 2014· Wikenheiser & Redish, 2015).

20.4 Κατανομή Λειτουργιών Κατά Μήκος της Δομής

Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι στην ποικιλία των λειτουργιών στις οποίες υπεισέρχεται ο ιππόκαμπος, υπάρχει ένα είδος διανομής ρόλων, τους οποίους αναλαμβάνουν διακριτά τμήματα κατά μήκος της δομής του. Ήδη από τη δεκαετία του '60, όταν βέβαια δεν ήταν γνωστό το μεγάλο εύρος των λειτουργικών συνεισφορών του ιππόκαμπου στη συμπεριφορά, υπήρχαν ενδείξεις διαφοροποίησης της ανάμειξης των αντίθετων πόλων αυτής της επιμηκυμένης δομής σε διάφορες πτυχές της συμπεριφοράς του ζώου (επίμυς και γάτα), όπως είναι η εξοικείωση κατά την έκθεση σε ένα νέο περιβάλλον, την απαλοιφή μιας εξαρτημένης συγκινησιακής

απόκρισης και την εκμάθηση απόκρισης αποφυγής, χρησιμοποιώντας την μέθοδο της καταστροφής του ιστού και την παρατήρηση της συμπεριφοράς (F. Jackson, 1966· W. J. Jackson, 1968· Nadel, 1968). Επίσης, την ίδια περίοδο είχαν εντοπιστεί διαφορετικές φυσιολογικές αποκρίσεις των κυττάρων των δύο αυτών τμημάτων του ιππόκαμπου (Adey, Sunderland, & Dunlop, 1957· Andy, 1962· Elul, 1964a, 1964b) και ορισμένες διαφορετικές ανατομικές συνδέσεις με άλλες δομές (Nauta, 1956). Διευκρινίζεται ότι οι δύο «αντίθετοι» πόλοι του ιππόκαμπου αναφέρονται βάσει της ανατομικής τους θέσης στον εγκέφαλο, έτσι στον άνθρωπο και άλλα πρωτεύοντα αναφέρονται ως πρόσθιος και οπίσθιος πόλος (ή πρόσθιος και οπίσθιος ιππόκαμπος), ενώ στα τρωκτικά στα οποία ο ιππόκαμπος έχει ραχαιοκοιλιακή διευθέτηση στον εγκέφαλο, οι αντίστοιχοι πόλοι αναφέρονται είτε ως κοιλιακός - ραχιαίος είτε ως κροταφικός - διαφραγματικός, λόγω του ότι ο κοιλιακός ιπποκάμπειος πόλος εντοπίζεται στο κροταφικό τμήμα του εγκεφάλου και ο ραχιαίος κοντά στην περιοχή του εγκεφαλικού διαφράγματος (βλ. Εικόνα 20.2). Κατά τις επόμενες χρονικές περιόδους που ακολούθησαν τις πρώτες συγκριτικές μελέτες μεταξύ των δύο πόλων συλλέχθηκαν πρόσθετα συμπεριφορικά και φυσιολογικά στοιχεία, με τα τελευταία να αφορούν κυρίως και ουσιαστικά τη μεγαλύτερη ευκολία διέγερσης των κυττάρων του κοιλιακού (κροταφικού) ιππόκαμπου και δημιουργία επιληπτοειδούς δραστηριότητας τόσο σε μελέτες *in vivo* (Elul, 1964a· Racine, Rose, & Burnham, 1977) όσο και σε *in vitro* παρασκευάσματα (λεπτές τομές ιππόκαμπου) (Bragdon, Taylor, & Wilson, 1986· Gilbert, Racine, & Smith, 1985· P. H. Lee et al., 1990). όμως, η συγκριτική διερεύνηση της φυσιολογίας των κυττάρων και του νευρωνικού δικτύου μεταξύ των δύο πόλων του ιππόκαμπου παραδόξως δεν συνεχίστηκαν, παρόλο που εκείνη την περίοδο ορισμένες νευροχημικές μελέτες έδειχναν σημαντικές διαφορές (Gage & Thompson, 1980· Hortnagl, Berger, Sperk, & Piffl, 1991· K. S. Lee, Schubert, Reddington, & Kreutzberg, 1983· Verney et al., 1985), ενώ συνεχίστηκε η συλλογή πειραματικών παρατηρήσεων «ραχαιο-κοιλιακών» διαφορών στο επίπεδο της συμπεριφοράς. Η κατανομή λειτουργικών ρόλων μεταξύ των δύο πόλων του ιππόκαμπου αποτελεί πλέον μια σχετικά εδραιωμένη αντίληψη (Bannerman et al., 2004· Bannerman et al., 2014· Fanselow & Dong, 2010· Poppenk, Evensmoen, Moscovitch, & Nadel, 2013· Small, 2002· Small, Schobel, Buxton, Witter, & Barnes, 2011). Γενικά, η πιο σαφής διαφοροποίηση από τα συσσωρευμένα μέχρι σήμερα πειραματικά δεδομένα έχουν οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι, ενώ ο ραχιαίος ιππόκαμπος έχει πιο σημαντική εμπλοκή στις διεργασίες χωρικής μάθησης και μνήμης, ο κοιλιακός ιππόκαμπος έχει μεγαλύτερη συμμετοχή στη συγκινησιακή κατάσταση του άγχους. Έτσι, μια τρέχουσα γενική ιδέα για τον διαχωρισμό των λειτουργικών ρόλων μεταξύ των δύο πόλων του ιππόκαμπου επικεντρώνεται στο δίπτυχο των νοητικών και συγκινησιακών διεργασιών, στις οποίες επιλεκτικά φαίνεται ότι εμπλέκεται αντίστοιχα ο ραχιαίος και κοιλιακός ιππόκαμπος (Bannerman et al., 2004· Fanselow & Dong, 2010).

