해마와 정신분열병

정 영 철*†

Hippocampus and Schizophrenia

Young Chul Chung, M.D., Ph.D.*†

ABSTRACT

Schizophrenics suffer not only psychotic symptoms but also cognitive deficits such as an attentional difficulty, memory impairment, poor abstraction, etc. These cognitive abnormalities have been reported to be significantly related to the social and occupational outcome in schizophrenia. Thus, it is important to explore the cause and pathophysiology for the cognitive abnormalities in patients with schizophrenia. In this regard, hippocampus is one of the most promising brain areas to search for the clue because it is closely involved in memory related function. In fact, during the past several decades, there have been extensive studies supporting hippocampal abnormalities as a cause of schizophrenia in both clinical and preclinical field. In this review, basic anatomical knowledge about hippocampus and major findings of preclinical and clinical studies which investigated the correlation between schizophrenia and hippocampus were highlighted. The contents are 1) anatomical structure of hippocampus, 2) neuronal pathway and receptor distribution in hippocampus, 3) function of hippocampus, 4) hippocampal animal model for schizophrenia, 5) hippocampus - related studies on antipsychotic drugs, and 6) clinical studies in hippocampus in patients with schizophrenia.

KEY WORDS : Hippocampus · Schizophrenia.

서 론

최근 정신분열병 환자의 약물 치료에 있어서 획기적인 진전은 전형 항정신병 약물에 비해 추체외로계 부작용이 적고 인지 기능의 개선에 도움이 되는 비전형 항정신병 약물의 지속적인 개발과 그 사용에 있다. Clozapine, olanzapine, amperozide 그리고 quetiapine과 같은 비전형 항정신병 약물의 신경화학적 작용의 특성은 측좌핵(nucleus accumbens, NAC)에 비해 전전두피질(medial prefrontal cortex)의 dopamine(DA)과 acetylcholine(ACh) 유리를 보다 선택적으로 현저히 증가시키는 점이다.[1)2)] 이러한 특성은 동물 실험에서 전전두피질의 DA과 ACh이 기억에 의존적인 test의 수행 능력과 관련이 있다는 점을[3)4)] 감안할 때 비전형 항정신병

*전북대학교 의과대학 정신과학교실, 의과학연구원
Department of Psychiatry, School of Medicine, Chonbuk National University, Institute for Medical Sciences, Jeonju, Korea
†교신저자 : 정영철, 561 - 712 전북 전주시 덕진구 금암동 634 - 18
전화) (063) 250 - 2185, 전송) (063) 275 - 3157
E - mail) ycchung@moak.chonbuk.ac.kr

약물이 인지 기능의 개선을 일으키는 가능한 한 기전으로 제시되어져왔다. 그러나 전전두피질 뿐 아니라 해마도 인지 기능, 특히 학습과 기억에 있어 매우 중요한 역할을 하는 부위이며 정신분열병 환자에서 이 부위의 많은 형태학적, 기능적, 그리고 세포 구조적 이상 소견들이 보고되어져 왔다. 또한 실험동물에서 ibotenic acid 주입으로 만든 신생기 해마 병변은 정신분열병의 신경발달학적 병인론을 지지하는 동물 모델로[5] 관심을 받고 있고 해마 병변이나 해마 내 여러 약물의 투여는 정신분열병의 인지 기능 결함과 관계가 깊고 정보처리의 이상을 의미하는 지각 차단(sensory gating),[6] 전 펄스 억제(prepulse inhibition, PPI),[7] 잠재성 억제(latent inhibition, LI)[8]의 이상 소견들을 일으킨다. 따라서 해마는 전전두피질과 함께 정신분열병의 병인, 특히 인지기능의 결함의 기전을 이해하는데 매우 중요한 위치를 차지한다. 그러나 정신분열병의 인지기능 결함과 해마의 이상 소견과의 직접적인 관련성이나 항정신병 약물의 해마에서의 작용 기전을 조사한 연구들은 매우 적으며 동물 및 정신분열병 환자에서 보고 된 해마와 관련된 연구들은 사용된 방법에 따라 매우 상반된 결과들이 혼재되어 있다. 그러므로 본고에서는 정신분열병과 관련하여 해마 부위에 대해 이루어진 기초 및 임상 연구들을 포괄적으로 개관하고 이를 바탕으로 향후의 연구 방향을 제시하고자 한다. 본고의 순서는 1) 해마의 해부학적 구조, 2) 해마 부위의 신경 경로 및 수용체 분포, 3) 해마의 기능, 4) 정신분열병의 해마 동물 모델, 5) 해마 부위에 대한 항정신병 약물의 연구, 그리고 6) 해마 부위에 대한 임상 연구이다.

본 론

1. 해마의 해부학적 구조

원피질(archicortex)로 불리우는 해마는 이종피질(allocortex ; olfactory cortex)과 신피질(neocortex)과 함께 계통 발생학적으로 구 대뇌 피질의 일부분을 차지하며,[9] 잘 조직화된 세층의 구조물로서 신 피질의 여섯층 구조와 대별된다. 해마는 치상 회(dentate gyrus ; DG), Ammon's horn 또는 본 해마(hippocampus proper ; CA1~CA4), 구상회(subiculum)로 이루어져 있고 해마 구성(hippocampal formation, HIP)이라는 용어와 혼용되어 사용되어진다. 또한 연구자에 따라 내비피질(entorhinal cortex ; EC)을 HIP에 포함시키기도 하나 본고에서는 제외하고 기술한다. 해마는 태생기 16~19주 사이에 분화되는 것으로 알려져 있으며[10] 출생 후에도 치상 회는 계속 발달하여 18~24개월이 되어야만 해마가 그 기능을 할 수 있고[11] 청소년기에 특히 구상회 부위의 증가된 수초발생(myelination)이 일어난다.[12]

다른 피질 부위처럼 해마를 구성하는 주 신경 세포는 glutamatergic 뉴런이며 치상 회에서는 과립 세포(granule cell)로 그리고 그 외의 다른 부위에서는 추체 세포(pyramidal cell)로 존재한다. 과립 세포와 추체 세포를 합쳐 주 세포(principal cell)라고 하며 이들이 해마 신경의 90%를 차지한다. 나머지 10%는 GABAergic 간세포(interneuron)가 대부분을 그리고 cholinergic 간세포가 극히 일부를 차지한다. GABAergic 간세포의 종류는 억제 기능을 하는 basket cell과 chandelier cell, 그리고 탈 억제 기능을 하는 interneuron selective cell이 있으며, cholinergic 간세포에 대해서는 알려진 것이 적다. Glutamatergic과 GABAergic 뉴런은 100% 시냅스 연결을 한다.[13]

대뇌 피질로부터의 여러 정보는 EC의 상층(layer Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ)부에 직접 또는 간접으로 도달하고 이것은 다시 천공 경로(perforant pathway)를 통해서 치상 회의 molecular layer로 가고(layer Ⅱ에서 DG, CA3로 그리고 layer Ⅲ에서 CA3, CA1, 구상회로 연결됨) 치상 회 과립 세포의 축삭(axon)인 mossy fiber는 CA3의 stratum lucidum-radiatum으로, 그리고 다시 CA3의 추체 세포로부터 나오는 Schaffer collaterals는 CA2와 CA1의 stratum radiatum으로 연결된다.[14][15] 이상의 perforant pathway, mossy fiber, 그리고 Schaffer collaterals로 연결된 경로를 trisynaptic pathway라고 하며 이것을 통해 일방향의 정보 전달이 이루어지며 치상 회는 정보 유입의 주 입력처이며 CA1은 주 출력처이다(그림 1). CA1으로부터의 주 출력은 두 가지로 나뉘어지는데 1) CA1(직접 EC로 가는 것도 있음) → 구상회 → EC의 심층부(layer Ⅳ, Ⅴ, Ⅵ)(직접 polymodal association cortex와 약하지만 상호 연결되기도 함) → EC의 상층부 → 비주위 피질(perirhinal cortex)과 부해마 피질(parahippocampal cortex) → 연상 피질(association cortex)로 연결되고(그림 1) ; 그리고 2) CA1(적지만 직접 채(fimbria)와 뇌궁(fornix)으로 가는 것도 있음) → 구상회 → 채와 뇌궁 → 전전두피질의 심층부

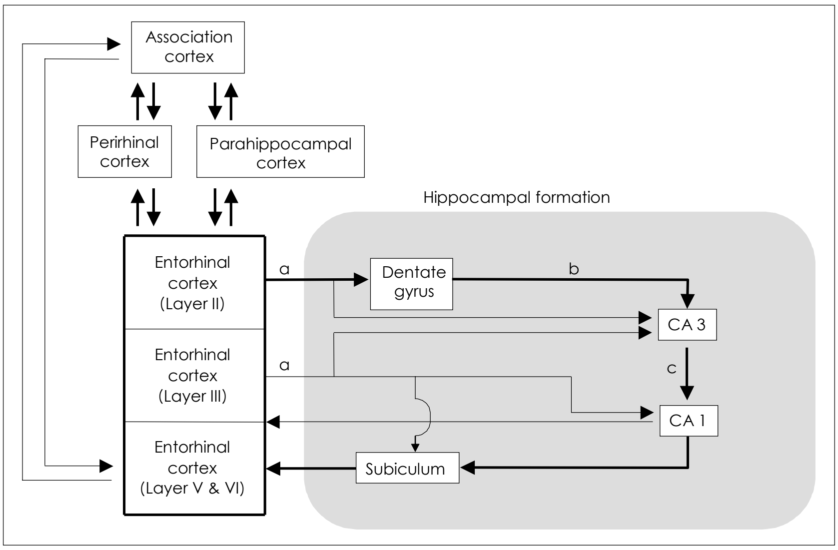

Fig. 1. Summary diagram showing cortico-hippocampo-cortical circuitry. Thick and thin lines represent dense and sparse projections, respectively. a : Perforant pathway, b : Mossy fiber, c : Schaffer collateral.

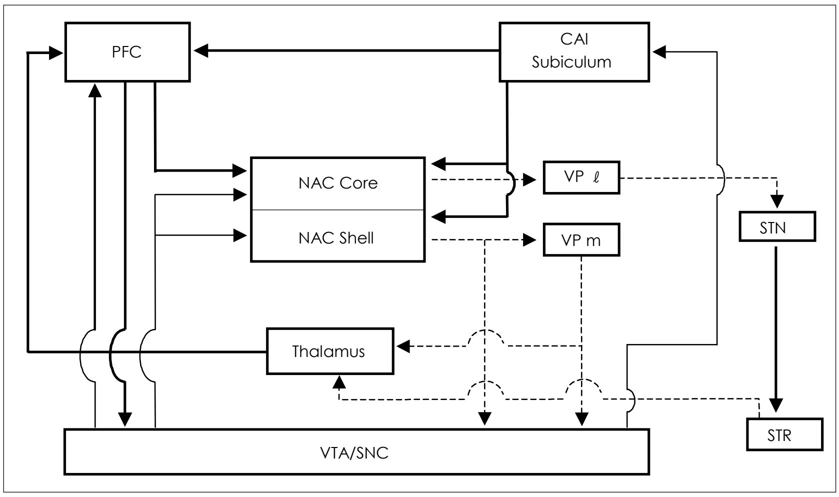

Fig. 2. Schematic representation of the relationships between the hippocampus, the prefrontal cortex(PFC), the nucleus accumbens(NAC), and the dopamine neurons of the ventral tegmental area(VTA), and substantia nigra. Thick and thin solid lines represent glutamatergic and dopaminergic pathways and broken lines represent GABAergic pathways. SNC : substantia nigra pars compacta, SNR : substantia nigra pars reticulata, STN : subthalamic nuclei, VP ℓ & VP m : lateral and medial part of the ventral pallidum.

인 전변연계 피질(prelimbic cortex) 및 하부 변연계 피질(infralimbic cortex)과[16] 후 대상 피질로(posterior cingulate cortex)[17] 가는 것과 피질하 부위인 측좌핵,[17] 시상하부(hypothalamus), 편도(amygdala),[18)19] 중격 핵(septal nucleus) 등으로[20] 연결되는 것이 있다(그림 2).

해마와 연결된 부위 중 전전두피질과 측좌핵은 정신분열병에 있어 특히 중요하므로 이 부위들과의 연결에 있어 몇 가지 중요한 특성을 간단히 기술한다. 일반적인 상호 연결 방식과는 달리 해마-전전두 경로(hippocampo-prefrontal pathway)는 해마(주로 구상회와 CA1)에서 동측성의 전전두피질 쪽으로 일 방향의 연결만 존재한다. 해마 말단(hippocampal terminals)은 대부분 전전두피질의 추체 세포와 주로 비대칭성 시냅스를 이루는데 dopamine terminals들을 포함한 다른 신경 말단들

의 추가적인 시냅스가 동일 신경망(neuropil)에서 거의 발견되지 않는다.[16] 따라서 hippocampal terminals는 다른 신경 말단들의 방해 없이 강한 흥분 작용을 전전두피질의 추체 세포에 전달할 수 있다. 측좌핵으로의 연결 역시 주로 구상회와 CA1에서 일 방향으로 이루어지는데 복측 구상회는 측좌핵 외피(shell)로 그리고 배측 구상회는 측좌핵 핵(core)으로 연결된다.[21] 측좌핵 내에서 hippocampal terminals는 medium spiny GABAergic neuron에 비대칭 시냅스를 이루는데 dopaminergic terminals와 약 25%에서 동일 신경망에 모이지만 축삭 대 축삭 시냅스는 아니다.[22] 따라서 비록 확산(diffusion)과 같은 비시냅틱 기전이긴 하지만 전전두피질의 경우와는 달리 dopamine - glutamate 상호작용이 활발히 일어날 수 있다. 해마에서 직접 복측 피개부(ventral tegmental area, VTA)로 가는 신경 경로는 없지만 해마는 측좌핵으로 그리고 측좌핵은 다시 VTA로 연결되어 있으므로 간접적으로 영향을 미칠 수 있다[23](그림 2).

2. 해마 부위의 신경 경로 및 수용체 분포(그림 3 ; 종설 참조[13]))

해마에 분포되는 dopaminergic, cholinergic, serotonergic 그리고 noradrenergic 경로에 대해서 기술한다. 이들 신경 말단들이 synapse를 이루는 정도는 cholinergic afferent는 7%, serotonergic afferent는 21%, noradrenergic afferent는 15%이며[13] dopaminergic afferent의 경우는 알려진 것이 없다.

1) Dopaminergic pathway

해마 내 DA의 농도는 norepinephrine의 1/5~1/10 정도로 낮게 존재하므로[24] 초기에는 dopaminergic terminal이 존재하지 않는 것으로 생각하였다. 그러나 Hökfelt 등이[25] 처음으로 dopaminergic terminal의 존재를 보고하고 Bischoff과 Krauss[26]가 해마 내 DA 수용체의 존재를 보고하면서 해마의 DA에 대한 연구가 활발해지기 시작하였다. VTA(A10) 및 흑질 치밀부(substantia nigra pars compacta, SNC)(A9)부터 시작된 dopaminergic neuron의 약 70%는 채(fimbria)를 그리고 나머지 30%는 상뇌량 속(supracallosal bundle)과 복측 편도 - EC를 거쳐 주로 복측 해마 부위에 분포된다.[27] 그 중 복측 구상회에 가장 많이 다음이 복측 CA1에 분포되며 치상 회와 CA3에는 적게 그리고 중격극(septal pole)쪽에는 전혀 분포하지 않는다.[28] 해마의

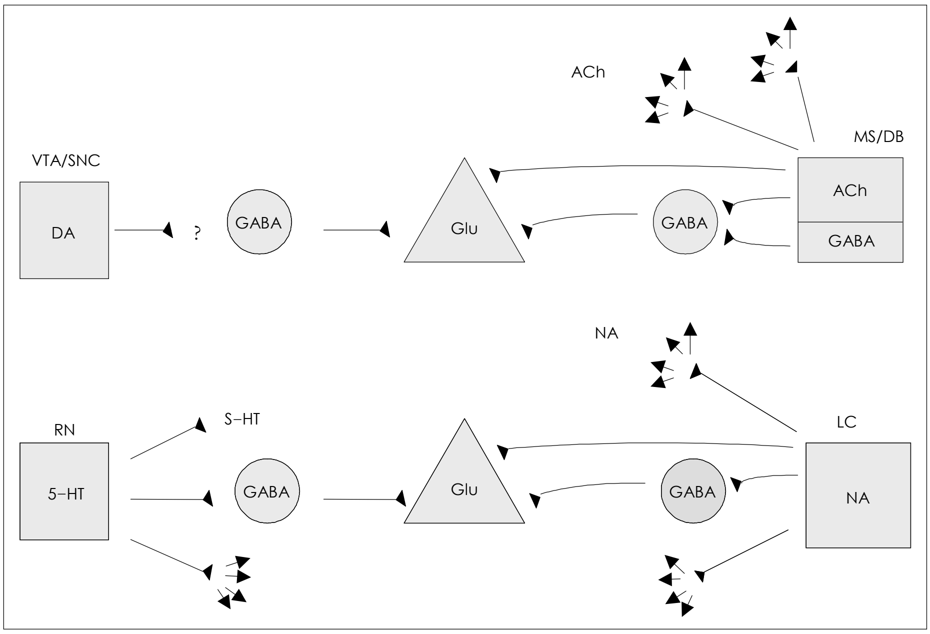

Fig. 3. Schematic diagram of the architecture of hippocampus with afferent pathways. Afferent pathways are dopaminergic, cholinergic or GABAergic setohippocampal, serotonergic and noradrenergic innervation. Arrows indicate nonsynaptic release of neurotransmitters. ACh : acetylcholine, DA : dopamine, Glu : glutamate, MS/DB : medial septal nucleus and diagonal band of Broca, LC : locus coeruleus, NA : norepinephrine, RN : raphe nucleus, VTA/SNC : ventral tegmental area and substantia nigra pars compacta.

