

**Univerzita Karlova v Praze**  
**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory:  
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů:



**Alena Bruhnová**

## Hipokampální neurogeneze v dospělém mozku a její změny v neuropsychiatrických onemocněních

Hippocampal neurogenesis in the adult brain and its changes in neuropsychiatric diseases

Bakalářská práce

Školitel: doc. PharmDr. Hana Kubová, DrSc.

Praha, 2016

### *Poděkování*

Chtěla bych poděkovat mé školitelce doc. PharmDr. Haně Kubové, DrSc., Fyziologický ústav AVČR, za podnětné připomínky a za čas, který mi věnovala. Dále bych ráda poděkovala své rodině a přátelům za podporu a trpělivost během psaní bakalářské práce.

### **Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval/a samostatně a že jsem uvedl/a všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 12.5.2016

Podpis

## **Abstrakt**

Cílem mé bakalářské práce je shrnutí základních poznatků o neurogenezi v oblasti gyrus dentatus v hipokampu dospělého mozku. Zabývám se průběhem maturace, migrace nezralých neuronů a také funkční významností neurogeneze právě v dané oblasti. V dospělém mozku je velmi důležitá pro správné prostorové vnímání a učení.

V další kapitole se zaměřuju na některé významné neurodegenerativní i neuropsychiatrické onemocnění, jako je epilepsie, Alzheimerova choroba nebo deprese. V průběhu každé z nich dochází k různorodým změnám a abnormalitám v neurogenezi v hipokampální oblasti.

## **Klíčová slova**

Postnatální neurogeneze, hipokampus, subgranulární zóna, subventrikulární zóna, granulární buňky, epilepsie, Alzheimerova choroba, deprese

## **Abstract**

The aim of my thesis is to summarize the information about neurogenesis in the dentate gyrus of the hippocampus in the adult brain. I examine the process of maturation, migration of immature neurons and functional significance of neurogenesis in the area. In the adult brain it is very important for proper spatial perception and learning.

In the next chapter I focus on some significant neurodegenerative and neuropsychiatric diseases such as epilepsy, Alzheimer's disease or depression. During each of them leads to diverse changes and abnormalities in neurogenesis in hippocampal area.

## **Keywords**

Postnatal neurogenesis, hippocampus, subgranular zone, subventricular zone, granular cells, epilepsy, Alzheimer's disease, depression

## Seznam zkratek

AD – Alzheimerova choroba

BrdU – bromodeoxyuredin

DG – gyrus dentatus (*dentate gyrus*)

EFG - epidermální růstový faktor (*epidermal growth factor*)

GCL – vrstva granulárních buněk (*granular cells layer*)

HVc – vysoké vokální centrum (*high vocal center*)

NeuN – neuronal nuclear antigen

NPC – neurální progenitorové buňky (*neural progenitor cell*)

NSC – neurální kmenová buňka (*neural stem cell*)

SE – status epilepticus

SGZ – subgranulární zóna

SVZ – subventrikulární zóna

TBI – traumatické poranění mozku (*traumatic brain injury*)

TLE – temporální epilepsie (*temporal lobe epilepsy*)

## Obsah

1. Úvod.....	1
2. Stručná historie neurogeneze v dospělém mozku.....	2
3. Metody.....	3
4. Neurogenní oblasti mozku.....	5
4.1. Hipokampální formace.....	5
4.2. Subventrikulární oblast.....	7
4.3. Další oblasti.....	7
5. Jak je to u různých zvířat?.....	7
5.1. Plazi.....	8
5.2. Ryby.....	8
5.3. Ptáci.....	9
6. Průběh neurogeneze v dospělém mozku.....	9
6.1. Neurální kmenové buňky.....	9
6.2. Průběh maturace a migrace neuronů v oblasti gyrus dentatus.....	10
6.3. Regulace diferenciaci a proliferace buněk.....	13
7. Funkce a role postnatální neurogeneze.....	14
7.1. Prostorová paměť a učení a změny s tím související.....	15
7.2. Zapomínání a degradace paměťových stop.....	17
7.3. Čichová diskriminace a paměť na vůně.....	18
8. Neurogeneze a mozková onemocnění.....	18
8.1. Neurodegenerativní onemocnění.....	19
8.1.1. Epilepsie.....	19
8.1.2. Alzheimerova choroba.....	21
8.2. Mozkové poškození.....	21
8.2.1. Cévní mozková příhoda (mrtvice).....	21

8.2.2. Traumatické poranění mozku.....	21
8.3. Psychiatrická onemocnění.....	23
8.3.1. Deprese.....	23
9. Závěr.....	24
10. Bibliografie.....	25

## 1. Úvod

Postnatální neurogeneze byla objevena teprve na konci minulého století a od té doby se zkoumá její průběh, regulace i funkcionalita v dospělém mozku. Existují dvě hlavní neurogenní oblasti u savců - subventrikulární a subgranulární oblast, kde neurogeneze probíhá po celou dobu života a její kontinuita je velmi důležitá pro celou řadu dějů. Subgranulární oblast se nachází v hipokampu a dochází v ní ke vzniku nových neuronů z neurálních kmenových buněk (NSC). Nezralé neurony poté migrují do granulární oblasti, maturují a zařazují se do neuronální sítě. Tento děj je velmi důležitý pro prostorové vnímání a průběh učení, ale má také podíl na zapomínání.

Existuje mnoho rozlišných onemocnění, při kterých dochází k degeneraci mozkové tkáně – např. epilepsie, Alzheimerova choroba nebo i mozková zranění. V takových případech nastávají změny v normálním průběhu postnatální neurogeneze a dochází ke vzniku abnormalit v počtu vznikajících neuronů i k chybným migracím. Také neuropsychiatrická onemocnění, jako je např. deprese, může vést k různorodým výkyvům počtů neuronů v hipokampální oblasti.