Είναι γεγονός ότι οι αρχικές μελέτες της φυσιολογίας είχαν δείξει διαφορές που αφορούσαν παθολογική μάλλον παρά φυσιολογική δραστηριότητα. Έτσι, πιθανώς να θεωρήθηκε ότι πέρα από τις διαφορές στην επιληπτοειδή δραστηριότητα δεν υφίστανται άλλες διαφορές, ότι δηλαδή διαφορές μεταξύ των δύο πόλων αναδεικνύονται μόνον κάτω από μη φυσιολογικές συνθήκες (π.χ. υψηλή συγκέντρωση εξωκυττάρου καλίου και υπερβολική ηλεκτρική ενεργοποίηση). Παράλληλα, ανατομικές μελέτες απεδείκνυαν ένα διακριτό πρότυπο συνδεσμολογίας των δύο πόλων με άλλες εγκεφαλικές δομές, ότι δηλαδή δεν υπάρχει ομοιογένεια στις συνδέσεις των δύο πόλων με άλλες εγκεφαλικές δομές (Risold & Swanson, 1996· Witter, 1986). Για παράδειγμα, ο κοιλιακός αλλά όχι ο ραχιαίος ιππόκαμπος, είναι συνδεδεμένος με το σύμπλεγμα των πυρήνων της αμυγδαλής. Οι ετερογενείς αυτές ανατομικές συνδέσεις θα μπορούσαν σε κάποιο βαθμό να ερμηνεύσουν τη διακριτή εμπλοκή των δύο πόλων στις διάφορες λειτουργίες, όπως είχαν αποδείξει οι συμπεριφορικές μελέτες. Αυτό θα μπορούσε να αποτελεί έναν πρόσθετο παράγοντα για την αγνόηση της πιθανότητας να υφίστανται σημαντικές διαφορές στην οργάνωση και λειτουργία του ενδογενούς τοπικού δικτύου μεταξύ των δύο πόλων, και συνεπώς την «παραμέληση» της σχετικής έρευνας. Ένας άλλος παράγοντας ο οποίος μπορεί να συνέβαλε αποτρεπτικά στη σχολαστική συγκριτική διερεύνηση της εσωτερικής οργάνωσης και λειτουργίας των δύο πόλων, είναι η πολύ καλά εδραιωμένη ιδέα της εσωτερικής ομοιογένειας του ιππόκαμπου καθ' όλο το μήκος του. Αυτή η ιδέα, προφανώς, βασιζόταν στο γεγονός ότι κατά τη χρονική περίοδο που αναδεικνύονταν κάποιες ραχαιο-κοιλιακές διαφορές στον ιππόκαμπο, αποδεικνυόταν η «ελασματοειδής» επαναληψιμότητα του βασικού τρισυναπτικού νευρωνικού δικτύου κατά μήκος της επιμηκυμένης δομής του ιππόκαμπου (Andersen, Bliss, et al., 1969· Andersen et al., 1971) (βλ. πιο πάνω), που δημιουργούσε τη σχεδόν άρρητη, αυτονόητη ιδέα της οργανωτικής και λειτουργικής ομοιογένειας κατά μήκος του ιππόκαμπου. Είναι πολύ χαρακτηριστικό ότι, ακόμα και σήμερα που έχουν αρχίσει να συσσωρεύονται αρκετές παρατηρήσεις γύρω από την ετερογένεια της φυσιολογίας των δύο πόλων, φαίνεται ότι οι περισσότεροι ερευνητές θεωρούν ως δεδομένη την ιδέα της ομοιογένειας (Bannerman et al., 2014· Poppenk et al., 2013). Είναι, δηλαδή, χαρακτηριστικό το πώς μία παγιωμένη ιδέα στην επιστήμη μπορεί να κυριαρχεί και να οδηγεί σε αγνόηση σημαντικών ερευνητικών ευρημάτων.

Πλέον, τα ευρήματα που αποδεικνύουν τη ραχαιο-κοιλιακή διαφοροποίηση ή εξειδίκευση της λειτουργι-

κής οργάνωσης του ενδογενούς νευρωνικού δικτύου, περιλαμβάνουν ευρήματα στο επίπεδο των νευροδιαβιβαστών και των υποδοχέων τους (Pandis et al., 2006· Sotiriou, Papatheodoropoulos, & Angelatou, 2005) στο επίπεδο της συναπτικής διαβίβασης (Papatheodoropoulos, Asprodini, Nikita, Koutsona, & Kostopoulos, 2002· Petrides, Georgopoulos, Kostopoulos, & Papatheodoropoulos, 2007) και συναπτικής πλαστικότητας (Colgin, Kubota, Jia, Rex, & Lynch, 2004· Kenney & Manahan-Vaughan, 2013· Keralapurath, Clark, Hammond, & Wagner, 2014· Maggio & Segal, 2009b· Maruki, Izaki, Nomura, & Yamauchi, 2001· Papatheodoropoulos, 2015· Papatheodoropoulos & Kostopoulos, 2000a, 2000b· Pofantis & Papatheodoropoulos, 2014) στη διεγερσιμότητα των πυραμιδικών κυττάρων (Dougherty, Islam, & Johnston, 2012· Dougherty et al., 2013· Jung, Wiener, & McNaughton, 1994· Maggio & Segal, 2009a), καθώς και στο επίπεδο του νευρωνικού δικτύου (Kjelstrup et al., 2008· Patel, Fujisawa, Berenyi, Royer, & Buzsaki, 2012). Είναι σαφές ότι το σχετικά μικρό πλήθος των σχετικών μελετών δεν επιτρέπει ακόμα στις μέχρι τώρα διαπιστωμένες διαφορές κατά μήκος του ιππόκαμπου να οργανώσουν ένα συνεκτικό πλαίσιο που να μπορεί να ερμηνεύσει κάποιους από τους διαφορετικούς λειτουργικούς ρόλους των δύο πόλων του ιππόκαμπου, εκτός ίσως από την παθολογική κατάσταση της ευπάθειας σε επιληπτική και επιληπτοειδή δραστηριότητα. Είναι, επίσης, σαφές ότι μελλοντικά θα αποδειχτούν πολύ περισσότερες εξειδικεύσεις του τοπικού νευρωνικού δικτύου κατά μήκος του ιππόκαμπου και θα διερευνηθεί ο ρόλος τους στις διεργασίες επεξεργασίας της πληροφορίας καθώς και στη συμπεριφορά.