세포외 DA 농도의 약 40%는 noradrenergic neuron으로부터 유래된 것으로 본다.[29] Dopaminergic terminals가 해마 내 어떤 cell과 어느 정도 시냅스를 이루는지는 알려져 있지 않다.

DA 수용체는 D1~D5까지 모든 종류의 수용체가 해마에 존재하나 면역세포화학 검사(immunocytochemical study) 상 D5, D4>D3>D2, D1 수용체 순으로 표현이 많이 된다.[30] D5 수용체는 전체적으로 전전두피질, 시상과 해마에 많이 분포하는데[31] 해마 내에서는 주로 치상 회에 많다.[32] D4 수용체는 전체적으로 전두피질과 해마에 많으며[33] 해마 내에서는 CA1~CA4(특히 CA1)에 많이 표현된다.[30] D3 수용체는 전체적으로 기저 전뇌(basal forebrain)와 소뇌에 많고[34] 해마 내에서는 CA1~CA3(특히 CA1)에 높게 분포하고 있다.[30] D1과 D2 수용체는 둘 다 해마 내에 적게 나타나는데 D1 수용체는 주로 CA1에 D2 수용체는 치상 회, 폐문 부위(hilar region), 그리고 mossy fiber에[30] 강하게 나타난다. CA1에는 모든 종류의 DA 수용체가 다 존재하나 특히 D1, D3, 그리고 D4 수용체가 해마의 다른 부위에 비해 가장 높게 존재한다.[35][36]

2) Cholinergic pathway

해마에 분포하는 cholinergic afferent는 전적으로 내측 중격 핵(medial septal nucleus)과 diagonal band of Broca의 핵으로부터 기시되어 채와 뇌궁을 거쳐 들어온다.[37] 그러나 적게는 Meynert 기저 핵(basal nucleus of Meynert)으로부터도 온다는 보고가[38] 있다. 중격해마 구심성 신경(septohippocampal afferents)의 일부(0.6~1%)는 GABAergic fiber이며 중격해마 cholinergic fibers는 해마 전체에 그리고 모든 층과 모든 세포 종류에 분포하나[39] 국소적으로 특히 치상 회와 CA3에 가장 많이 분포하고 추체 및 과립 세포의 주변 층에 많이 분포된다.[40] 전술한바와 같이 소수만이 시냅스를 이루는데 주로 주 세포와[41] 그리고 일부가 GABAergic cell과[42] 시냅스를 이룬다.

해마 내에는 M1~M5까지 모든 muscarinic 수용체가 다 존재한다. 해마의 주된 muscarinic 수용체인 M1 수용체는[43] 신피질과 선조체(striatum)에서와 같이 해마에도 풍부하게 존재하며 시냅스전(presynaptic) 및 시냅스후(postsynaptic)에 모두 나타나나 주로 추체 세포에 시냅스후 형태로 발견되고[44] 국소적으로는 CA1에[45] 많이 분포된다. M2 수용체는 기저 전뇌에 가장 많이 분포하며 해마에서는 시냅스후로 존재하여 간세포에 강하게 그리고 추체 신경에는 약하게 발견된다.[46] 또한 시냅스전 cholinergic 자가수용체(autoreceptor)로도 존재하여 ACh 유리를 조절한다. M3 수용체는 대뇌 전체적으로 낮게 존재하며 해마 내에서의 특성에 대해서는 알려진 것이 없다. M4 수용체는 신선조체(neostriatum)에 풍부하게 그리고 해마와 피질에서는 중등도 정도의 분포를 보이는데[47] 해마 내에서 시냅스전 cholinergic 자가수용체로 존재하여 M2 수용체에 비해 보다 강하게 ACh 유리를 조절하는 것으로 보고된다.[47][13] 일부는 주 세포에 시냅스후 형태로 존재한다. M5 수용체는 해마와 흑질(substantia nigra)에 낮은 농도로 존재하며 해마 내에서는 추체 세포에 발견된다.[48]

Nicotinic acetylcholine receotor(nAChRs)는 α(α2, α3, α4, α5, α6, α7, α9)와 β(β2, β3, β4) 하부단위(subunit)의 다양한 조합으로 구성되는데 α7, α4β2, 그리고 α3β4의 세 가지 아형이 해마 내에 존재하는 것으로 알려져 있다.[49] 해마 신경은 nicotinic 효현제에 대한 전기 생리적인 반응의 특성에 따라 세 가지 유형으로 나누어지는데 a) 빠른 탈감작과 α-bungarotoxin(BGT)-sensitive current(type IA current), b) 느린 탈감작과 dihydro-β-erythroidine(DHβE)-sensitive current(type Ⅱ current), 그리고 c) 느린 탈감작과 mecamylamine-sensitive current(type Ⅲ current)를 보이는 것이 있다. Type IA current는 α7 subunit를 가지는 nAChR(α7 nAChR), type Ⅱ current는 α4β2 nAChR, 그리고 type Ⅲ current는 α3β4 nAChR의 특성으로 간주된다.[50] 위 세 가지 nAChRs외에 α3β2 nAChR가 CA3에 중등도의 농도로 분포되어 있음을 보고한 결과도 있다.[51] α7 nAChR은 뇌 전체적으로 볼 때 시상하부와 함께 해마에 가장 높게 분포하며[52] 또한 해마 내 nAChRs중에서 가장 많은 분포를 차지한다(국소적으로는 DG와 CA3에 특히 많음).[51] 이 수용체의 해마 내 분포는 NMDA 수용체의 해마 내 분포와 비슷하며[53] 시냅스전 및 시냅스후에 모두 존재한다. 시냅스전 위치에서는 glutamate,[54] GABA,[55] ACh[56]의 유리를 조절하며 시냅스후의 경우는 GABA 간세포에만 유일하게 나타나는 것으로[57][58] 보고되어진다. 대뇌에 가장 풍부하게 분포하는 α4β2 nAChR는[59] 해마 내에서 시냅스전 cholinergic 자가수용체로 존재하

여 ACh의 유리를 조절한다.[60)]

3) Serotonergic pathway

배측 봉선 핵(dorsal raphe nucleus, dRN)으로부터 기시한 serotonergic neuron은 편도를 거쳐서 복측 해마로, 그리고 정중 봉선 핵(median raphe nucleus, mRN)으로부터 기시한 fibers는 채-뇌궁 및 대상 속(fasciculus cinguli)을 거쳐서 배측 해마로 분포된다.[61)62)] Serotonergic 구심성 신경의 해마 내 분포는 구상회, Ammon's horn, 그리고 치상 회 순으로 많이 퍼져 있으며[63)] dRN으로부터의 afferents는 시냅스를 형성하지 않고 mRN으로부터 온 것은 항상 시냅스를 이루는데[41)] 주로 GABAergic 간세포와 시냅스를 이루는 특징이 있다.[64)]

해마에 발현되는 serotonin 수용체의 종류는(표 1) 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_3, 5-HT_4, 5-HT_{5A}, 5-HT_{5B}, 5-HT_6, 그리고 5-HT_7이 있다. 해마의 주 수용체인 5-HT_{1A}는 치상 회, CA1, 중격 핵 등에 많이 분포하며[65)] 해마의 주 세포에 시냅스후로 존재하며[1)] 시냅스전 자가수용체로 존재한다는 보고는 아직 없다. 5-HT_{1B} 수용체는 담창구(globus pallidus) 및 복측 구상회에 많이 분포하며[66)] 시냅스전 자가수용체로 존재하여 serotonin의 유리를 조절한다.[67)] 5-HT_{2A} 수용체는 신피질(가장 많음), 미형 피각(caudate-putamen, CP), 후결절(olfactory tubercle)에 많이 분포하며 해마에는 CA3에서 발견된다.[68)] 5-HT_3 수용체는 해마에 아주 적게 분포한다.[69)] 5-HT_4 수용체는 후결절, 복측 담창구(ventral pallidum), 측좌핵 등에 가장 높게 그리고 해마, CP, 피질 부위 등에도 상당량이 분포한다.[70)] 5-HT_{5A} 수용체는 대뇌 전체에 분포하나 특히 CA1-CA3, 치상 회, 수강 핵(habenular nuclei) 등에 많이 보인다.[71)] 5-HT_{5B} 수용체는 전체적으로 제한된 분포를 보이나 수강 핵, CA1, 하방 올리브 뉴런(inferior olivary neuron)에 우세하게 발견된다.[71)] 5-HT_6 수용체는 후결절에 가장 높게 그리고 측좌핵, CP, 해마(치상 회, CA1-CA3)에도 중등도로 발견된다.[72)73)] 5-HT_7 수용체는 대뇌 피질, 시상(thalamus), 해마(특히 CA3)에 높게 분포한다.[74)]

4) Noradrenergic pathway

청반(locus coeruleus, LC)에서 기시한 noradrenergic fibers는 대부분(75~90%) 동측 해마로 분포하는데[75)] 뇌궁을 거친 것은 치상 회, CA3에, 대상(cingulum)을 거친 것은 복측 hippocampal formation에 그리고 편도를 거친 것은 전체 해마에 분포한다.[76)] 대뇌피질에 비해 약 2배 정도의 noradrenergic 분포가 해마에 있는데 일반적으로 복측이 배측보다 많이 분포하며 구상회, 치상 회에 가장 많이 그리고 CA1에 가장 적게 분포한다.[77)] Noradrenergic terminals은 GABAergic 세포 및 추체 세포와 시냅스를 이룬다.[78)79)]

α_{1A} adrenergic 수용체는 후구(olfactory bulb), 시상, 전두 피질, 해마(특히 복측 치상 회)에 많이 분포되어 있으며[80)81)] α_{1B} adrenergic 수용체는 피질, 시상, 배측 봉선에 많이 분포되어 있고[81)82)] 해마에는 McCune와 Voigt[83)]의 보고 외에는 모두 부정적인 결과들이다. α_{2A} adrenergic 수용체는 LC에 가장 높게 나타나며 대뇌 피질, 중격, 해마에도 분포되어 있다. 해마 내에서는 CA1과 구상회에 많이 보이며 배측 해마에는 나타나지 않는다.[84)85)] α_{2B} adrenergic 수용체는 시상에만 표현

Table 1. Distribution of serotonin receptors in the hippocampus

Subtype of receptor	General distribution	Local distribution in hippocampus
5-HT_{1A}	Abundant in DG, CA1, septal nucleus, EC, FC, dorsal raphe nucleus	DG >Ammon's horn
5-HT_{1B}	High in globus-pallidus and dorsal subiculum	
5-HT_{2A}	Highest in frontoparietal motor cortex ; other rich areas include OF, CP, NAC, CA3	
5-HT_3	Abundant in NTS and motor nucleus of the vagus nerve	Weak in HIP
5-HT_4	OF >NAC, ventral Pallidum >CP, HIP >cortical areas	CA2, CA3 >DG, CA1
5-HT_{5A}	Most intense in CA1-CA3, DG, habenular nuclei, cortical areas	
5-HT_{5B}	Predominant in habenular nuclei, CA1 and inferior olivary neurons	
5-HT_6	OF >NAC, CP, HIP >cortex, amygdala	
5-HT_7	Most intense in cortex, HIP, thalamus	CA3, CA2 >CA1

CP : caudate putamen, DG : dentate gyrus, EC : entorhinal cortex, FC : frontal cortex, HIP : hippocampus, NAC : nucleus accumbens, NTS : nucleus tractus solitarius, OF : olfactory tubercle

된다는 보고도 있고[85] 측방 중격(lateral septum), CP, 측좌핵, 편도, 해마(CA1외의 다른 부위는 매우 약함)에 모두 나타난다는 보고도 있다.[86] β_1 수용체는 대상 피질(cingulate cortex), 대뇌 피질(cerebral cortex), 해마, 시상에 모두 높게 나타난다는 보고도 있으며[87] 후각핵(olfactory nucleus), 대뇌 피질, 중격 핵에 높게, 치상 회에는 중등도로, CA1과 CA2에는 낮게 표현된다는 보고도 있다.[88] β_2 수용체는 후구, 소뇌 피질과 함께 해마에도 높게 나타난다는 보고[88]에서부터 후결절, 피질 부위, 중격 핵에 높게 그리고 선조체와 해마에는 중등도로 분포한다는 것,[89] CA1, CA3, 치상 회에 모두 낮게 나타난다는 혼합된 결과가 있다.[87]

3. 해마의 기능

해마는 EC로부터 받은 정보를 암호화(encoding) 및 보존(retention or storage)을 하는 단기 기억(short-term memory)의 기능, 필요 시 이 기억을 회상(retrieval or recall)하는 기능, 그리고 압축된 정보가 신피질에서 강화(consolidate)[90]될 수 있도록 하는 기능이 있다. 해마의 손상은 즉각 기억(immediate memory)과 기술이나 습관, 지식의 단기주입(priming), 단순 고전적 조건화(simple classical conditioning)와 같은 비진술(nondeclarative or implicit) 기억에는 영향을 미치지 않으나[91)92] 선행성 및 후행성 기억(후행성 기억 장애의 정도와 범위는 논란거리임)[93]에는 손상을 일으킨다. 각 해마 부위별 정보 처리 내용을 살펴보면(그림 4)[94-96] EC에서 치상 회 및 CA3 또는 CA1으로의 정보의 흐름은 자가 조직화(self-organization)를 일으킴으로써 새로운 학습이 일어나고 치상 회에서 CA3로의 정보의 흐름은 자가 연상(autoassociative : 동일 사건에 대한 것) 저장을, CA3에서는 많은 회귀성 신경 연결(recurrent neuronal connections)을 통해 자가 연상 저장이나 회상을 하게 되고 CA3에서 CA1으로의 정보의 흐름은 이질 연상(heteroassociative : 다른 사건에 대한 것) 저장이나 회상을 일으킴으로써 최종적으로 CA1에서 새로운 정보(EC에서 직접 CA1으로 온 정보)와 오래 된 정보(CA3에서 CA1으로 온 정보)를 비교하여 새로움의 여부를 판단하게 한다(detection of novelty). 또한 CA1은 압축된 정보를 EC에 다시 전달함으로서 궁극적으로 신피질에서 강화될 수 있도록 한다.

