

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Daniela Černotová

**Narušení hipokampo-prefrontálního spojení v animálních modelech
schizofrenie**

Disruption of hippocampal-prefrontal connection in animal models of schizophrenia

Bakalářská práce

Školitel: RNDr. Jan Svoboda, Ph.D.

Praha, 2018

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne:

.....

Daniela Černotová

Abstrakt

Schizofrenie je heterogenní psychické onemocnění, kterým trpí přibližně 1 % populace a dodnes není dostupná žádná léčba, která by zmírnila veškeré spektrum jejích symptomů. Narušenými strukturami u schizofrenie jsou především hipokampus a prefrontální kůra. Tato práce se zaměřuje na vzájemné působení těchto struktur a na monosynaptické hipokampo-prefrontální spojení, jehož abnormální neurální aktivita způsobuje především kognitivní, ale také některé pozitivní a negativní příznaky. Práce shrnuje dosavadní poznatky o správné a narušené funkci hipokampo-prefrontálního spojení a podává přehled o animálních modelech, které se ve výzkumu často používají.

Klíčová slova: hipokampus, prefrontální kůra, schizofrenie, interneuron, animální model

Abstract

Schizophrenia is a heterogeneous mental disease that afflicts about 1% of population with no treatment available that would ameliorate all of its symptoms. The key structures affected in schizophrenia are the hippocampus and the prefrontal cortex. This work focuses on the interplay between these structures and on the monosynaptic hippocampal-prefrontal connection, the abnormal neural activity of which is the main cause of cognitive, positive and negative symptoms of schizophrenia. This work summarizes existing findings about both normal and impaired function of the hippocampal-prefrontal connection and provides an overview of animal models frequently used in research.

Key words: hippocampus, prefrontal cortex, schizophrenia, interneuron, animal model

Poděkování

Chtěla bych upřímně poděkovat svému školiteli RNDr. Janu Svobodovi, Ph.D. za vstřícnost, podporu a podnětnou kritiku, kterou mi během psaní bakalářské práce poskytl. Dále bych chtěla poděkovat všem, kteří mě v psaní bakalářské práce podporovali.

Seznam zkratek

CA	cornu amonnis
PFC	prefrontální kůra
mPFC	mediální prefrontální kůra
ACC	anteriorní cingulární kůra
PL	prelimbická kůra
IL	infralimbická kůra
OFC	orbitofrontální kůra
OMPFC	orbitomediální prefrontální kůra
NAc	nucleus accumbens
VTA	ventrální tegmentum
BLA	bazolaterální amygdala
GABA	kyselina γ -aminomáselná
5-HT _{2A}	5-hydroxytryptaminový 2A receptor
dIPFC	dorzolaterální prefrontální kůra
GABA _A	ionotropní receptor kyseliny γ -aminomáselné
NMDA	N-methyl-D-aspartát
MAM	methylazoxymethanol acetát
PAMs	pozitivní alosterické modulátory

Obsah

1. Úvod	1
2. Hipokampus	2
2.1. Funkční anatomie	3
2.1.1. Intrahipokampální spojení.....	3
3. Prefrontální kůra	4
3.1. Funkční anatomie	5
4. Hipokampo-prefrontální spojení	6
4.1. Monosynaptická dráha.....	7
4.2. Nepřímé multisynaptické dráhy.....	7
4.2.1. Kortiko-NAc-VTA-hipokampální okruh.....	8
4.2.2. Kortiko-amygdalo-hipokampální okruh	9
4.2.3. Kortiko-thalamo-hipokampální okruh.....	9
4.3. Elektrofyziologie hipokampo-prefrontálních interakcí	9
4.3.1. Koordinace oscilací.....	10
5. Schizofrenie	11
5.1. Patologie.....	11
5.1.1. Neuropřenašečové změny	11
5.1.2. Morfologické změny hipokampu a prefrontální kůry	12
5.2. Dysfunkce hipokampo-prefrontálních interakcí	12
5.2.1. Vliv interneuronů	13
5.3. Animální modely	13
5.3.1. Farmakologické modely	14
5.3.2. Vývojové lézové modely.....	15
5.3.3. Genetické modely	16
6. Lékařský význam	16
7. Závěr	17
8. Seznam použité literatury	18

1. Úvod

Pojem schizofrenie ve smyslu psychického onemocnění je ve společnosti poměrně známý. Většina lidí si pod výrazem „schizofrenik“ představí člověka s rozdvojenou osobností, který má zkreslený pohled na realitu. Představa rozdvojené osobnosti je ale mylná a málokdo ví, že za tímto onemocněním stojí řada jiných symptomů od sociální odtazitosti, emoční otupělosti, přes potíže s verbálním vyjadřováním až po výrazné narušení kognitivních funkcí, a ne každý si tedy umí představit opravdový průběh nemoci odrážející se na kvalitě života schizofrenních pacientů.

Za příčinu vzniku tohoto komplexního onemocnění je považovaná souhra mnoha environmentálních a genetických faktorů. Kvůli nejasným mechanismům vedoucím k tomuto onemocnění a jejímu individuálnímu průběhu není dodnes dostupná žádná léčba, která by zmírnila veškeré spektrum zmíněných příznaků.

Nejvíce zasaženými strukturami ve schizofrenii jsou prefrontální kůra a hipokampus. Jejich abnormální aktivita a narušená vzájemná komunikace je příčinou symptomů nejen kognitivních, ale i některých negativních a pozitivních. Právě narušení především monosynaptické dráhy vedoucí z hipokampu do prefrontální kůry se v poslední době stalo centrem zájmu ve zkoumání patologie a případné léčby schizofrenie. Odchylky v hipokampo-prefrontálním spojení nacházíme u většiny pacientů a jsme schopni je identifikovat ještě před diagnostikování samotné nemoci, ačkoliv schizofrenie se nemusí vyvinout u všech jedinců, kteří tyto odchylky vykazují. Schopnost odhalit počáteční změny před samotným propuknutím nemoci by zároveň mohla sloužit jako jistá forma prevence a zajistit tak pacientům včasnou diagnózu a léčbu.

K lepšímu porozumění neurobiologických vztahů v těchto strukturách a k reakcím na případnou léčbu slouží animální modely, v kterých jsou využíváni převážně hlodavci. Potkani mají s lidmi, i přes jejich druhovou diverzitu, velmi podobná anatomická a funkční spojení a umožňují nám tak získávat nové poznatky o této nemoci.

V této bakalářské práci podávám přehled o anatomických a funkčních vztazích mezi hipokampem a prefrontální kůrou a o jejich narušené funkci ve schizofrenii. Dále popisují animální modely sloužící ve výzkumu tohoto spojení, případnou léčbu specifických symptomů a naznačují směr dalšího zkoumání.

2. Hipokampus

Hipokampus je párovou strukturou v koncovém mozku obratlovců. Je uložený pod mozkovou kůrou a řadíme ho k vývojově starší části koncového mozku zvané allokortex. Potkaní hipokampus je zaoblený a táhne se z oblasti septálních jader podél thalamu až do temporální oblasti. Primáti mají celý hipokampus uložený v mediální části temporálních laloků. Lidský hipokampus je přibližně stokrát větší než potkaní (Andersen, 2007), potkani ho ovšem mají v porovnání s celým mozkem výrazně větší (Andersen, 2007; Lüders et al., 2002; Sahin et al., 2001). Hipokampus potkana můžeme podle polohy rozlišit na ventrální a dorzální. Ventrální hipokampus odpovídá anteriornímu hipokampu člověka a dorzální hipokampus posteriornímu hipokampu člověka (Obr. 1).

Samotný hipokampus můžeme rozdělit na morfologicky a funkčně odlišné části. Morfologických rozdílů v hipokampu si jako první všimli neurovědci Santiago Ramón y Cajal a jeho student Rafael Lorente de Nó. Ten ve třicátých letech 20. století na základě obarvených preparátů rozdělil hipokampus do čtyř částí cornu ammonis (CA1-4) podle velikosti pyramidálních neuronů a rozdílných vstupů a výstupů těchto oblastí. CA3 je na rozdíl od ostatních inervovaná přilehlým gyrem dentatem. Označení CA4 se někdy používá pro hlubokou vrstvu gyru dentatu (Amaral et al., 2007).



Obr. 1: Prostorové rozložení hipokampu u potkana (vlevo) a člověka (vpravo); **dHi** = dorzální hipokampus, **vHi** = ventrální hipokampus, **anterior Hi** = anteriorní hipokampus, **posterior Hi** = posteriorní hipokampus (O'Leary & Cryan, 2014, upraveno)

2.1. Funkční anatomie

Limbický systém, jehož je hipokampus součástí, tvoří funkční celek několika struktur podílejících se na sexuálním chování, zpracování emocí, motivačním chování nebo vzniku závislosti. Hipokampus zde hraje roli jakéhosi paměťového úložiště nových vzpomínek a je kritický pro ukládání do dlouhodobé deklarativní paměti (Squire, 1992), zpracovává prostorovou orientaci (Burgess et al., 2002). Hipokampus se spolu s amygdalou podílí na vytváření emočních vzpomínek (Richter-Levin & Akirav, 2000) a strachovém podmiňování (ang. fear-conditioning; Maren, 2008).

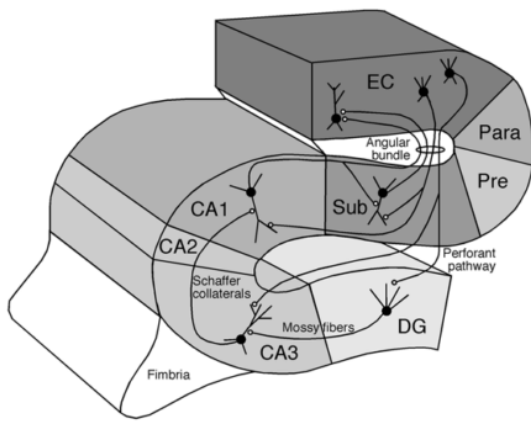
Při zpracovávání informací je hipokampus funkčně diferencovaný. Prostorová paměť je závislá spíše na dorzálním hipokampu (Moser et al., 1995), zatímco ventrální hipokampus je spojován se zpracováváním emocí (Henke, 1990; Kjelstrup et al., 2002).

2.1.1. Intrahipokampální spojení

V přilehlém okolí hipokampu se nacházejí různé funkční celky, které spolu s hipokampem tvoří takzvanou hipokampální formaci a vzájemně spolu komunikují – jsou to dále gyrus dentatus, subikulum, presubikulum, parasubikulum a entorhinální kůra (Andersen, 2007; Obr. 2).