20.5 Επιλογικά Σχόλια

Παρ' όλη την εντατική μελέτη του ιππόκαμπου για τουλάχιστον τέσσερις δεκαετίες, τόσο ως προς τη συμβολή του σε διάφορες συμπεριφορές λειτουργίες του οργανισμού όσο και ως προς τους κυτταρικούς και δικτυακούς μηχανισμούς που μπορούν να συγκροτούν τις υπολογιστικές διεργασίες που υφίστανται κατά τις λειτουργίες αυτές, δεν έχει ακόμα καταστεί δυνατόν να διαμορφωθεί μία σαφής, ενιαία, συνεκτική και γενικά αποδεκτή θεώρηση για το ποιες είναι ακριβώς οι λειτουργίες στις οποίες εμπλέκεται, και να καθοριστεί με βεβαιότητα ποια είναι ακριβώς η λειτουργική συμβολή του ιππόκαμπου στη συμπεριφορά, ειδικά με τη φαινόμενη ύπαρξη αυτού του μεγάλου εύρους των πιθανών ρόλων του. Η αδυναμία αυτή αφορά ακόμα περισσότερο τους μηχανισμούς και τις υπολογιστικές διεργασίες που διεκπεραιώνονται από το δίκτυο του ιππόκαμπου, που ταυτόχρονα δείχνει την πολυπλοκότητα και συνθετότητα των υπολογιστικών διεργασιών και των σχετικών μηχανισμών που ενέχονται στην επεξεργασία της πληροφορίας από τον ιππόκαμπο. Μία πηγή της έλλειψης γενικής συμφωνίας συνίσταται στην ύπαρξη ορισμένων αντιφάσεων ή ασυμβατοτήτων που προκύπτουν από την έρευνα στον άνθρωπο και τα ζώα, κυρίως τα τρωκτικά. Είναι, ωστόσο, σαφές ότι η έρευνα του ιππόκαμπου, από το επίπεδο της συμπεριφοράς μέχρι το μοριακοκυτταρικό, έχει εφοδιάσει με τεράστιο όγκο πληροφορίας το γνωσιακό μας σύστημα, κάτι το οποίο θα συνεχιστεί και στο μέλλον. Φαίνεται ότι πράγματι ο ιππόκαμπος θα συνεχίσει να αποτελεί την εγκεφαλική δομή «υπόδειγμα» στη συνεχή προσπάθειά μας να κατανοήσουμε «πώς λειτουργεί ο εγκέφαλος», δηλαδή ποιες είναι ακριβώς οι συμπεριφορικές του λειτουργίες και μέσω ποιων νευρωνικών διεργασιών τις φέρει εις πέρας.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Adey, W. R., Sunderland, S., & Dunlop, C. W. (1957). The entorhinal area: electrophysiological studies of the interrelations with rhinencephalic structures and the brainstem. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 9, 309-324.
- Ainge, J. A., & Langston, R. F. (2012). Ontogeny of neural circuits underlying spatial memory in the rat. *Front Neural Circuits*, 6, 8. doi: 10.3389/fncir.2012.00008
- Amaral, D. G., & Lavenex, P. (2007). Hippocampal Neuroanatomy. In P. Andersen, R. Morris, D. Amaral, T. Bliss & J. O'Keefe (Eds.), *The Hippocampus Book* (pp. 37-114). Oxford: Oxford University Press.
- Amaral, D. G., & Witter, M. P. (1989). The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience*, 31(3), 571-591.
- Andelman, F., Hoofien, D., Goldberg, I., Aizenstein, O., & Neufeld, M. Y. (2010). Bilateral hippocampal lesion and a selective impairment of the ability for mental time travel. *Neurocase*, 16(5), 426-435. doi: 10.1080/13554791003623318
- Andersen, P. (2006). Inhibitory circuits in the thalamus and hippocampus--an appraisal after 40 years. *Prog Neurobiol*, 78(3-5), 264-271. doi: 10.1016/j.pneurobio.2006.02.005
- Andersen, P., Blackstad, T. W., & Lomo, T. (1966). Location and identification of excitatory synapses on hippocampal pyramidal cells. *Exp Brain Res*, 1(3), 236-248.
- Andersen, P., Bliss, T. V., Lomo, T., Olsen, L. I., & Skrede, K. K. (1969). Lamellar organization of hippocampal excitatory pathways. *Acta Physiol Scand*, 76(1), 4A-5A.
- Andersen, P., Bliss, T. V., & Skrede, K. K. (1971). Lamellar organization of hippocampal pathways. *Exp Brain Res*, 13(2), 222-238.
- Andersen, P., Gross, G. N., Lomo, T., & Sveen, O. (1969). Participation of inhibitory and excitatory interneurons in the control of hippocampal cortical output. *UCLA Forum Med Sci*, 11, 415-465.
- Andersen, P., & Lomo, T. (1967). Control of hippocampal output by afferent volley frequency. *Prog Brain Res*, 27, 400-412. doi: 10.1016/S0079-6123(08)63112-X
- Andersen, P., Morris, R., Amaral, D., Bliss, T., & O'Keefe, J. (2007). Historical Perspective: Proposed Functions, Biological Characteristics, and Neurobiological Models of the Hippocampus. In P. Andersen, R. Morris, D. Amaral, T. Bliss & J. O'Keefe (Eds.), *The Hippocampus Book* (pp. 9-36). Oxford: Oxford University Press.
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Sepulcre, J., Poulin, R., & Buckner, R. L. (2010). Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron*, 65(4), 550-562. doi: 10.1016/j.neuron.2010.02.005
- Andy, O. J. (1962). Electrophysiological comparisons of the dorsal and ventral hippocampus. *Physiologie de l'Hippocampe*. (pp. 411-427). Paris: CNRS.
- Aronov, D., & Tank, D. W. (2014). Engagement of neural circuits underlying 2D spatial navigation in a rodent virtual reality system. *Neuron*, 84(2), 442-456. doi: 10.1016/j.neuron.2014.08.042
- Bannerman, D. M., Rawlins, J. N., McHugh, S. B., Deacon, R. M., Yee, B. K., Bast, T., . . . Feldon, J. (2004). Regional dissociations within the hippocampus--memory and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev*, 28(3), 273-283. doi: 10.1016/j.neubiorev.2004.03.004
- Bannerman, D. M., Sprengel, R., Sanderson, D. J., McHugh, S. B., Rawlins, J. N., Monyer, H., & Seeburg, P. H. (2014). Hippocampal synaptic plasticity, spatial memory and anxiety. *Nat Rev Neurosci*, 15(3), 181-192.
- Belchior, H., Lopes-Dos-Santos, V., Tort, A. B., & Ribeiro, S. (2014). Increase in hippocampal theta oscillations during spatial decision making. *Hippocampus*, 24(6), 693-702. doi: 10.1002/hipo.22260
- Bragdon, A. C., Taylor, D. M., & Wilson, W. A. (1986). Potassium-induced epileptiform activity in area CA3 varies markedly along the septotemporal axis of the rat hippocampus. *Brain Res*, 378(1), 169-173.
- Brandon, M. P., Koenig, J., & Leutgeb, S. (2014). Parallel and convergent processing in grid cell, head-direction cell, boundary cell, and place cell networks. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*, 5(2), 207-219. doi: 10.1002/wcs.1272
- Buckner, R. L., & Carroll, D. C. (2007). Self-projection and the brain. *Trends Cogn Sci*, 11(2), 49-57. doi: 10.1016/j.tics.2006.11.004
- Buhl, E., & Whittington, M. (2007). Local Circuits. In P. Andersen, R. Morris, D. Amaral, T. Bliss & J. O'Keefe (Eds.), *The Hippocampus Book* (pp. 297-319). Oxford: Oxford University Press.

