

Öğrenme ve hafızalamada hippocampusun rolü

Ayhan Eralp, Bünyami Ünal, Mehmet Yüncü, Serap S. İnalöz

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

Amaç: Bu makalede hippocampusun öğrenme ve uzun süreli hafızalamadaki rolünü gözden geçirmeyi amaçladık. **Ana Bulgular:** Kuş hippocampusu gelişimsel orijin, morfoloji ve fonksiyon yönünden memeli hippocampusunun homologu olarak kabul edilmektedir. Kuş hippocampusunun araştırılması, tam olarak aydınlatılmayan öğrenme ve hafızalama gibi karmaşık fonksiyonların anlaşılmasını sağlayabilecektir. **Sonuç:** Öğrenme ve uzun süreli hafızalamanın merkezi olarak özellikle hippocampus üzerinde durulmaktadır. Model hayvan olarak kuşların, özellikle de civcivlerin seçilmesi önemli kolaylıklar sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Öğrenme, hafızalama, hippocampus.

The role of hippocampus in learning and memory

Objective: The purpose of the present article was to review the role of hippocampus in learning and long-term memory. **Main Findings:** Bird hippocampus resembles to that of mammalian in many respects including developmental origin, morphology and function. The investigation of bird hippocampus may explain the unknown aspects of complex functions of learning and memory. **Conclusion:** Hippocampus has long been thought to be the center of learning and long term storage of memory. That is why, choosing of birds, especially chickens, would be of invaluable help for further related studies.

Key words: Learning, memory, hippocampus.

Genel Tıp Derg 2000;10(1):29-35.

En ilkelinden en gelişmişine tüm canlılar yaşamlarının ilk anından itibaren çevreleri ile yoğun bir etkileşim içindedirler. Kendi gelişmişlik düzeyleri çerçevesinde etkileşim bazen uyum, bazen de karşı tepki şeklinde ortaya çıkar. Gelişmiş canlılarda sözü edilen ilişkiler merkezi sinir sistemi tarafından düzenlenip yaşamları için onlara avantaj sağlamaktadır. Etkileşim süreci içerisinde aynı tür olaylarla tekrar karşılaştıklarında edinilen bilgi veya tecrübenin avantaj haline dönüşebilmesi için bir şekilde kayıt edilmeleri ve ihtiyaç duyulduğunda kullanılmaları gereklidir. Öğrenme denilen bu yetenekler fen bilimlerinin ve sosyal bilimlerin ilginç bir konusu olması yanında, en çok tartışılan

konuların da başında gelmektedir. İnsanlık tarihi boyunca öğrenme ve edinilen bilgilerin nasıl depo edildiği merak konusu olmuş ve bu konularla ilgili birçok hipotez ileri sürülmüştür. Bugün bile, öğrenmenin nöronal mekanizmaları tam olarak aydınlatılmamış ve öğrenilen bilgilerin kayıt edilmesinde çözüme yönelik çok sayıda veri elde edilmesine karşın, konu hala tüm ayrıntısıyla anlaşılammıştır.

Öğrenme ve hafızalama işlemlerinin eş zamanlı olarak beyin korteksi, talamus, limbik sistem ve retiküler formasyon bölgelerini ilgilendirdiği bilinmektedir. Nöronal mekanizmaları tam olarak aydınlatılmayan bu tür fonksiyonlar, çeşitli canlılar üzerinde öğrenmeyle birlikte ortaya çıkan morfolojik, biyokimyasal, elektrofizyolojik ve davranışsal

Yazışma adresi: Dr.Bünyami Ünal, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

değişiklikler izlenerek anlaşılmaya çalışılmaktadır (1-3).

Bazı bilim adamları beyin korteksinin motor ve duyuşal sahaları dışında kalan bölgelerinin yalnızca belirli fonksiyonlara ayrılmış merkezler olmadığını savunmaktadırlar. Bu yaklaşım tarzında öğrenme ve hafızalama gibi karmaşık fonksiyonların beyinde belirli merkezlerinin olmadığı belirtilmektedir. Ancak son çalışmalar çeşitli duyuş organlarından gelen bilgilerin son durağı olarak temporal bölgedeki hipokampus üzerinde yoğunlaşmıştır (4-8).