Entorhinální kůra slouží jako hlavní vstupní brána do hipokampální formace (Andersen, 2007). Aferentní dráhy přecházejí z entorhinální kůry do hipokampu, subikula a gyru dentatu (Witter & Amaral, 1991). Tyto aferentní projekce se souhrnně nazývají perforující dráha (Witter & Amaral, 1991). Hipokampální CA1 spolu se subikulem vysílají projekce zpětně do entorhinální kůry (Naber et al., 2001).

Nejznámějším funkčním okruhem hipokampální formace je trisynaptický okruh. Jedná se o pojmenování jednosměrných excitačních projekcí, přenášejících informace z entorhinální kůry přes gyrus dentatus (1. synapse) do oblasti CA3 (2. synapse) a následně CA1 (3. synapse). Okruh je dobře známý, neboť byl popsán jako první, dnes je ale pouze částí funkčního celku v hipokampální formaci (Andersen, 2007).

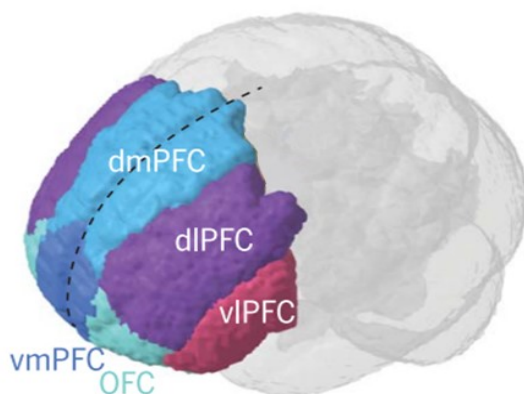


Obr. 2: Schématické zobrazení hipokampální formace; **EC** = entorhinální kůra, **Para** = parasubikulum, **Pre** = presubikulum, **Sub** = subikulum, **DG** = gyrus dentatus, z EC znázorněna perforující dráha vedoucí do DG (Andersen, 2007)

3. Prefrontální kůra

Prefrontální kůra (PFC) je funkční oblast přední části frontálního laloku koncového mozku. U primátů je prefrontální kůra stejně jako kůra celého koncového mozku na rozdíl od hlodavců značně gyrifikovaná. Lidé ji oproti ostatním primátům mají větší, její objem podle výsledků představuje 12,51 % z celého objemu mozku, ve stejné studii u pavíánů tvoří méně, a to 10,68 % (McBride et al., 1999).

U primátů dělíme PFC na orbitální, mediální a laterální části (Obr. 3). U potkanů se dále mediální prefrontální kůra (mPFC) dorzoventrálně dělí na anteriorní cingulární (ACC), prelimbickou (PL) a infralimbickou (IL) kůru (Seamans et al., 2008). ACC spolu s dorzální částí PL řadíme k dorzální mPFC, ventrální část PL s IL k ventrální mPFC (Seamans et al., 2008).



Obr. 3: Rozdělení lidské prefrontální kůry; **PFC** = prefrontální kůra, **vm** = ventromediální, **dm** = dorzomediální, **dl** = dorzolaterální, **vl** = ventrolaterální, **OFC** = orbitofrontální kůra (Carlén, 2017, upraveno)

3.1. Funkční anatomie

Prefrontální kůra je řídicím centrem exekutivních funkcí, jejichž prostřednictvím organismus hodnotí situace a určuje své cílené chování (Miller et al., 2002). Je kritická pro udržování a změnu pozornosti (Rossi et al., 2009), plánování, uvažování a řešení problémů (Kroger et al., 2002). Zásadní je také pro pracovní paměť, zpracovávání informací a jejich vědomé udržení v paměti (Lara & Wallis, 2015; Owen et al., 1996). Její role zasahuje i do deklarativní paměti, neboť se aktivně podílí na vybavování epizodických vzpomínek (Lepage et al., 2000). Uplatňuje se v plynulém vyjadřování a vhodném používání jazyka (Alexander et al., 1989), abstraktním myšlení a kreativitě (De Souza et al., 2014). Díky komunikaci s limbickým systémem je klíčová pro kontrolu a regulaci emocí (Banks et al., 2007).

Mezi potkaní a lidskou prefrontální kůrou nacházíme určité anatomické i funkční rozdíly. Uylings a spol. v roce 2003 popsali jejich homologii v pěti kritériích, kterými jsou: specifické spoje, funkční vlastnosti, embryonální vývoj, distribuce neurotransmiterů a cytoarchitektonika (Uylings et al., 2003). Z anatomického hlediska se prefrontální kůra obou druhů liší v rozvrstvení neuronů. U hlodavců nalézáme pouze agranulární oblasti, zatímco u primátů jsou zastoupené oblasti agranulární, dysgranulární i granulární (Öngür & Price, 2000). K větší podobnosti dochází v porovnání vzájemných spojů s ostatními částmi mozku a na základě funkční charakteristiky (Uylings et al., 2003).

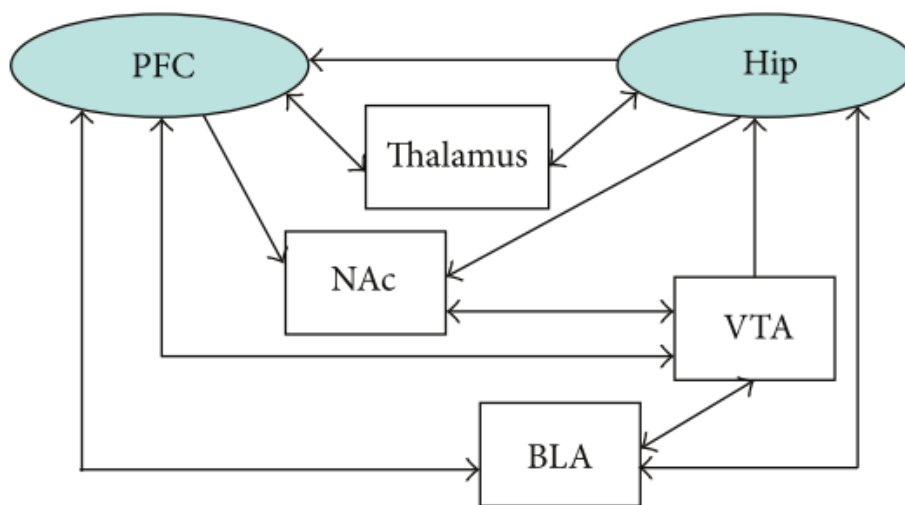
Podobně jako u hipokampu je i prefrontální kůra funkčně rozdělená. Orbitofrontální a mediální části PFC primátů se uplatňují v regulaci chování, emocí a zpracovávání paměti (Fuster, 2001). Laterální části PFC jsou sídlem exekutivních funkcí. Uplatňují se v pozornosti, plánování a verbální komunikaci (Fuster, 2001). U hlodavců má dorzální část mPFC vliv na udržování pozornosti a lokomoční aktivitu, ventrální část je propojena s limbickým systémem, zpracovává prostorovou pracovní paměť a reguluje míru strachu (Heidbreder & Groenewegen, 2003). Na základě funkčních a anatomických charakteristik můžeme dorzální mPFC hlodavců přiřadit k dlPFC primátů a ventrální mPFC k orbitomediální části (OMPFC) primátů (Vertes, 2006).

Prefrontální kůra je výrazně inervovaná hipokampem, a to jak monosynapticky, tak nepřímou přes vícero synapsí (Ghoshal & Conn, 2015). CA1 a subikulum ale vedou projekce pouze do ventrální mPFC (Jay & Witter, 1991).

4. Hipokampo-prefrontální spojení

Pojem hipokampo-prefrontální spojení označuje jak monosynaptickou dráhu jdoucí z hipokampu do prefrontální kůry, tak multisynaptická spojení vedoucí přes jiné struktury mozku, kterými jsou thalamus, nucleus accumbens, ventrální tegmentum a bazolaterální amygdala. Monosynaptická dráha je hlavním tokem informací z hipokampu do prefrontální kůry. Přímé spojení vedoucí z prefrontální kůry do hipokampu nebylo u primátů doposud objevené a předpokládá se, že tok informací v tomto, ale i v opačném směru umožňují právě multisynaptická spojení se zmíněnými strukturami (Obr. 4). Pro správné zpracovávání informací a vykonávání funkcí závislejších na těchto strukturách jsou důležité oba typy spojů.

Tyto dráhy se uplatňují ve využívání prostorové a pracovní paměti, u některých druhů učení, vybavování a během regulací strachu a úzkosti (Godsil et al., 2013; Wang & Cai, 2006). Hipokampus poskytuje prefrontální kůře informace o prostoru, ta je zpracovává a převádí je do kognitivních a motorických procesů (Floresco et al., 1997).



Obr. 4: Schéma zobrazující přímé a nepřímé hipokampo-prefrontální spoje; monosynaptická dráha vedoucí z hipokampu do prefrontální kůry a multisynaptická spojení umožňující komunikaci prostřednictvím thalamu, nucleus accumbens, bazolaterální amygdaly nebo ventrálního tegmenta; **PFC** = prefrontální kůra, **Hip** = hipokampus, **NAc** = nucleus accumbens, **VTA** = ventrální tegmentum, **BLA** = bazolaterální amygdala (Li, Long, & Yang, 2015)

4.1. Monosynaptická dráha

Monosynaptickou dráhu vedoucí z hipokampu do prefrontální kůry mají primáti i hlodavci. Vychází z ventrálního (v případě primátů anteriorního) hipokampu z CA1 a subikula a axony vedou ipsilaterálně přes fornix (svazek nervových vláken vedoucí z hipokampu podél thalamu do mamilárních tělísek hypothalamu) především do ventrálních částí mediální prefrontální kůry (Barbas & Blatt, 1995; Hoover & Vertes, 2007).

Dráha je složená z glutamátergních pyramidálních neuronů hipokampu, které tvoří synapse s pyramidálními excitačními neurony (Jay et al., 1992) a s inhibičními interneurony v prefrontální kůře, zajišťujícími vyvážené udržování neurální aktivity (Tierney et al., 2004).

Neurony v monosynaptickém hipokampo-prefrontálním spojení jsou plastické, což znamená, že dokážou měnit efektivitu přenosu signálu přes své synapse (Jay et al., 1996). Synapse mohou své vzájemné kontakty posilovat dlouhodobou potenciací (ang. long-term potentiation, LTP), nebo oslabovat dlouhodobou depresí (ang. long-term depression, LTD) podle toho, jakou frekvencí jsou synapse stimulovány (Kandel et al., 2012).