- Buzsaki, G. (2002). Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron*, 33(3), 325-340.
- Carr, M. F., Jadhav, S. P., & Frank, L. M. (2011). Hippocampal replay in the awake state: a potential substrate for memory consolidation and retrieval. *Nat Neurosci*, 14(2), 147-153. doi: 10.1038/nn.2732
- Chersi, F., & Pezzulo, G. (2012). Using hippocampal-striatal loops for spatial navigation and goal-directed decision-making. *Cogn Process*, 13 Suppl 1, S125-129. doi: 10.1007/s10339-012-0475-7
- Cohen, N. J., & Eichenbaum, H. (1993). *Memory, Amnesia, and The Hippocampal System*. Cambridge, MA.: MIT Press.
- Cohen, N. J., Poldrack, R. A., & Eichenbaum, H. (1997). Memory for items and memory for relations in the procedural/declarative memory framework. *Memory*, 5(1-2), 131-178. doi: 10.1080/741941149
- Cohen, N. J., Ryan, J., Hunt, C., Romine, L., Wszalek, T., & Nash, C. (1999). Hippocampal system and declarative (relational) memory: summarizing the data from functional neuroimaging studies. *Hippocampus*, 9(1), 83-98. doi: 10.1002/(sici)1098-1063(1999)9:1<83::aid-hipo9>3.0.co-2-7
- Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, 210(4466), 207-210.
- Colgin, L. L., Kubota, D., Jia, Y., Rex, C. S., & Lynch, G. (2004). Long-term potentiation is impaired in rat hippocampal slices that produce spontaneous sharp waves. *J Physiol*, 558(Pt 3), 953-961. doi: 10.1113/jphysiol.2004.068080
- De Garengot, R. J. C. (1742). *Splanchnologie ou l'anatomie des viscères*. (2nd ed.). Paris: C. Osmond.
- Dehaene, S., & Brannon, E. M. (2010). Space, time, and number: a Kantian research program. *Trends Cogn Sci*, 14(12), 517-519. doi: 10.1016/j.tics.2010.09.009
- Diba, K., & Buzsaki, G. (2007). Forward and reverse hippocampal place-cell sequences during ripples. *Nat Neurosci*, 10(10), 1241-1242. doi: 10.1038/nn1961
- Dougherty, K. A., Islam, T., & Johnston, D. (2012). Intrinsic excitability of CA1 pyramidal neurones from the rat dorsal and ventral hippocampus. *J Physiol*, 590(Pt 22), 5707-5722. doi: 10.1113/jphysiol.2012.242693
- Dougherty, K. A., Nicholson, D. A., Diaz, L., Buss, E. W., Neuman, K. M., Chetkovich, D. M., & Johnston, D. (2013). Differential expression of HCN subunits alters voltage-dependent gating of h-channels in CA1 pyramidal neurons from dorsal and ventral hippocampus. *J Neurophysiol*, 109(7), 1940-1953. doi: 10.1152/jn.00010.2013
- Dragoi, G., & Tonegawa, S. (2011). Preplay of future place cell sequences by hippocampal cellular assemblies. *Nature*, 469(7330), 397-401. doi: 10.1038/nature09633
- Dumont, J. R., & Taube, J. S. (2015). Chapter 5 - The neural correlates of navigation beyond the hippocampus. In O. M. Shane & T. Marian (Eds.), *Prog Brain Res* (Vol. Volume 219, pp. 83-102): Elsevier.
- Eichenbaum, H. (2000). A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nat Rev Neurosci*, 1(1), 41-50. doi: 10.1038/35036213
- Eichenbaum, H. (2001a). *From Conditioning to Conscious Recollection*. New York: Oxford University Press.
- Eichenbaum, H. (2001b). The hippocampus and declarative memory: cognitive mechanisms and neural codes. *Behav Brain Res*, 127(1-2), 199-207.
- Eichenbaum, H. (2012a). A Brain System for Declarative Memory. In H. Eichenbaum (Ed.), *The Cognitive Neuroscience of Memory* (pp. 235-266). New York: Oxford University Press.
- Eichenbaum, H. (2012b). Exploring Declarative Memory using Animal Models. In H. Eichenbaum (Ed.), *The Cognitive Neuroscience of Memory* (pp. 111-148). New York: Oxford University Press.
- Eichenbaum, H. (2013). Memory on time. *Trends Cogn Sci*, 17(2), 81-88. doi: 10.1016/j.tics.2012.12.007
- Eichenbaum, H. (2014). Time cells in the hippocampus: a new dimension for mapping memories. *Nat Rev Neurosci*, 15(11), 732-744. doi: 10.1038/nrn3827
- Eichenbaum, H., & Cohen, N. J. (2014). Can we reconcile the declarative memory and spatial navigation views on hippocampal function? *Neuron*, 83(4), 764-770. doi: 10.1016/j.neuron.2014.07.032
- Eichenbaum, H., Dudchenko, P., Wood, E., Shapiro, M., & Tanila, H. (1999). The hippocampus, memory, and place cells: is it spatial memory or a memory space? *Neuron*, 23(2), 209-226.
- Elul, R. (1964a). Regional Differences in the Hippocampus of the Cat. I. Specific Discharge Patterns of the Dorsal and Ventral Hippocampus and Their Role in Generalized Seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 16, 470-488.
- Elul, R. (1964b). Regional Differences in the Hippocampus of the Cat. II. Projections of the Dorsal and Ventral Hippocampus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 16, 489-502.