해마의 기능을 기억의 관점에서 정리해보면 다음 4가지로 요약해 볼 수 있다 : 1) 주의[97] : 외부 자극의 새로

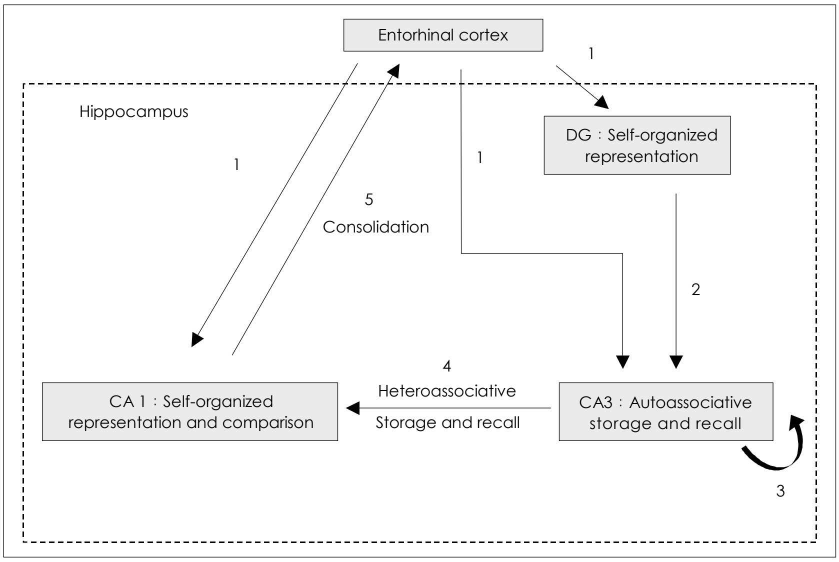

Fig. 4. A diagram representing the function of each hippocampal region. 1 : Perforant path input to DG and CA1 and CA3 undergo self-organization to form a sparse, distributed representation and strong simplified representation, respectively. 2 : Mossy fiber from DG to region CA3 clamp a sparse pattern of activity for autoassociative storage and recall. 3 : Excitatory recurrent synapses in CA3 mediate autoassociative storage and recall. 4 : Schaffer collaterals from CA3 to CA1 store associations between patterns of activity in region CA3 and the associated patterns in region CA1, allowing heteroassociative storage and recall. 5 : Inputs from CA1 to EC mediate compressed representations to be consolidated.

움 여부를 판단하여 반복적인 자극에 대해서는 억제 반응 또는 습성화(habituation)를 일으킨다. 따라서 이 기능은 불필요한 정보를 거르는(filtering out) 역할을 함으로써 해마의 감각 또는 감각 - 운동 차단 기능과 관련이 된다 ; 2) 연상 기억(associative memory) : 긍정적 또는 부정적 강화 자극을 기억함으로써 이에 적합한 행동 반응을 일으키는데 해마가 관여한다는 것으로, Solomon과 Moore[91]는 해마의 손상이 연상 기억을 살펴볼 수 있는 파블로프의 단순 고전적 조건화에는 아무런 영향을 미치지 않음을 보고하였다. 그러나 연상 기억을 살펴볼 수 있는 많은 다른 실험 방법(소멸화 〔extinction〕, negative occasion setting, trace conditioning, trial spacing, negative patterning 등)[97]에서는 해마의 중요한 기능을 지지한다 ; 3) 공간 기억(spatial memory)[98][99]: 공간 작업 기억(spatial working memory) 및 공간 참고 기억(spatial reference memory) 모두에 관여한다 ; 그리고 4) 관련 기억(relational memory)[100][101]: 과도적 추론(transitive inference ; A>B 및 B>C일 때 A>C임을 아는 것) 기능을 해마가 가진다는 것으로 의미 기억(semantic memory ; 사건 기억 〔episode memory〕과 함께 진술 기억 〔declarative memory〕의 한 요소임)의 형성에 해마가 중요한 역할을 한다는 이론의 근거가 된다.

인간에 있어 해마의 기능은 다음의 두 가지 큰 논란점이 있다. 첫째는 사건 기억에 있어 강화가 일어나기 전까지만 해마가 관여한다는 전통적인 시간 - 제한적 관점과 사건 기억의 회상에 있어 언제나 해마가 관여한다는 영구적인 관점의 대립이며[102] 둘째는 의미 기억의 형성에 있어 해마가 신피질과 같이 동일한 중요성을 갖느냐하는 것이다. Vargha - Khadem 등[103]은 어릴 때 해마 병변이 있었지만 일반 지능 발달은 정상적으로 이루어진 예를 보고함으로써 해마가 의미 기억의 형성에 중요치 않음을 제시하였고 Hamann과 Squire[104]은 성인이 되어 선택적인 해마 병변이 생겼을 때 의미 기억의 장애가 생긴다고 보고함으로서 반대 입장을 취하고 있다. 위 두 관점은 어느 정도의 범위에서 해마가 관여하느냐에 따라 모두가 맞을 수 있다고 보겠다.

4. 정신분열병의 해마 동물 모델

1) 해마 병변 모델

(1) 신생기 해마 병변 모델(Neonatal hippocampal lesion model)(표 2)

Lipska 등[5]이 출생 후 7일째 되는 쥐 해마에 ibotenic acid를 주입하는 방법을 사용하여 만들어진 이 모델은 정신분열병의 양성 및 음성 증상과 유사한 여러 소견들을 일으키고 또한 이 소견들이 출생 후 56일(인간의 사춘기에 해당)에야 나타난다는 점은 정신분열병의 사춘기 이후 발병 양상과 신경발달학적 원인을 설명 또는 지지한다는 점에서 매우 중요하다. 정신분열병의 양성 증상과 관련되는 소견들로서는 새로운 환경이나 식염수 주사 또는 수영 스트레스 후에 보이는 과도운동(hyperlocomotion), amphetamine, quinpirole,[105] apomorphine or phencyclidine[106]에 의한 과도운동의 항진, apomorphine에 의한 상동행동의 항진, 전 펄스 억제[107]나 잠재성 억제의[8] 약화, 그리고 haloperidol에 의한 강경증의 약화가 있다. 음성 증상과 관련된 소견들로서는 작업 기억의 저하와[108] 사회적 행동의 결핍이[109] 있다. 이 중 식

Table 2. Neonatal hippocampal lesion-induced findings in rats, related to positive and negative symptoms of schizophrenia

Findings related to positive symptoms	Findings related to negative symptoms
Spontaneous hyperlocomotion to novelty at PD 56	
Hyperlocomotion after saline injection or swim stress at PD 56	
Enhanced AMPH-induced hyperlocomotion(PD 35 and 56)	
Enhanced hyperlocomotion to quinpirole(PD 35 and 56)	
Enhanced APO-induced hyperlocomotion(PD 35 and 56)	Impaired working memory(PD 25, 40 and 80)
Enhanced APO-induced stereotypy(PD 56)	Social interaction deficit(PD 35 and 56)
Enhanced PCP-induced hyperlocomotion	
Reduced basal PPI(PD 56) and LI(PD 63)	
Enhanced APO-induced attenuation of PPI(PD 35 and 56)	
Attenuation of haloperidol-induced catalepsy	

AMPH : amphetamine, APO : apomorphine, PCP : phencyclidine, PD : postnatal day

염수 주사 또는 수영 스트레스 후에 보이는 과도운동은 성년기 해마 병변 모델에는 나타나지 않고 성년기 전전두피질 병변 모델에서는 같은 양상이 출현한다.[110] 이것은 신생기 해마 병변이 전전두피질의 발달 과정에 영향을 미쳤음을 시사하는 것으로서 정신분열병의 원인에 있어 해마 - 전전두피질의 회로가 중요함을 반영한다. 또한 원숭이를 신생기에 측두엽 병변을 만들고 성년기에 전전두피질에 amphetamine을 주입 시 미상 핵(caudate nucleus)의 DA 반응이 정상 또는 성년기에 측두엽 병변을 만든 원숭이와 달랐다는 보고는[111] 신생기 측두엽 병변이 전전피질의 발달 뿐 아니라 전전두피질의 피질하 부위에 대한 조절 기능에도 영향을 미침을 시사한다. 작업 기억의 저하는 출생 후 40일과 80일 뿐 아니라 25일(인간의 사춘기 전에 해당)에도 보였는데 이것은 정신분열병이 발병하기 쉬운 사람들에게서 발병 전에 주의력 장애가 나타난다는 보고와[112] 관련이 있어 흥미롭다.

신생기 해마 병변이 양성 증상과 유사한 결과들을 보이는 기전으로 먼저 생각할 수 있는 것은 자발적 과도운동이나 amphetamine에 의한 과도운동의 항진으로부터 시사 받을 수 있는 변연계 DA의 유리 증가이다. 그러나 신생기 해마 병변 쥐를 성년기에 테스트했을 때 측좌핵 DA의 기저치가 대조군과 차이가 없고 amphetamine에 의한 측좌핵 DA의 증가가 대조군보다 오히려 작다는 결과는[113] 이 가설을 지지하지 않는다. 다음으로 이러한 부정적 결과 및 apomorphine과 quinpirole에 의한 과도운동의 항진 소견들은 시냅스 후 수용체의 과민성이 가능한 또 다른 기전일 수 있음을 제시한다. 이 가설은 해마 병변으로 인해 측좌핵으로 가는 hippocampal glutamatergic afferent의 기능 저하가 측좌핵 내의 DA 유리 저하를 일으키고 장기간의 측좌핵 내 DA 유리의 저하는 DA 수용체의 상향 조절(up - regulation)을 일으킬 수 있다는 점에서 충분히 매력적이다. 그러나 이 역시 DA 수용체의 밀도를 조사한 연구들의[114][115] 결과가 대체적으로 부정적으로서 지지를 받지 못한다. 따라서 최종적으로 세포 내 기전에 의한 것으로 생각해 볼 수 있는데 이에 대한 연구 결과들은 보고된 것이 없다. 음성 증상과 관련된 소견들을 설명할 수 있는 결과들로서는 전전두피질 N - acetyl - aspartate의 저하,[116] 전두 피질의 glutamate 수용체의 증가,[117] 전전두피질에서 amphetamine에 의한 c - fos 발현의 약화[113] 등이 있으나 기전을 설명하기는 어렵다. 종합적으로 볼 때 신생기 해마 병변 모델은 현상학적으로 정신분열병의 많은 측면을 설명할 수 있는 장점이 있으나 그 기전에 대한 설명은 아직 부족한 상태이다.

(2) 성년기 해마 병변 모델(Adult hippocampal lesion model)

성년기 쥐에 ibotenic or kainic acid 그리고 흡출(aspiration) 방법을 사용하여 해마(특히 복측) 병변을 만들면 자발적인 과도운동, amphetamine에 의한 과도운동의 항진, 기저(basal ; no drug 상태) 전 자극 억제의 약화(수술 후 2주에), apomorphine에 의한 전 자극 억제 약화의 항진(수술 후 4주에) 등이 나타난다. 신생기 병변 모델이 보이는 소견과의 차이점은 자발적 과도운동이나 haloperidol에 의한 강경증의 약화가 수술 후 초기(1~2주)부터 출현하며, amphetamine에 의한 측좌핵 DA 유리의 증가가 대조군 보다 증가된다는 것이다.[118] 또한 배측 해마 병변은 자발적 과도운동이 일시적으로만 나타나고 DA, dihydroxyphenylacetic acid(DOPAC), 또는 homovanillic acid(HVA)의 조직 농도의 변화가 발견되지 않는다는 것도 중요하다.[119] 이 점은 해마에서 측좌핵으로 연결되는 glutamatergic afferents의 공급원이 주로 복측 구상회와 CA1이라는 것과 관련이 된다.

Kainic acid를 해마 내에 직접 주지 않고 뇌실 내로 주는 방법도 있는데 이 방법은 해마 부위뿐 아니라 다른 부위의 병변도 일으키는 단점이 있다. 그러나 정신분열병의 이상 소견이 해마 뿐 아니라 다른 부위에도 같이 나타난다는 점과 이 방법을 사용 시 해마 내 병변이 주로 CA3에 국한되어 많이 나타나는데 이것이 정신분열병 환자의 사후 뇌 조직 소견 상 해마 내 세포 감소가 주로 CA3에 발견된다는 것과 일치한다는 점에서 오히려 정신분열병에 더 가까운 동물 모델이 될 수 있는 측면이 있다.[120]

2) 해마 부위의 차단 모델(Gating model)

아래 소개될 세 가지 차단 모델들은 모두 불필요한 자극을 걸러내는 작용과 관련되는 것으로 이러한 차단 작용의 문제는 과잉 자극 또는 정보의 전달을 일으킨다. 과잉 자극 또는 정보의 유입은 과 각성 상태, 주의 결핍, 사고나 연상의 혼란 등을 일으킬 수 있다는 점에서 차단 모델은 정신분열병의 양성 증상을 이해할 수 있는 중요한 모델이다. 실험동물에서 해마 부위에 병변을 만들거나 여러 약물을 투여하면 이러한 차단 작용들의 감소가

나타나는데 정신분열병 환자에서도 이러한 차단 작용들의 결핍을 보이고 또한 정신분열병 환자 뇌의 형태학적 이상 소견들 중 가장 일관성 있는 보고가 있는 부위가 해마라는 점은 차단 모델에서 해마 부위의 역할을 이해하는 것이 중요함을 의미한다.

(1) 감각 차단 모델(Sensory gating model)

감각 차단이란 70dB의 소리 자극을 0.5초 간격으로 이어서 줄 때 뇌전도(electroencephalogram, EEG) 상에서 첫 번째 자극에(S1) 비해 두 번째 자극(S2)에 대한 반응이 감소되어 나타나는 것을 의미하며 건강한 인간과 동물에서 모두 볼 수 있는 현상이다. Amphetamine을 쥐에 투여 시 피질과 해마(특히 CA3)에서 이러한 반응의 약화가 나타나며[6)121)] 정신분열병 환자에서도 P50의 감소된 반응이 보인다.[122)] 실험동물에서 amphetamine, quinpirole, 채 - 뇌궁 횡절(transection), scopolamine or α - bungarotoxin의 투여 등에 의해 해마 부위의 감각 차단이 감소된다는 결과들은 DA과 ACh(muscarinic과 nicotinic 모두)이 감각 차단의 약화에 관여함을 시사한다. Amphetamine은 S1에 대한 반응의 감소(주작용) 및 두 번째 소리 자극(S2)에 대한 억제 반응의 감소를 통해 감각 차단의 결함을 일으키는데 norepinephrine(Ne)의 선택적 신경독소인 N - (2 - chloroethyl - N - ethyl - 2 - bromobenzylam ine)(DSP - 4)로 noradrenergic terminals를 파괴한 후 amphetamine을 투여하면 감각 차단의 약화는 없지만 S1에 대한 반응의 감소는 여전히 나타난다.[123)] 또한 quinpirole의 측좌핵 내 주입은 S1에 대한 반응의 감소 기전만을 통해서 해마 부위의 감각 차단의 약화를 가져온다.[124)] 이러한 결과들은 DA은 S1에 대한 반응에, 그리고 Ne은 S2에 대한 억제 반응에 관여함을 시사한다. 그러나 정신분열병 환자에서 보이는 P50의 감소는 전형적 항정신병약물에 의해서는 교정되지 않으나 clozapine에 의해서는 교정이 이루어진다.[125)] 이 결과는 인간에서 보이는 감각 차단의 결함은 DA이 관여하지 않음을 시사한다. Clozapine의 P50 감소에 대한 효과는 clozapine이 5-HT_3 수용체를 차단함으로써 유리된 ACh이 nAChRs를 자극하여 이루어지는 것으로 보고 있다.

(2) 감각 운동 차단 모델(Sensory - motor gating model or PPI model)

전 자극 억제란 강도가 약한 전 자극을 미리 주고 이어서 자극을 주면 그 자극에 대한 반응이 전 자극이 없었을 때에 비해 감소되어 나타나는 것으로서 정신분열병 환자에서는 이러한 억제가 나타나지 않는다. 전 자극 억제의 약화를 일으키는 해마 부위의 신경전달물질들(DA, ACh, 그리고 Glutamate)과 관련된 연구 결과들을 살펴본다.

DA과 관련된 것으로서, Ellenbroek 등[7)]이 배측 CA1에 직접 amphetamine, SKF81297(D_1 agonist), 그리고 quinpirole($D_{2/3}$ agonist)을 주입 시 PPI의 감소를 보였고 특히 amphetamine에 의한 감소는 SCH23390(D_1 antagonist)의 동시 투여에 의해 차단이 되는 반면 sulpiride(D_2 antagonist)의 동시 투여는 아무런 효과가 없음을 보고하였다. 이러한 결과들은 dorsal CA1의 국소 부위에서는 주로 D_1 및 D_3 수용체가 PPI에 관여함을 시사하는 것으로서 D_2 수용체가 주 역할을 하는 전신 투여 연구결과와는[118)126)] 대조적이다. ACh에 관련된 것으로서는 carbachol(cholinergic agonist)을 해마에 직접 주입하거나 medial septum을 전기적 또는 약물(kainate)로 자극하여 해마 내 ACh을 증가시킬 때 PPI의 감소를 보고한 결과들이[127)128)] 있다. Carbachol의 해마 내 국소 주입의 효과는 CA1>치상 회>복측 구상회 순으로 강하게 나타나며 spiperone(D_2 antagonist)에 의해 차단되지 않는다.[129)] 따라서 해마 내 ACh 증가가 PPI의 감소를 일으키는 기전은 DA과는 무관하며 ACh의 해마 추체 세포에 대한 탈분극화(depolarizing) 효과에 의한 것으로 보고 있다. Glutamate에 관련된 연구 결과들은 다음과 같다. 복측 구상회와 EC에 N-Methyl - D - aspartic acid(NMDA)를 투여하면 PPI의 감소를 가져오지만 CA1이나 배측 구상회에 투여하면 PPI의 감소 효과가 약하거나 없다.[130)] CA1에 NMDA를 투여 시 복측 구상회에 투여한 것에 비해 PPI의 감소 효과가 작은 것은 복측 구상회에 비해 CA1에서 측좌핵으로 연결되는 hippocampal glutamatergic afferents가 적은 것과 관련이 있다. 또한 배측 해마에 NMDA antagonist를 투여 시에도 PPI의 감소가 나타나는데[131)] 이것은 위에 언급된 결과와 표면적으로 모순되어 보이지만 약물이 작용하는 장소에 따라 다른 효과가 나올 수 있는 것으로 해석되어진다. 특히 복측 구상회에 NMDA 투여에 의한 PPI 감소 효과가 haloperidol에 의해 차단되지 않는 점은 이 효과의 기전이 D_2 수용체와는 무관한 glutamte나 다른 어떤 기전에 의한 것임을 제시한다.