Opakovanou stimulací subikula nebo CA1 dochází v prefrontální kůře právě k vyvolání LTP nebo LTD (Jay et al., 1996; Takita et al., 1999). Předpokládá se, že tato synaptická plasticita je zásadní pro zpracovávání informací prefrontální kůrou a má tedy vliv na kognitivní funkce (Jay et al., 1996; Laroche et al., 2000). Na LTP synapsí tohoto glutamátergního spojení má vliv i vylučování dopaminu z ventrálního tegmenta a serotoninu z nuclei raphe (Azmitia & Segal, 1978; Jay et al., 1996; Ohashi et al., 2003).

V nedávné optogenetické studii byla u myší objevena i monosynaptická dráha vedoucí z anteriorní cingulární kůry (u hlodavců jedna z podskupin mPFC) do dorzálního hipokampu (Rajasekharan et al., 2015). Podle této studie se účastní vyvolání vzpomínek získaných při strachovém podmiňování.

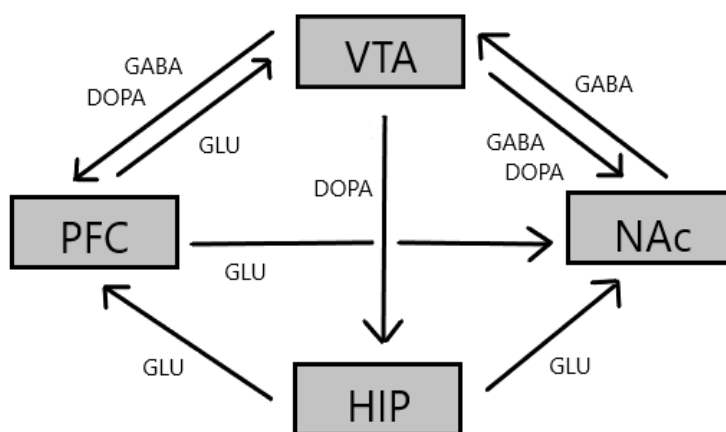
4.2. Nepřímé multisynaptické dráhy

I nepřímé interakce hipokampu a prefrontální kůry mají vliv na vyšší kognitivní funkce. Dále popíšeme tři okruhy, které se na těchto a jiných funkcích podílejí.

4.2.1. Kortiko-NAc-VTA-hipokampální okruh

Hlavním neuropřenašečem tohoto okruhu je dopamin, který je zde uvolňován z neuronů ventrálního tegmenta (ang. ventral tegmental area, VTA). VTA a nucleus accumbens (Nac) jsou propojeny vzájemně; výlev dopaminu nebo GABA z ventrálního tegmenta ovlivňuje NAc, který ho zpětně GABAergně inervuje a tlumí tak jeho funkci (Johnson & North, 1992). VTA vysílá dopaminergní projekce do hipokampu (Scatton et al., 1980) a do prefrontální kůry (Fuxe et al., 1974), část inervace PFC je ale také GABAergní (Carr & Sesack, 2000a). VTA je zpětně glutamatergně inervováno mediální PFC (Au-Young et al., 1999; Carr & Sesack, 2000b). Hipokampus s prefrontální kůrou glutamatergně inervují nucleus accumbens (Gorelova & Yang, 1996; Groenewegen et al., 1987). Celý tento okruh je znázorněný na Obr. 4.

Dopamin je důležitý pro správný průběh kognitivních funkcí včetně pracovní paměti (Seamans & Yang, 2004). Prokázalo se, že v úlohách vyžadujících pracovní paměť se v prefrontální kůře zvyšuje jeho extracelulární koncentrace (Watanabe et al., 1997). Ventrální tegmentum, nucleus accumbens (Nac) a hipokampus spolu vytvářejí funkčně propojenou smyčku, která má vliv na hipokampální synaptickou plasticitu a podílí se na vyvolání LTP (Lisman & Grace, 2005). Celý tento okruh může mít vliv na konsolidaci informací z hipokampu do dlouhodobé paměti v prefrontální kůře (Lisman & Grace, 2005).



Obr. 4: Schéma znázorňující kortiko-NAc-VTA-hipokampální okruh spolu s typy neuropřenašečů, které v drahách působí; **VTA** = ventrální tegmentum, **PFC** = prefrontální kůra, **NAc** = nucleus accumbens, **HIP** = hipokampus, **GLU** = glutamát, **DOPA** = dopamin, **GABA** = kyselina γ -aminomáselná (obrázek autorky)

4.2.2. Kortiko-amygdalo-hipokampální okruh

Neurony v CA1 a subikulu vysílají axony do bazolaterální amygdaly (ang. basolateral amygdala, BLA), a to buď samostatně, nebo prostřednictvím tzv. duálně-projekčních neuronů, které vysílají axony jak do BLA, tak do mPFC (Ishikawa & Nakamura, 2006). Tyto duálně-projekční neurony mohou být důležité pro synchronizaci aktivity amygdaly s mPFC při vybavování emočně laděných vzpomínek. BLA zpětně inervuje hipokampus a zároveň má vzájemné projekce s mPFC (Little & Carter, 2013; Pikkarainen et al., 1999).

K souhře aktivit bazolaterální amygdaly, hipokampu a mPFC dochází během kontextuální regulace strachu (Orsini et al., 2011). Dráhy mezi hipokampem a BLA ovlivňují sociální chování; optogenetická aktivace drah vedoucích z BLA do hipokampu u potkanů ve studii snížila sociální interakce a optogenetická inaktivace BLA naopak sociální interakce zvýšila (Felix-Ortiz & Tye, 2014).

4.2.3. Kortiko-thalamo-hipokampální okruh

Hipokampus vytváří reciprokou síť s anteriorními jádry thalamu, která je u potkanů a primátů poměrně podobná (Dillingham et al., 2015). Dráhy vedou z postsubikula nebo subikula a prostupují fornixem, jiné vedou přes capsulu internu (svazek nervových vláken vedoucích do kortikálních oblastí; Dillingham et al., 2015). Prefrontální kůra je také recipročně propojená s několika thalamickými jádry. Všechny části mPFC výrazně inervují mediální thalamické jádro nucleus reuniens (Vertes, 2002), které eferentně zasílá informace do hipokampu (Bokor et al., 2002).

Tato dráha vedoucí přes nucleus reuniens je pravděpodobně hlavním tokem informací z mPFC do hipokampu (Vertes, 2002). Spojení mPFC s hipokampem přes nucleus reuniens má roli v úlohách testujících pracovní paměť (Griffin, 2015), ale přesný mechanismus a funkce této dráhy jsou předmětem dalšího zkoumání. Vzájemné thalamokortikální projekce jsou asociované s vědomím, pozorností a exekutivními funkcemi (Ouhaz et al., 2018).

4.3. Elektrofyziologie hipokampo-prefrontálních interakcí

Komunikace, která probíhá na úrovni celých skupin neuronů a mezi mozkovými strukturami, je zprostředkována pomocí mozkových vln (oscilací), které podle jejich frekvence dělíme do několika skupin. Ke zjišťování interakcí mezi mozkovými strukturami

slouží elektrofyziologická měření, která pozorují synchronizaci neurální aktivity. Většina těchto měření je kvůli jejich invazivnímu charakteru prováděná na hlodavcích (Sigurdsson & Duvarci, 2016). K neinvazivním metodám používaným u lidí patří měření pomocí elektroencefalografu (EEG).

4.3.1. Koordinace oscilací

K modulaci a koordinaci rytmické aktivity dochází i mezi hipokampem a prefrontální kůrou v situacích, kdy je potřebná jejich souhra. Tato koordinace má v hipokampo-prefrontální dráze na starosti přepínání mezi jednotlivými rytmy a zásadně ovlivňuje některé funkce (Buzsáki, 1996). Dále zmíním čtyři rytmy, které ve spolupráci těchto struktur nacházíme.

Prvním rytmem jsou takzvané „sharp wave-ripples“ v hipokampu o frekvenci 150-300 Hz, vyskytující se během hlubokého spánku (Colgin, 2011). Druhá je thalamo-kortikální aktivita, která se během počínajícího hlubokého spánku pohybuje mezi 7-14 Hz (Aghajanian & Marek, 1997). Oba tyto rytmy se uplatňují v konsolidaci paměti a jsou nejspíše klíčem pro ukládání paměti z hipokampu do prefrontální kůry (Peyrache et al., 2011).

Třetím je theta rytmus o frekvenci 5-10 Hz, který pozorujeme především v hipokampu, ale také v prefrontální kůře (Colgin, 2011). K hipokampálnímu theta rytmu je aktivita některých neuronů prefrontální kůry „fázicky uzamčená“ (ang. phase-locked), což znamená, že neurony v prefrontální kůře pálí v přibližně stejném časovém rozestupu (kolem 150 ms) po neuronech pálících v theta rytmu v hipokampu (Siapas et al., 2005). Díky tomuto fázickému uzamčení a souběžnému výskytu theta rytmů v obou strukturách dochází k předávání informací během práce s pracovní pamětí, v prostorových úlohách (Jones & Wilson, 2005) a během výběru informací, které budou uloženy do dlouhodobé paměti (Siapas et al., 2005).

Čtvrtým rytmem, který pozorujeme jak v hipokampu, tak prefrontální kůře, je rytmus gama, jehož frekvence se pohybuje mezi 25-140 Hz (Colgin, 2011). Gama rytmus v PFC může být modulován hipokampálním theta rytmem (Sirota et al., 2008). Koherence theta a gama oscilací je kritická při práci s pracovní pamětí (Axmacher et al., 2010; Lisman, 2010). U pacientů se schizofrenií jsou kortikální gama oscilace oslabené během úloh vyžadujících kognitivní procesy (Cho et al., 2006). V souvislosti s tímto faktem se hodně mluví o košíkových parvalbuminových interneuronech, které jsou pro vytváření gama oscilací zásadní (Sohal et al., 2009) a u schizofrenních pacientů neplní dostatečnou funkci (Lewis et

al., 2012). Výrazným narušením inhibice pyramidálních neuronů v PFC může dojít k poruchám pracovní paměti a ztrátě správné kortikální oscilace (Lewis et al., 2012).