Edinilen bilgi ve tecrübelerin bir anlam ifade edebilmesi veya bir avantaj sağlayabilmesi için kolay silinmeyecek bir kayıt biçiminde saklanmaları gerekmektedir. Yapılan çalışmalar, hippokampal formasyonun, beyin korteksinin büyük bir bölümü ve limbik sistemin temel yapılarıyla sayısız bağlantılara sahip olması yanında, hemen her tip duyuşal algının sonlandığı bir merkez olarak uzun süreli hafızayı oluşturduğuna işaret etmektedir (5,9-14).

Hippokampusun uzun süreli hafıza merkezi olarak kabul edilmesi ve hafızalama işlemleri esnasında beyin ilgili bölgelerinde ne tür değişikliklerin olduğunun araştırılmasıyla ilginç sonuçlara ulaşılmıştır. Sekonder veya uzun süreli hafıza, sinir sisteminin sürekli aktivasyonu sonucunda oluşmamaktadır. Bunun en çarpıcı kanıtı genel anestezi, hipoksi, iskemi veya herhangi başka bir sebeple beyin total olarak inaktive olduğu durumların ardından şahsın önceden biriktirdiği anılarını hatırlayabilmesidir (15).

Epilepsi tedavisi için hippokampal formasyonu çıkarılan kişilerin eski öğrendikleri bilgileri hatırlamaları, buna karşılık hemen hemen hiçbir yeni bilgi öğrenememeleri gerçeği de bu bölgenin fonksiyonunun anlaşılmasının ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (15,16).

O halde bu tür bir hafızalama işlemi kodlama yoluyla sinapslardaki fiziksel ya da kimyasal değişikliklerden kaynaklanmalı ve bu değişiklikler de kalıcı olmalıdır (6,7,17,18). Beyin korteksindeki nöron ve dendritlerin üzerindeki sinir sonlanmalarının yaşla çoğaldığı, beyin korteksinde aktivite kaybına uğrayan bölgelerin incelendiği ve aşırı aktive olan sahaların kalınlığının arttığı bilinmektedir. Son yıllarda hafızalamayla ilgili elektron mikroskopik çalışmalarda uzun ve yoğun aktivasyon sonucunda

pre- ve postsinaptik terminallerde ortaya çıkan farklılıklar belirgin bir biçimde gösterilmiştir (19). Bütün bu gözlemlerden sonra beyinde anıların tespitinin bizzat sinapslardaki morfolojik değişikliklerle sonuçlandırıldığı belirtilmektedir.

Deneyisel çalışmalarda beyinde ortaya çıkan bu farklılıkların öğrenmeye özel olup olmadığını araştırmak için; uygun bir öğrenme modelinin uygulanması ve beyin spesifik bölgelerindeki nöronal değişikliklerin gösterilmesi gerekmektedir. Bu çalışmalarda ya deneklerin belli bir görevi öğrenmesi esnasında bazı beyin bölgelerinde meydana gelen morfolojik, biyokimyasal ve elektrofizyolojik düzeydeki değişiklikler belirlenir veya nöronal aktiviteyi uyardığı bilinen bir takım biyokimyasal transmitterlerin bloklanması sonrasında deneklerde ortaya çıkan davranışlar izlenir (20).

Bu işlemlerin başarılması için iyi bir deney düzeneği ile beraber uygun bir hayvan modelinin gerekliliği kaçınılmazdır. Öğrenme ve hafızalama ile ilgili yapılan deneyisel çalışmalarda, birçok farklı metot ve model hayvan kullanılmasına rağmen yoğun olarak "pasif sakınmanın öğrenilmesi" modeli civcivler üzerinde çalışılmaktadır.

İlk olarak 1969 yılında Cherkin tarafından fark edilip, 1977'de Gibbs ve 1987 yılında Rose tarafından geliştirilerek kullanılan bu modelin esasını kuluçkadan yeni çıkmış veya yeni doğmuş hayvanların ilk günlerde etraflarında bulunan objeleri rasgele biçimde gagalama veya yeme güdülerinin, ilerleyen zaman içerisinde edindikleri tecrübelerle kendilerine yararlı olan ve olmayan objeleri birbirlerinden ayırt edebilme yeteneğine dönüşmesi oluşturmaktadır (21,22). Bu tür çalışmalarda birçok farklı hayvan türünün kullanıldığı bilinmektedir. Son yıllarda öğrenme ve hafızalama çalışmalarda kuş türleri ve özellikle civcivlerin yaygın olarak tercih edilmesinin sebebi; kuşların dorsomedial kortekslerinin memeli hippokampusunun homologue olarak kabul edilmesi, yumurtadan çıktıklarında gelişmiş bir merkezi sinir sistemine sahip olmaları, hayatlarını devam ettirebilmek için kısa sürede birçok objeden kendilerine zararlı olan ve olmayanları ayırt etmek zorunda kalmaları, öğrenme modellerinin uygulanmasına elverişli olmaları ve kemikleşmemiş bir kafatasına sahip buldukları için cerrahi işlem ve diğer manipülasyonların uygulanmasına uygunluk göstermeleridir (22,23).