반면 Zhang 등[132)]은 이러한 효과가 clozapine의 투여에 의해서는 차단이 되므로 복측 해마에 NMDA의 투여에 의해 발생되는 PPI 감소는 비정형 항정신병 약물을 선발하는데 사용할 수 있는 모델이 될 수 있음을 제시하였다. 그러나 이와 같은 clozapine의 효과는 최근에 반복적으로 확인되지 못하였다.[133)]

(3) 잠재성 억제 모델(Latent inhibition model)

잠재성 억제란 조건화 될 자극이 아무런 연관성 없이 반복적으로 제시된 후 나타나는 학습의 지연을 말하며 정신분열병의 급성 상태에서 나타난다.[134)] 동물 실험에서 해마 병변은 LI에 영향을 줄 수 있는데 그 결과들은 해마 병변의 위치, LI를 측정한 실험 방법의 차이에 따라 다르고 또 같은 위치의 병변과 같은 실험 방법을 사용한 경우에도 서로 상반된 결과들이 혼재되어 있다(종설 참조[135)]). 예를 들어 hippocampal formation을 전기적 방법으로 병변을 만든 경우 LI가 감소 또는 보존되기도 하고 dorsal 해마의 병변 후 미각 혐오 방법을 사용하여 LI를 측정한 결과 증가 또는 감소를 일으키고 Ammon's horn만을 ibotenic acid로 파괴 시 LI의 보존, 증가, 그리고 감소 소견이 모두 보고되어 있다. 이와 같이 매우 혼란스러운 결과가 산재하여 있는 것은 통일되지 않은 LI를 측정하는 많은 실험 방법들의 문제, 해마가 각 국소 부위별로 LI에 다르게 관여하거나 아니면 후방 해마(retrohippocampal) 부위에 병변을 만들 때 LI 감소가 있었다는 결과를[136)] 감안할 때 해마 부위가 LI의 표현에 오히려 중요하지 않을 가능성들을 반영하는 것이라 해석할 수 있다.

5. 해마 부위에 대한 항정신병 약물의 연구

정신분열병 환자에서 보고된 많은 해마의 이상 소견들이 있음에도 불구하고 항정신병 약물의 해마 부위에 대한 연구는 매우 적다. 초기 연구 중 항정신병 약물이 해마 부위의 DA 수용체에 미치는 영향을 살펴 본 것으로 비정형 항정신병 약물(clozapine, sulpiride)이 전형적 항정신병 약물(haloperidol)에 비해 선택적으로 선조체 DA 수용체보다 해마 DA 수용체를 더 강하게 차단하는 특성이 있음을 보고한 것들이 있다.[137)138)] 특히 Delini-Stula[138)]는 위 내용과 더불어 haloperidol, sulpiride, 그리고 chlorpromazine의 급성 투여가 해마 내 DOPAC 농도를 증가시키고, 임상적으로 효과가 있는 항정신병 약물들이 해마 DA 수용체를 차단하며, 항정신병 약물이 apomorphine이나 amphetamine에 의해 유발된 상동증을 억제하는 정도와 해마 DA 수용체를 차단하는 정도 사이에 양 상관관계가 있음 등을 근거로 해마 DA 수용체의 차단이 항정신 효과의 기전일 가능성을 제시하였다. 또한 olanzapine과 risperidone의 만성 투여는 해마의 D_2 및 D_4 수용체의 상향 조절을 가져오고[139)] 차단 모델에서 전술한바와 같이 해마 내 DA 기능의 항진이 PPI의 감소를 가져온다는 점들은 항정신병 약물의 선택적인 해마 내 DA 수용체의 차단 작용이 중요한 항정신 효과의 기전일 가능성을 더욱 높여준다. 최근에 이루어진 연구들로서 risperidone의 급성 투여는 5-hydroxyindoleacetic acid(HIAA)/5-hydroxytryptamine (HT)의 비율을 증가시키는 반면 haloperidol은 효과가 없었다는 것과[140)] 비정형 항정신병 약물(olanzapine, clozapine, risperidone)은 해마 내 ACh 유리를 증가시키나 haloperidol은 이러한 효과가 없었다는 것이[141)] 있다. 이 중 후자 연구는 해마 내 ACh 기능의 항진이 기억과 학습을 증진시킨다는 많은 연구들을[142)143)] 감안할 때 비정형 항정신병 약물이 정형 항정신병 약물에 비해 정신분열병 환자의 인지 기능 개선에 좀더 우수한 효과가 있는 기전을 제시한다는 점에서 매우 중요하다.

6. 해마 부위에 대한 임상 연구

1) 육안적 소견(Macroscopic findings)

(1) 용적 연구(Volumetric studies)

정신분열병 환자의 해마 용적의 이상 소견은 사후 뇌 조직 검사로는 Bogert 등[144)]이 그리고 뇌 영상 검사로는 Kelsoe 등[145)]과 Rossi 등[146)]이 최초이다. 이후 수많은 연구들이 뒤따랐지만 각기 검사 방법의 차이(사후 뇌 조직의 경우 환자의 사인, 공존 질환의 여부, 사후부터 뇌 조직 처리까지의 시간 등 ; 뇌 영상 검사의 경우 절단면의 두께, 관심 부위의 정의 차이〔region of interest : ROI〕, 전체 뇌 용적 차이의 교정 여부, 해상도의 차이 등) 및 환자 상태의 이질성(초발 대 만성, 약물 복용 여부, 우세한 증상의 차이, 성비 등)으로 인해 모든 결과들을 종합 비교하여 일관되고 공통적인 결론을 도출하기가 매우 어렵다. 그러나 각 뇌 영상 검사 결과들을 통합함으로써 전체적인 유효 크기(effect size) 및 통계적 검증력을 증가시킨 후 분석(meta-analysis) 결과상[147-149)] 정신분열병 환자는 양측 해마 용적이 대조

군에 비해 미세하지만(4%,[148] 편도까지 포함 시 5.5~6.5%[150]) 유의하게 적다(일부 좌측 해마 용적의 감소가 더 현저하다는 보고들이 있지만 전체적으로는 차이가 없으며 그리고 성비 차이도 없다). 반면 사후 뇌 조직 검사 결과들의 해마 용적 감소 여부에 대한 후 분석결과는[151] 연구 방법상에 많은 제한점이 있긴 하지만 대체적으로 그 증거가 약하며 뇌실 확장 정도만 긍정적 소견으로 받아들이는 듯 하다. 후 분석은 아니지만 뇌 영상 연구 결과 중 특히 흥미를 끄는 것은 해마 용적과 환자가 보이는 증상 그리고 전두엽 기능과의 관계를 살핀 것이다. 증상과의 관계는 측두엽 용적의 감소와 음성 증상과의 역 상관을 보고한 결과도[152] 있지만 전반적으로는 해마 또는 내측 측두엽 용적의 감소와 양성 증상 및 인지 기능 장애(구두 기억, 추상력, 개념의 와해 등)와의 역 상관을 강하게 지지한다.[153-155] 전두엽 기능과의 관계를 살핀 것으로는 해마 용적의 감소가 Wisconsin Card Sorting Test동안에 전전두 피질이 활성화되지 않는 것[156] 및 전두엽 기능을 평가하는 신경심리 검사에서의 낮은 점수와 상관이[157] 있음을 보고한 것들이 있다. 이 결과들은 해마와 전두엽의 이상 소견들이 서로 밀접한 관련이 있고 따라서 정신분열병의 신경병리에 있어 해마-피질 회로가 중요함을 시사한다. 또한 정신병에 대한 고도의 위험군을 추적 조사한 결과 나중에 정신병이 발병한 그룹은 발병 전후 두 시점간에 해마를 포함한 내측 측두엽 용적의 감소가 나타났음을 보고함으로서[158] 정신병으로의 이행 기간이 매우 취약한 시기이며 이 기간에 대한 조기 발견 및 조기 중재의 중요성을 지적한 것도 매우 흥미롭다.

뇌 영상 연구 결과와 관련된 중요한 몇 가지 논점을 정리하면 다음과 같다.

첫째는, 이러한 해마 용적의 감소가 정신분열병 원인으로서의 신경발달 장애 가설을 지지하느냐하는 것이다. 먼저 초발 정신분열병 환자에 이미 해마 또는 측두-변연계 구조물의 이상 소견이 발견되고[157][159-161] 또한 병이 진행됨에 따라 용적의 변화가 나타나지 않는다는 결과들은[162][163] 신경발달 장애 가설을 지지한다. 그러나 초발 환자이더라도 치료받지 않은 정신증의(duration of untreated psychosis : DUP) 평균 기간이 대개 1~2년인[164] 점을 감안할 때 이 기간 동안 병 자체에 의한 퇴행성 변화가 왔었을 가능성을 배제할 수 없다. 뿐만 아니라 초발 환자에서 해마 용적이 정상이라는 결과[165][166] 및 병이 진행됨에 따라 용적의 변화가 있고[167][168] 그리고 질병의 이환 기간과 해마 또는 내측 측두엽의 용적간에 상관이 있다는 연구 결과들도[161][169] 공존한다. 따라서 다음에 기술되는 조직학적 그리고 세포 이하의 소견 그리고 다른 많은 결과 등은 전체적으로 신경발달 장애 가설을 우세하게 지지하나(종설 참조[170]) 뇌 영상 연구 결과만으로는 결론을 내리기 힘들다.

둘째는, 해마 용적 감소가 정신분열병에만 나타나느냐 하는 점이다. 불행하게도 해마 용적의 감소는 단극성 우울증,[171] 양극성 장애,[160] 외상 후 스트레스 장애,[172] 알코올 중독[173]에서도 나타난다. 따라서 해마의 이상 소견은 정신분열병에 특이적이지 않다. 일부 저자들은[160][174] 상측 측두회(superior temporal gyrus)의 용적 감소가 정동장애 환자와 비교 시 정신분열병 환자에서 두드러지게 나타난다는 점에서 이 소견을 정신분열병에 좀더 특이적인 소견일 수 있음을 제시하였다.

셋째는, 용적을 측정하는 것이 해마의 이상을 가장 잘 반영하는 것이냐 하는 점이다. 만성 정신분열병 환자에서 해마 용적의 감소는 없지만 전전두 피질로 연결되는 신경원들이 많이 있는 국소 해마부위의 모양이 변형되어 있고[175] 그리고 초발 정신분열병 환자에서 해마 길이의 감소가 보이고[176] 또한 만성 환자에서 보이는 해마 용적의 감소와 해마 길이 간에 순 상관관계가 있다는 보고[177]들은 용적뿐 아니라 해마의 모양과 길이도 중요한 병리 소견일 수 있음을 시사한다.

넷째는, 해마 용적의 감소가 주변 조직의 변화로 일어나는 이차적인 것일 수 있다는 점이다. 정신분열병 환자는 뇌 영상 검사 상 해마 용적의 감소와 함께 회백질의 감소 또는 뇌실의 확장이 대부분 동반되어 나타나고 그리고 사후 뇌 조직 검사에서 해마 용적의 변화는 없으나 모양의 변화가 있었다는[178] 결과들은 해마 용적의 감소가 주변 조직의 변화에 의한 이차적인 것일 수도 있는 가능성을 제시하나 현재 이를 구분할 수 있는 방법이 없다.

(2) 기능적 뇌 영상 연구(Functional neuroimaging studies)

단일 광전자 방출 전산화 단층촬영(single photon emission computed tomography ; SPECT), 양성자 방출 단층촬영(positron emission tomography ; PET), 그리고 기능적 자기공명 영상(functional magnetic resonance imaging ; fMRI)을 통해 해마의 대사 활성도나 혈류량을 측정한 결과들은 용적 연구 결과들에 비해 훨씬 비 일관적이고 매우 상반된 것들이 혼재해 있다. 그것은 아마도 연구대상 환자의 이질성 및 대사 활성도나 혈류량들이 검사 당시의 외부 요인이나 환자의 상태에 따라 민감하게 변할 수 있기 때문으로 추측된다.

편안한 상태에서 검사한 결과들에는 해마 활성도가 증가한 것,[179-181] 변화가 없는 것,[182] 그리고 감소한 것[183-186] 모두가 있다. 해마 활성도와 증상과의 관계를 살핀 것도 역시 양성 증상과 순 상관관계(환청을 경험할 때 해마의 혈류량이 증가함),[187)188] 부해마회(parahippocampal gyrus)의 혈류량 증가와 현저한 양성 증상 또는 심한 정신병리와 관계가 있음,[189)190] 또는 역 상관관계(해마의 대사 저하와 망상 아형과의 관계가 있음)[185] 가 있고, 그리고 결핍 또는 비 결핍 아형에 관계없이 모두 대사의 저하를 보인다는 결과가[186] 혼재해 있다. 특정 작업을 수행하면서 뇌 영상 검사를 한 결과들은 매우 적은데 이것 역시 기억과 관련된 테스트를 수행하는 동안 정상 대조군보다 활성도가 낮거나[180] 높은[181] 결과들이 혼재해 있다. 따라서 정신분열병 환자의 해마 부위에 대한 뇌 영상 검사의 결과는 현재로서 확실한 결론을 내리기 어려우며 향후 연구 대상자의 선발 및 검사 당시의 조건들을 좀 더 통제한 연구들이 많이 뒤따라야 할 것으로 본다.

2) 사후 뇌 조직학적 소견

(1) 세포학적 소견(표 3)

사후 뇌조직의 염색을 통해 해마 세포 크기, 밀도, 수, 모양, 그리고 배향을 살핀 연구 결과들만을 표로 정리하였다. 전체적으로 볼 때 비교적 반복적으로 확인됨으로써 가장 일관된 결과를 보이는 것은 추체세포 크기의 감소이다. 이외의 다른 소견들은 상반된 결과 또는 반복 확인이 안 됨으로써(비추체 세포의 이상 소견을 보고한 것은 Benes 등[191]이 유일하나 반복 확인이 안 됨) 결론을 내리기 힘들다. 해마 세포에 조직학적 수준의 다양한 변화가 나타나는 기전으로 스트레스로 인한 glucocor-

Table 3. Hippocampal cellular morphometric findings in schizophrenia

Authors (cases/controls)	Methods and parameters	Major findings
Kovelman and Scheibel.[218] (10/8)	Nissl stain ; HIP neuron orientation and density	Disarray at CA2/CA1 and CA1/subiculum borders ; density unchanged
Falkai and Bogerts.[196] (13/11)	Nissl stain ; HIP neuron number and density	Number decreased ; density unchanged
Altshuler et al.[219] (7/6)	Nissl stain ; HIP neuron orientation	No differences
Christison et al.[220] (17/32)	Nissl stain ; neuron orientation ; shape and size at CA1/subiculum border	No differences
Jeste and Lohr.[221] (13/16)	Nissl stain ; HIP neuron density	Decreased in CA3 and CA4 (more apparent in the left)
Benes et al.[222] (14/9)	Nissl stain ; HIP neuron size, density and orientation	Decreased size (especially CA1) ; density and orientation unchanged
Conrad et al.[223] (11/7)	Nissl stain ; HIP neuron orientation	Disarray at CA1/CA2 and CA2/CA3 borders
Heckers et al.[224] (13/13)	Nissl stain ; HIP neuron number and density	No differences
Arnold et al.[225] (14/10)	Nissl stain ; neuron size, density and orientation in HIP and EC	Decreased size in CA1, subiculum and layer II of EC ; density and orientation unchanged
Jønsson et al.[226] (4/8)	Nissl stain ; neuron density and orientation in HIP	Density decrease and correlated with disarray in CA1-CA3
Zaidel et al.[227] (14/17)	Nissl stain ; HIP neuron size, shape and orientation	Decrease size ; altered shape in some subfields ; orientation unchanged
Zaidel et al.[228] (14/8)	Nissl stain ; HIP neuron density	Increased in right CA3 and CA1
Benes et al.[191] (11/10)		NP cells : number and density decreased in CA2 and size unchanged
	Nissl stain ; HIP neuron number, density and size	Pyramidal cells : number, density and size unchanged

EC : entorhinal cortex, HIP : hippocampus, NP : non-pyramidal ticoid의 증가가 추체세포의 활성도를 증가시켜 흥분 독성(excitotoxicity)을 유발하기 쉬운데[192] glutamate 수용체가 특히 해마에 많이 분포하므로[193)194)] 이 부위에 병변이 보다 잘 생길 수 있다는 것이 있다. 그러나 이것은 glucocorticoid의 증가가 정신분열병의 특징적 소견이 아니라는 점에서 제한점이 있다.