5. Schizofrenie

Schizofrenie je komplexním psychickým onemocněním, jehož příčinou je souhra genetických a environmentálních faktorů. S tímto onemocněním často výrazně klesá kvalita života a kvůli jeho heterogenitě dodnes i přes rozsáhlé studie neznáme přesnou etiopatologii. Riziko vzniku schizofrenie je o něco větší u mužů než u žen (Aleman et al., 2003) a prevalence v populaci se podle amerického Národního Institutu Duševního Zdraví pohybuje kolem 1 %.

Příznaky můžeme obecně rozdělit na pozitivní, negativní a kognitivní. Do pozitivních se řadí smyslové halucinace, bludy a neschopnost rozlišit tyto stavy od reality. Negativní symptomy zahrnují apatii, sociální odtažitost, zpomalenou řeč a celkový útlum pacienta (Picchioni & Murray, 2007). Kognitivní deficity se projevují ve zhoršeném udržování pozornosti, pracovní paměti a zpracování verbálních informací (Bowie & Harvey, 2006). Nemoc také negativně ovlivňuje exekutivní funkce jako plánování, regulace chování, rozhodování a abstraktní myšlení (Fatemi, 2008). Právě na tyto kognitivní symptomy se dnes zaměřuje výzkum, mimo jiné také proto, že je jde vyzorovat u pacientů ještě před prvními psychotickými symptomy (Olsen & Rosenbaum, 2006) a pacientům dlouhodobě znepríjemňují život. Kognitivními deficity trpí v různé míře 60 – 80 % pacientů (Heinrichs & Zakzanis, 1998).

5.1. Patologie

Patologická příčina schizofrenie spočívá v chemických výkyvech fungujícího mozku. Na základě druhu neurotransmiteru, který vykazuje přílišnou, nebo naopak nedostatečnou funkci, definujeme neurotransmitterové hypotézy – dopaminergní, serotonergní, glutamatergní a GABAergní.

5.1.1. Neuropřenašecové změny

Dopaminová hypotéza je založená na poruše dopaminových, především D2 receptorů, a to v mezolimbické a mezokortikální dopaminergní dráze (Patel et al., 2014). Porucha v mezolimbické dráze předpokládá nadměrnou aktivitu dopaminergních neuronů a často má za následek halucinace (Stahl, 2013). Narušená mezokortikální dráha může kvůli nízké

aktivitě dopaminergních neuronů vést ke kognitivním a některým negativním symptomům (Stahl, 2013).

Stimulace serotoninových 5-HT_{2A} receptorů zvyšuje glutamátovou transmisí v prefrontální kůře (Aghajanian & Marek, 1997), odchylky v serotonergním systému mohou způsobovat pozitivní příznaky schizofrenie (Iqbal & van Praag, 1995).

Glutamátová hypotéza předpokládá hypofunkci glutamatergního systému (Snyder & Gao, 2013). Hypofunkce glutamátových NMDA receptorů v prefrontální kůře může působit negativně na inhibiční interneurony být tak příčinou kognitivních a negativních symptomů (Snyder & Gao, 2013).

5.1.2. Morfologické změny hipokampu a prefrontální kůry

Pacienti s diagnostikovanou schizofrenií mají menší objem anteriorního hipokampu, orbitofrontální (Schobel et al., 2009) a dorzolaterální prefrontální kůry (Cannon et al., 2002). Dále mají v celém hipokampu a prefrontální kůře sníženou denzitu parvalbuminových interneuronů (Beasley & Reynolds, 1997; Lewis et al., 2012). Snížený je také počet výběžků kortikálních pyramidálních neuronů (Garey et al., 1998).

5.2. Dysfunkce hipokampo-prefrontálních interakcí

Narušení hipokampo-prefrontálního spojení, v první řadě monosynaptického, může být příčinou především kognitivních symptomů schizofrenie, jako jsou deficity v pozornosti a pracovní paměti, ale také příčinou odchylek v regulaci emocí a konsolidaci paměti (Sigurdsson & Duvarci, 2016). Z výzkumů vyplývá, že za tyto skutečnosti mohou odchylky právě v dorzolaterální prefrontální kůře (dlPFC) a hipokampu, včetně narušené komunikace mezi těmito strukturami projevující se nedostatečnou koherencí oscilací a nevyváženou synaptickou plasticitou (Barch, 2005; Sigurdsson & Duvarci, 2016). Sníženou interakcí hipokampo-prefrontálního spojení může docházet i k pozitivním příznakům, jako jsou sluchové halucinace (Lawrie et al., 2002).

V raném stadiu schizofrenie dochází k lokální hyperaktivitě excitačních neuronů v hipokampu a prefrontální kůře (Anticevic et al., 2015; Schobel et al., 2013). To z dlouhodobého hlediska v těchto strukturách vede k excitotoxicitě a následné atrofii a s tím související hypoaktivitě, charakteristické pro chronické stadium schizofrenie (Krystal

& Anticevic, 2015; Schobel et al., 2013). Hipokampální hyperaktivita je důsledkem pozdější atrofie a hypofunkce jak u schizofrenních pacientů s prvotními příznaky, tak u animálních modelů (Schobel et al., 2013).

5.2.1. Vliv interneuronů

Na neurální aktivitu excitačních glutamatergických neuronů v hipokampu i prefrontální kůře mají zásadní vliv inhibiční GABAergní interneurony. Pokud interneurony nedostatečně tlumí neurální aktivitu, mluvíme o tzv. disinhibici. Dočasná a kontrolovaná disinhibice má pozitivní vliv na proces učení a formování paměti (Letzkus et al., 2015). Pokud se ale vymkne kontrole, může dojít k narušení funkce nejen v místě disinhibice, ale i v eferentních sítích (Bast et al., 2017). Hipokampální disinhibice tedy může narušit nejen funkci samotného hipokampu, ale také kognitivní funkce závislé na prefrontální kůře (Meyer-Lindenberg et al., 2005).

Zvláštní pozornost zde dostávají parvalbuminové košíkové interneurony. Schizofrenní pacienti mají oproti zdravým jedincům nižší denzitu těchto interneuronů v PFC (Beasley & Reynolds, 1997) a v celém hipokampu (Zhang & Reynolds, 2002). Jejich snížené množství nebo aktivita mohou mít za následek některé schizofrenní symptomy (Beasley & Reynolds, 1997; Lewis, 2000). Špatná funkce těchto interneuronů narušuje neuronální oscilace v mozkových strukturách včetně dlPFC a může tak mít zásadní vliv na kognitivní deficity (Lewis et al., 2012). Jiné typy interneuronů se ve schizofrenii zdají být nenarušené.

5.3. Animální modely

K získávání nových poznatků o příčinách, průběhu a léčbě schizofrenie nám slouží animální modely. Cílem těchto animálních modelů je dosáhnout co největší podobnosti s daným onemocněním a přiblížit tak charakter znaků klinickému průběhu nemoci. Dle této podobnosti se určuje platnost (validita) animálních modelů, která je rozdělená do tří základních kategorií. To, do jaké míry má animální model stejné nebo podobné spektrum symptomů, označujeme jako zjevná (ang. face) validita. Druhá je konstrukční validita, která udává, jestli má animální model neurobiologické základy korespondující s onemocněním. U schizofrenie se za takové znaky považují například některé genetické odchylky, dysfunkce dopaminergního a glutamatergního systému nebo anatomické a funkční deficity mezi hipokampem a prefrontální kůrou. Jako poslední se hodnotí validita prediktivní, která popisuje, jestli animální modely vykazují stejnou reakci na farmakologické látky v porovnání s pacienty (Hoffman, 2016; Jones et al., 2011).

Animální modely mohou být navozeny různě – geneticky, farmakologicky, vývojově nebo za pomoci lézí. V následujících podkapitolách popíši animální modely schizofrenie mající vztah k hipokampo-prefrontálnímu spojení. Výzkum schizofrenie je v souvislosti s tímto spojením orientován na ventrální hipokampus hlodavců, neboť je homologem anteriorního hipokampu lidí, a na mPFC hlodavců, která je funkčně považovaná za homologii lidské dlPFC.

5.3.1. Farmakologické modely

K modelování rané fáze schizofrenie, v které pacienti vykazují zvýšenou neurální aktivitu v hipokampu a prefrontální kůře, slouží akutní farmakologické disinhibice těchto struktur. Disinhibice se navozují pomocí antagonistů GABA_A receptorů, vyskytujících se na neuronech v místě synapsí i mimo ně (Mortensen et al., 2012). Picrotoxin je selektivní GABA_A antagonist, který byl použitý v několika studiích v souvislosti s narušením hipokampo-prefrontálního spojení. Aplikací picrotoxinu do prefrontální kůry nebo hipokampu došlo ke zvýšenému „burst-firingu“, tj. střídání vysokofrekvenčních a nízkofrekvenčních period akčních potenciálů (McGarrity et al., 2016; Pezze et al., 2014), který se uplatňuje ve zpracování informací. Disinhibicí hipokampu potkanů došlo k pozornostním deficitům a ke zhoršenému rychlému prostorovému učení (ang. rapid place learning). Disinhibice prefrontální kůry stejně jako její hypoaktivace muscimolem (GABA_A agonista) způsobila pozornostní deficity (McGarrity et al., 2016; Pezze et al., 2014). Z těchto studií plyne, že ke správnému zajištění některých kognitivních funkcí, na kterých se podílí hipokampus a prefrontální kůra, je nutná vyvážená aktivita neuronů v obou strukturách.

Další často používaný farmakologický animální model je založený na antagonismu glutamátových NMDA receptorů. Navozuje se nejčastěji pomocí ketaminu nebo fencyklidinu. Podání těchto látek zdravým jedincům navozuje bludy a halucinace (Krystal, 1994). Jejich aplikace navozuje také negativní příznaky (Krystal, 1994) a zhoršuje kognitivní funkce (Rowland et al., 2005). U hlodavců pozorujeme pod akutním vlivem hyperlokomoci (Kalinichev et al., 2008), která se řadí mezi pozitivní příznaky, dále snížený zájem o sociální chování (Sams-Dodd, 1996) a poruchu v kognitivních funkcích (Egerton et al., 2005). Chronické podávání má stejné účinky – zvyšuje lokomoci, snižuje sociální interakce (Sams-Dodd, 1996) a narušuje kognici (Mouri et al., 2007). Navíc snižuje počet parvalbuminových interneuronů ve frontálních a temporálních oblastech, stejně jako tomu je u samotné schizofrenie (Abdul-Monim et al., 2007).