## 2. Stručná historie neurogeneze v dospělém mozku

První zmínky o neurogenezi v dospělém mozku se objevily v 60. letech 20. století. Joseph Altman se zajímal o značení dělicích se buněk. S použitím tymidinové báze značené tritiem ( $^3\text{H}$ ) značil nově syntetizovanou DNA a díky tomu jako první autoradiograficky zaznamenal proliferující se neurony v hipokampu dospělých laboratorních potkanů (Altman & Das, 1965). Na práci Altmana navazovali další, kteří použitím stejné techniky prokázali nově vznikající neurony i v jiných částech potkaního mozku (Kaplan & Hinds, 1977). Naopak Rakicovi se stejnou metodou nepodařilo prokázat přítomnost nových neuronů u primátů (makak rhesus). Navrhl proto hypotézu, že u primátů, včetně lidí, je neurogeneze ukončena v ranním postnatálním období, a naopak stabilita a kontinuita populace neuronů je velmi důležitá v procesu učení a paměti (Rakic, 1985).

V 70. a 80. letech vzniklo několik prací o postembryonální neurogenezi u zpěvných ptáků (ale i u jiných druhů). F. Nottebohm společně s S. Goldmanem objevili přítomnost neurogeneze v HVC (vysoké vokální centrum) u zpěvných ptáků. Prokázali, že nové generace buněk vzniklé z prekursorů se mohou vyvinout ve funkční neurony, které následně migrují do HVC, a že jsou propojeny chemickými synapsemi a vykazují fyziologické i morfologické vlastnosti starších neuronů (Goldman & Nottebohm, 1983).

Reynolds a Weiss zjistili, že buňky ze striata dospělé myši při stimulaci EGF (neboli epidermálním růstovým faktorem) *in vitro* znovu získávají schopnost se dělit v astocyty a neurony *in vitro*. Díky tomu byla navržena možnost existence embryonálních kmenových buněk v dospělém mozku v tzv. latentním nedirefencovaném stavu. V dospělém savčím mozku však existují inhibiční faktory, které znemožňují aktivaci kmenových buněk (Reynolds & Weiss, 1992).

V roce 1998 Gould se spolupracovníky prokázala, že i v mozku dospělého primáta (kosman bělovousý) dochází k proliferaci a diferenciaci neuronů v oblasti gyrus dentatus (DG). Pro značení dělicích se buněk byl použit bromodeoxyuridin (BrdU) (Gould, Tanapat, McEwen, Flugge, & Fuchs, 1998).

Ve stejném roce se podařilo Erikssonovi a kolegům potvrdit přítomnost neurogeneze v dospělém mozku i u lidí. Na výzkum byly použity mozky pacientů s rakovinou, kterým byl podáván BrdU (pro značení proliferujících nádorových buněk). Postmortálně byla poté

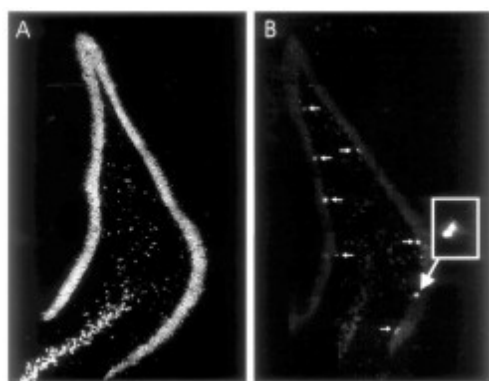
odebrána mozková tkáň a přítomnost nových neuronů byla prokázána použitím dvojího značení BrdU a neuronálními markery (např. NeuN). Průměrný věk pacientů byl kolem 64 let, což vedlo k závěru, že diferenciaci a proliferaci neuronů by mohla probíhat po celou dobu života (Eriksson, a další, 1998).

### 3. Metody

Pro sledování neurogeneze existuje řada metod (Obr. 2). Nejběžnější metodou pro značení dělících se buněk je inkorporace markerů do molekul DNA, která je neměnitelná, neboť je potřeba informaci přenášet do dalších generací. Proto integrace markeru do nové buňky je nejlepší a nejstabilnější za pomoci značení nukleotidů, které se integrují do DNA během S-fáze buněčného cyklu. První studie využívaly značení pomocí tymidinu, který byl vybrán proto, že je obsažen pouze v DNA, ostatní báze jsou obsaženy i v RNA. Tymidin pro značení obsahuje tritium  $^3\text{H}$ , který je detekován autoradiograficky. Pro rozlišení buněčného typu (neuron, glie) je třeba značení  $^3\text{H}$ -thymidinem zkombinovat s další metodou, nejčastěji imunohistochemickou detekcí s použitím protilátek proti specifickým markerům těchto buněk jako je NSE (neuron-specifické enoláza) nebo NeuN (neuronalnuclear antigen), což jsou markery zralých neuronů, nebo gliový faktor GFAP (Kuhn & Cooper-Kuhn, 2007).

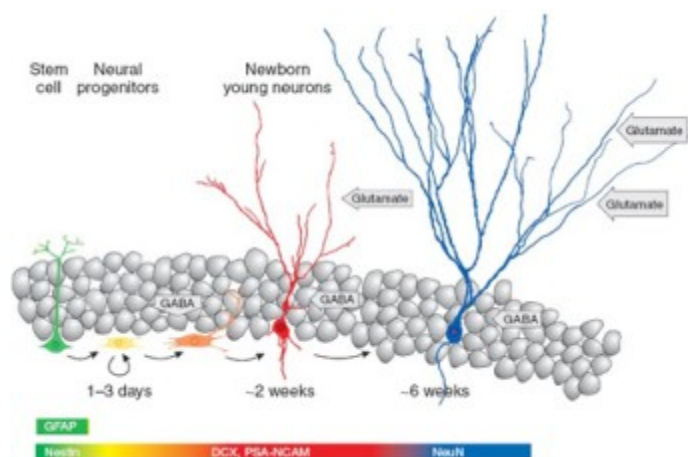
5-bromo-2-deoxyuridin (BrdU) se svými vlastnostmi podobá  $^3\text{H}$ -tymidinu. Adice halogenovaného nukleotidu inaktivuje thymidilát syntasu, a tím dochází k blokování DNA syntézy. Pro svou toxicitu a nízkou specifitu se bromodeoxyuridin nemusí hodit pro značení ve všech studiích (může se inkorporovat i do zničených buněk) (Kuhn & Cooper-Kuhn, 2007).