이 외에 중요한 조직학적 소견으로 신경 교종에 대한 것이 있다. 거의 대부분의 경우 정신분열병 환자의 사후 뇌 조직에(해마를 포함한 모두 부위) 신경 교종(gliosis)이 발견되지 않는 점은 정신분열병이 신경발달의 장애임을 강하게 지지하는 결과로 인용되어 왔다. 그러나 일부 신경 교종을 보고한 결과도 있고(해마 부위[195)196)] 그리고 뇌실[197)]) 염증 반응의 표지자일 수 있는 fibrin 퇴화물(degradation product)이 뇌 조직 전체에 나타나는 점으로 보아[198)] 신경 교종으로 나타나지 않은 훨씬 미세한 수준에서의 변성 과정이 정신분열병의 원인일 가능성을 시사한다.

(2) 수용체 소견

Glutamate 수용체에 대한 연구는(표 4) 혼합된 결과

Table 4. Glutamate receptor findings in schizophrenia

Marker	Investigated area	Results	Authors
Presynaptic uptake	***site***		
^{3}H-aspartate	*m*T lobe, ℓTC, and FC	No change in HIP	
Non-NMDA receptor			
Kainate receptor			
^{3}H-kainate	*m*T lobe, ℓTC, and FC	No change in HIP	Deakin et al.[229)]
^{3}H-kainate	HIP	↓ in left HIP	Deakin et al.[229)]
^{3}H-kainate	CA1-4, DG, PHG	↓ in left CA3,4	Kerwin et al.[230)]
GluR5,6,7	HIP	↓ in DG, PHG(bilateral)	Kerwin et al.[231)]
GluR5	HIP, CC	↓↓ in CA2, ↓ in CA3,1	Benes et al.[232)]
GluR6 and KA2 mRNA	HIP, neocortex, Cbll	No change in HIP	Breese et al.[233)]
		GluR6 mRNA↓ in DG, CA3, KA2 mRNA ↓ in DG, CA3, CA2	Porter et al.[234)]
AMPA receptor			
^{3}H-AMPA	DG, CA1-3, SUB, EC	↓ in CA2	Gao et al.[235)]
^{3}H-CNQX	CA1-4, DG, PHG	↓ in CA3(left), CA4(bilateral)	Kerwin et al.[231)]
GluR1,2,3	HIP, CC	No change in HIP	Breese et al.[233)]
GluR1, GluR2/3	DG, CA1-4, SUB, PHG	GluR1 ↓ in PHG	Eastwood et al.[236)]
GluR1 mRNA	DG, CA1-4, SUB	GluR2/3 ↓ in CA4	Harrison et al.[237)]
GluR1& 2 mRNA	DG, CA1-4, SUB, PHG	↓ in CA3	Eastwood et al.[238)]
GluR2 mRNA	DG, CA1-4, SUB, PHG	GluR1 mRNA ↓ in DG, CA3,4, SUB GluR2 mRNA ↓ in PHG ↓ in overall	Eastwood et al.[239)]
NMDA receptor			
^{3}H-Glutamate	DG, CA1-4, PHG	No change in HIP	Kerwin et al.[231)]
^{3}H-Glycine	CbC, HIP	No change in HIP	Ishimaron et al.[240)]
^{3}H-MK801	FC, HIP, EC, AMG, Putamen	↑ only in putamen	Kornhuber et al.[241)]
^{3}H-TCP	DG, CA1-3, SUB, PHG	↓ only in CA3	Dean et al.[199)]
^{3}H-TCP	FC, TC, AMG, HIP	No change in HIP	Simpson et al.[242)]
NR1, NR2A, NR2B mRNA	DG, CA1-3, SUB, EC	NR1 mRNA ↓ and NR2B mRNA ↑ in several HIP regions	Gao et al.[235)]

AMG : amygdala, CbC : cerebral cortex, Cbll : cerebellum, CC : cingulate cortex, DG : dentate gyrus, EC : entorhinal cortex, FC : frontal cortex, HIP : hippocampus, mTL : medial temporal lobe=hippocampus+amygdala+polar cortex, PHG : parahippocampal gyrus, SUB : subiculum, ℓTC : lateral temporal cortex
GluR1,2,3 and GluR5,6,7 are subunits of AMPA and kainate receptor, respectively and NR1, NR2A and NR2B are subunits of NMDA receptor. To measure those subunits, immunocytochemistry, in situ hybridization, western blot, or reverse transcriptase-polymerase chain reaction(RT-PCR) were used

Table 5. GABA receptor findings in schizophrenia

Marker	Investigated area	Results	Authors
Presynaptic uptake	***site***		
^{3}H-Nipecotic acid	FC, polar TC, HIP, AMG	↓ in polar TC(left)	Simpson et al.[243]
^{3}H-Nipecotic acid	HIP, AMG	↓ in HIP, AMG(bilateral) ↓ in HIP(marked on left)	Reynolds et al.[244]
GABA$_A$ receptor			
^{3}H-Muscimol	DG, CA1-4, SUB, preSUB	↑↑ in CA3, ↑ in DG, CA4, SUB, preSUB	Benes et al.[245]
^{3}H-Muscimol	DG, CA1-4, SUB, preSUB, PHG	↑ in DG, CA3, CA4	Benes et al.[246]
Benzodiazepine receptor			
^{3}H-Flunitrazepam	DG, CA1-4, SUB, preSUB, PHG	↑ in CA3 >SUB >preSUB	Benes et al.[246]
^{3}H-Flunitrazepam	DG, CA1-3, OC, OFC, medial, inferior, superior temporal gyri, mFC, putamen	↑ in mFC, OC, OFC, CA1-3, putamen	Kiuchi et al.[247]
^{3}H-Flunitrazepam	HIP	No change in HIP	Reynolds and Stroud[248]
^{3}H-Flunitrazepam	HIP	↓ in HIP	Squires et al.[249]

AMG : amygdala, DG : dentate gyrus, FC : frontal cortex, HIP : hippocampus, mFC : medial frontal cortex, OC : orbital cortex, OFC : orbitofrontal cortex, PHG : parahippocampal gyrus, preSUB : presubiculum, SUB : subiculum, TC : temporal cortex

를 보고하고 있지만 전체적으로 non-NMDA(kainate 및 AMPA) 수용체는 감소되어 있고 presynaptic uptake site와 NMDA 수용체는 변화가 없는 것으로 정리되어진다. GABA 수용체에 대한 연구는(표 5) GABAA 수용체의 증가, presynaptic uptake site의 감소, 그리고 benzodiazepine 수용체의 경우는 혼합된 결과를 보인다. 이러한 이상 소견들은 대부분 CA3, CA4 또는 CA2에 나타나고 CA1에는 거의 보고 되지 않은 특성이 있다. Non-NMDA 수용체의 감소 및 GABA$_A$ 수용체의 증가는 신경발달학적 과정의 이상에서 온 일차적인 병리이거나 아니면 선행된 hyperglutamatergic 또는 hypoGABAergic 신경 활성도에 의해 이차적으로 생긴 수용체의 보상적 상향 또는 하향 조절일 수 있다. 어느 쪽이든 해마 부위 특히 trisynaptic pathway내의 glutamatergic 또는 GABAergic 이상 기능은 정보 처리기능에 문제를 일으키고 이러한 비정상적 정보 처리는 정신분열병과 관련된 증상으로 발전될 수 있겠다.

DA 수용체에 대한 연구는 매우 적은데 해마의 D_1 및 D_2 수용체 그리고 DA transporter의 농도의 변화는 없고[199][200] D_4 수용체의 농도는 증가되어[201] 있다. Ach 수용체의 경우는 α7 nicotinic receptor subunit에 결합하는 것으로 알려져 있는 α-BGT의 농도가 해마에서 감소되어 있다.[202] α7 nicotinic receptor의 유전자 좌위(locus)는 15q14인데 이 좌위는 정신분열병과 관련된 유전자 좌위로 알려져 있다.[203] 또한 α7 nicotinic receptor 기능의 저하는 P50 결핍을 일으키는데 15q14와 P50간에 상관이 있다.[204] 따라서 정신분열병은 유전적으로 저하된 cholinergic 기능과 관련이 있어 보이며 정신분열병 환자에서 보이는 높은 흡연율은[205] 이러한 저하된 기능을 자가 치료하기 위한 측면이 있는 것으로 해석되어 질 수 있다.

3) 세포 이하 소견(Subcellular findings)

세포 이하 소견 중 가장 일관된 결과를 보이는 것은 시냅스 전과 수상돌기(dendritic) 표지자에 관한 연구이다. 시냅스 밀도의 표지자인 synaptophysin과 synapsin은 CA1을 제외한 모든 해마 하 부위(subregion)에서 감소되어 있고, 시냅스 가소성(plasticity)의 표지자인 neuronal growth-associated protein-43(GAP-43)은 치상 회와 CA1을 제외한 모든 해마 하 부위에서 감소되어 있고 그리고 시냅스 가소성(plasticity) 및 신경세포 이동(neuronal migration)의 표지자인 neuronal cell adhesion molecule(N-CAM)도 해마 폐문(hilum)에서 감소되어 있다. 수상돌기의 표지자인 microtubule-associated protein(MAP1b 및 MAP2)은 일부에서 증가된 보고도 있지만 대체적으로 감소 소견을 보인다(이

상 종설 참조[250]) .

Glutamatergic 신경 활성도의 표지자인 N-acetylaspartylglutamate(NAAG : NAAG는 N-acetyl-alpha-linked acidic dipeptidase에 의해 N-acetylaspartate[NAA]와 glutamate로 대사됨)와[207] NAA는[208][209] 해마에서 감소되어 있고 GABAergic 신경 활성도의 표지자인 glutamate decarboxylase$_{65}$(GAD-65 : GABA를 합성하는 효소)와[210] nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase(NADPH-d : 신경 이동의 장애와도 관련)도[211] 해마에서 감소되어 있다. 각각 흥분성 및 억제성 신경에 주로 발현되는 complexin Ⅱ 및 Ⅰ은 해마에서 모두 감소되어 있다.[206][212]

결　　론

1952년 로마에서 열린 1차 국제 신경병리학회에서 정신분열병에 대한 신경병리는 없다고 하였다. 그러나 Roberts[213]에 의해 처음 해마의 기능적 이상이 정신분열병을 일으킬 수 있음이 제시되었고 이 후 동물 실험 및 임상 연구를 통해 정신분열병과 해마의 이상 소견과의 관련성을 지지하는 수많은 결과들이 보고되어져 왔다. 해마가 정신분열병의 병인과 관련된 부위로서 관심을 받는 주 이유는 해마의 기능인 여과 기능의 이상 또는 기억과 관련된 정보 처리 기능의 이상이 정신분열병 환자에서 보이는 연상(사고)의 장애 또는 인지 기능 장애를 설명할 수 있는 모델로 사용될 수 있기 때문이다. 또한 해마는 전전두피질 및 측좌핵이나 편도와 같은 피질 하 부위와도 밀접하게 연결되어 있기 때문에 각 해당 부위와 관련되는 인지 기능 장애와 정서/행동 장애를 연관하여 설명할 수 있다. 특히 최근 정신분열병 환자의 인지 기능 장애가 환자의 사회적 직업적 무능력과 관련이 깊고[214][215] 비전형 항정신병 약물이 기존 전형적 항정신병 약물에 비해 정신분열병 환자의 인지 기능 개선에 좀 더 효과적이다는[216][217] 보고들은 항정신병 약물의 해마 내 작용에 대한 연구가 매우 중요함을 제시한다. 이와 같은 배경 하에서 본고를 정리하였고 이를 통해 정신분열병의 병인에 있어서 전체적인 해마의 위치 및 중요성이 전달될 수 있기를 기대하며 아울러서 향후 국내에서도 해마와 관련된 좋은 연구들이 많이 나오기를 희망한다.

중심 단어 : 해마 · 정신분열병.

참고문헌

1. **Ichikawa J, Li Z, Dai J, Meltzer HY.** Atypical antipsychotic drugs, quetiapine, iloperidone, and melperone, preferentially increase dopamine and acetylcholine release in rat medial prefrontal cortex: role of 5-HT1A receptor agonism, Brain Res 2002;956:349-357.
2. **Kuroki T, Meltzer HY, Ichikawa J.** Effects of antipsychotic drugs on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. J Pharmacol Exp Ther 1999;28:774-781.
3. **Durkin TP, Toumane A.** Septo-hippocampal and NBM-cortical cholinergic neurones exhibit differential time-courses of activation as a function of both type and duration of spatial memory testing in mice. Behav Brain Res 1992;50:43-52.
4. **Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS.** The role of D1-do-0pamine receptor in working memory: local injections of dopamine antagonists into the prefrontal cortex of rhesus monkeys performing an oculomotor delayed-response task. J Neurophysiol 1994;71:515-528.
5. **Lipska BK, Jaskiw GE, Weinberger DR.** Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. Neuropharmacology 1993;9:67-75.
6. **Bickford-Wimer PC, Nagamoto H, Johnson R, Adler LE, Egan M, Rose GM, Freedman R.** Auditory sensory gating in hippocampal neurons: a model system in the rat. Biol Psychiatry 1990;27:183-192.
7. **Ellenbroek BA, Lubbers LJ, Cools AR.** The role of hippocampal dopamine receptors in prepulse inhibition. Eur J Neurosci 2002;15:1237-1243.
8. **Greeksch G, Bernstein HG, Becker A, Höllt V, Bogerts B.** Disruption of latent inhibition in rats with postnatal hippocampal lesions. Neuropsychopharmacology 1999;20:525-532.
9. **Ford DH.** Cortex. In: Anatomy of the central nervous system in review. Ed by Ford DH, Elsevier, New York; 1975. p.77-82.
10. **Gilles FH, Shankle W, Dooling EC.** Myelinated tracts: Growth patterns. In: The Developing Human Brain. Growth and Epidemiologic Neuropathology. Ed by Gilles FH, Leviton A, Dooling EC, Boston, John Wright-PSG Inc;1983. p.117-183.
11. **Mangan P, Nadel L.** Development of spatial memory in human infant. Pschonomic Soc Abstr 1990;31:35-36.
12. **Benes FM, Turtle M, Khan Y, Farol P.** Myelination of a key relay zone in the hippocampal formation occurrs in the human brain during childhood, adolescence, and adulthood. Arch Gen Psychiatry 1994;51:477-484.