Memeli hippocampusunun gelişimsel orijin ve topografik isimlendirme yönünden homologue olarak kabul edilen kuşların dorsomedial kortekslerinin fonksiyonel yönden de memeli hippocampusu ile büyük benzerlik gösterdiği ortaya konmuştur (24, 25).

Uzaysal (spatial) hafızaya gereksinim duyan kuş türlerinde (göç eden, kuluçka paraziti olan ve yiyecek depo eden kuş türleri vb.), bu tür bir ihtiyaca sahip olmayan kuş türlerine oranla hippocampusun daha fazla gelişmiş olması, şimdiye kadar ileri sürülenleri doğrulamaktadır (26-28). Model hayvan olarak seçilen kuş türlerinin intermedial hiperstriatum ventrale, lobus parolfactorus ve hippocampus olarak adlandırılan beyin bölgelerinde diğer bölgelere göre anlamlı farklılıklar kaydedilmiştir (2,13,26,29,30).

Kuş hippocampal formasyonu ve bu bölgede öğrenme konularıyla ilgili deneysel çalışmalar

Son yıllarda kuş hippocampal sisteminin morfolojik yapısının ayrıntılarının belirlenmesi, yapıyı oluşturan bileşenlerin tespiti ve bu yapıların memelilerin ilgili bölgeleriyle benzerliklerini ortaya koymak amacıyla, hücrel mimari (31) ve immünohistokimyasal (32) kriterler göz önüne alınarak birçok çalışma yapılmıştır.

1996'da Szekely ve Krebs (33) kuş hippocampal kompleksinin alt birimlerini, ilgili yapının efferent bağlantılarını izleyerek tespit etmişlerdir. Bu çalışmada model hayvan olarak seçilen kuş türü Zebra ispinozunda (*Taenopygia guttata*) hippocampal sistemin efferent bağlantıları, iontoforetik enjeksiyon yoluyla phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHAL) verilmesinden sonra, anterograd nöron izleme metoduyla belirlenmiştir (Şekil 1).

Kuş hippocampal formasyonu çeşitli araştırmacılar tarafından değişik tarzlarda alt birimlere ayrılmasına rağmen, son yıllarda histokimyasal ve hücrel mimari kriterleri göz önüne alınarak yapılan çalışmalarda hippocampus; dorsomedial, dorsolateral ve ventral hippocampus bölgeleri biçiminde alt bölgelere ayrılmaktadır (33) (Şekil 2C).

Kuş hippocampusunun histolojik yapısı, memelilerin hippocampus yapısına benzer şekilde pleksiform, granüler ve periventriküler tabakalardan oluşur (34).

Kuş hippocampusunun dorsomedial, dorsolateral ve ventral olarak adlandırılan, alt bölümlerin her birini memeli hippocampusunun ilgili bölgeleri ile karşılaştırmak mümkündür. Yukarıda belirtilen özellikler dikkate alındığında, şu sonuçlara ulaşılmıştır:

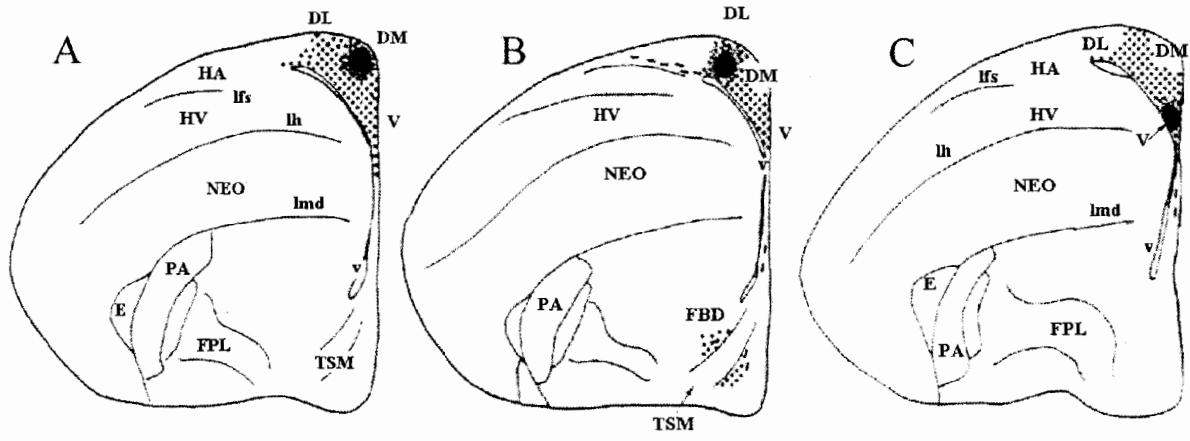
1. Kuşlarda dorsolateral hippocampus bölgesi bazal gangliyonlara, limbik arkistriatum, nukleus septalis lateralisdeki septal kompleks ve fasikulus diagonalis Broka'ya ve paraksiyal mezodiensefalik merkezlere uzanan ana projeksiyonları ile memeli subikulumuyla özdeşleştirilebilir (24,33,35).

2. Kuşlarda ventral hippocampus olarak nitelenen (33) bölge kontralateral hippocampus üzerinde oluşan komissural projeksiyonları göz önüne alındığında büyük bir olasılıkla memelilerdeki ammon boynuzunun izdüşümüdür (24). Aynı sonuç Montagnese ve arkadaşları (31) tarafından golgi emdirme tekniğinin kullanılması ve bu alanlarda mevcut piramidal hippocampal nöron morfolojilerinin tanımlanmasıyla da doğrulanmıştır.

3. Bu tür çalışmalarda en büyük problem memeli hippocampal sisteminde bilinen bir alt bölümle, kuşlardaki dorsomedial hippocampus olarak nitelenen bölge arasında bir paralellik kurma çabalarıdır. Casini ve ark (24) daha yoğun nöron izleyicilerinin kullanılmasına bağlı olarak, değişik tanımlamalarla böyle bir alt bölümün varlığına işaret etmişlerse de, henüz spesifik bir tespit ortaya konulmuş değildir. Dorsomedial bölgenin kendi iç bağlantıları esas alındığında, bu bölgenin girus dentatusun eşdeğeri olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bu saha Erichsen ve arkadaşlarının (36) 4. alan ve 5. alan olarak tarif ettikleri bölgelere de benzemektedir (Şekil 2B).

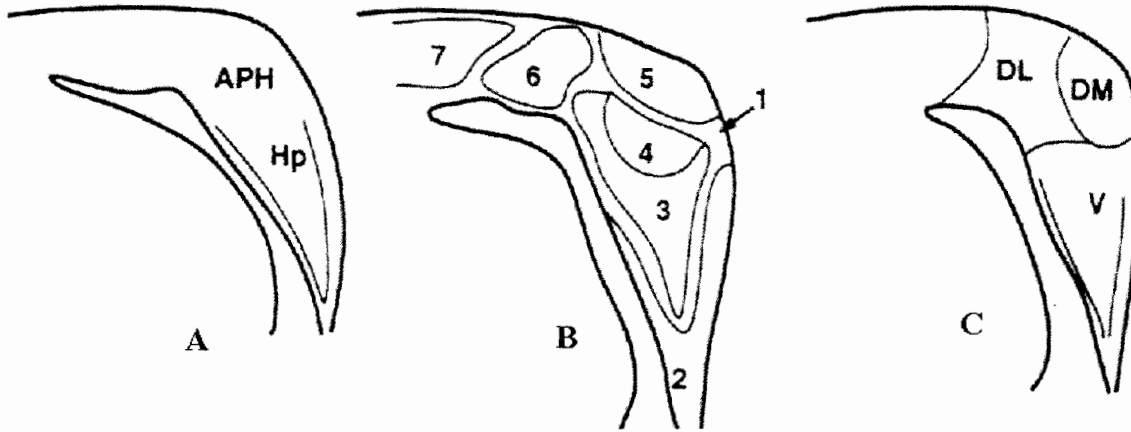
Hippokampusta yapılan iskemi ve lezyon çalışmaları sonrasında ortaya çıkan morfolojik değişiklikler

Bilindiği gibi merkezi sinir sistemindeki nöron gruplarının iskemiye duyarlılıkları değişkendir (37). Aynı derecedeki yaralanmalarda hippocampusun toleransı komşu bölgelere göre daha düşüktür (38).