Retrovirální značení je metoda, kdy je třeba sledovat buňku či skupinu buněk po delší dobu. Retrovirus je integrován do hostitelského genomu. K tomu je zapotřebí, aby se jaderná membrána rozpadla, a to se děje pouze během buněčného dělení. Nevýhodou je inkorporace retroviru do omezené oblasti, což znesnadňuje kvantitativní analýzu, nebo může dojít k inaktivaci virového promotoru (shut down genové exprese) (Kuhn & Cooper-Kuhn, 2007).



**Obrázek 1** – Ki-67/NeuN značení v tkáni syse Parryova. NeuN označené buňky v oblasti DG (A) a Ki-67 značené jádra dělicích se buněk v subgranulární zóně DG (B). (Kee, Sivalingam, Boonstra, & Wojtowicz, 2002)

Další markery jsou schopné označit specifické subpopulace proliferujících buněk. Značením pomocí Ki-67 (Obr. 1) bylo nazeleno spoustu proliferujících buněk v oblasti DG, ale také v hilu, subgranulární zóně (SGZ) a na vnitřní vrstvě granulárních buněk (Namba, Mochizuki, Onodera, Mizuno, Namiki, & Seki, 2005). Při porovnání Ki-67 a BrdU značení tkáně mozku laboratorních potkanů lze pozorovat značení ve stejné oblasti hilu a v okolí vrstvy granulárních buněk (GCL), která je taky známa jako zóna proliferační. Ki-67 detekuje až o 50% více buněk než pomocí BrdU, protože k inkorporaci dochází i během G1 fáze buněčného cyklu, zatímco BrdU se inkorporuje pouze během S-fáze (Kee, Sivalingam, Boonstra, & Wojtowicz, 2002). Jiné označují kmenové buňky v dané určité fázi, např. Sox-2 nebo nestin. Pro dlouhodobé značení jsou vhodná značení na genové úrovni pomocí např. GFP (green fluorescent protein) (Ferrara, Listwan, Waldo, & Bradbury, 2011).



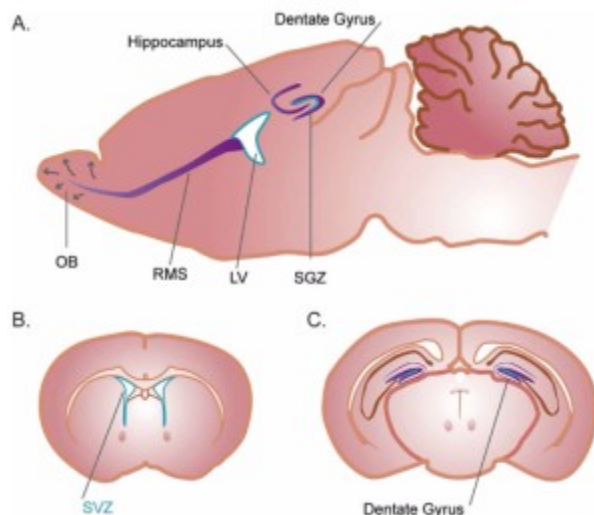
**Obrázek 2** – různé typy markerů používaných u granulárních buněk odlišného stáří (Bischofberger, 2007)

Metody pozorování neuronů se neustále obměňují a zlepšují. Některé markery se používají samostatně, ale mnohdy se používají kombinovaně (tzv. double labeling). Další novější metoda je tzv. vivo laser. Díky dvoufotonové mikroskopie s využitím pulzního laseru lze pozorovat in vivo kortikální pyramidové neurony, ale i hipokampální neurony z oblasti CA1 u mladých myši. Při správně navrženém uchycení hlavy a potlačení vibrací způsobených

tlukotem srdce nebo dýcháním lze pozorovat neurony po dlouhou dobu (Kawakami, Sawada, Sato, Hibi, & Kozawa, 2014).

## 4. Neurogení oblasti mozku

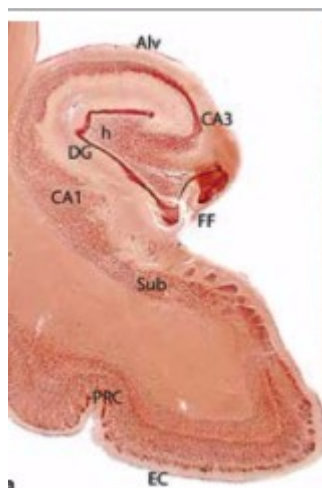
Vznik nových neuronů probíhá po celou dobu života u většiny živočichů. U savců se nejvíce soustřeďuje do 2 oblastí: subgranulární oblasti (SGZ) gyrus dentatus (DG) v hippocampu a subventrikulární oblasti (SVZ) laterálních komor (Obr. 3). Neurogeneze v dospělém mozku je komplexní proces, který zahrnuje spoustu jednotlivých kroků: proliferace progenitorových buněk, diferenciaci na nezralé neurony, jejich dospívání do plně funkčních neuronů, jejich migraci i integraci do existující neuronální sítě (Vukovic, Blackmore, Jhaveri, & Bartlett, 2011).



**Obrázek 3** - neurogení oblasti v dospělém mozku hlodavců ukázané na řezech sagitálních (A) a koronárních (B a C). Subventrikulární zóna (SVZ) v oblasti laterálních komor (LV) a subgranulární zóna (SGZ) v oblasti DG v hippocampu. (Vukovic, Blackmore, Jhaveri, & Bartlett, 2011)

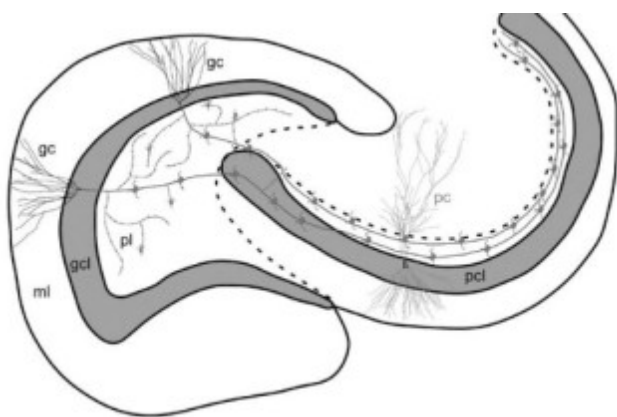
### 4.1. Hipokampální formace

Řada studií prokázala význam hipokampální neurogeneze v mnoha fyziologických funkcích i patofyziologii některých onemocnění. Hipokampus je strukturou ve střední části spánkového laloku. Celá hipokampální formace se skládá z hippocampu, gyrus dentatus a subicula. Hipokampus se dále dělí na regiony CA1-CA3. Jsou to jednotlivé vrstvy pyramidálních buněk. Oblast DG má charakteristicky C-tvar a odděluje CA1 region a subiculum (Obr. 4) (Schultz & Engelhardt, 2014).