13. **Vizi ES, Kiss JP.** Neurochemistry and pharmacology of the major hippocampal transmitter systems: synaptic and nonsynaptic interactions. Hippocampus 1998;8:566-607.
14. **Redish AD, Touretzky DS.** Cognitive map beyond the hippocampus. Hippocampus 1997;7:15-35.
15. **Rosene DL, Van Hoesen GW.** The hippocampal formation of the primate brain. In: Cerebral Cortex. Ed by Peters A, Jones EG, New York, Plenum Press;1987. p.345-456.
16. **Carr DB, Sesack SR.** Hippocampal afferents to the rat prefrontal cortex: synaptic targets and relation to dopamine terminals. J Comp Neurol 1996;369:1-15.
17. **Witter MP, Ostendorf RH, Groenwegen HJ.** Heterogeneity in the dorsal subiculum of the rat: distinct neuronal zones project to different cortical and subcortical targets. Eur J Neurosci 1990;2:718-725.
18. **Canteras NS, Swanson LW.** Projections of the ventral subiculum to the amygdala, septum, and hypothalamus-a PHA-L anterograde tract tracing study in the rat. J Comp Neurol 1992;324:180-194.
19. **Swanson LW, Cowan WM.** An autoradiographic study of the organization of the efferent connections of the hippocampal formation in the rat. J Comp Neurol 1977; 172:49-84.
20. **Laroche S, Davis S, Jay TM.** Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses: dual roles in working memory and consolidation. Hippocampus 2000;10:438-446.
21. **Groenewegen HJ, Vermeulen-Van der Zee E, Te Kortschot A, Witter MP.** Organization of the projections from the subiculum to the ventral striatum in the rat. A study using anterograde transport of Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. Neuroscience 1987;23:103.
22. **Sesack SR, Pickel VM.** In the rat medial nucleus accumbens, hippocampal and catecholaminergic terminals converge on spiny neurons and are in apposition to each other. Brain Res 1990;527:266-279.
23. **Thierry AM, Gioanni Y, Dégénétais E, Glowinski J.** Hippocampal-prefrontal cortex pathway: anatomical and electrophysiological characteristics. Hippocampus 2000; 10:411-419.
24. **Versteeg DHG, Van Der Gugten J, De Jong W, Palkovits M.** Regional concentrations of noradrenaline and dopamine in rat brain. Brain Res 1976;113:563-574.
25. **Hökfelt T, Ljungdahl A, Fuxe A, Johansson O.** Dopamine nerve terminals in the rat limbic cortex: aspects of the dopamine hypothesis of schizophrenia. Science 1974; 184:177-179.
26. **Bischoff S, Bittiger H, Krauss J.** In vivo [3H] spiperone binding to the rat hippocampal formation: involvement of dopamine receptors. Eur J Pharmacol 1980;68: 305-315.
27. **Scatton B, Simon H, Moal ML, Bischoff S.** Origin of dopaminergic innervation of the rat hippocampal formation. Neurosci Lett 1980;18:125-131.
28. **Verney C, Baulac M, Berger B, Alvarez C, Vigny A, Helle KB.** Morphological evidence for a dopaminergic terminal field in the hippocampal formation of young and adult rat. Neuroscience 1985;14:1039-1052.
29. **Bischoff S, Scatton B, Korf J.** Biochemical evidence for a transmitter role of dopamine in the rat hippocampus. Brain Res 1979;165:161-165.
30. **Khan ZU, Gutierrez A, Martin R, Penafiel A, Rivera A, De La Calle A.** Differential regional and cellular distribution of dopamine D2-like receptors: an immunocytochemical study of subtype-specific antibodies in rat and human brain. J Comp Neurol 1998;402:353-371.
31. **Meador-Woodruff JH, Mansour A, Grandy DK, Damask SP, Civelli O, Watson SJ.** Distribution of D5 dopamine receptor mRNA in rat brain. Neurosci Lett 1992;145: 209-212.
32. **Hersi AJ, Rowe W, Gaudreau P, Quirion R.** Dopamine D1 receptor ligands modulate cognitive performance and hippocampal acetylcholine release in memory-impaired aged rats. Neuroscience 1995;69:1067-1074.
33. **Tarazi FI, Kula NS, Baldessarini RJ.** Regional distribution of dopamine D4 receptors in rat forebrain. Neuroreport 1997;8:3423-3426.
34. **Levesque D, Diaz J, Pilon C, Martres MP, Giros B, Souil E, Schott D, Morgat JL, Schwartz JC, Sokoloff P.** Identification, characterization, and localization of the dopamine D3 receptor in rat brain using [3H] 7-hydroxy-N,N-dl-n-propyl-2-aminotetralin. Proc Natl Acad Sci USA 1992;89:8155-8159.
35. **Ariano MA, Sibley DR.** Dopamine receptor distribution in the rat CNS: elucidation using antipeptide antisera directed agonist D1A and D3 subtypes. Brain Res 1994; 649:95-110.
36. **Defagot MC, Malchiodi EL, Villar MJ, Antonelli MC.** Distribution of D4 dopamine receptor in rat brain with sequencespecific antibodies. Mol Brain Res 1997;45:1-12
37. **Lewis PR, Shute CCD, Silver A.** Confirmation from choline acetylase analyses of a massive cholinergic innervation to the rat hippocampus. J Physiol (Lond.) 1967; 191:215-224.
38. **Kitt CA, Price DL, DeLong MR, Struble RG, Mitchell SJ, Hedreen JC.** The nucleus basalis of Meynert: projections to the cortex, amygdala, and hippocampus. Proc Soc Neurosci 1982;8:212 (Abstract).
39. **Van der Zee EA, Luiten PGM.** Muscarinic acetylcholine receptors in the hippocampus, neocortex, and amygdala: a review of immmunocytochemical localization in relation to learning and memory. Prog Neurol 1999; 58:409-471.
40. **Frotscher M, Leranth C.** Cholinergic innervation of the hippocampus as revealed by choline acetyltransferase immunocytochemistry: a combined light and electron microscopic study. J Comp Neurol 1985;239:237-246.
41. **Freund TF, Buzsáki G.** Interneurons of the hippocampus. Hippocampus 1996;6:347-470.
42. **Leranth C, Frotscher M.** Cholinergic innervation of

hippocampal GAD and somatostatin-immunoreactive commissural neurons. J Comp Neurol 1987;261:33-47.
43. **Flynn DD, Ferrari-DiLeo G, Mash DC, Levey AI.** Differential regulation of molecular subtypes of muscarinic receptors in Alzheimer's disease. J Neurochem 1995;64:1888-1891.
44. **Levey AI.** Muscarinic acetylcholine receptor expression in memory circuits: implications for treatment of Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:13541-13546.
45. **Segal M, Auerbach JM.** Muscarinic receptors involved in hippocampal plasticity. Life Sci 1997;60:1085-1091.
46. **Van der Zee EA, Luiten PGM.** GABAergic neurons of the rat dorsal hippocampus express muscarinic acetylcholine receptors. Brain Res Bull 1993;32:601-609.
47. **McKinney M, Miller JH, Aagaard PJ.** Pharmacological characterization of the rat hippocampal muscarinic autoreceptor. J Pharmacol Exp Ther 1993;264:74-78.
48. **Weiner DM, Levey AL, Brann MR.** Expression of Muscarinic Acetylcholine and Dopamine Receptor mRNAs in Rat Basal Ganglia. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:7050-7054.
49. **Alkondon M, Albuquerque EX.** Diversity of nicotinic acetylcholine receptors in rat hippocampal neurons: I. Pharmacological and functional evidence for distinct structural subtypes. J Pharmacol Exp Ther 1993;265:1455-1473.
50. **Alkondon M, Reinhardt-Maelicke S, Lobron C, Hermsen B, Maelicke A, Albuquerque EX.** Diversity of nicotinic acetylcholine receptors in rat hippocampal neurons: II. Rundown and inward rectification of agonist-elicited whole-cell currents and in situ hybridization studies. J Pharmacol Exp Ther 1994;371:494-506.
51. **Court J, Clementi F.** Distribution of nicotinic receptors in human brain. Alz Dis Assoc Disord 1995;9:6-14.
52. **Segal M, Dudai Y, Amsterdam A.** Distribution of an α-bungarotoxin-binding cholinergic nicotinic receptor in rat brain. Brain Res 1978;148:105-119.
53. **Levin ED, Simon BB.** Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. Psychopharmacology 1998;138:217-230.
54. **Gray R, Rajan AS, Radcliffe KA, Yakehiro M, Dani JA.** Hippocampal synaptic transmission enhanced by low concentrations of nicotine. Nature 1996;383:713-716.
55. **Radcliffe KA, Fisher JL, Gray R, Dani JA.** Nicotinic modulation of glutamate and GABA synaptic transmission in hippocampal neurons. Ann NY Acad Sci 1999;868:591-610.
56. **McGehee DS, Heath MJS, Gelber S, Devay P, Role LW.** Nicotine enhancement of fast excitatory synaptic transmission in CNS by presynaptic receptors. Science 1995;269:1692-1696.
57. **Frazier CJ, Rollins YD, Breese CR, Leonard S, Freedman R, Dunwiddie TV.** Acetylcholine activate α12-bungarotoxin-sensitive nicotinic current in rat hippocampal interneurons, but not pyramidal cells. J Neurosci 1998;18:1187-1195.
58. **Sudweeks SN, Yakel JL.** Functional and molecular characterization of neuronal nicotinic ACh receptors in rat CA1 hippocampal neurons. J Physiol 2000;527:515-528.
59. **Whiting P, Schoepfer R, Lindstrom J, Priestley T.** Structural and pharmacological chracterization of the major brain nicotinic acetylcholine receptor subtype stably expressed in mouse fibroblasts. Mol Pharmac 1991;40:463-472.
60. **Wilkie GI, Huston PH, Stephens MW, Whiting P, Wonnacott S.** Hippocampal nicotinic autoreceptors modulate acetylcholine release. Biochem Soc Trans 1993;21:429-431.
61. **Azmitia EC, Segal M.** An autoradiograhic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat. J Comp Neurol 1978;179:641-667.
62. **Mongeau R, Blier P, de Montigny C.** The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus:their interactions and the effects of antidepressant treatments. Brain Res Rev 1997;23:145-195.
63. **Oleskevich S, Descarries L.** Quantified distribution of the serotonergic innervation in adult rat hippocampus. Neuroscience 1990;34:19-33.
64. **Freund TF.** GABAergic septal and serotonergic median raphe afferents preferentially innervate inhibitory interneurons in the hippocampus and dentate gyrus. Epilepsy Res Suppl 1992;7:79-91.
65. **Laurence L, Hamon M.** Central 5-HT1A receptors: regional distribution and functional characteristics. Nuclear Med & Biol 2000;27:429-435.
66. **Pazos A, Palacios JM.** Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain: I. Serotonin-1 receptors. Brain Res 1985;346:205-230.
67. **Maura G, Roccatagliata E, Raiteri M.** Serotonin autoreceptor in rat hippocampus: pharmacological characterization as a subtype of the 5-HT1 receptor. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1986;334:323-326.
68. **López-Giménez JF, Mengod G, Palacios JM, Vilaró MT.** Selective visualization of rat brain 5-HT2A receptors by autoradiography with [3H] MDL 100,907. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1997;356:446-454.
69. **Steward LJ, West KE, Kilpatrick GJ, Barnes NM.** Labelling of 5-HT3 receptor recognition sites in the rat brain using the agonist radioligand [3H] meta-chlorophenylbiguanide. Eur J Pharmacol 1993;243:13-18.
70. **Eglen RM, Wong EHF, Dumuis A, Bockaert J.** Central 5-HT4 receptors. TiPS 1995;16:391-398.
71. **Kinsey AM, Wainwright A, Heavens R, Sirinathsinghji DJS, Oliver KR.** Distribution of 5-ht5A, 5-ht5B, 5-ht6 and 5-HT7 receptor mRNAs in the rat brain. Mol Brain Res 2001;88:194-198.
72. **Ward RP, Hamblin MW, Lachowicz JE, Hoffman BJ, Sibley DR, Dorsa DM.** Localization of serotonin sub-

type 6 receptor messenger RNA in the rat brain by in situ hybridization histochemistry. Neuroscience 1995; 64:1105-1111.
73. **Yoshioka M, Matsumoto M, Togashi H, Mori K, Saito H.** Central distribution and function of 5-HT6 receptor subtype in the rat brain. Life Sci 1998;62:1473-1477.
74. **Neumaier JF, Sexton TJ, Yracheta J, Diaz AM, Brownfield M.** Localization of 5-HT7 receptors in rat brain by immunocytochemistry, in situ hybridization, and agonist stimulated cFos expression. J Chem Neuroanatomy 2001; 21:63-73.
75. **Loy R, Koziell DA, Lindsey JD, Moore RY.** Noradrenergic innervation of the adult rat hippocampal formation. J Comp Neurol 1980;189:699-710.
76. **Haring JH, Davis JN.** Differential distribution of locus coeruleus projections to the hippocampal formation: anatomical and biochemical evidence. Brain Res 1985; 325:366-369.
77. **Oleskevich S, Descarriers L, Lacaille JC.** Quantified distribution of the noradrenaline innervation in the hippocampus of adult rat. J Neurosci 1989;9:3803-3815.
78. **Frotscher M, Leranth C.** Catecholaminergic innervation of pyramidal and GABAergic non-pyramidal neurons in the rat hippocampus: Double label immunostaining with antibodies against tyrosine hydroxylase and glutamate decarboxylase. Histochemistry 1983;88: 313-319.
79. **Milner TA, Bacon CE.** GABAergic neurons in the rat hippocampal formation: ultrastructure and synaptic relationships with catecholaminergic terminals. J Neurosci 1989;9:3410-3427.
80. **Domyancic AV, Morilak DA.** Distribution of α1A adrenergic receptor mRNA in the rat brain visualized by in situ hybridization. J Comp Neurol 1997;386:358-378.
81. **McCune SK, Voigt MM, Hill JM.** Expression of multiple alpha adrenergic receptor subtype messenger RNAs in the adult rat brain. Neuroscience 1993;57:143-151.
82. **Pieribone VA, Nicholas AP, Dagerlind A, Hökfelt.** Distribution of α1 adrenoreceptors in rat brain revealed by in situ hybridization experiments utilizing subtype-specific probes. J Neurosci 1994;14:4252-4268.
83. **McCune SK, Voigt MM.** Regional brain distribution and tissue ontogenic expression of a family of alpha-adrenergic receptor mRNAs in the rat. J Mol Neurosci 1991; 3:29-37.
84. **Nicholas AP, Pieribone VA, Hökfelt T.** Distribution of mRNAs for alpha-2 adrenergic receptor subtypes in rat brain: an in situ hybridization study. J Comp Neurol 1993a;328:575-594.
85. **Scheinin M, Lomasney JW, Hayden-Hixson DM, Schambra UB, Caron MG, Lefkowitz RJ, Fremeau RT.** Distribution of α2 adrenergic receptor subtype gene expression in rat brain. Mol Brain Res 1994;21:133-149.
86. **Zilles K, Qü M, Schleicher A.** Regional distribution and heterogeneity of α-adrenoceptors in the rat and human central nervous system. J Hirnforsch 1993;34:123-132.
87. **Rainbow TC, Parsons B, Wolfe BB.** Quantitative autoradiography of β1- and β2-adrenergic receptors in rat brain. Proc natl Acad Sci USA 1984;81:1585-1589.
88. **Nicholas AP, Pieribone VA, Hökfelt T.** Cellular localization of messenger RNA for beta-1 and beta-2 adrenergic receptors in rat brain: an in situ hybridization study. Neuroscience 1993b;56:1023-1039.
89. **Asanuma M, Ogawa N, Mizukawa K, Haba K, Hirata H, Mori A.** Distribution of the beta-2 adrenergic receptor messenger RNA in the rat brain by in situ hybridization histochemistry effects of chronic reserpine treatment. Neurochem Res 1991;16:1253-1256.
90. **Squire LR, Alvarez P.** Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. Curr Opin Neurobiol 1995;5:169-177.
91. **Solomon PR, Moore J.** Latent inhibition and stimulus generalization of the classically conditioned nictitating membrane response in rabits following dorsal hippocampal ablation. J Comp Physiol Psychol 1975;89:1192-1203.
92. **Cohen N.** Preserved learning capacity in amnesia: evidence for multiple learning system. In: Neuropsychological Memory. Ed by Squire L, Butters N, New York, Guilford;1984.
93. **Nadel L, Moscovitch M.** Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. Curr Opin Neurobiol 1997;7:217-227.
94. **Gluck MA, Myers CE.** Psychobiological models of hippocampal function in learning and memory. Ann Rev Psychol 1997;48:481-514.
95. **Hasselmo ME, Schnell E, Barkai E.** Dynamics of learning and recall at excitatory recurrent synapses and cholinergic modulation in rat hippocampal region CA3. J Neurosci 1995;15:5249-5262.
96. **Lisman JE.** Regulating hippocampal circuitry to function: recall of memory sequences by reciprocal dentate-CA3 interactions. Neuron 1999;22:233-242.
97. **Chan KH, Morell JR, Jarrard LE, Davidson TL.** Reconsideration of the role of the hippocampus in learned inhibition. Behav Brain Res 2001;119:111-130.
98. **Morris RGM, Garrud P, Rawlins JNP, O'Keefe J.** place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. Nature 1982;297:681-683.
99. **O'keefe JA, Nadel L.** The hippocampus as a cognitive map. London, Oxford;1978.
100. **Eichenbaum H.** The hippocampus and mechanisms of declarative memory. Behav Brain Res 1999;103:123-133.
101. **Eichenbaum H, Dudchenko P, Wood E, Shapiro M, Tanila H.** The hippocampus, memory, and place cells: is it spatial memory or a memory space? Neuron 1999; 23:209-226.
102. **Rosenbaum RS, Winocur G, Moscovitch M.** New views on old memories:re-evaluating the role of the hippocampal complex. Behav Brain Res 2001;127:183-197.
103. **Vargha-Khadem F, Gadian DG, Watkins KE, Connelly**