5.3.2. Vývojové lézové modely

Neonatální lézí, která se provádí v sedmém dni postnatálního vývoje lokální injekcí kyseliny ibotenové do obou ventrálních hipokampů (Lipska et al., 1993), dochází u potkanů k abnormalitám ve vývoji neuronů v nucleus accumbens a PFC. Dospělí potkani mají v těchto strukturách snížený počet neurálních výběžků oproti normálním jedincům (Flores et al., 2005) a v prefrontální kůře vykazují narušenou funkci GABA_A receptorů (Endo et al., 2007). Zároveň u nich pozorujeme poruchy ve fungování mezolimbického dopaminového systému (Lipska et al., 2003). Tyto skutečnosti v dospělosti způsobují behaviorální změny související se schizofrenními příznaky.

Potkani s narušením ventrálních hipokampů mají v dospělosti menší zájem o sociální interakce a vykazují hyperlokomoci (Sams-Dodd et al., 1997). Dosahují také horších výsledků v úlohách testujících pracovní a prostorovou paměť (Chambers et al., 1996). Kognitivní deficity se u nich objevují již v raném věku a přetrvávají do dospělosti (Chambers et al., 1996). Tento animální model má tedy podobný neurobiologický základ a příznaky všech skupin, jako je tomu u schizofrenie.

Dalším vývojový model se navozuje intraperitoneální injekcí neurotoxické látky methylazoxymethanol acetátu (MAM) potkaním samicím v 17. dni březosti (Lodge, 2013). MAM působí selektivně na vývoj mozkových struktur, dospělí potomci těchto samic mají menší objem hipokampu i prefrontální kůry (Moore et al., 2006). Vystavení MAM v 17. dni prenatalního vývoje u potkanů zároveň snižuje počet parvalbuminových interneuronů v mPFC i anteriorním hipokampu a narušuje tak GABAergní transmisi (Lodge et al., 2009). Ventrální hipokampus vykazuje nadměrnou aktivitu, což je nejspíše také příčinou zvýšené aktivity dopaminergních neuronů ve VTA (Lodge & Grace, 2007).

Potkani, kteří byli v prenatalním vývoji vystavení MAM, vykazují chování podobné všem typům příznaků schizofrenie. Tito potkani jsou hyperlokomoční a méně sociální (Le Pen et al., 2006) a dospělci mají deficity v prepulzní inhibici úlekové reakce a v přeučování (Moore et al., 2006). Oblastí dalšího zkoumání v tomto animálním modelu je jeho prediktivní validita (Jones et al., 2011).

5.3.3. Genetické modely

Jedním z genetických faktorů pro vznik schizofrenie u člověka je mikrodelece části chromosomu 22, přesněji 22q11.2 (Bassett & Chow, 2008). K pozorování této genetické odchylky se používá myší ekvivalent označovaný *Df(16)A^{+/-}*. Tato mikrodelece u nich narušuje hipokampo-prefrontální synchronizaci během pozornostních úloh (Sigurdsson et al., 2010). Hipokampo-prefrontální dysfunkce tedy může mít i genetický základ, což potvrzují odchylky pozorované v hipokampo-prefrontálních interakcích u blízkých příbuzných schizofrenních pacientů, kteří nemají diagnostikovanou schizofrenii (Benetti et al., 2009).

6. Lékařský význam

Dnešní antipsychotické léky fungují na bázi regulace vylučování dopaminu, to ale účinně působí jen na pozitivní symptomy. Negativní a kognitivní symptomy mohou některá antipsychotická léčiva zmírnit, ale lék přímo zaměřený na tyto symptomy zatím není k dispozici (Patel et al., 2014). Léky zaměřené na odchylky v neurální aktivitě mohou být zásadní pro zlepšení negativních příznaků a kognitivních deficitů. Je potřebné zaměřit se na obnovení rovnováhy mezi aktivitou neuronů, omezit nadměrný „burst-firing“, ale zároveň příliš neutlumit aktivitu nutnou pro vykonávání kognitivních funkcí.

Do popředí se dostávají antikonvulziva lamotrigin a levetiracetam, která se primárně užívají při léčbě epilepsie. Lamotrigin funguje jako blokátor sodných kanálů, levetiracetam funguje jako blokátor vápenatých kanálů a zároveň snižuje uvolňování glutamátu vazbou na váčky, v kterých je uložený, a oba tak tlumí nadměrnou aktivitu neuronů (Large et al., 2005; Lee et al., 2009; Lynch et al., 2004). Tyto mechanismy by mohly být výhodou v rané fázi schizofrenie, pro kterou je charakteristická hyperaktivita neuronů v hipokampu a prefrontální kůře.

Dalším možným prostředkem pro léčbu rané fáze schizofrenie jsou agonisté a pozitivní alosterické modulátory (PAMs) specifických receptorů. Mohou působit na metabotropní glutamátové receptory mGluR2 snížením transmise glutamátu a redukovat tak hyperexcitabilitu (Fell et al., 2012), nebo na GABA receptory obsahující buď $\alpha 2$ podjednotku vyskytující se v prefrontální kůře a hipokampu, nebo $\alpha 5$ podjednotku vyskytující se primárně v hipokampu (Vinkers et al., 2010). PAMs působící na GABA receptory taktéž redukují hyperexcitabilitu a zlepšují tak kognitivní funkce (Gill et al., 2011).

7. Závěr

V žádném animálním modelu není možné pokrýt veškerou paletu schizofrenních symptomů. Příkladem toho je neschopnost namodelovat verbální odchylky, které se vyskytují u lidských pacientů. Můžeme ale navodit jiné příznaky, které jsou stejné nebo podobné lidským. U potkanů se chování podobné příznakům schizofrenie často navozují pomocí neonatálních lézí ventrálního hipokampu. Dospělci s těmito lézemi vykazují funkční abnormality v hipokampu a prefrontální kůře. Projevují se hyperlokomocí, což u potkanů označujeme za pozitivní symptom, dále sníženým zájmem o sociální chování, větší náchylností k závislostem a poruchami v pracovní prostorové paměti. Dalším používaným vývojovým modelem je aplikace MAM v prenatálním vývoji. Tito potkani mají podobné neuroanatomické odchylky jako schizofrenní pacienti a také vykazují chování podobné některým symptomům schizofrenie. Za zmínku stojí i farmakologické modely, které se navozují pomocí antagonistů NMDA receptorů (ketamin, fencyklidin) a rovněž způsobují hyperlokomoci, nebo lokální inaktivace působením antagonistů GABA_A receptorů, mající stejný účinek.

Současná nemožnost léčby kognitivních deficitů pacientům se schizofrenií komplikuje život. Výzkum naznačuje, že úpravou neurálních oscilací mezi hipokampem a prefrontální kůrou včetně udržení rovnováhy v synaptické plasticitě bychom tyto kognitivní deficity mohli „opravit“ a zmírnit tak průběh nemoci především u pacientů s ranou fází schizofrenie, kteří vykazují hyperexcitabilitu mozkových struktur. Pacienti s chronickou schizofrenií na výše zmíněná léčiva vzhledem k jiným patologickým mechanismům bohužel reagují pouze omezeně.

Zaměření dalšího výzkumu na funkční vztahy a napravení abnormální neurální aktivity mezi hipokampem a prefrontální kůrou by mohlo být klíčové pro léčbu kognitivních deficitů a zlepšení celkové životní úrovně spousty pacientů trpících touto nemocí. Otázkou nadále zůstávají přesné neurobiologické mechanismy a příčiny způsobující patologii ve funkčním spojení těchto struktur. Dalším předmětem zkoumání je vliv parvalbuminových interneuronů na hipokampo-prefrontální koherenci. To nám mohou pomoci objasnit například optogenetické studie umožňující selektivní aktivaci a inhibici těchto interneuronů, neboť umožňují pozorovat behaviorální změny navozené těmito úpravami při běžných aktivitách.

8. Seznam použité literatury

- Abdul-Monim, Z., Neill, J. C., & Reynolds, G. P. (2007). Sub-chronic psychotomimetic phencyclidine induces deficits in reversal learning and alterations in parvalbumin-immunoreactive expression in the rat. *Journal of Psychopharmacology*, *21*(2), 198–205. <https://doi.org/10.1177/0269881106067097>
- Aghajanian, G. ., & Marek, G. . (1997). Serotonin Induces Excitatory Postsynaptic Potentials in Apical Dendrites of Neocortical Pyramidal Cells. *Neuropharmacology*, *36*(4–5), 589–599. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(97\)00051-8](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(97)00051-8)
- Aleman, A., Kahn, R. S., & Selten, J.-P. (2003). Sex Differences in the Risk of Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *60*(6), 565. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.6.565>
- Alexander, M. P., Benson, D. F., & Stuss, D. T. (1989). Frontal lobes and language. *Brain and Language*, *37*(4), 656–691. [https://doi.org/10.1016/0093-934X\(89\)90118-1](https://doi.org/10.1016/0093-934X(89)90118-1)
- Amaral, D. G., Scharfman, H. E., & Lavenex, P. (2007). The dentate gyrus: fundamental neuroanatomical organization (dentate gyrus for dummies). In *Progress in Brain Research* (Roč. 163, s. 3–790). [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)63001-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)63001-5)
- Andersen, P. (2007). *The Hippocampus Book*. New York: Oxford University Press.
- Anticevic, A., Hu, X., Xiao, Y., Hu, J., Li, F., Bi, F., ... Gong, Q. (2015). Early-Course Unmedicated Schizophrenia Patients Exhibit Elevated Prefrontal Connectivity Associated with Longitudinal Change. *Journal of Neuroscience*, *35*(1), 267–286. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2310-14.2015>
- Au-Young, S. M. W., Shen, H., & Yang, C. R. (1999). Medial prefrontal cortical output neurons to the ventral tegmental area (VTA) and their responses to burst-patterned stimulation of the VTA: Neuroanatomical and in vivo electrophysiological analyses. *Synapse*, *34*(4), 245–255. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(19991215\)34:4<245::AID-SYN1>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(19991215)34:4<245::AID-SYN1>3.0.CO;2-D)
- Axmacher, N., Henseler, M. M., Jensen, O., Weinreich, I., Elger, C. E., & Fell, J. (2010). Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(7), 3228–3233. <https://doi.org/10.1073/pnas.0911531107>
- Azmitia, E. C., & Segal, M. (1978). An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat. *The Journal of comparative neurology*, *179*(3), 641–667. <https://doi.org/10.1002/cne.901790311>
- Banks, S. J., Eddy, K. T., Angstadt, M., Nathan, P. J., & Luan Phan, K. (2007). Amygdala-frontal connectivity during emotion regulation. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *2*(4), 303–312. <https://doi.org/10.1093/scan/nsm029>
- Barbas, H., & Blatt, G. J. (1995). Topographically specific hippocampal projections target functionally distinct prefrontal areas in the rhesus monkey. *Hippocampus*, *5*(6), 511–533. <https://doi.org/10.1002/hipo.450050604>
- Barch, D. M. (2005). The Cognitive Neuroscience of Schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology*, *1*(1), 321–353. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143959>
- Bassett, A. S., & Chow, E. W. C. (2008). Schizophrenia and 22q11.2 Deletion Syndrome. *Current Psychiatry Reports*, *10*(2), 148–157.
- Bast, T., Pezze, M., & McGarrity, S. (2017). Cognitive deficits caused by prefrontal cortical and hippocampal neural disinhibition. *British Journal of Pharmacology*, *174*(19), 3211–3225. <https://doi.org/10.1111/bph.13850>