**Obrázek 4** - 100-µm řez lidského hipokampu, barveno lipofuscinoým pigmentem, následně Nisslem. Na obrázku lze pozorovat celou hipokampální formaci: CA1, CA3 – regiony hipokampu; DG – gyrus dentatus; h – hylus DG; EC – entorhinální kortex; PRC – perirhinální kortex; Alv – Alveus; FF – fimbria hipokampu; Sub – subiculum (Schultz & Engelhardt, 2014)

Gyrus dentatus se skládá z několika vrstev. Vrstva molekulární, která obsahuje dendrity granulárních buněk, vlákna entorhinálního kortexu, ale také např. interneurony. Hlavní vrstvu tvoří granulórní buňky a poslední třetí je vrstva polymorfní, ve které se nachází např. axony granulórních buněk a taky tzv. mechové buňky (Obr. 5)(Amaral, Scharfman, & Lavenex, 2007)



**Obrázek 5** - schéma gyrus dentatus. Granulórní buňky jsou rozloženy tak, že dendrity směřují do molekulární vrstvy, axony do polymorfní. ml – molekulární vrstva; gcl – vrstva granulórních buněk; pl – polymorfní vrstva; gc – granulórní buňka; pcl – vrstva pyramidálních buněk; pc – pyramidální buňka. (Amaral, Scharfman, & Lavenex, 2007)

Granulórní buňky jsou kulovitého tvaru a těsně vedle sebe tvoří kompaktní vrstvu. Mezi nimi se nenacházejí žádné gliové buňky. Celkový počet granulórních buněk v DG potkana je cca  $1,2 \times 10^6$  (Rapp & Gallagher, 1996).

Oblast DG je spojena s několika velmi důležitými funkcemi. Dorzální část obsahuje mnoho senzoričkých vstupů (vestibulární, čichové, somatosenzoričké, aj.) (Hafting, Fyhn, Molden, Mose, & Moser, 2005). Oblast DG zpracovává prostorové informace a podílí se na reprezentaci prostoru, na integraci senzoričkých vstupů, separaci vzniklých vzorů mezi podobnými prostorovými lokalitami, rozpoznávání jednotlivých objektů a také na dočasné

integraci a separaci paměťových stop. Ventrální část se podílí na separaci a zprostředkovávání paměťových čichových stop (Kesner, 2013).

#### **4.2. Subventrikulární oblast**

Subventrikulární zóna (SVZ) se nachází v oblasti kolem laterálních komor (Obr. 3). Jedná se o velmi tenkou zónu, pouze 4-5 vrstev kmenových buněk (NSC). Vhodné mikroprostředí zde napomáhá NSC buňkám k proliferaci, gliogenezi nebo neurogenezi a následné migraci neuroblastů podél rostrálního migračního pásma do oblasti čichového laloku, kde jsou buňky následně diferencovány v buňky granulární (Luo, Daniels, Lenington, Notti, & Conover, 2006).

#### **4.3. Další oblasti**

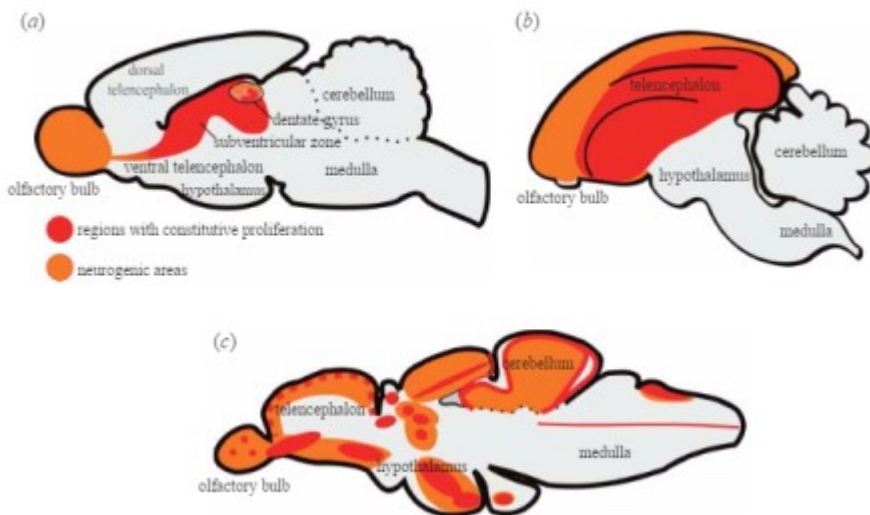
Neurogeneze v dospělém mozku byla objevena také v dalších oblastech mozku – neokortexu, hypotalamu či striatu (Imayoshi, a další, 2008).

### **5. Jak je to u různých zvířat?**

Neurogeneze byla objevena nejen u savců, ale také např. u ptáků, obojživelníků, plazů nebo ryb. Oblasti, kde neurogeneze probíhá v dospělosti, se mohou také odvíjet od fylogeneze. Zatímco u savců je neurogeneze soustředěna zejména do SVZ a SGZ, u jiných živočichů se to může velmi různit. Mohou to být sensorické oblasti mozku (např. u ryb, obojživelníků, plazů) nebo čichový bulbus (u druhů s čichem jako primárním smyslem). Úroveň neurogeneze u obratlovců koreluje se schopností regenerovat zranění, např. ryby a obojživelníci vykazují nejvyšší míru neurogeneze v dospělosti a také největší kapacitu pro regeneraci nervového poranění centrálního systému. Studium těchto jevů u nesavčích obratlovců může výrazně zvýšit naše pochopení mechanismů podkladových regenerací a dospělé neurogeneze (Kaslin, Ganz, & Brand, 2007).