- Fanselow, M. S., & Dong, H. W. (2010). Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron*, *65*(1), 7-19. doi: 10.1016/j.neuron.2009.11.031
- Fortin, N. J., Agster, K. L., & Eichenbaum, H. B. (2002). Critical role of the hippocampus in memory for sequences of events. *Nat Neurosci*, *5*(5), 458-462. doi: 10.1038/nn834
- Foster, D. J., & Wilson, M. A. (2006). Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state. *Nature*, *440*(7084), 680-683.
- Freund, T. F., & Buzsaki, G. (1996). Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus*, *6*(4), 347-470.
- Gage, F. H., & Thompson, R. G. (1980). Differential distribution of norepinephrine and serotonin along the dorsal-ventral axis of the hippocampal formation. *Brain Res Bull*, *5*(6), 771-773.
- Geva-Sagiv, M., Las, L., Yovel, Y., & Ulanovsky, N. (2015). Spatial cognition in bats and rats: from sensory acquisition to multiscale maps and navigation. *Nat Rev Neurosci*, *16*(2), 94-108. doi: 10.1038/nrn3888
- Gilbert, M., Racine, R. J., & Smith, G. K. (1985). Epileptiform burst responses in ventral vs dorsal hippocampal slices. *Brain Res*, *361*(1-2), 389-391.
- Gron, G., Wunderlich, A. P., Spitzer, M., Tomczak, R., & Riepe, M. W. (2000). Brain activation during human navigation: gender-different neural networks as substrate of performance. *Nat Neurosci*, *3*(4), 404-408. doi: 10.1038/73980
- Gupta, A. S., van der Meer, M. A., Touretzky, D. S., & Redish, A. D. (2010). Hippocampal replay is not a simple function of experience. *Neuron*, *65*(5), 695-705. doi: 10.1016/j.neuron.2010.01.034
- Hassabis, D., & Maguire, E. A. (2007). Deconstructing episodic memory with construction. *Trends Cogn Sci*, *11*(7), 299-306. doi: 10.1016/j.tics.2007.05.001
- Hassabis, D., & Maguire, E. A. (2009). The construction system of the brain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *364*(1521), 1263-1271. doi: 10.1098/rstb.2008.0296
- Hortnagl, H., Berger, M. L., Sperk, G., & Pifl, C. (1991). Regional heterogeneity in the distribution of neurotransmitter markers in the rat hippocampus. *Neuroscience*, *45*(2), 261-272.
- Howard, M. W., & Eichenbaum, H. (2013). The hippocampus, time, and memory across scales. *J Exp Psychol Gen*, *142*(4), 1211-1230. doi: 10.1037/a0033621
- Howard, M. W., & Eichenbaum, H. (2015). Time and space in the hippocampus. *Brain Res*, *1621*, 345-354. doi: 10.1016/j.brainres.2014.10.069
- Jackson, F. (1966). *The differential effect of dorsal and posterior hippocampal lesions on behavior of the albino rat*. Rutgers University, Unpublished Thesis.
- Jackson, J. C., Johnson, A., & Redish, A. D. (2006). Hippocampal sharp waves and reactivation during awake states depend on repeated sequential experience. *J. Neurosci.*, *26*(48), 12415-12426. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4118-06.2006
- Jackson, W. J. (1968). A comment on «The hippocampus and behavior». *Psychol Bull*, *69*, 20-22.
- Jadhav, S. P., Kemere, C., German, P. W., & Frank, L. M. (2012). Awake hippocampal sharp-wave ripples support spatial memory. *Science*, *336*(6087), 1454-1458. doi: 10.1126/science.1217230
- Jahans-Price, T., Gorochoowski, T. E., Wilson, M. A., Jones, M. W., & Bogacz, R. (2014). Computational modeling and analysis of hippocampal-prefrontal information coding during a spatial decision-making task. *Front Behav Neurosci*, *8*, 62. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00062
- Jeffery, K. J., Wilson, J. J., Casali, G., & Hayman, R. M. (2015). Neural encoding of large-scale three-dimensional space-properties and constraints. *Front Psychol*, *6*, 927. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00927
- Johnson, A., van der Meer, M. A., & Redish, A. D. (2007). Integrating hippocampus and striatum in decision-making. *Curr Opin Neurobiol*, *17*(6), 692-697. doi: 10.1016/j.conb.2008.01.003
- Jung, M. W., Wiener, S. I., & McNaughton, B. L. (1994). Comparison of spatial firing characteristics of units in dorsal and ventral hippocampus of the rat. *J Neurosci*, *14*(12), 7347-7356.
- Kaplan, R., Horner, A. J., Bandettini, P. A., Doeller, C. F., & Burgess, N. (2014). Human hippocampal processing of environmental novelty during spatial navigation. *Hippocampus*, *24*(7), 740-750. doi: 10.1002/hipo.22264
- Karlsson, M. P., & Frank, L. M. (2009). Awake replay of remote experiences in the hippocampus. *Nat Neurosci*, *12*(7), 913-918. doi: 10.1038/nn.2344
- Kenney, J., & Manahan-Vaughan, D. (2013). NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in dorsal and intermediate hippocampus exhibits distinct frequency-dependent profiles. *Neuropharmacology*, *74*, 108-118. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.02.017
- Keralapurath, M. M., Clark, J. K., Hammond, S., & Wagner, J. J. (2014). Cocaine- or stress-induced metaplasticity of LTP in the dorsal and ventral hippocampus. *Hippocampus*, *24*(5), 577-590. doi:

10.1002/hipo.22250

- Kjelstrup, K. B., Solstad, T., Brun, V. H., Hafting, T., Leutgeb, S., Witter, M. P., . . . Moser, M. B. (2008). Finite scale of spatial representation in the hippocampus. *Science*, *321*(5885), 140-143. doi: 10.1126/science.1157086
- Klausberger, T., & Somogyi, P. (2008). Neuronal diversity and temporal dynamics: the unity of hippocampal circuit operations. *Science*, *321*(5885), 53-57. doi: 10.1126/science.1149381
- Konkel, A., & Cohen, N. J. (2009). Relational memory and the hippocampus: representations and methods. *Front Neurosci*, *3*(2), 166-174. doi: 10.3389/neuro.01.023.2009
- Kraus, B. J., Robinson, R. J., 2nd, White, J. A., Eichenbaum, H., & Hasselmo, M. E. (2013). Hippocampal «time cells»: time versus path integration. *Neuron*, *78*(6), 1090-1101. doi: 10.1016/j.neuron.2013.04.015
- Kullmann, D. (2007). Synaptic Function. In P. Andersen, R. Morris, D. Amaral, T. Bliss & J. O'Keefe (Eds.), *The Hippocampus Book*. Oxford: Oxford University Press.
- Kullmann, D. M. (2011). Interneuron networks in the hippocampus. *Curr Opin Neurobiol*, *21*(5), 709-716. doi: 10.1016/j.conb.2011.05.006
- Kumaran, D., & Maguire, E. A. (2007). Which computational mechanisms operate in the hippocampus during novelty detection? *Hippocampus*, *17*(9), 735-748. doi: 10.1002/hipo.20326
- Langston, R. F., Ainge, J. A., Couey, J. J., Canto, C. B., Bjerknes, T. L., Witter, M. P., . . . Moser, M. B. (2010). Development of the spatial representation system in the rat. *Science*, *328*(5985), 1576-1580. doi: 10.1126/science.1188210
- Lee, A. K., & Wilson, M. A. (2002). Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep. *Neuron*, *36*(6), 1183-1194.
- Lee, K. S., Schubert, P., Reddington, M., & Kreutzberg, G. W. (1983). Adenosine receptor density and the depression of evoked neuronal activity in the rat hippocampus in vitro. *Neurosci Lett*, *37*(1), 81-85.
- Lee, P. H., Xie, C. W., Lewis, D. V., Wilson, W. A., Mitchell, C. L., & Hong, J. S. (1990). Opioid-induced epileptiform bursting in hippocampal slices: higher susceptibility in ventral than dorsal hippocampus. *J Pharmacol Exp Ther*, *253*(2), 545-551.
- Logothetis, N. K., Eschenko, O., Murayama, Y., Augath, M., Steudel, T., Evrard, H. C., . . . Oeltermann, A. (2012). Hippocampal-cortical interaction during periods of subcortical silence. *Nature*, *491*(7425), 547-553. doi: 10.1038/nature11618
- Lomo, T. (2009). Excitability changes within transverse lamellae of dentate granule cells and their longitudinal spread following orthodromic or antidromic activation. *Hippocampus*, *19*(7), 633-648. doi: 10.1002/hipo.20538
- Lopez-Ramos, J. C., Guerra-Narbona, R., & Delgado-Garcia, J. M. (2015). Different forms of decision-making involve changes in the synaptic strength of the thalamic, hippocampal, and amygdalar afferents to the medial prefrontal cortex. *Front Behav Neurosci*, *9*, 7. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00007
- Lorente de No, R. (1934). Studies on the structure of the cerebral cortex. II. . *J Psychol Neurol (Lpz)*, *46*, 113-177.
- MacDonald, C. J., Carrow, S., Place, R., & Eichenbaum, H. (2013). Distinct hippocampal time cell sequences represent odor memories in immobilized rats. *J Neurosci*, *33*(36), 14607-14616. doi: 10.1523/jneurosci.1537-13.2013
- MacDonald, C. J., Lepage, K. Q., Eden, U. T., & Eichenbaum, H. (2011). Hippocampal «time cells» bridge the gap in memory for discontinuous events. *Neuron*, *71*(4), 737-749. doi: 10.1016/j.neuron.2011.07.012
- Maggio, N., & Segal, M. (2009a). Differential corticosteroid modulation of inhibitory synaptic currents in the dorsal and ventral hippocampus. *J Neurosci*, *29*(9), 2857-2866. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4399-08.2009
- Maggio, N., & Segal, M. (2009b). Differential modulation of long-term depression by acute stress in the rat dorsal and ventral hippocampus. *J Neurosci*, *29*(27), 8633-8638. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1901-09.2009
- Maguire, E. A., Burgess, N., Donnett, J. G., Frackowiak, R. S., Frith, C. D., & O'Keefe, J. (1998). Knowing where and getting there: a human navigation network. *Science*, *280*(5365), 921-924.
- Maguire, E. A., & Hassabis, D. (2011). Role of the hippocampus in imagination and future thinking. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *108*(11), E39. doi: 10.1073/pnas.1018876108
- Maguire, E. A., Spiers, H. J., Good, C. D., Hartley, T., Frackowiak, R. S., & Burgess, N. (2003). Navigation