Şekil 1. Zebra ispinozu hippocampusun dorsomedial (A), dorsolateral (B) ve ventral (C) bölgelerine PHAL uygulaması sonrasında ortaya çıkan projeksiyonların şematize görüntüsü (Szekely ve Krebs 1996'dan değiştirilerek alınmıştır)

DM: Dorsomedial NEO: Neokorteks FPL: Fasikulus diagonalis Broka lmd: Lamina medullaris dorsalis
DL: Dorsolateral v: Ventrikül HV: Hiperstriatum ventrale Ifs: Lamina frontalis superior
V: Ventral PA: Palacostriatum augmentatum HA: Hiperstriatum aksesorium



Şekil 2. Kuş hippocampusun alt bölümlerinin değişik araştırmacılara göre parselasyonu (Szekely ve ark. 1996'dan değiştirilerek alınmıştır)

- A. Karten ve Hodos'un 1967 yılında güvercinler üzerinde yaptıkları çalışmaya göre kuş hippocampusunun parselasyonu (Hp: Hippokampus, APH: Area parahippokampalis)
B. Erichsen ve ark.'nın 1991 yılında güvercinler üzerinde yaptıkları çalışmaya göre kuş hippocampusunun parselasyonu
C. Szekely ve Krebs'in 1996 yılında zebra ispinozlarda yaptıkları çalışmaya göre kuş hippocampusunun parselasyonu (DL: Dorsolateral, DM: Dorsomedial, V: Ventral)

Nitekim memeli hippocampusunda CA1 olarak adlandırılan sahanın en duyarlı bölge olduğu ve böyle bir yaralanmaya hippocampusun alt bölümlerinin de farklı cevaplar verdiği bildirilmektedir (39).

Bugüne kadar serebral iske mi modelleri değişik tür memelilerde çalışılmış olup, elde edilen verilerin klinik bulgularla da uyumlu olduğu saptanmıştır (9). Son yıllarda internal karotis arterin geçici olarak tıkanmasıyla oluşturulan hipoperfüzyon neticesinde beynin spesifik bölgelerinde benzer hasarların olduğu gözlenmiştir (10). Ayrıca kuş beyninin memelilere benzer bir mekanizmayla iske miye cevap verdiği belirlenmiştir. Oluşturulan iske mi eğer uygulanan bir öğrenme çalışmasından önce gerçekleştirilmişse, öğrenme yeteneği kaybolmaktadır. Herhangi bir görevi öğrenmeden sonra iske mi uygulanmışsa, önceden öğrendiğini korumasına rağmen yeni öğrenme uygulamalarını gerçekleştirememekte ve bir süre sonra eski öğrendiği bilgileri de hatırlayamamaktadır (10). Bu olay anterograd amnezi olarak tanımlanmaktadır (37).

Geçici serebral iske miyi takiben civciv (*Gallus domesticus*) dorsal hippocampusundaki sinapsların sayısal yoğunluğu temel alınarak 1995 yılında Horner ve arkadaşları (40) tarafından yapılan çalışmada ilginç sonuçlar bulunmuştur. Yeni yumurtadan çıkan 0 (sıfır) günlük civcivler alınarak, bunlar iskemik ve iskemik olmayan şekilde iki gruba ayrılmıştır. İskemik gruba alınan civcivlerin internal karotis arterleri 10 dakika süreyle bir klemp yardımıyla tıkanarak beyinde oluşturulan hipoperfüzyonla iskemik sürecin yol açtığı sinaps seviyesindeki hasarın boyutları araştırılmıştır.

Cerrahi girişimden bir hafta sonra beyin dokusu histolojik işlemlerden geçirilmek üzere kraniumdan dışarıya çıkartılmış ve hipoperfüzyonun bir etkisinin olup olmadığını araştırmak için sinaps sayıları esas alınarak, stereolojik yaklaşımlardan olan fiziksel disektör metoduyla hesaplamalar yapılmıştır.

Yapılan istatistiksel analizler sonucunda bu hayvanlarda herhangi bir hemisferik asimetrinin olmadığı, iskemik deneklerin sinaps yoğunluğunun (sağ ve sol birlikte değerlendirildiğinde) kontrol grubuna göre % 27 azaldığı saptanmıştır. Asimetrik sinapsların hem dendritik shaft hem de dendritik spine değerlerinde iskemik grupta anlamlı bir azalma

gözlenirken, simetrik sinapsların hiçbir tipinde istatistiksel değişikliğin olmadığı saptanmıştır.