**Tabulka 1**– objevené neurogenní oblasti u různých druhů obratlovců (Kaslin, Ganz, & Brand, 2007)

	mammals	birds	reptiles	amphibians	teleost fish
olfactory bulb	(+)	–	+	–	+
<i>telencephalon</i>					
ventral telencephalon/subpallium/SVZ	+	+	+	+	+
dorsal telencephalon/medial pallium/hippocampus	+	+	+	+	+
<i>diencephalons</i>					
preoptic region	–	–	–	+	+
epithalamus, habenula	–	–	–	–	+
thalamus	–	–	–	+	+
hypothalamus	–	(+)	–	+	+
pretectum	–	–	–	–	+
<i>mesencephalon and rhombencephalon and spinal cord</i>					
tectum	–	–	–	+	+
cerebellum	(+)	–	+	+	+
midbrain	(+)	–	–	+	+
vagal complex	(+)	–	–	–	+
spinal cord	(+)	–	–	–	+



**Obrázek 6** – schéma výskytu proliferace a neurogenních regionů v dospělém mozku savců (A), zpěvných ptáků (B) a ryb (zebrička) (C) (Kaslin, Ganz, & Brand, 2007)

## 5.1. Plazi

U plazů byla objevena přítomnost neurogeneze v mnoha oblastech mozku: čichový bulbus, kortikální oblasti, septum, striatum, cerebellum, aj. Množství vznikajících neuronů se liší nejen podle oblasti mozku, ale i mezi živočišnými druhy. Kromě tvorby nových neuronů, někteří plazi (např. ještěrky) mají vysokou regenerační schopnost poškozeného telencephalonu (Fonta, Desfilisa, Pérez-Cañellas, & García-Verdugo, 2001).

## 5.2. Ryby

U ryb bylo objeveno mnoho neurogenních oblastí (Obr. 6), které se nachází v blízkosti komor nebo oblastí s tím souvisejícími. Další neurogenní oblastí je mozeček, který je odvozen od oblastí nacházejících se na komorových površích během embryonálních fází vývoje. U kostnatých ryb bylo objeveno velké množství neurogenních zón (nejen SVZ a SGZ)

(Zupanc G. K., 2008). Mozeček je místem vzniku většiny nových neuronů v dospělém mozku (až 75%) (Zupanc & Horschke, 1995). Zbývajících 25 % buněk se generuje v různých oblastech telencephalonu, diencephalonu, mezencephalonu a rhombencephalonu (Zupanc G. K., 2008).

### **5.3. Ptáci**

U zpěvných ptáků neurogeneze probíhá nejvíce v oblasti vysokého vokálního centra v koncovém mozku (HVC). Zajímavé je, že u obratlovců neurogeneze přispívá k obnově neuronů a gliových buněk. Nicméně u zpěvných ptáků ve vokálním centru podílejícím se na sezónním zpěvu dochází k pokračování růstu po narození na několik měsíců až do dosažení maximální velikosti (Ling, Zuo, Alvarez-Buylla, & Cheng, 1997).

V hipokampu dospělých ptáků k neurogenезi dochází také, ale v malém množství a slouží k nahrazení starších neuronů novými. Celkový počet neuronů tak zůstává konstantní v ptačím hipokampu (Barnea & Nottebohm, 1994).

## **6. Průběh neurogeneze v dospělém mozku**

Přesné mechanismy a faktory, které se na neurogenезi podílí, jsou stále nejednoznačné. I přes velké množství probíhajících výzkumů stále existují otázky související např. se vznikem nových a zánikem starých neuronů, migraci neuronů atd. (Imayoshi, a další, 2008).

### **6.1. Neurální kmenové buňky**

Jako neurální kmenové buňky (NSC) se označují buňky nediferencované, které mohou dávat vznik neurálním progenitorovým buňkám, které se nakonec diferencují do nervových buněk: neuronů, astrocytů, oligodendrocytů. Mimo to mají schopnost se obnovovat, proliferovat a vyznačují se asymetrickým dělením, kdy dávají vznik jedné buňce stejné, jako je buňka mateřská, a druhé, která se dále diferencuje. NSC se vyskytují v savčím mozku v neurogenních oblastech po celou dobu života (Gage, 2000). Oblasti, kde se NSC vyskytují, se označují pojmem „niche“ a vyznačují se speciálním „mikroprostředím“, které dané buňky ovlivňuje a určuje jejich další osud. (Alvarez-Buylla & Lim, 2004)

Buňky izolované z jiných než neurogenních oblastí (např. kortex, oční nerv) udržují v dospělém mozku schopnost stát se neurony in vitro po podání FGF-2 (fibroblast growth