- Beasley, C. L., & Reynolds, G. P. (1997). Parvalbumin-immunoreactive neurons are reduced in the prefrontal cortex of schizophrenics. *Schizophrenia Research*, 24(3), 349–355. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(96\)00122-3](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(96)00122-3)
- Benetti, S., Mechelli, A., Picchioni, M., Broome, M., Williams, S., & McGuire, P. (2009). Functional integration between the posterior hippocampus and prefrontal cortex is impaired in both first episode schizophrenia and the at risk mental state. *Brain*, 132(9), 2426–2436. <https://doi.org/10.1093/brain/awp098>
- Bokor, H., Csáki, Á., Kocsis, K., & Kiss, J. (2002). Cellular architecture of the nucleus reuniens thalami and its putative aspartatergic/glutamatergic projection to the hippocampus and medial septum in the rat. *European Journal of Neuroscience*, 16(7), 1227–1239. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02189.x>
- Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2006). Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2(4), 531–536. <https://doi.org/10.2147/nedt.2006.2.4.531>
- Burgess, N., Maguire, E. A., & O'Keefe, J. (2002). The Human Hippocampus and Spatial and Episodic Memory. *Neuron*, 35(4), 625–641. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00830-9](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00830-9)
- Buzsáki, G. (1996). The Hippocampo-Neocortical Dialogue. *Cerebral Cortex*, 6(2), 81–92. <https://doi.org/10.1093/cercor/6.2.81>
- Cannon, T. D., Thompson, P. M., van Erp, T. G. M., Toga, A. W., Poutanen, V.-P., Huttunen, M., ... Kaprio, J. (2002). Cortex mapping reveals regionally specific patterns of genetic and disease-specific gray-matter deficits in twins discordant for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(5), 3228–3233. <https://doi.org/10.1073/pnas.052023499>
- Carr, D. B., & Sesack, S. R. (2000a). GABA-containing neurons in the rat ventral tegmental area project to the prefrontal cortex. *Synapse (New York, N.Y.)*, 38(2), 114–123. [https://doi.org/10.1002/1098-2396\(200011\)38:2<114::AID-SYN2>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/1098-2396(200011)38:2<114::AID-SYN2>3.0.CO;2-R)
- Carr, D. B., & Sesack, S. R. (2000b). Projections from the rat prefrontal cortex to the ventral tegmental area: target specificity in the synaptic associations with mesoaccumbens and mesocortical neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 20(10), 3864–73. <https://doi.org/http://www.jneurosci.org/content/20/10/3864>
- Colgin, L. L. (2011). Oscillations and hippocampal–prefrontal synchrony. *Current Opinion in Neurobiology*, 21(3), 486–491. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.02.012>
- De Souza, L. C., Guimarães, H. C., Teixeira, A. L., Caramelli, P., Levy, R., Dubois, B., & Volle, E. (2014). Frontal lobe neurology and the creative mind. *Frontiers in Psychology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00761>
- Dillingham, C. M., Erichsen, J. T., O'Mara, S. M., Aggleton, J. P., & Vann, S. D. (2015). Fornical and nonfornical projections from the rat hippocampal formation to the anterior thalamic nuclei. *Hippocampus*, 25(9), 977–992. <https://doi.org/10.1002/hipo.22421>
- Egerton, A., Reid, L., McKerchar, C. E., Morris, B. J., & Pratt, J. A. (2005). Impairment in perceptual attentional set-shifting following PCP administration: A rodent model of set-shifting deficits in schizophrenia. *Psychopharmacology*, 179(1), 77–84. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-2109-y>
- Endo, K., Hori, T., Abe, S., & Asada, T. (2007). Alterations in GABAA receptor expression in neonatal ventral hippocampal lesioned rats: Comparison of prepubertal and

- postpubertal periods. *Synapse*, 61(6), 357–366. <https://doi.org/10.1002/syn.20393>
- Fatemi, S. H. (2008). *Clinical Handbook of Schizophrenia*. (K. Mueser & D. V Jeste, Ed.), *The Journal of Clinical Psychiatry*. New York: The Guilford Press.
<https://doi.org/10.4088/JCP.10bk06067whi>
- Felix-Ortiz, A. C., & Tye, K. M. (2014). Amygdala Inputs to the Ventral Hippocampus Bidirectionally Modulate Social Behavior. *Journal of Neuroscience*, 34(2), 586–595.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4257-13.2014>
- Fell, M. J., McKinzie, D. L., Monn, J. A., & Svensson, K. A. (2012). Group II metabotropic glutamate receptor agonists and positive allosteric modulators as novel treatments for schizophrenia. *Neuropharmacology*, 62(3), 1473–1483.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.06.007>
- Flores, G., Alquicer, G., Silva-Gómez, A. B., Zaldivar, G., Stewart, J., Quirion, R., & Srivastava, L. K. (2005). Alterations in dendritic morphology of prefrontal cortical and nucleus accumbens neurons in post-pubertal rats after neonatal excitotoxic lesions of the ventral hippocampus. *Neuroscience*, 133(2), 463–470.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.02.021>
- Floresco, S. B., Seamans, J. K., & Phillips, a G. (1997). Selective roles for hippocampal, prefrontal cortical, and ventral striatal circuits in radial-arm maze tasks with or without a delay. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 17(5), 1880–1890. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(87\)90179-5](https://doi.org/10.1016/0306-4522(87)90179-5)
- Fuster, J. M. (2001). The prefrontal cortex - An update: Time is of the essence. *Neuron*, 30(2), 319–333. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00285-9](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00285-9)
- Fuxe, K., Hökfelt, T., Johansson, O., Jonsson, G., Lidbrink, P., & Ljungdahl, Å. (1974). The origin of the dopamine nerve terminals in limbic and frontal cortex. Evidence for meso-cortico dopamine neurons. *Brain Research*, 82(2), 349–355. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(74\)90618-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(74)90618-0)
- Garey, L. J., Ong, W. Y., Patel, T. S., Kanani, M., Davis, A., Mortimer, A. M., ... Hirsch, S. R. (1998). Reduced dendritic spine density on cerebral cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 65(4), 446–453.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.65.4.446>
- Ghoshal, A., & Conn, P. J. (2015). The hippocampo-prefrontal pathway: a possible therapeutic target for negative and cognitive symptoms of schizophrenia. *Future Neurology*, 10(2), 115–128. <https://doi.org/10.2217/fnl.14.63>
- Gill, K. M., Lodge, D. J., Cook, J. M., Aras, S., & Grace, A. A. (2011). A novel α 5GABA a r-positive allosteric modulator reverses hyperactivation of the dopamine system in the MAM model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 36(9), 1903–1911.
<https://doi.org/10.1038/npp.2011.76>
- Godsil, B. P., Kiss, J. P., Spedding, M., & Jay, T. M. (2013). The hippocampal–prefrontal pathway: The weak link in psychiatric disorders? *European Neuropsychopharmacology*, 23(10), 1165–1181. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.10.018>
- Gorelova, N., & Yang, C. R. (1996). The course of neural projection from the prefrontal cortex to the nucleus accumbens in the rat. *Neuroscience*, 76(3), 689–706.
[https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(96\)00380-6](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(96)00380-6)
- Griffin, A. L. (2015). Role of the thalamic nucleus reuniens in mediating interactions between the hippocampus and medial prefrontal cortex during spatial working memory. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 9(March), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00029>

- Groenewegen, H. J., Vermeulen-Van der Zee, E., Te Kortschot, A., & Witter, M. P. (1987). Organization of the projections from the subiculum to the ventral striatum in the rat. A study using anterograde transport of Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *Neuroscience*, 23(1), 103–120. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(87\)90275-2](https://doi.org/10.1016/0306-4522(87)90275-2)
- Heidbreder, C. A., & Groenewegen, H. J. (2003). The medial prefrontal cortex in the rat: Evidence for a dorso-ventral distinction based upon functional and anatomical characteristics. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27(6), 555–579. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2003.09.003>
- Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12(3), 426–445. Získáno z <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L28323862%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1037/0894-4105.12.3.426%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=08944105&id=doi:10.1037%2F0894-4105.12.3.426&atitle=Neurocognitive+defic>
- Henke, P. G. (1990). Hippocampal Pathway to the Amygdala and Stress Ulcer Development. *Brain Research Bulletin*, 25, 691–695. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(90\)90044-Z](https://doi.org/10.1016/0361-9230(90)90044-Z)
- Hoffman, K. L. (2016). *Modeling Neuropsychiatric Disorders in Laboratory Animals. Woodhead Publishing Series in Biomedicine: Number 78* (1. vyd.). Woodhead Publishing.
- Hoover, W. B., & Vertes, R. P. (2007). Anatomical analysis of afferent projections to the medial prefrontal cortex in the rat. *Brain Structure and Function*, 212(2), 149–179. <https://doi.org/10.1007/s00429-007-0150-4>
- Chambers, R. A., Moore, J., McEvoy, J. P., & Levin, E. D. (1996). Cognitive effects of neonatal hippocampal lesions in a rat model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 15(6), 587–594. [https://doi.org/10.1016/s0893-133x\(96\)00132-7](https://doi.org/10.1016/s0893-133x(96)00132-7)
- Cho, R. Y., Konecky, R. O., & Carter, C. S. (2006). Impairments in frontal cortical synchrony and cognitive control in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(52), 19878–19883. <https://doi.org/10.1073/pnas.0609440103>
- Iqbal, N., & van Praag, H. M. (1995). The role of serotonin in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 5(SUPPL. 1), 11–23. [https://doi.org/10.1016/0924-977X\(95\)00027-M](https://doi.org/10.1016/0924-977X(95)00027-M)
- Ishikawa, A., & Nakamura, S. (2006). Ventral Hippocampal Neurons Project Axons Simultaneously to the Medial Prefrontal Cortex and Amygdala in the Rat. *Journal of Neurophysiology*, 96(4), 2134–2138. <https://doi.org/10.1152/jn.00069.2006>
- Jay, T. M., Burette, F., & Laroche, S. (1996). Plasticity of the hippocampal-prefrontal cortex synapses. *Journal of Physiology Paris*, 90(5–6), 361–366. [https://doi.org/10.1016/S0928-4257\(97\)87920-X](https://doi.org/10.1016/S0928-4257(97)87920-X)
- Jay, T. M., Thierry, A. -M, Wiklund, L., & Glowinski, J. (1992). Excitatory Amino Acid Pathway from the Hippocampus to the Prefrontal Cortex. Contribution of AMPA Receptors in Hippocampo-prefrontal Cortex Transmission. *European Journal of Neuroscience*, 4(12), 1285–1295. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1992.tb00154.x>
- Jay, T. M., & Witter, M. P. (1991). Distribution of hippocampal CA1 and subicular efferents in the prefrontal cortex of the rat studied by means of anterograde transport of Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *Journal of Comparative Neurology*, 313(4), 574–586. <https://doi.org/10.1002/cne.903130404>
- Johnson, S. W., & North, R. A. (1992). Two types of neurone in the rat ventral tegmental area and their synaptic inputs. *The Journal of Physiology*, 450(1), 455–468.