Başka bir çalışmada da Sandi ve arkadaşları (11), pasif sakinme eğitimi öncesi ve sonrasında tek taraflı veya iki taraflı hippocampal bölgede lezyon oluşturarak, civcivlerde ortaya çıkan davranışsal değişiklikleri izlemiş ve hippocampal sistemde oluşturulan bir lezyonun öğrenme ve hafızalama olaylarını direkt etkilediğini ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada eğitim öncesi sol hippocampusta tek taraflı olarak oluşturulan lezyonların iki taraflı lezyonlar gibi amneziye yol açtığı gösterilmiştir. Böylece yeni kazanım ve edinilen bilgilerin hatırlanmasında sağlam bir hippocampusun gerekliliği savunulmaktadır.

Yiyecek depo eden ve etmeyen kuş türlerinin hippocampuslarındaki morfolojik farklılıklar

Healy ve Krebs (27) yiyecek depo eden bir kuş türü olan magpie (*Pica pica*) ve yiyecek depo etmeyen jackdaw (*Corvus monedula*) hippocampusları üzerinde çalışmışlar ve bu iki türün yavrularının yuvada kaldıkları süre içinde hesaplanan görel i hippocampus hacimlerinde istatistiksel fark yokken, erişkinlerinde anlamlı değişiklikler bulmuşlardır. Yiyecek depo etmeyen jackdaw erişkinlerinde telensefalon hacmi ile kıyaslanan görel i hippocampus hacminin yuvada kalan türdeşleriyle aynı olduğu belirlenmiştir. Magpie'lerde ise yaşla görel i hippocampus hacminin anlamlı derecede arttığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlara ilaveten her iki türün kendi aralarında yavru ve erişkinlerinin görel i hippocampus hacimleri incelendiğinde jackdaw'larda bir fark gözlenmezken, magpie'lerin erişkinlerinde genişleme saptanmıştır. Toplam hücre sayıları incelendiğinde; yaşla anlamlı değişiklikler oluşmasına ilaveten magpie'lerde diğer türe nispeten daha fazla sayıda hücrenin varlığı tespit edilmiştir. Erişkin ve yavru kuş türleri ayrı ayrı incelendiğinde; yavru iki tür arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı, oysa erişkin magpie'lerin aynı yaşta ki jackdaw'lardan daha fazla sayıda hücreye sahip olduğu belirlenmiştir.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar yorumlandığında; bu değişim yiyecek depo eden kuşlarda sonradan oluşan nörogeneze bağlanmakta ve erişkin magpielerde hippocampal bölgedeki nöron sayılarının artışının jackdaw'lardaki artıştan daha çok olduğu gözlenmektedir.

Hippokampus morfolojisi bakımından göç eden ve etmeyen kuş türlerindeki farklılıklar

Healy ve Krebs (12) yılında göç eden ve göç etmeyen çalı bülbüllerinin hippocampal hacimlerine yaş ve uçuş deneyiminin etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, yaşlı ve tecrübe sahibi hayvanların, genç ve tecrübesizlere göre daha büyük bir hippocampusu sahip olduklarını gözlemişlerdir. Elde edilen verilerden yaş ve/veya tecrübenin görece hippocampus büyümesinde etkili olduğu ortaya konmuştur. Göç eden bir kuş türü olan çalı bülbüllerinin görece hippocampal hacminin uçuş tecrübesinin etkisiyle arttığı, yaşamın ilk yıllarında yaş faktörünün olumlu bir katkısının olduğu ve ilk yıldan sonra yaş değişkeninin etkisinin ortadan kalktığı belirlenmiş olup, yaş ile birlikte tecrübeye bağlı olarak görece hippocampal hacimdeki artmanın hem beynin bu bölgelerinde sayısal yoğunluktaki hem de nöron sayısındaki artışla beraber ortaya çıktığı tespit edilmiştir.

Kuluçka paraziti olan ve olmayan kuşların hippocampus morfolojilerindeki farklılıklar

Kuluçka paraziti terimi yumurtalarını başka kuşların yuvalarına bırakarak yumurtadan çıkacakları zamana kadar orada bekletip, yumurtadan çıktıktan sonra yavrularını kendileri besleyen kuş türleri için kullanılmaktadır.