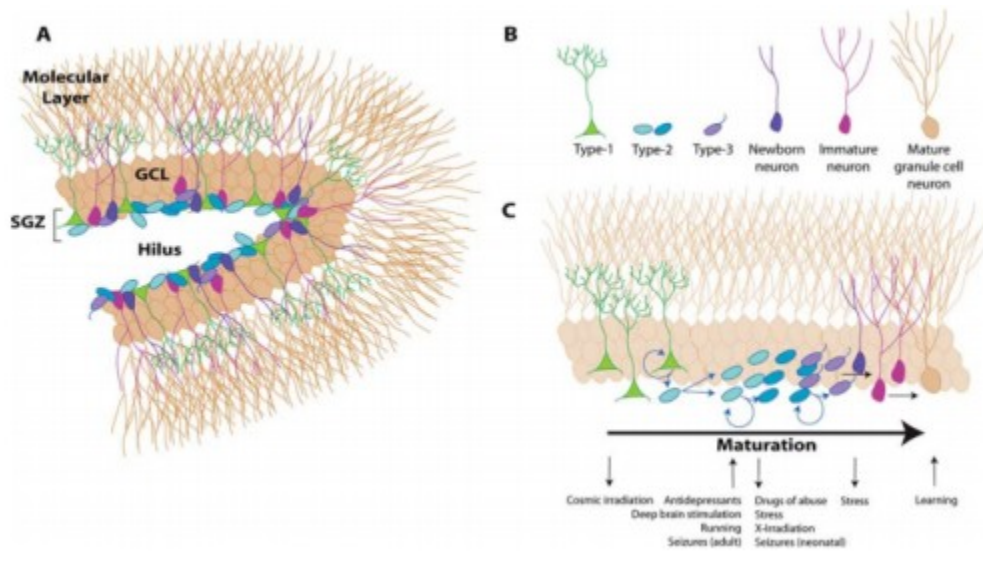


factor) a mají podobné vlastnosti jako NPC. Vnější faktory hrají rozhodující roli v stimulaci vzniku neuronů z původních NPC buněk (Palmer, Markakis, Willhoite, Safar, & Gage, 1999).

## 6.2. Průběh maturace a migrace neuronů v oblasti gyrus dentatus

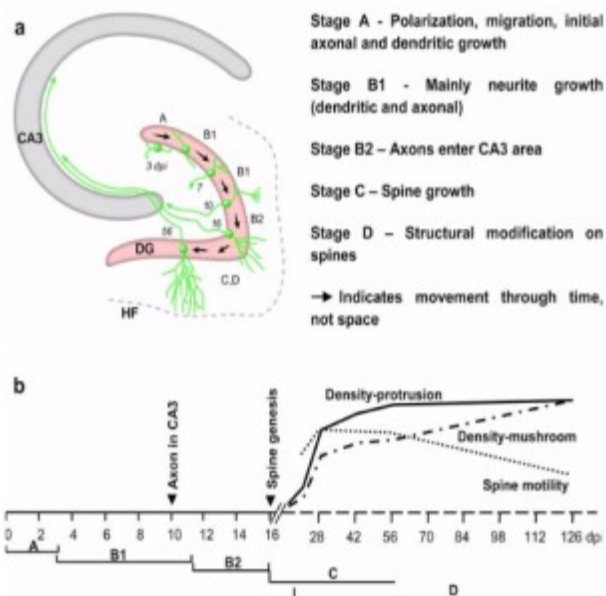
Jak je uvedeno výše, v dospělém savčím mozku se neurogeneze soustřeďuje převážně do subventrikulární a subgranulární zóny. Maturace nově vzniklých neuronů v obou oblastech probíhá obdobně. Zaměřím se tedy hlavně na oblast subgranulární v DG (Obr. 7).

Nezralé neurony vykazují odlišné elektrofyziologické vlastnosti, dokud nedozrají, a právě nezralé granulórní buňky jsou specificky vyžadovány pro pochody související s učením a paměti (Mathews, a další, 2010).



**Obrázek 7 - průběh maturace granulórních buněk v dospělém hipokampu.** Oblast SGZ se nachází mezi vrstvou granulórních buněk a hilem a obsahuje maturující neurony v různých fázích vývoje (viz obr. B a C). Neurony v různých fázích jsou citlivé na různé faktory, některé z nich jsou uvedeny v obr. C (Eisch, Cameron, Encinas, Meltzer, Ming, & Overstreet-Wadiche, 2008)

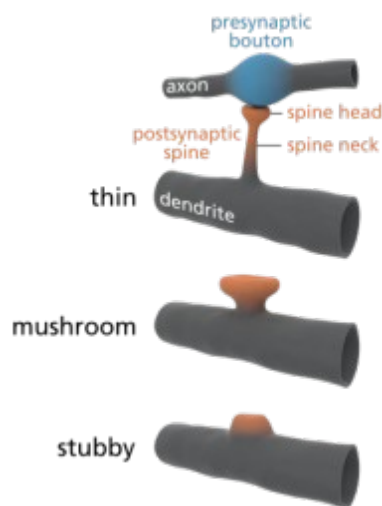
Dospělá neurogeneze začíná proliferací NPC v SGZ a většina buněk se diferencuje do granulórních buněk DG, málo z nich pak do buněk gliových (Cameron, Wooley, McEwen, & Gould, 1993). V SGZ nově vzniklé neurony postupem času migrují na krátké vzdálenosti do granulórní vrstvy (GCL) DG a postupně se integrují do již existujících hipokampálních neuronálních sítí. V dospělém mozku neurony putují stejným směrem jako během embryonálního vývoje, avšak zůstávají ve vrstvě bližší k hilu, zatímco neurony vzniklé v embryonální a postnatální fázi zůstávají ve vrstvě vnější blíže k vrstvě molekulární (Mathews, a další, 2010).



**Obrázek 8** -4 fáze maturace granulárních buněk v dospělém hipokampu myši a časová osa. DG – dentate gyrus; HF – hippocampal fassure. (Zhao, Teng, Jr, Ming, & Gage, 2006)

Maturaci granulárních buněk lze zjednodušeně rozdělit na 4 fáze (Obr. 8):

- fáze A je iniciační, ještě před tím, než nové neurony projevují morfologii podobnou nezralým neuronům jako je např. polarizace, migrace, iniciace axonálního a dendritického růstu;
- fáze B je fáze axonálního a dendritického růstu, dochází k základní organizaci synaptických spojů. Dendritické konce během fáze B zasahují do vnější části molekulární vrstvy, axonová vlákna dosahují do CA3 zóny a začínají interagovat s pyramidovými neurony. Fáze lze rozdělit na B1, kdy dochází k počátečnímu axonálnímu a dendritickému růstu, a B2, která začíná, když axonové vlákno dosáhne oblasti CA3, a končí 5-6 dnů po začátku fáze C;
- fáze C navazuje na následný růst axonů a dendritů a pokračuje se v růstu dendritických trnů. Také během této doby dochází k formování nejdůležitějších synaptických propojení;
- fáze D je popsána synaptickými modifikacemi, které ovlivňují i formace tzv. mushroom spines (viz obr. 9). Fáze 4 začíná krátce po tvorbě trnů a trvá několik měsíců. (Zhao, Teng, Jr, Ming, & Gage, 2006)