A, Van Paesschen W, Mishkin M. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. Science 1997;277:376-380.
104. **Hamann SB, Squire LR.** On the acquisition of new declarative knowledge in amnesia. Behav Neurosci 1995; 109:1027-1044.
105. **Wan RQ, Corbett R.** Enhancement of postsynaptic sensitivity to dopaminergic agonists induced by neonatal hippocampal lesions. Neuropsychopharmacology 1997; 16:259-268.
106. **Kato K, Shishido T, Ono M, Shishido K, Kobayashi M, Suzuki H, Nabeshima T, Furukawa H, Niwa S.** Effects of phencyclidine on behavior and extracellular levels of dopamine and its metabolites in neonatal ventral hippocampal damaged rats. Psychopharmacology 2000;150: 163-169.
107. **Lipska BK, Swerdlow NR, Geyer MA, Jaskiw GE, Braff DL, Weinberger DR.** Neonatal excititoxic hippocampal damage in rats causes post-pubertal changes in prepulse inhibition of startle and its disruption by apomorphine. Psychopharmacology 1995;122:35-43.
108. **Chambers RA, Moore J, McEvoy JP, Levin ED.** Cognitive effects of neonatal hippocampal lesions in a rat model of schizophrenia. Neuropsychopharmacology 1996; 15:587-594.
109. **Sams-Dodd F, Lipska BK, Weinberger DR.** Neonatal lesions of the rat ventral hippocampus result in hyperlocomotion and deficits in social behavior in adulthood. Psychopharmacology 1997;132:303-310.
110. **Jaskiw GE, Karoum F, Freed WJ, Phillips I, Kleinman JE, Weinberger DR.** Effect of ibotenic acid lesions of the medial prefrontal cortex on amphetamine-induced locomotion and regional brain catecholamine concentrations in the rat. Brain Res 1990;534:263-272.
111. **Saunders RC, Kolachana BS, Bachevalier J, Weinberger DR.** Neonatal lesions of the medial temporal lobe disrupt prefrontal cortical regulation of striatal dopamine. Nature 1998;393:169-171.
112. **Cornblatt BA, Keilp JG.** Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. Schiz Bull 1994;20:31-46.
113. **Lillrank SM, Lipska BK, Kolachana BS, Weinberger DR.** Attenuated extracellular dopamine levels after stress and amphetamine in the nucleus accumbens of rats with neonatal ventral hippocampal damage. J Neural Transm 1999;106:183-196.
114. **Flores G, Barbeau D, Quirion R, Srivastava LK.** Decreased binding of dopamine D3 receptors in limbic subregions after neonatal bilateral lesion of rat hippocampus. J Neurosci 1996;16:2020-2026.
115. **Knable MB, Murray AM, Lipska BK, Karoum F, Weinberger DR.** D2/D3 and D4 receptor densities are not altered in rats with neonatal hippocampal damage. Soc Neurosci Abstr 513.3;1994.
116. **Bertolino A, Saunders RC, Mattay VS, Bachevalier J, Frank JA, Weinberger DR.** Altered development of prefrontal neurons in rhesus-monkeys with neonatal mesial temporo-limbic lesions: a proton magnetic-resonance spectroscopic imaging study. Cereb Cortex 1997;7: 740-748.
117. **Schroeder H, Grecksch G, Becker A, Bogerts B, Hoellt V.** Alterations of the dopaminergic and glutamatergic neurotransmission in adult rats with postnatal ibotenic acid hippocampal lesion. Psychopharmacology 1999; 145:61-66.
118. **Wan RQ, Giovanni A, Kafka SH, Corbett R.** Neonatal hippocampal lesions induced hyperresponsiveness to amphetamine: behavioral and in vivo microdialysis study. Behav Brain Res 1996;78:211-223.
119. **Lipska BK, Jaskiw GE, Chrapusta S, Karoum F, Weinberger DR.** Ibotenic acid lesion of the ventral hippocampus differentially affects dopamine and its metabolites in the nucleus accumbens and prefrontal cortex in the rat. Brain Res 1992;585:1-6.
120. **Bardgett ME, Jackson JL, Taylor GT, Csernansky JG.** Kainic acid decreases hippocampal neuronal number and increases dopamine receptor binding in the nucleus accumbens:an animal model of schizophrenia. Behav Brain Res 1995;70:153-164.
121. **Stevens KE, Fuller LL, Rose GM.** Dopaminergic and noradrenergic modulation of amphetamine-induced changes in auditory gating. Brain Res 1991;555:91-98.
122. **Adler LE, Pachtman E, Franks RD, Pecevich M, Waldo MC, Freedman R.** Neurophysiological evidence of for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. Biol Psychiatry 1982;17:639-654.
123. **Adler LE, Pang K, Gerhardt G, Rose GM.** Modulation of the gating of auditory-evoked potentials by norepinephrine: pharmacological evidence obtained using a selective neurotoxin. Biol Psychiatry 1988;24:179-190.
124. **De Bruin NMWJ, Ellenbroek BA, Van Luijtelaar ELJM, Cools AR, Stevens KE.** Hippocampal and cortical sensory gating in rats:effects of quinpirole microinjections in nucleus accumbens core and shell. Neuroscience 2001; 105:169-180.
125. **Adler LE, Olincy A, Waldo M, Harris JG, Griffith J, Stevens K, Flach K, Nagamoto H, Bickford P, Leonard S, Freedman R.** Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. Schizophr Bull 1998;24:189-202.
126. **Peng RY, Mansbach RS, Braff DL, Geyer MA.** A D2 dopamine receptor agonist disrupts sensorimotor gating in rats. Implications for dopaminergic abnormalities in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 1990;3:211-218.
127. **Caine SB, Geyer MA, Swerdlow NR.** Hippocampal modulation of acoustic startle and prepulse inhibition in the rat. Pharmacol Biochem Behav 1992;43:1201-1208.
128. **Koch M.** The septohippocampal system is involved in prepulse inhibition of the acoustic startle response in rats. Behav Neurosci 1996;110:468-477.
129. **Caine SB, Geyer MA, Swerdlow NR.** Carbachol infusion

into the dentate gyrus disrupts sensorimotor gating of startle in the rat. Psychopharmacology 1991;105:347-354.
130. **Swerdlow NR, Hanlon FM, Henning L, Kim YK, Gaudet I, Halim ND.** Regulation of sensorimotor gating in rats by hippocampal NMDA:anatomical localization. Brain Res 2001;898:195-203.
131. **Bakshi VP, Geyer MA.** Multiple Limbic Regions Mediate the Disruption of Prepulse Inhibition Produced in Rats by the Noncompetitive NMDA Antagonist Dizocilpine. J Neurosci 1998;18:8394-8401.
132. **Zhang W, Pouzet B, Jongen-Rêlo AL, Weiner I, Feldon J.** Disruption of prepulse inhibition following N-methyl-D-aspartate infusion into the ventral hippocampus is antagonized by clozapine but not by haloperidol:a possible model for the screening of atypical antipsychotics. Neuroreport 1999;10:2533-2538.
133. **Bast T, Zhang WN, Heidbreder C, Feldon J.** Hyperactivity and disruption of prepulse inhibition induced by N-methyl-D-aspartate stimulation of the ventral hippocampus and the effects of pretreatment with haloperidol and clozapine. Neuroscience 2001;103:325-335.
134. **Gray NS, Hemsley DR, Gray JA.** Abolition of latent inhibition in acute, but not chronic schizophrenics. Neurol Psychiat Brain Res 1992;1:83-89.
135. **Buhusi CV, Gray JA, Schmajuk NA.** Perplexing effects of hippocampal lesions on latent inhibition: a neural network solution. Behav Neurosci 1998;112:316-351.
136. **Yee BK, Rawlins JNP, Feldon J.** Latent inhibition in rats is abolished by NMDA-induced neuronal loss in the retrohippocampal region, but this lesion effect can be prevented by systemic haloperidol treatment. Behav Neurosci 1995;109:227-240.
137. **Bischoff S, Christen P, Vassout A.** Blockade of hippocampal dopamine receptors: a tool for antipsychotics with low extrapyramidal side effects. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry 1988;12:455-467.
138. **Delini-Stula A.** Neuroanatomical, neuropharmacological and neurobiochemical target systems for antipsychotic activity of neuroleptics. Pharmacopsychiat 1986;19:134-139.
139. **Tarazi F, Zhang K, Baldessarini RJ.** Long-term effects of olanzapine, risperidone, and quetiapine on dopamine receptor types in regions of rat brain: implications for antipsychotic drug treatment. J Pharmacol Exp Ther 2001;297:711-717.
140. **Antoniou K, Bekris S, Saranti M, Stathis P, Rimikis M, Papadopoulou-Daifoti Z.** The effects of antipsychotic drugs on serotonergic activity in the rat hippocampus. Eur Neuropsychopharmacology 2000;10:315-324.
141. **Shirazi-Southall S, Rodriguez DE, Nomikos GG.** Effects of typical and atypical antipsychotics and receptor selective compounds on acetylcholine efflux in the hippocampus of the rat. Neuropsychopharmacology 2002;26:583-594.
142. **Kim JS, Levin ED.** Nicotinic, muscarinic and dopaminergic actions in the ventral hippocampus and the nucleus accumbens: effects on spatial working memory in rats. Brain Res 1996;725:231-240.
143. **Ohno M, Yamamoto T, Watanabe S.** Blockade of hippocampal M1 muscarinic receptors impairs working memory performance of rats. Brain Res 1994;650:260-266.
144. **Bogerts B, Meertz E, Schonfeldt-Bausch R.** Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. A morphometric study of brain volume and shrinkage. Arch Gen Psychiatry 1985;42:784-791.
145. **Kelsoe JR, Cadet JL, Pickar D, Weinberger DR.** Quantitative neuroanatomy in schizophrenia: a controlled magnetic resonance imaging study. Arch Gen Psychiatry 1988;45:533-541.
146. **Rossi A, Stratta P, Gallucci M, Amicarelli I, Passariello R, Casacchia M.** Standardized magnetic resonance image intensity study in schizophrenia. Psychiatry Res 1988;25:223-231.
147. **McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JJ, Fischer IA, Shenton ME.** MRI anatomy of schizophrenia. Biol Psychiatry 1999;45:1099-1119.
148. **Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, Riordan HJ.** Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. Arch Gen Psychiatry 1998;55:433-440.
149. **Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PWR, David AS, Murray RM, Bullmore ET.** Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. Am J Psychiatry 2000;157:16-25.
150. **Lawrie SM, Abukmeil SS.** Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. Br J Psychiatry 1998;172:110-120.
151. **Dwork AJ.** Postmortem studies of the hippocampal formation in schizophrenia. Schizophr Bull 1997;23:385-402.
152. **Turetsky B, Cowell PE, Gur RC, Grossman RI, Shtasel DL, Gur RE.** Frontal and temporal brain volumes in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1995;52:1061-1070.
153. **Bogerts B, Lieberman JA, Ashtari M, Bilder RM, Degreef G, Lerner G, Johns C, masiar S.** Hippocampus-amygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. Biol Psychiatry 1993;33:236-246.
154. **Goldberg TE, Torrey EF, Berman DF, Weinberger DR.** Relations between neuropsychological performance and brain morphological and psychological measures in monozygotic twins discordant for schizophrenia. Psychiatry Res 1994;55:51-61.
155. **Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA.** Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study. N Engl J Med 1992;327:604-612.
156. **Weinberger DR, Berman KF, Suddath R, Torrey EF.** Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant mono-

zygotic twins. Am J Psychiatry 1992;149:890-897.
157. **Bilder RM, Bogerts B, Ashtari M, Wu H, Alvir JM, Jody D, Reiter G, Bell L, Lieberman JA.** Anterior hippocampal volume reductions predict frontal lobe dysfunction in first episode schizophrenia. Schizophr Res 1995;17:47-58.
158. **Pantelis C, Velakoulis D, Suckling J, McGorry P, Phillips L, Yung A, Wood S, Bullmore E, Brewer W, Soulsby B, McGuire P.** Left medial temporal volume reduction occurs during the transition from high-risk to first-episode psychosis. Schizophr Res 2000;41:35.
159. **Bogerts B, Ashtari M, Degreef G, Alvir JM.** Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first-episode schizophrenia. Psychiatry Res Neuroimaging 1990;35:1-13.
160. **Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, Dickey CC, Fischer IA, Mazzoni P, Kisler T, Arakaki H, Kwon JS, Anderson JE, Yurgelun-Todd D, Tohen M, McCarley RW.** Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first-episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects. Am J Psychiatry 1998;155:1384-1391.
161. **Velakoulis D, Pantelis C, McGorry PD, Dudgeon P, Brewer W, Cook M, Desmond P, Bridle N, Tierney P, Murrie V, Singh B, Copolov D.** Hippocampal volume in first-episode psychoses and chronic schizophrenia: a high-resolution magnetic resonance imaging study. Arch Gen Psychiatry 1999;56:133-141.
162. **DeLisi LE, Hoff AL, Schwartz JE, Shields GW, Halthore SN, Gupta SM, Henn FA, Anand AK.** Brain morphology in first-episode schizophrenic-like psychotic patients: a quantitative magnetic resonance imaging study. Biol Psychiatry 1991;29:159-175.
163. **Marsh L, Suddath RL, Higgins N, Weinberger DR.** Medial temporal lobe structures in schizophrenia: relationship of size to duration of illness. Scizophr Res 1994;11:225-238.
164. **McGlashan TH.** Duration of untreated psychosis: marker or determinant of course? Biol Psychiatry 1999;46:899-907.
165. **Laakso MP, Tiihonen J, Syvälahti E, Vilkman H, Laakso A, Alakare B, Räkköläinen V, Salokangas RKR, Koivisto E, Hietala J.** A morphometric MRI study of the hippocampus in first-episode, neuroleptic-naive schizophrenia. Schizophr Res 2001;50:3-7.
166. **Razi K, Greene KP, Sakuma M, Ge S, Kushner M, DeLisi LE.** Reduction of the parahippocampal gyrus and the hippocampus in patients with chronic schizophrenia. Br J Psychiatry 1999;174:512-519.
167. **DeLisi LE, Tew W, Xie SH, Hoff AL, Sakuma M, Kushner M, Lee G, Shedlack K, Smith AM, Grimson R.** A prospective follow-up study of brain morphology and cognition in first episode schizophrenic patients. Biol Psychiatry 1995;38:349-360.
168. **Giedd JN, Jeffries NO, Blumenthal J, Castellanos FX, Vaituzis AC, Fernandez T, Hamburger SD, Liu H, Nelson J, Bedwell J, Tran L, Lenane M, Nicolson R, Rapoport JL.** Childhood-onset schizophrenia: progressive brain changes during adolescence. Biol Psychiatry 1999;46:892-898.
169. **Velakoulis D, Wood SJ, Smith DJ, Soulsby B, Brewer W, Leeton L, Desmond P, Suckling J, Bullmore ET, McGuire PK, Pantelis C.** Increased duration of illness is associated with reduced volume in right medial temporal/anterior cingulate gray matter in patients with schizophrenia. Schizophr Res 2002;57:43-49.
170. **Harrison PJ.** The neuropathology of schizophrenia: a critical review of the data and their interpretation. Brain 1999;122:593-624.
171. **Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW.** Hippocampal atrophy in recurrent major depression. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:3908-3913.
172. **Gurvits TV, Shenton ME, Hokama H, Ohta H, Lasko NB, Gilbertson MW, Orr SP, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW, Pitman RK.** Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry 1996;40:1091-1099.
173. **De Bellis MD, Clark DB, Beers SR, Soloff PH, Boring AM, Hall J, Kersh A, Keshavan MS.** Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders. Am J Psychiatry 2000;157:737-744.
174. **Pearlson GD, Barta PE, Powers RE, Menon RR, Richards SS, Aylward EH, Federman EB, Chase GA, Petty RG, Tien AY.** Medial and superior temporal gyrus volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder. Biol Psychiatry 1997;41:1-14.
175. **Csernansky JG, Joshi S, Wang L, Haller JW, Gado M, Miller JP, Grenander U, Miller MI.** Hippocampal morphometry in schizophrenia by high dimensional brain mapping. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:11406-11411.
176. **Fukuzako H, Kodama S, Fukuzako T, Yamada K, Hokazono Y, Ueyama K, Hashiguchi T, Takenouchi K, Takigawa M, Takeuchi K, Manchanda S.** Shortening of the hippocampal formation in first-episode schizophrenic patients. Psychiatry Clin Neurosci 1995;49:157-161.
177. **Fukuzako H, Fukuzako T, Hashiguchi T, Hokazono Y, Takeuchi K, Hirakawa K, Ueyama K, Takigawa M, Kajiya Y, Nakajo M, Fujimoto T.** Reduction in hippocampal formation volume is caused by its shortening in chronic schizophrenia: assessment by MRI. Biol Psychiatry 1996;39:938-945.
178. **Altshuler LL, Casanova MF, Goldberg TE, Kleinman JE.** The hippocampus and parahippocampus in schizophrenic, suicide, and control brains. Arch Gen Psychiatry 1990;47:1029-1034.
179. **DeLisi LE, Buchsbaum MS, Holcomb HH, Langston KC, King AC, Kessler R, Pickar D, Carpenter WT, Morihisa JM, Margolin R, Weinberger DR.** Increased temporal lobe glucose use in chronic schizophrenic patients.