Reboreda ve arkadaşları (41) dişisi kuluçka paraziti olan ve yapılan bu işlemde erkeklerinin hiçbir katkısı olmayan m. Bonariensis, dişisi kuluçka paraziti iken bu eylemi erkeğiyle birlikte başaran m. Rufoazillaris ve kuluçka paraziti olmayan m. Badius kuş türlerinde hippocampus hacimlerini karşılaştırmalı olarak incelemişlerdir. Bu çalışmada, görece hippocampus hacminin kuluçka paraziti olan kuş türlerinde parazit olmayan kuş türlerine oranla daha büyük olduğu belirlenmiştir. Kuluçka paraziti olan kuş türleri ile parazit olmayan kuş türleri arasında ortaya çıkan farklılıklar, cinsiyetler göz önüne alınarak incelendiğinde ise dişisi ve erkeği birlikte parazit olanlar ile parazit olmayan türler arasında cinsiyete bağlı bir farklılık yokken, sadece dişisi parazit olan türlerde cinsiyete bağlı görece hippocampus hacimlerinde belirgin bir farklılık ortaya çıkmıştır.

Sonuç: Yukarıda ortaya koyduğumuz bilgiler ışığında, öğrenme ve uzun süreli hafızalamanın

merkezinin hippocampus olduğu ağırlık kazanmaktadır. Bundan sonra hippocampus üzerine yapılacak daha ileri çalışmalar hafızalamanın morfolojik esaslarının daha net anlaşılmasını sağlayacaktır. Bu konuyla ilgili yapılacak deneysel çalışmalarda memeli hippocampusuna gelişimsel orijin, morfoloji ve fonksiyonel yönden büyük benzerlikler göstermesi nedeniyle, denek olarak kuş türlerinin, özellikle de civcivlerin seçilmesi önemli kolaylıklar sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Ng KT, Gibbs ME. Stages in memory formation: A review In: Andrew RJ, editor. Neuronal and behavioural plasticity. New York: Oxford University Press; 1991. p.351-70.
2. Doubell TP, Stewart MG. Short-term changes in the numerical density of synapses in the intermediate and medial hiperstriatum ventrale following one-trial passive avoidance training in the chick. Neurosci 1993;13:2230-6.
3. Parra P, Gulyas AI, Miles R. How many subtypes of inhibitory cells in the hippocampus. Neuron 1998;20:983-93.
4. Sorra KE, Fiala JC, Harris KM. Critical assessment of the involvement of perforation, spinules, and spine branching in hippocampal synapse formation. Compar Neurol 1998;398:225-40.
5. McBain CJ, Maccferri G. Synaptic plasticity in hippocampal interneurons? Pharmacol 1997;75:488-94.
6. Jodar L, Kaneto H. Synaptic plasticity: Stairway to memory. Japan Pharmacol 1995;68:359-87.
7. Schuman EM, Madison DV. Nitric oxide and synaptic function. Ann Rev Neurosci 1994;17:153-83.
8. Fazeli MS. Synaptic plasticity on the trail of the retrograde messenger. Trends Neurosci 1992;15:115-7.
9. Schmidt-Kastner R, Freund TF. Selective vulnerability of the hippocampus in brain ischaemia. Neurosci 1991;40:599-606.
10. Willson RJ, Szekely AD, Stewart MG. Transient cerebral ischaemia disrupts performance on a one-trial passive avoidance task in the domestic chick and is associated with the neuronal degeneration in the central nervous system. Neurosci 1994;4:975.
11. Sandi C, Rose SPR, Patterson TA. Unilateral hippocampal lesions prevent recall of a passive avoidance task in day-old chicks. Neurosci Letters 1992;141:255-8.
12. Healy SD, Krebs JR. Food storing and the hippocampus in paridae. Brain Behav Evol 1996;47:195-9.
13. Bernabeu R, Levi de Stein M, Fin C. Role of hippocampal no in the acquisition and consolidation of inhibitory avoidance learning. NeuroReport 1995;6:1498-500.
14. Freeman WJ. Role of chaotic dynamics in neural plasticity. Progress Brain Res 1994;102:319-33.
15. Ganong FG. Review of medical physiology. USA: Appleton Lange; 1995.