Obrázek 9- Formování dendritických trnů  
(Wikipedia)

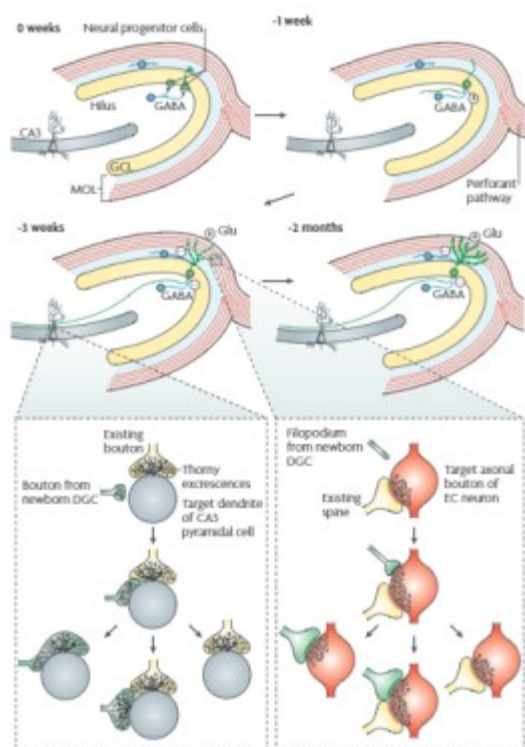
Co se týče časové osy, tak během prvního týdne dochází k počáteční diferenciaci neuronů, migraci do GCL a k počátečnímu růstu dendritů do oblasti molekulární vrstvy (Deng, Aimone, & Gage, 2010). Neurony prokazují jen velmi malou limitovanou buněčnou aktivitu a nejspíš nejsou zapojovány do neurální sítě. Buňky jsou později aktivovány pomocí GABA ( $\gamma$ -aminomáselné kyseliny), a až později dochází k inervaci GABA- a glutamatergních synapsí (Ge, Goh, Sailor, Kitabatake, Ming, & Son, 2006).

Během druhého týdne nezralé buňky získávají vlastnosti neuronů: dochází k navýšení polarizace, dendrity se rozšiřují a rostou směrem k molekulární vrstvě a axony prorůstají skrz hilus směrem k CA3 vrstvě hipokampu (Obr. 10) (Zhao, Teng, Jr, Ming, & Gage, 2006). Nicméně takové neurony jsou stále odlišné od zralých neuronů: mají vysoký vstupní odpor, nízký prahový excitační potenciál a velký excitační postsynaptický potenciál, i přes absenci glutamátergní odpověď (což je způsobeno absencí dendritických trnů v oblasti molekulární vrstvy, ve které se nachází glutamátergní vlákna) (Mongiat, Espósito, Lombardi, & Schinder, 2009). Avšak na dané etapě vývoje už jsou nezralé buňky schopny přijímat GABAergní vstupy z interneuronů v okolí (Espósito, 2005).

Třetí týden se u neuronů začínají tvořit aferentní a eferentní propojení s okolní neuronální sítí. Kolem 16. dne se začínají objevovat první dendritické trny, dochází k formování synapsí s vlákny aferentních axonů (Zhao, Teng, Jr, Ming, & Gage, 2006), u dendritů se objevují i filopodia, která většinou směřují k axonálním knoflíkům s již existující synapsí. Během 3. týdne dendrity neuronů dosahují glutamátergních vstupu. V dané fázi také dochází k tomu, že GABAergní vstupy se mění z excitačních na inhibiční (Toni & Sultan, 2011).

Během 4. - 6. týdne vývoje jsou nezralé granulární buňky mnohem excitabilnější než buňky zralé kvůli nižšímu excitačnímu prahu. Jsou charakteristické velkou synaptickou plasticitou (Zhao, Teng, Jr, Ming, & Gage, 2006).

$\gamma$ -aminomáselná kyselina (GABA) je jeden z nejdůležitějších inhibičních neurotransmiterů, který na nezralé neurony působí excitačně (depolarizace) vzhledem k vysokému obsahu intracelulárního Cl<sup>-</sup>. Konverze GABA indukované depolarizace (odpovídající excitaci) do hyperpolarizace (vedoucí k inhibici) u nově vzniklých neuronů iniciuje značné vady v dendritickém vývoji a při tvorbě synapsí. Role GABA během maturace neuronů v mechanismu regulace aktivity při vývoji neuronů je velmi zásadní (Ge, Goh, Sailor, Kitabatake, Ming, & Son, 2006).



**Obrázek 10** – časově závislý vývoj nově vzniklých granulárních buněk v dospělém mozku. Proliferace NPC (modře zbarvena) dává vznik novým granulárním buňkám (zeleně zbarvené). Osud daných buněk je zaznamenán v období několika týdnů a znázorňuje morfologickou a fyziologickou charakteristiku.

Na dolním levém obrázku jsou znázorněny malé synaptické knoflíky nově vzniklých granulárních buněk (zeleně) napojené na tělo dendritů (znázorněno šedě) pyramidálních buněk v CA3 vrstvě hned vedle trnitých výběžků, které jsou napojené na samotný dendritický trn (znázorněno žlutě). Během vývoje nové synapse, synaptický knoflík nového neuronu buď nahrazuje existující synaptický knoflík, nebo tvoří nový trnovitý výběžek, nebo se stahuje.

Na pravé straně je znázorněno filopodium (zeleně) nově vzniklé granulární buňky, které zasahuje do oblasti synaptického knoflíku (červeně), který už má vytvořenou synapsi s již existujícím dendritickým trnem (žlutě). Situace vede buď ke vzniku monosynaptický nebo multisynaptický knoflík nebo zase se dané filopodium stáhne (Deng, Aimone, & Gage, 2010).