<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1992.sp019136>

- Jones, C., Watson, D., & Fone, K. (2011). Animal models of schizophrenia. *British Journal of Pharmacology*, 164(4), 1162–1194. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01386.x>
- Jones, M. W., & Wilson, M. A. (2005). Theta rhythms coordinate hippocampal-prefrontal interactions in a spatial memory task. *PLoS Biology*, 3(12), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030402>
- Kalinichev, M., Robbins, M. J., Hartfield, E. M., Maycox, P. R., Moore, S. H., Savage, K. M., ... Jones, D. N. C. (2008). Comparison between intraperitoneal and subcutaneous phencyclidine administration in Sprague-Dawley rats: A locomotor activity and gene induction study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(2), 414–422. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.09.008>
- Kandel, E. R., Schwartz, J., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. J. (2012). *Principles of Neural Science, Edition (5. vyd.)*. McGraw-Hill Medical.
- Kjelstrup, K. G., Tuvnes, F. A., Steffenach, H.-A., Murison, R., Moser, E. I., & Moser, M.-B. (2002). Reduced fear expression after lesions of the ventral hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(16), 10825–10830. <https://doi.org/10.1073/pnas.152112399>
- Kroger, J. K., Sabb, F. W., Fales, C. L., Bookheimer, S. Y., Cohen, M. S., & Holyoak, K. J. (2002). Recruitment of Anterior Dorsolateral Prefrontal Cortex in Human Reasoning: a Parametric Study of Relational Complexity. *Cerebral Cortex*, 12(5), 477–485. <https://doi.org/10.1093/cercor/12.5.477>
- Krystal, J. H. (1994). Subanesthetic Effects of the Noncompetitive NMDA Antagonist, Ketamine, in Humans. *Archives of General Psychiatry*, 51(3), 199–214. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950030035004>
- Krystal, J. H., & Anticevic, A. (2015). Toward Illness Phase-Specific Pharmacotherapy for Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 78(11), 738–740. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.017>
- Lara, A. H., & Wallis, J. D. (2015). The Role of Prefrontal Cortex in Working Memory: A Mini Review. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 9, 1–7. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00173>
- Large, C. H., Webster, E. L., & Goff, D. C. (2005). The potential role of lamotrigine in schizophrenia. *Psychopharmacology*, 181(3), 415–436. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0020-9>
- Laroche, S., Davis, S., & Jay, T. M. (2000). Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses: Dual roles in working memory and consolidation. *Hippocampus*, 10(4), 438–446. [https://doi.org/10.1002/1098-1063\(2000\)10:4<438::AID-HIPO10>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1098-1063(2000)10:4<438::AID-HIPO10>3.0.CO;2-3)
- Lawrie, S. M., Buechel, C., Whalley, H. C., Frith, C. D., Friston, K. J., & Johnstone, E. C. (2002). Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biological Psychiatry*, 51(12), 1008–1011. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01316-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01316-1)
- Le Pen, G., Gourevitch, R., Hazane, F., Hoareau, C., Jay, T. M., & Krebs, M. O. (2006). Peri-pubertal maturation after developmental disturbance: A model for psychosis onset in the rat. *Neuroscience*, 143(2), 395–405. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.08.004>
- Lee, C., Chen, C., & Liou, H. (2009). Levetiracetam inhibits glutamate transmission through presynaptic P / Q-type calcium channels on the granule cells of the dentate gyrus. *British Journal of Pharmacology*, 158, 1753–1762. <https://doi.org/10.1111/j.1476->

- Lepage, M., Ghaffar, O., Nyberg, L., & Tulving, E. (2000). Prefrontal cortex and episodic memory retrieval mode. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *97*(1), 506–511. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.1.506>
- Letzkus, J. J., Wolff, S. B. E., & Lüthi, A. (2015). Disinhibition, a Circuit Mechanism for Associative Learning and Memory. *Neuron*, *88*(2), 264–276. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.024>
- Lewis, D. A. (2000). GABAergic local circuit neurons and prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. *Brain Research Reviews*, *31*(2–3), 270–276. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(99\)00042-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00042-9)
- Lewis, D. A., Curley, A. A., Glausier, J. R., & Volk, D. W. (2012). Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends in Neurosciences*, *35*(1), 57–67. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.10.004>
- Lipska, B. K., Jaskiw, G. E., & Weinberger, D. R. (1993). Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: A potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *9*(1), 67–75. <https://doi.org/10.1038/npp.1993.44>
- Lipska, B. K., Lerman, D. N., Khaing, Z. Z., & Weinberger, D. R. (2003). The neonatal ventral hippocampal lesion model of schizophrenia: Effects on dopamine and GABA mRNA markers in the rat midbrain. *European Journal of Neuroscience*, *18*(11), 3097–3104. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2003.03047.x>
- Lisman, J. (2010). Working memory: The importance of theta and gamma oscillations. *Current Biology*, *20*(11), R490–R492. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.04.011>
- Lisman, J. E., & Grace, A. A. (2005). The hippocampal-VTA loop: Controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron*, *46*(5), 703–713. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.05.002>
- Little, J. P., & Carter, A. G. (2013). Synaptic Mechanisms Underlying Strong Reciprocal Connectivity between the Medial Prefrontal Cortex and Basolateral Amygdala. *Journal of Neuroscience*, *33*(39), 15333–15342. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2385-13.2013>
- Lodge, D. J. (2013). The MAM Rodent Model of Schizophrenia. In *Current Protocols in Neuroscience* (Roč. 13, s. 83–96). Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0943s63>
- Lodge, D. J., Behrens, M. M., & Grace, A. A. (2009). A Loss of Parvalbumin-Containing Interneurons Is Associated with Diminished Oscillatory Activity in an Animal Model of Schizophrenia. *Journal of Neuroscience*, *29*(8), 2344–2354. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5419-08.2009>
- Lodge, D. J., & Grace, A. A. (2007). Aberrant Hippocampal Activity Underlies the Dopamine Dysregulation in an Animal Model of Schizophrenia. *Journal of Neuroscience*, *27*(42), 11424–11430. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2847-07.2007>
- Luders, E., Steinmetz, H., & Jancke, L. (2002). Brain size and grey matter volume in the healthy human brain. *Neuroreport*, *13*(17), 2371–2374. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000049603.85580.da>
- Lynch, B. A., Lambeng, N., Nocka, K., Kensel-Hammes, P., Bajjalieh, S. M., Matagne, A., & Fuks, B. (2004). The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *101*(26), 9861–9866. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308208101>

- Maren, S. (2008). Pavlovian fear conditioning as a behavioral assay for hippocampus and amygdala function: Cautions and caveats. *European Journal of Neuroscience*, *28*(8), 1661–1666. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06485.x>
- McBride, T., Arnold, S. E., & Gur, R. C. (1999). A comparative volumetric analysis of the prefrontal cortex in human and baboon MRI. *Brain, Behavior and Evolution*, *54*, 159–166. <https://doi.org/10.1159/000006620>
- McGarrity, S., Mason, R., Fone, K. C., Pezze, M., & Bast, T. (2016). Hippocampal Neural Disinhibition Causes Attentional and Memory Deficits. *Cerebral Cortex*, *27*(9), 4447–4462. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw247>
- Meyer-lindenberg, A. S., Olsen, R. K., Kohn, P. D., Brown, T., Egan, M. F., Weinberger, D. R., & Faith, K. (2005). Regionally Specific Disturbance of Hippocampal - Dorsolateral Prefrontal Functional Connectivity in Schizophrenia. *Health (San Francisco)*, *62*(301).
- Miller, E. K., Freedman, D. J., & Wallis, J. D. (2002). The prefrontal cortex: categories, concepts and cognition. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *357*(1424), 1123–1136. <https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1099>
- Moore, H., Jentsch, J. D., Ghajarnia, M., Geyer, M. A., & Grace, A. A. (2006). A Neurobehavioral Systems Analysis of Adult Rats Exposed to Methylazoxymethanol Acetate on E17: Implications for the Neuropathology of Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *60*(3), 253–264. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.01.003>
- Mortensen, M., Patel, B., & Smart, T. G. (2012). GABA Potency at GABAA Receptors Found in Synaptic and Extrasynaptic Zones. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *6*(January), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fncel.2012.00001>
- Moser, M. B., Moser, E. I., Forrest, E., Andersen, P., & Morris, R. G. (1995). Spatial learning with a minislab in the dorsal hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *92*(21), 9697–9701. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.21.9697>
- Mouri, A., Noda, Y., Enomoto, T., & Nabeshima, T. (2007). Phencyclidine animal models of schizophrenia: Approaches from abnormality of glutamatergic neurotransmission and neurodevelopment. *Neurochemistry International*, *51*(2–4 SPEC. ISS.), 173–184. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2007.06.019>
- Naber, P. A., Lopes da Silva, F. H., & Witter, M. P. (2001). Reciprocal connections between the entorhinal cortex and hippocampal fields CA1 and the subiculum are in register with the projections from CA1 to the subiculum. *Hippocampus*, *11*(2), 99–104. <https://doi.org/10.1002/hipo.1028>
- Ohashi, S., Matsumoto, M., Togashi, H., Ueno, K. I., & Yoshioka, M. (2003). The serotonergic modulation of synaptic plasticity in the rat hippocampo-medial prefrontal cortex pathway. *Neuroscience Letters*, *342*(3), 179–182. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(03\)00293-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00293-3)
- Olsen, K. A., & Rosenbaum, B. (2006). Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: assessment instruments. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *113*(4), 247–272. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00698.x>
- Öngür, & Price, J. L. (2000). The Organization of Networks within the Orbital and Medial Prefrontal Cortex of Rats, Monkeys and Humans. *Cerebral Cortex*, *10*(3), 206–219. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.206>
- Orsini, C. A., Kim, J. H., Knapska, E., & Maren, S. (2011). Hippocampal and Prefrontal Projections to the Basal Amygdala Mediate Contextual Regulation of Fear after Extinction. *Journal of Neuroscience*, *31*(47), 17269–17277.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4095-11.2011>