Biol Psychiatry 1989;25:835-851.
180. **Heckers S, Rauch SL, Goff D, Savage CR, Schacter DL, Fischman AJ, Alpert NM.** Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. Nature Neurosci 1998;1:318-323.
181. **Medoff DR, Holcomb HH, Lahti AC, Tamminga CA.** Probing the human hippocampus using rCBF: contrasts in schizophrenia. Hippocampus 2001;11:543-550.
182. **Musalek M, Podreka I, Walter H, Suess E, Passweg V, Nutzinger D, Strobl R, Lesch OM.** Regional brain function in the hallucinations: a study of regional cerebral blood flow with 99m-Tc-HMPAO-SPECT in patients with auditory hallucinations, tactili hallucinations, and normal controls. Compr Psychiatry 1989;30:99-108.
183. **Buchsbaum MS, Haier RJ, Potkin SG, Nuechterlein K, Bracha HS, Katz M, Tafalla R, Reynolds C, Bunney WE.** Frontostriatal disorder of cerebral metabolism in never-medicated schizophrenics. Arch Gen Psychiatry 1992;49:935-942.
184. **Nordahl TE, Kusubov N, Carter C, Salamat S, Cummings AM, O'Shora-Celaya L, Eberling J, Robertson L, Huesman RH, Jagust W, Budinger TF.** Temporal lobe metabolic differences in medication-free outpatients with schizophrenia via the PET-600. Neuropsychopharmacology 1996;15:541-554.
185. **Schröder J, Buchsbaum MS, Siegel BV, Geider FJ, Niethammer R.** Structural and functional correlates of subsyndromes in chronic schizophrenia. Psychopathology 1995;28:38-45.
186. **Tamminga CA, Thaker GK, Buchanan R, Kirkpatrick B, Alphs LD, Chase TN, Carpenter WT.** Limbic system abnormalities identified in schizophrenia using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose and neocortical alterations with deficit syndrome. Arch Gen Psychiatry 1992;49:522-530.
187. **Dierks T, Linden DE, Jandle M, Formisano E, Goebel R, Lanfermann H, Singer W.** Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. Neuron 1999;22:615-621.
188. **Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grootoonk S, Seaward J, McKenna P, Chua SE, Schnorr L, Jones T, Frackowiak RSJ.** A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. Nature 1995;378:176-179.
189. **Friston KJ, Liddle PF, Frith CD, Hirsch SR, Frackowiak RSJ.** The left medial temporal region and schizophrenia. Brain 1992;115:367-382.
190. **Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Hirsch SR, Jones T, Frackowiak RSJ.** Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. Br J Psychiatry 1992;160:179-186.
191. **Benes FM, Kwok EW, Vincent SL, Todtenkopf MS.** A reduction of nonpyramidal cells in sector CA2 of schizophrenics and manic depressives. Biol Psychiatry 1998;44:88-97.
192. **Watanabe Y, Weiland NG, McEwen BS.** Effects of adrenal steroid manipulations and repeated restraint stress on dynorphin mRNA levels and excitatory amino acid receptor binding in hippocampus. Brain Res 1995;680:217-225.
193. **Albin RL, Makowiec RL, Hollingsworth ZR, Dure IV LS, Penney JB, Young AB.** Excitatory amino acid binding sites in the basal ganglia of the rat: a quantitative autoradiographic study. Neuroscience 1992;46:35-48.
194. **Greenamyre JT, Olsen JMM, Penney JB, Young AB.** Autoradiographic characterization of N-methyl-D-aspartate-, quisqualate- and kainate-sensitive glutamate binding sites. J Pharmacol Exp Ther 1985;233:254-263.
195. **Nieto D, Escobar A.** Major psychoses. In: Pathology of the nervous system (Vol 3). Ed by Minkler J, New York, McGraw-Hill;1972. p.2654-2665.
196. **Falkai P, Bogerts B.** Cell loss in the hippocampus of schizophrenics. Eur Arch Psychiatry Neurol Sci 1986;236:154-161.
197. **Stevens JR.** Neuropathology of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1982;39:1131-1139.
198. **Korschenhausen DA, Hampel HJ, Ackenheil M, Penning R, Muller N.** Fibrin degradation products in post mortem brain tissue of schizophrenics: a possible marker for underlying inflammatory process. Schizophr Res 1996;19:103-110.
199. **Dean B, Scarr E, Bradbury R, Copolov D.** Decreased hippocampal (CA3) NMDA receptors in schizophrenia. Synapse 1999;32:67-69.
200. **Goldsmith SK, Shapiro RM, Joyce JN.** Disrupted pattern of D sub2 dopamine receptors in the temporal lobe in schizophrenia: a postmortem study. Arch Gen Psychiatry 1997;54:649-658.
201. **Lahti RA, Roberts RC, Cochrane EV, Primus RJ, Gallager DW, Conley RR, Tamminga CA.** Direct determination of dopamine D4 receptors in normal and schizophrenic postmortem brain tissue: a [3H] NGD-94-1 study. Mol Psychiatry 1998;3:528-533.
202. **Freedman R, Hall M, Adler LE, Leonard S.** Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. Biol Psychiatry 1995;38:22-33.
203. **Chini B, Raimond E, Elgoyhen AB, Moralli D, Balzaretti M, Heinemann S.** Molecular cloning and chromosomal localization of the human 7-nicotinic receptor subunit gene (CHRNA7). Genomics 1994;19:379-381.
204. **Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M, Orr-Urtreger A, Olincy A, Davis A, Polymeropoulos M, Holik J, Hoff M, Rosenthal J, Waldo MC, Reimherr F, Wender P, Yaw J, Young DA, Breese CR, Adams C, Patterson D, Adler LE, Kruglyak L, Leonard S, Byerley W.** Linkages of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:587-592.
205. **Hughes JR, Hatsukami DK, Mitchell JE, Dahlgren LA.**

Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. Am J Psychiatry 1986;143:993-997.
206. **Eastwood SL, Harrison PJ.** Hippocampal synaptic pathology in schizophrenia, bipolar disorder and major depression:a study of complexin mRNAs. Mol Psychiatry 2000;5:425-432.
207. **Tsai G, Passani LA, Slusher BS, Carter R, Baer L, Kleinman JE, Coyle JT.** Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains. Arch Gen Psychiatry 1995;52:829-836.
208. **Nasrallah HA, Skinner TE, Schmalbrock P, Robitaille PM.** Proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) of the hippocampal formation in schizophrenia: a pilot study. Br J Psychiatry 1994;165:481-485.
209. **Renshaw PF, Yurgelun-Todd DA, Tohen M, Gruber S, Cohen BM.** Temporal-lobe proton magnetic-resonance spectroscopy of patients with first episode psychosis. Am J Psychiatry 1995;152:444-446.
210. **Todtenkopf MS, Benes FM.** Distribution of glutamate decarboxylase65 immunoreactive puncta on pyramidal and nonpyramidal neurons in hippocampus of schizophrenic brain. Synapse 1998;29:323-332.
211. **Akbarian S, Vinuela A, Kim JJ, Potkin SG, Bunney WE, Jones EG.** Distorted distribution of nicotiamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. Arch Gen Psychiatry 1993;50:178-189.
212. **Harrison PJ, Eastwood SL.** Preferential involvement of excitatory neurons in the medial temporal lobe in schizophrenia. Lancet 1998;352:1669-1673.
213. **Roberts DR.** Schizophrenia and brain. J Neuropsychiatry 1963;5:71-79.
214. **Green MF.** What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? Am J Psychiatry 1996;153:321-330
215. **Harvey PD, Howanitz E, Parrella M, White L, Davidson M, Mohs RC, Hoblyn J, Davis KL.** Symptoms, cognitive functioning, and adaptive skills in geriatric patients with lifelong schizophrenia: a comaprison across treatment sites. Am J Psychiatry 1998;155:1080-1086.
216. **Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A.** Effects of olanzapine and other antipsychotics on cognitive function in chronic scizophrenia: a longitudinal study. Schizophr Res 2001; 48:17-28.
217. **Harvey PD, Keefe RSE.** Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. Am J Psychiatry 2001;158:176-184.
218. **Kovelman JA, Scheibel AB.** A neurohistological correlate of schizophrenia. Biol Psychiatry 1984;19:1601-1621.
219. **Altshuler LL, Conrad A, Kovelman JA, Scheibel A.** Hippocampal pyramidal cell orientation in schizophrenia. A controlled neurohistologic study of the Yakovlev collection. Arch Gen Psychiatry 1987;44:1094-1098.
220. **Christison GW, Casanova MF, Weinberger DR, Rawlings R, Kleinman JE.** A quantitative investigation of hippocampal pyramidal cell size, shape, and variability of orientation in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1989; 46:1027-1032.
221. **Jeste DV, Lohr JB.** Hippocampal pathologic findings in schizophrenia. A morphometric study. Arch Gen Psychiatry 1989;46:1019-1024.
222. **Benes FM, Sorensen I, Bird ED.** Reduced neuronal size in posterior hippocampus of schizophrenic patients. Schizophr Bull 1991;17:597-608.
223. **Conrad AJ, Abebe T, Austin R, Forsythe S, Scheibel AB.** Hippocampal pyramidal cell disarray in schizophrenia as a bilateral phenomenon. Arch Gen Psychiatry 1991; 48:413-417.
224. **Heckers S, Heinsen H, Geiger B, Beckmann H.** Hippocampal neuron number in schizophrenia: a stereological study. Arch Gen Psychiatry 1991;48:1002-1008.
225. **Arnold SE, Franz BR, Gur RC, Gur RE, Shapiro RM, Moberg PJ, Trojanowski JQ.** Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortical-hippocampal interactions. Am J Psychiatry 1995; 152:738-748.
226. **Jønsson SA, Luts A, Guldberg-Kjaer N, Brun A.** Hippocampal cell disarray correlates negatively to cell number: implications for the pathogenesis of schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1997;247:120-127.
227. **Zaidel DW, Esiri MM, Harrison PJ.** Size, shape, and orientation of neurons in the left and right hippocampus: investigation of normal asymmetries and alterations in schizophrenia. Am J Psychiatry 1997a;154:812-818.
228. **Zaidel DW, Esiri MM, Harrison PJ.** The hippocampus in schizophrenia: lateralized increase in neuronal density and altered cytoarchitectural asymmetry. Psychol Med 1997b;27:703-713.
229. **Deakin JFW, Slater P, Simpson MDC, Gilchrist AC, Skan WJ, Royston MC, Reynolds GP, Cross AJ.** Frontal cortical and left glutamatergic dysfunction in schizophrenia. J Neurochem 1989;52:1781-1786.
230. **Kerwin R, Patel S, Meldrum B, Czudek C, Reynolds GP.** Asymmetrical loss of glutamate receptor subtype in left hippocampus in schizophrenia. Lancet 1988;1: 583-584.
231. **Kerwin R, Patel S, Meldrum B.** Quantitative autoradiographic analysis of glutamate binding sites in the hippocampal formation in normal and schizophrenic brain post mortem. Neuroscience 1990;39:25-32.
232. **Benes FM, Todtenkopf MS, Kostoulakos P.** GluR5,6,7 subunit immunoreactivity on apical pyramidal cell dendrites in hippocampus of schizophrenics and manic depressives. Hippocampus 2001;11: 482-491.
233. **Breese CR, Freedman R, Leonard SS.** Glutamate receptor subtype expression in human postmortem brain tissue from schizophrenics and alcohol abusers. Brain Res 1995;674:82-90.
234. **Porter RHP, Eastwood SL, Harrison PJ.** Distribution of kainate receptor subunit mRNAs in human hippo-

campus, neocortex and cerebellum, and bilateral reduction of hippocampal GluR6 and KA2 transcripts in schizophrenia. Brain Res 1997;751:217-231.

235. **Gao XM, Sakai K, Roberts RC, Conley RR, Dean B, Tamminga CA.** Ionotropic glutamate receptors and expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in subregions of human hippocampus: effects of schizophrenia. Am J Psychiatry 2000;157:1141-1149.

236. **Eastwood SL, Kerwin RW, Harrison PJ.** Immunoautoradiographic evidence for a loss of α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate-preferring non-N-methyl-D-aspartate glutamate receptors within the medial temporal lobe in schizophrenia. Biol Psychiatry 1997a; 41:636-643.

237. **Harrison PJ, McLaughlin D, Kerwin RW.** Decreased hippocampal expression of a glutamate receptor gene in schizophrenia. Lancet 1991;337:450-452.

238. **Eastwood SL, McDonald B, Burnet PWJ, Beckwith JP, Kerwin RW, Harrison PJ.** Decreased expression of mRNAs encoding non-NMDA glutamate receptors GluR1 and GluR2 in medial temporal lobe neurons in schizophrenia. Mol Brain Res 1995;29:211-223.

239. **Eastwood SL, Burnet PWJ, Harrison PJ.** GluR2 glutamate receptor subunit flip and flop isoforms are decreased in the hippocampal formation in schizophrenia: a reverse transcriptase-polymerase chain reaction(RT-PCR) study. Mol Brain Res 1997b;44:92-98.

240. **Ishimaru M, Kurumaji A, Toru M.** NMDA-associated glycine binding site increases in schizophrenic brain. Biol Psychiatry 1992;32:379-381.

241. **Kornhuber J, mack-Burkhardt F, Riederer P, Hebenstreit GF, Reynolds GP, Andrews HB, Beckmann H.** [3H] MK-801 binding sites in postmortem brain regions of schizophrenic patients. J Neural Transm 1989; 77:231-236.

242. **Simpson MDC, Slater P, Royston MC, Deakin JFW.** Alterations in phencyclidine and sigma binding sites in schizophrenic brains: effects of disease process and neuroleptic medication. Schizophr Res 1992;6:41-48.

243. **Simpson MDC, Slater P, Deakin MC, Royston MC, Skan WJ.** Reduced GABA uptake sites in the temporal lobe in schizophrenia. Neuroscience Lett 1989;107: 211-215.

244. **Reynolds GP, Czudek C, Andrews HB.** Deficit and hemispheric asymmetry of GABA uptake sites in the hippocampus in schizophrenia. Biol Psychiatry 1990; 27:1038-1044.

245. **Benes FM, Khan Y, Vincent SL, Wickramasinghe R.** Differences in the subregional and cellular distribution of GABAA receptor binding in the hippocampal formation of schizophrenic brain. Synapse 1996;22:338-349.

246. **Benes FM, Wickramasinghe R, Vincent SL, Khan Y, Todtenkopf M.** Uncoupling of GABAA and benzodiazepine receptor binding activity in the hippocampal formation of schizophrenic brain. Brain Res 1997;755: 121-129.

247. **Kiuchi Y, Kobayashi T, Takeuchi J, Shimizu H, Ogata H, Toru M.** Benzodiazepine receptors increase in postmortem brain of chronic schizophrenics. Eur Arch Psychiatry Neurol Sci 1989;239:71-78.

248. **Reynolds GP, Stroud D.** Hippocampal benzodiazepine receptors in schizophrenia. J Neral Transm 1993;93: 151-155.

249. **Squires RF, Lajtha A, Saederup E, Palkovits M.** Reduced [3H] flunitrazepam binding in cingulate cortex and hippocampus of postmortem schizophrenic brains: is selective loss of glutamatergic neurons associated with major psychoses? Neurochem Res 1993;18:219-223.

250. **Harrison PJ, Eastwood SL.** Neuropathological studies of synaptic connectivity in the hippocampal formation in schizophrenia. Hippocampus 2001;11:508-519.