16. Chronister RB, Hardy SGP. The limbic system. In: Haines DE, editor. *Fundamental neuroscience*. First ed. Churchill Livingstone Inc; 1997. p.443-55.
17. Hölscher C. Nitric oxide the enigmatic neuronal messenger: Its role in synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 1997;20:298-303.
18. Rolls E, Treves A. Neural networks in the brain involved in memory and recall. *Progress Brain Res* 1994;102:335-41.
19. Mishkin M, Appenzeller T. The anatomy of memory. *Sci Amer* 1987;256:62-71.
20. Morris RGM, Kandel ER, Squine LR. The neuroscience learning and memory: Cells, neuronal circuits and behaviour. *Trends Neurosci* 1988;11:125-7.
21. Horn G. Learning, memory and the brain. *Indian Physiol Pharmacol* 1991;35:3-9.
22. Steele RJ, Stewart MG. Increases NMDA receptor binding specially related to memory formation for a passive avoidance task in chick: A quantitative autoradiographic study. *Brain Res* 1995;674:352-6.
23. Hunter A, Stewart MG. Long-term increases in the numerical density of synapses in the chick lobus parolfactorius after passive avoidance training. *Brain Res* 1993;605:251-5.
24. Casini G, Bingham VP, Bagnoli P. Connections of the pigeon dorsomedial forebrain studied with WGA-HRP and H-proline. *Compar Neurol* 1986;245:454-70.
25. Bingham VP, Loale P, Casini G, Bagnoli P. Dorsomedial forebrain ablation and home lost association behaviour in homing pigeon. *Brain Behav Evol* 1985;26:1-9.
26. Basil JA, Kamil AC, Balda RP, Fite KV. Differences in hippocampal volume among food storing corvids. *Brain Behav Evol* 1996;47:156-64.
27. Healy SD, Krebs JR. Development of hippocampal specialisation in a food storing bird. *Behav Brain Res* 1993;53:127-31.
28. Krebs JR, Sherry DF, Healy SD, Perry VH, Vaccarino AL. Hippocampal specialisation of food-storing birds. *Proceed Nat Acad Sci* 1989;86:1388-92.
29. Stewart MG, Lowdnes M, Hunter A. Memory storage in chicks involves an increase in dendritic spine number and synaptic density. *Brain Dysfunct* 1992;5:50-64.
30. Horn G, Bradley P, Mc Cabe J. Changes in the structure of synapses associated with learning. *Neurosci* 1985;15:3161-8.
31. Montagnese CM, Krebs JR, Meyer G. The dorsomedial and dorsolateral forebrain of the zebra finch (*Taeniopygia guttata*): A golgi study. *Cell Tissue Res* 1996;283:263-82.
32. Krebs JR, Ericson JT, Bingham VP. The distribution of neurotransmitters and neurotransmitter related enzymes in the dorsomedial telencephalon of pigeon (*Columba Liva*). *Compar Neurol* 1991;314:467-77.
33. Szekely AD, Krebs JR. Efferent connectivity of the hippocampal formation of the zebra finch (*Taeniopygia guttata*): An anterograde pathway tracing study using phaseoleus vulgaris leucoagglutinin. *Compar Neurol* 1996;368:198-214.
34. Molla R, Rodriguez J, Calvet S, Garcia-Verdugo JM. Neuronal types of the cerebral cortex of the adult chicken (*Gallus Domesticus*): A golgi study. *Hirnforsch* 1986;27:381-90.
35. Amaral DG. Emerging principles of hippocampal organisation. *Current Opinion Neurobiol* 1983;3:225-9.
36. Erichsen JT, Bingham VP, Krebs JR. The distribution of neuropeptides in the dorsomedial forebrain of the pigeon (*Columba Liva*). *Compar Neurol* 1991;314:478-92.
37. Kato H, Kogure K, Nakato S. Neural damage following repeated brief ischaemia in the gerbil. *Brain Res* 1989;479:366-70.
38. Kirino T. Delayed neural death in the gerbil hippocampus following ischaemia. *Brain Res* 1982;239:57-69.
39. Ashton D, Van Reempts J, Haseldonckx M. Dorsal ventral gradient in the vulnerability of ca1 hippocampus to ischaemia: A combined histological and electrophysiological study. *Brain Res* 1989;487:368-72.
40. Horner CH, Davies HA, Brown J, Stewart MG. Reduction in numerical synapse density in chick (*Gallus Domesticus*) dorsal hippocampus following transient cerebral ischemia. *Brain Res* 1995;703:245-50.
41. Reboreda JC, Clayton NS, Kacelnik A. Species and sex differences in hippocampus size in parasitic and non-parasitic crows. *Neuroreport* 1996;7:505-8.