- Ouhaz, Z., Fleming, H., & Mitchell, A. S. (2018). Cognitive Functions and Neurodevelopmental Disorders Involving the Prefrontal Cortex and Mediodorsal Thalamus. *Frontiers in Neuroscience*, 12(February), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00033>
- Owen, A. M., Evans, A. C., & Petrides, M. (1996). Evidence for a two-stage model of spatial working memory processing within the lateral frontal cortex: a positron emission tomography study. *Cerebral cortex*, 6, 31–38. <https://doi.org/10.1093/cercor/6.1.31>
- Patel, K. R., Cherian, J., Gohil, K., & Atkinson, D. (2014). Schizophrenia: overview and treatment options. *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management*, 39(9), 638–45.
- Peyrache, A., Battaglia, F. P., & Destexhe, A. (2011). Inhibition recruitment in prefrontal cortex during sleep spindles and gating of hippocampal inputs. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(41), 17207–17212. <https://doi.org/10.1073/pnas.1103612108>
- Pezze, M., McGarrity, S., Mason, R., Fone, K. C., & Bast, T. (2014). Too Little and Too Much: Hypoactivation and Disinhibition of Medial Prefrontal Cortex Cause Attentional Deficits. *Journal of Neuroscience*, 34(23), 7931–7946. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3450-13.2014>
- Picchioni, M. M., & Murray, R. M. (2007). Schizophrenia. *British Medical Journal*, 335(7610), 91–95. <https://doi.org/10.1136/bmj.39227.616447.BE>
- Pikkarainen, M., Rönkkö, S., Savander, V., Insausti, R., & Pitkänen, A. (1999). Projections from the lateral, basal, and accessory basal nuclei of the amygdala to the hippocampal formation in rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 403(2), 229–260. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19990111\)403:2<229::AID-CNE7>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19990111)403:2<229::AID-CNE7>3.0.CO;2-P)
- Rajasethupathy, P., Sankaran, S., Marshel, J. H., Kim, C. K., Ferenczi, E., Lee, S. Y., ... Deisseroth, K. (2015). Projections from neocortex mediate top-down control of memory retrieval. *Nature*, 526(7575), 653–659. <https://doi.org/10.1038/nature15389>
- Richter-Levin, G., & Akirav, I. (2000). Amygdala-Hippocampus Dynamic Interaction in Relation to Memory. *Molecular Neurobiology*, 22(1–3), 011–020. <https://doi.org/10.1385/MN:22:1-3:011>
- Rossi, A. F., Pessoa, L., Desimone, R., & Ungerleider, L. G. (2009). The prefrontal cortex and the executive control of attention. *Experimental Brain Research*, 192(3), 489–497. <https://doi.org/10.1007/s00221-008-1642-z>
- Rowland, L. H., Astur, R. S., Jung, R. E., Bustillo, J. R., Lauriello, J., & Yeo, R. A. (2005). Selective cognitive impairments associated with NMDA receptor blockade in humans. *Neuropsychopharmacology*, 30(3), 633–639. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300642>
- Sahin, B., Aslan, H., Unal, B., Canan, S., Bilgic, S., Kaplan, S., & Tumkaya, L. (2001). Brain Volumes of the Lamb, Rat and Bird Do Not Show Hemispheric Asymmetry: a Stereological Study. *Image Analysis & Stereology*, 20(1), 9–13. <https://doi.org/10.5566/ias.v20.p9-13>
- Sams-Dodd, F. (1996). Phencyclidine-induced stereotyped behaviour and social isolation in rats: a possible animal model of schizophrenia. *Behavioural Pharmacology*.
- Sams-Dodd, F., Lipska, B. K., & Weinberger, D. R. (1997). Neonatal lesions in the rat ventral hippocampus result in hyperlocomotion and deficits in social behaviour in adulthood. *Psychopharmacology*, 132(3), 303–310. <https://doi.org/10.1007/s002130050349>

- Scatton, B., Simon, H., Le Moal, M., & Bischoff, S. (1980). Origin of dopaminergic innervation of the rat hippocampal formation. *Neuroscience letters*, *18*(2), 125–31. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(80\)90314-6](https://doi.org/10.1016/0304-3940(80)90314-6)
- Seamans, J. K., Lapish, C. C., & Durstewitz, D. (2008). Comparing the prefrontal cortex of rats and primates: Insights from electrophysiology. *Neurotoxicity Research*, *14*(2–3), 249–262. <https://doi.org/10.1007/BF03033814>
- Seamans, J. K., & Yang, C. R. (2004). The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Progress in Neurobiology*, *74*(1), 1–57. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.05.006>
- Schobel, S. A., Chaudhury, N. H., Khan, U. A., Paniagua, B., Styner, M. A., Asllani, I., ... Small, S. A. (2013). Imaging Patients with Psychosis and a Mouse Model Establishes a Spreading Pattern of Hippocampal Dysfunction and Implicates Glutamate as a Driver. *Neuron*, *78*(1), 81–93. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.02.011>
- Schobel, S. A., Kelly, M. A., Corcoran, C. M., Van Heertum, K., Seckinger, R., Goetz, R., ... Malaspina, D. (2009). Anterior hippocampal and orbitofrontal cortical structural brain abnormalities in association with cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *114*(1–3), 110–118. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.07.016>
- Siapas, A. G., Lubenov, E. V., & Wilson, M. A. (2005). Prefrontal phase locking to hippocampal theta oscillations. *Neuron*, *46*(1), 141–151. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.02.028>
- Sigurdsson, T., & Duvarci, S. (2016). Hippocampal-Prefrontal Interactions in Cognition, Behavior and Psychiatric Disease. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *9*(January), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00190>
- Sigurdsson, T., Stark, K. L., Karayiorgou, M., Gogos, J. a., & Gordon, J. a. (2010). Impaired hippocampal–prefrontal synchrony in a genetic mouse model of schizophrenia. *Nature*, *464*(7289), 763–767. <https://doi.org/10.1038/nature08855>
- Sirota, A., Montgomery, S., Fujisawa, S., Isomura, Y., Zugaro, M., & Buzsáki, G. (2008). Entrainment of neocortical neurons and gamma oscillations by the hippocampal theta rhythm. *Neuron*, *60*(4), 683–697. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.09.014>. Entrainment
- Snyder, M. A., & Gao, W.-J. (2013). NMDA hypofunction as a convergence point for progression and symptoms of schizophrenia. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *7*(March), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00031>
- Sohal, V. S., Zhang, F., Yizhar, O., & Deisseroth, K. (2009). Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. *Nature*, *459*(7247), 698–702. <https://doi.org/10.1038/nature07991>
- Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological Review*, *99*(2), 195–231. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.99.2.195>
- Stahl, S. M. (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology* (4. vyd.). New York: Cambridge University Press.
- Takita, M., Izaki, Y., Jay, T. M., Kaneko, H., & Suzuki, S. S. (1999). Induction of stable long-term depression in vivo in the hippocampal-prefrontal cortex pathway. *European Journal of Neuroscience*, *11*(11), 4145–4148. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1999.00870.x>
- Tierney, P. L., Dégenétais, E., Thierry, A.-M., Glowinski, J., & Gioanni, Y. (2004). Influence of the hippocampus on interneurons of the rat prefrontal cortex. *European Journal of*

- Neuroscience*, 20(2), 514–524. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03501.x>
- Uylings, H. B. M., Groenewegen, H. J., & Kolb, B. (2003). Do rats have a prefrontal cortex? *Behavioural Brain Research*, 146(1–2), 3–17. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.09.028>
- Vertes, R. P. (2002). Analysis of projections from the medial prefrontal cortex to the thalamus in the rat, with emphasis on nucleus reuniens. *The Journal of Comparative Neurology*, 442(2), 163–187. <https://doi.org/10.1002/cne.10083>
- Vertes, R. P. (2006). Interactions among the medial prefrontal cortex, hippocampus and midline thalamus in emotional and cognitive processing in the rat. *Neuroscience*, 142(1), 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.06.027>
- Vinkers, C. H., Mirza, N. R., Olivier, B., & Kahn, R. S. (2010). The inhibitory GABA system as a therapeutic target for cognitive symptoms in schizophrenia: investigational agents in the pipeline. *Expert opinion on investigational drugs*, 19(10), 1217–1233. <https://doi.org/10.1517/13543784.2010.513382>
- Wang, G. W., & Cai, J. X. (2006). Disconnection of the hippocampal-prefrontal cortical circuits impairs spatial working memory performance in rats. *Behavioural Brain Research*, 175(2), 329–336. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.09.002>
- Watanabe, M., Kodama, T., & Hikosaka, K. (1997). Increase of extracellular dopamine in primate prefrontal cortex during a working memory task. *Journal of neurophysiology*, 78, 2795–2798. <https://doi.org/10.1002/SYN.10038>
- Witter, M. P., & Amaral, D. G. (1991). Entorhinal Cortex of the Monkey .5. Projections to the Dentate Gyrus, Hippocampus, and Subicular Complex. *The Journal of comparative neurology*, 307, 437–459.
- Zhang, Z. J., & Reynolds, G. P. (2002). A selective decrease in the relative density of parvalbumin-immunoreactive neurons in the hippocampus in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 55(1–2), 1–10. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00188-8](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00188-8)

8.1. Ostatní zdroje

Web: <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/schizophrenia.shtml>,
zobrazeno 17. 3. 2018