- expertise and the human hippocampus: a structural brain imaging analysis. *Hippocampus*, 13(2), 250-259. doi: 10.1002/hipo.10087
- Maruki, K., Izaki, Y., Nomura, M., & Yamauchi, T. (2001). Differences in paired-pulse facilitation and long-term potentiation between dorsal and ventral CA1 regions in anesthetized rats. *Hippocampus*, 11(6), 655-661. doi: 10.1002/hipo.1080
- Mehta, M. R., Barnes, C. A., & McNaughton, B. L. (1997). Experience-dependent, asymmetric expansion of hippocampal place fields. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94(16), 8918-8921.
- Miller, J. F., Neufang, M., Solway, A., Brandt, A., Trippel, M., Mader, I., . . . Schulze-Bonhage, A. (2013). Neural activity in human hippocampal formation reveals the spatial context of retrieved memories. *Science*, 342(6162), 1111-1114. doi: 10.1126/science.1244056
- Mizumori, S. J., Smith, D. M., & Puryear, C. B. (2007). Hippocampal and neocortical interactions during context discrimination: electrophysiological evidence from the rat. *Hippocampus*, 17(9), 851-862. doi: 10.1002/hipo.20317
- Mizumori, S. J., & Tryon, V. L. (2015). Chapter 11 - Integrative hippocampal and decision-making neurocircuitry during goal-relevant predictions and encoding. In O. M. Shane & T. Marian (Eds.), *Prog Brain Res* (Vol. Volume 219, pp. 217-242): Elsevier.
- Morris, R. (1984). Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods*, 11(1), 47-60.
- Moscovitch, M. (2008). The hippocampus as a «stupid,» domain-specific module: Implications for theories of recent and remote memory, and of imagination. *Can J Exp Psychol*, 62(1), 62-79. doi: 10.1037/1196-1961.62.1.62
- Nadel, L. (1968). Dorsal and ventral hippocampal lesions and behavior. *Physiol Behav*, 3(6), 891-900.
- Nadel, L. (1995). The role of the hippocampus in declarative memory: a comment on Zola-Morgan, Squire, and Ramus (1994). *Hippocampus*, 5(3), 232-239. doi: 10.1002/hipo.450050309
- Nauta, W. J. (1956). An experimental study of the fornix system in the rat. *J Comp Neurol*, 104(2), 247-271.
- Niediek, J., & Bain, J. (2014). Human single-unit recordings reveal a link between place-cells and episodic memory. *Front Syst Neurosci*, 8, 158. doi: 10.3389/fnsys.2014.00158
- Nyberg, L. (2005). Any novelty in hippocampal formation and memory? *Curr Opin Neurol*, 18(4), 424-428.
- O'Keefe, J. (1976). Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Exp Neurol*, 51(1), 78-109.
- O'Keefe, J., Burgess, N., Donnett, J. G., Jeffery, K. J., & Maguire, E. A. (1998). Place cells, navigational accuracy, and the human hippocampus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 353(1373), 1333-1340. doi: 10.1098/rstb.1998.0287
- O'Keefe, J., & Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res*, 34(1), 171-175.
- O'Keefe, J., & Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford: Clarendon Press.
- Opitz, B. (2014). Memory function and the hippocampus. *Front Neurol Neurosci*, 34, 51-59. doi: 10.1159/000356422
- Palmer, L., & Lynch, G. (2010). Neuroscience. A Kantian view of space. *Science*, 328(5985), 1487-1488. doi: 10.1126/science.1191527
- Palombo, D. J., Keane, M. M., & Verfaellie, M. (2015). How does the hippocampus shape decisions? *Neurobiol Learn Mem*, 125, 93-97. doi: 10.1016/j.nlm.2015.08.005
- Pandis, C., Sotiriou, E., Kouvaras, E., Asproдини, E., Papatheodoropoulos, C., & Angelatou, F. (2006). Differential expression of NMDA and AMPA receptor subunits in rat dorsal and ventral hippocampus. *Neuroscience*, 140(1), 163-175. doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.02.003
- Papatheodoropoulos, C. (2015). Striking differences in synaptic facilitation along the dorsoventral axis of the hippocampus. *Neuroscience*, 301, 454-470. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.029
- Papatheodoropoulos, C., Asproдини, E., Nikita, I., Koutsona, C., & Kostopoulos, G. (2002). Weaker synaptic inhibition in CA1 region of ventral compared to dorsal rat hippocampal slices. *Brain Res*, 948(1-2), 117-121.
- Papatheodoropoulos, C., & Kostopoulos, G. (2000a). Decreased ability of rat temporal hippocampal CA1 region to produce long-term potentiation. *Neurosci Lett*, 279(3), 177-180.
- Papatheodoropoulos, C., & Kostopoulos, G. (2000b). Dorsal-ventral differentiation of short-term synaptic plasticity in rat CA1 hippocampal region. *Neurosci.Lett.*, 286(1), 57-60.
- Patel, J., Fujisawa, S., Berenyi, A., Royer, S., & Buzsaki, G. (2012). Traveling theta waves along the entire septotemporal axis of the hippocampus. *Neuron*, 75(3), 410-417. doi: 10.1016/j.neuron.2012.07.015

- Petrides, T., Georgopoulos, P., Kostopoulos, G., & Papatheodoropoulos, C. (2007). The GABAA receptor-mediated recurrent inhibition in ventral compared with dorsal CA1 hippocampal region is weaker, decays faster and lasts less. *Exp Brain Res*, *177*(3), 370-383. doi: 10.1007/s00221-006-0681-6
- Pofantis, H., & Papatheodoropoulos, C. (2014). The alpha5GABAA receptor modulates the induction of long-term potentiation at ventral but not dorsal CA1 hippocampal synapses. *Synapse*, *68*(9), 394-401. doi: 10.1002/syn.21751
- Poppenk, J., Evensmoen, H. R., Moscovitch, M., & Nadel, L. (2013). Long-axis specialization of the human hippocampus. *Trends Cogn Sci*, *17*(5), 230-240. doi: 10.1016/j.tics.2013.03.005
- Racine, R., Rose, P. A., & Burnham, W. M. (1977). Afterdischarge thresholds and kindling rates in dorsal and ventral hippocampus and dentate gyrus. *Can J Neurol Sci*, *4*(4), 273-278.
- Ranganath, C., & Rainer, G. (2003). Neural mechanisms for detecting and remembering novel events. *Nat Rev Neurosci*, *4*(3), 193-202. doi: 10.1038/nrn1052
- Risold, P. Y., & Swanson, L. W. (1996). Structural evidence for functional domains in the rat hippocampus. *Science*, *272*(5267), 1484-1486.
- Ross, R. S., Sherrill, K. R., & Stern, C. E. (2011). The hippocampus is functionally connected to the striatum and orbitofrontal cortex during context dependent decision making. *Brain Res*, *1423*, 53-66. doi: 10.1016/j.brainres.2011.09.038
- Rudy, J. W. (2009). Context representations, context functions, and the parahippocampal-hippocampal system. *Learn Mem*, *16*(10), 573-585. doi: 10.1101/lm.1494409
- Schacter, D. L., Addis, D. R., Hassabis, D., Martin, V. C., Spreng, R. N., & Szpunar, K. K. (2012). The future of memory: remembering, imagining, and the brain. *Neuron*, *76*(4), 677-694. doi: 10.1016/j.neuron.2012.11.001
- Schenk, F., & Morris, R. G. (1985). Dissociation between components of spatial memory in rats after recovery from the effects of retrohippocampal lesions. *Exp Brain Res*, *58*(1), 11-28.
- Sloviter, R. S., & Lomo, T. (2012). Updating the lamellar hypothesis of hippocampal organization. *Front Neural Circuits*, *6*, 102. doi: 10.3389/fncir.2012.00102
- Small, S. A. (2002). The longitudinal axis of the hippocampal formation: its anatomy, circuitry, and role in cognitive function. *Rev Neurosci*, *13*(2), 183-194.
- Small, S. A., Schobel, S. A., Buxton, R. B., Witter, M. P., & Barnes, C. A. (2011). A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease. *Nat Rev Neurosci*, *12*(10), 585-601. doi: 10.1038/nrn3085
- Smith, D. M., Barredo, J., & Mizumori, S. J. (2012). Complimentary roles of the hippocampus and retrosplenial cortex in behavioral context discrimination. *Hippocampus*, *22*(5), 1121-1133. doi: 10.1002/hipo.20958
- Somogyi, P., & Klausberger, T. (2005). Defined types of cortical interneurone structure space and spike timing in the hippocampus. *J. Physiol.*, *562*(Pt 1), 9-26. doi: jphysiol.2004.078915 [pii] 10.1113/jphysiol.2004.078915
- Sotiriou, E., Papatheodoropoulos, C., & Angelatou, F. (2005). Differential expression of gamma-aminobutyric acid--a receptor subunits in rat dorsal and ventral hippocampus. *J Neurosci Res*, *82*(5), 690-700. doi: 10.1002/jnr.20670
- Spruston, N., & McBain, C. (2007). Structural and Functional Properties of Hippocampal Neurons. In P. Andersen, R. Morris, D. Amaral, T. Bliss & J. O'Keefe (Eds.), *The Hippocampus Book* (pp. 133-201). Oxford: Oxford University Press.
- Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev*, *99*(2), 195-231.
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, *253*(5026), 1380-1386.
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *93*(24), 13515-13522.
- Strange, B. A., Witter, M. P., Lein, E. S., & Moser, E. I. (2014). Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. *Nat Rev Neurosci*, *15*(10), 655-669. doi: 10.1038/nrn3785
- Tavares, R. M., Mendelsohn, A., Grossman, Y., Williams, C. H., Shapiro, M., Trope, Y., & Schiller, D. (2015). A Map for Social Navigation in the Human Brain. *Neuron*, *87*(1), 231-243. doi: 10.1016/j.neuron.2015.06.011
- Tolman, E. C. (1948). Cognitive maps in rats and men. *Psychol. Rev.*, *55*, 189-208.

- Tulving, E. (1983). *Elements of episodic memory*. Oxford: Oxford University Press.
- Tulving, E., & Markowitsch, H. J. (1998). Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus*, 8(3), 198-204. doi: 10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:3<198::AID-HIPO2>3.0.CO;2-G
- Verney, C., Baulac, M., Berger, B., Alvarez, C., Vigny, A., & Helle, K. B. (1985). Morphological evidence for a dopaminergic terminal field in the hippocampal formation of young and adult rat. *Neuroscience*, 14(4), 1039-1052.
- Vinogradova, O. S. (2001). Hippocampus as comparator: role of the two input and two output systems of the hippocampus in selection and registration of information. *Hippocampus*, 11(5), 578-598. doi: 10.1002/hipo.1073
- Wang, S. H., & Morris, R. G. (2010). Hippocampal-neocortical interactions in memory formation, consolidation, and reconsolidation. *Annu Rev Psychol*, 61, 49-79, c41-44. doi: 10.1146/annurev.psych.093008.100523
- Wikenheiser, A. M., & Redish, A. D. (2015). Decoding the cognitive map: ensemble hippocampal sequences and decision making. *Curr Opin Neurobiol*, 32, 8-15. doi: 10.1016/j.conb.2014.10.002
- Wills, T. J., Cacucci, F., Burgess, N., & O'Keefe, J. (2010). Development of the hippocampal cognitive map in preweanling rats. *Science*, 328(5985), 1573-1576. doi: 10.1126/science.1188224
- Wimmer, G. E., & Shohamy, D. (2012). Preference by association: how memory mechanisms in the hippocampus bias decisions. *Science*, 338(6104), 270-273. doi: 10.1126/science.1223252
- Witter, M. P. (1986). A survey of the anatomy of the hippocampal formation, with emphasis on the septotemporal organization of its intrinsic and extrinsic connections. *Adv Exp Med Biol*, 203, 67-82.
- Witter, M. P., & Amaral, D. G. (2004). Hippocampal Formation. In G. Paxinos (Ed.), *The Rat Nervous System* (pp. 635-704). San Diego: Academic Press.
- Witter, M. P., Wouterlood, F. G., Naber, P. A., & Van Haften, T. (2000). Anatomical organization of the parahippocampal-hippocampal network. *Ann N Y Acad Sci*, 911, 1-24.
- Yonelinas, A. P. (2013). The hippocampus supports high-resolution binding in the service of perception, working memory and long-term memory. *Behav Brain Res*, 254, 34-44. doi: 10.1016/j.bbr.2013.05.030
- Yu, J. Y., & Frank, L. M. (2015). Hippocampal-cortical interaction in decision making. *Neurobiol Learn Mem*, 117, 34-41. doi: 10.1016/j.nlm.2014.02.002.