### 6.3. Regulace diferenciacce a proliferace buněk

Neurogeneze v dospělém mozku je velmi citlivá na celou řadu faktorů. Silně přispívá vnitřní mikroprostředí, ve kterém se buňky nachází, a také i ostatní buňky nacházející se v bezprostředním okolí. Na regulaci se velmi podílí mikroglie, což jsou makrofágy, které reprezentují imunitní systém v dospělém savčím mozku a jsou známa jako tzv. T-helper asociovány s cytokiny produkovanými MHCII (Battista, Ferrari, Gage, & Pitossi, 2006). Vliv mikroglíí na neurogení oblasti závisí na sekrecí cytokinů nebo chemokinů. Dané látky hrají velmi důležitou roli v signalizačních a regulačních procesech v celé nervové soustavě.

Cytokiny vyvolávající zánět (např. interleukin IL-6) obecně potlačují neurogenezi v dospělém mozku (Vallieres, Campbell, Gage, & Sawchenko, 2002). Protizánětlivé cytokiny (např. TGF- $\beta$ , transforming growth factor) naopak indukují neurogenezi v prostředí aktivovaných mikroglií in vivo a jsou schopné zvýšit diferenciaci neurálních kmenových buněk in vitro (Battista, Ferrari, Gage, & Pitossi, 2006).

Neurální progenitorové buňky interagují kromě mikroglií také s astrocyty. Bylo zjištěno, že astrocyty ovlivňují neurální diferenciaci progenitorových buněk a byla zaznamenána větší diferenciaci buněk, v okolí kterých byly astrocyty, než v kultuře, kde neurální progenitorové buňky byly samostatně (Oh, McCloskey, Blong, Bendickson, Nilsen-Hamilton, & Sakaguchi, 2010). V závislosti na sekrečních faktorech neurálních progenitorových buněk, astrocyty jsou fyzicky úzce propojeny s endoteliálními cévami a obaluje je. Markery exprimované buňkami, jako jsou např. GFAP, proliferační markery, jsou rozloženy velmi blízko lamině extracelulárního matrixu (Shen, a další, 2008), a proto z toho lze soudit, že NPC buňky získávají důležité faktory z cév, které jsou zapotřebí pro stimulaci proliferace, neuronální diferenciaci a přežití mladých neuronů. Vaskularizace obsahuje mnoho zdrojů vnějších faktorů, na kterých závisí neurogeneze v dospělosti. Neurální prekurzory, neuroblasty, gliové buňky a endoteliální prekurzory - to vše se nachází u sebe a tvoří shluky v místech blízko menších kapilár (Palmer, Willhoite, & Gage, 2000).

Kromě toho je neurogeneze silně ovlivňována i jinými faktory okolního prostředí. Mezi pozitivní regulátory patří pravidelná sportovní aktivita (Pereira, a další, 2006) nebo obohacené prostředí. Negativními faktory jsou kromě jiné např. věk (stárnutí) (Kuhn, Dickinson-Anson, & Gage, 1996) i stres (Ekstrand, Hellsten, & Tingström, 2008).

## **7. Funkce a role postnatální neurogeneze**

Funkce neurogeneze v dospělém mozku je velmi významná a její inhibice vede k odlišným důsledkům v rozdílných oblastech mozku. Během neurogeneze v čichovém bulbu dochází k nahrazení majoritní části granulárních buněk. Její inhibice má za následek podstatné snížení počtu granulárních buněk. Staré neurony jsou nahrazovány novými v hlubších oblastech, asi polovina populace je přemísťována do povrchové oblasti čichového bulbu. Některé granulární buňky nejsou přemísťovány ani nahrazovány a přetrvávají po celý život. Je možné, že dané buňky regulují dlouhodobou paměť vůně. Už před tím byla potvrzena hypotéza, že určité buňky přežívají po velmi dlouhou dobu a také byla navrhnutá hypotéza, že přesun nových

neuronů se děje i v hlubších vrstvách, nejen na povrchu, v dospělosti v oblasti čichového bulbu. Oproti tomu neurogeneze v oblasti DG vede k přidávání neuronů do již existující struktury, která je zachována i při inhibici neurogenezi. Tedy v oblasti čichového bulbu počet granulárních buněk v dospělosti zůstává zachován, v DG neurogeneze slouží naopak k navyšování celkového počtu buněk. Dané výsledky jasně poukazují na odlišnou roli a způsoby integrace nových neuronů v odlišných oblastech mozku – reorganizace struktury čichového bulbu, modulace a zlepšení již existujících oblastí v DG (Imayoshi, a další, 2008).

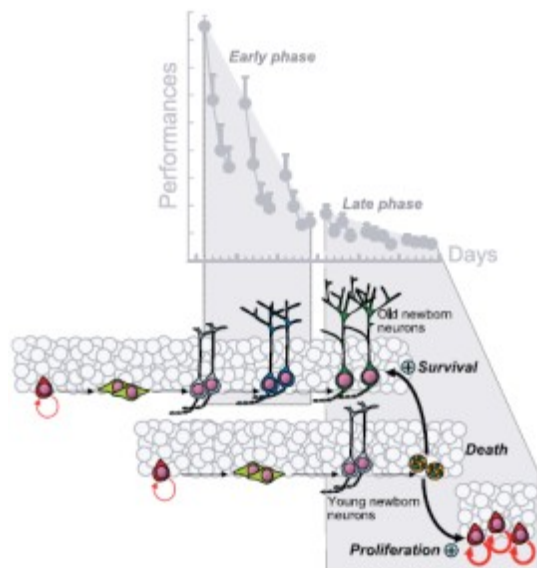
### **7.1. Prostorová paměť a učení a změny s tím související**

Vznik a integrace nově vzniklých neuronů do existující struktury DG vedlo k myšlence, že nové neurony mají určitou úlohu v prostorové paměti a učení (Kee, Teixeira, Wang, & Frankland, 2007). V procesu učení se velmi úzce prolínají 2 děje – apoptóza a integrace nových neuronů, přičemž názory na stáří těchto neuronů jsou velmi odlišné. Podle D. Dupleta se v procesech spojených s prostorovou pamětí využívají relativně zralé mladé neurony, a naopak dochází k indukci smrti neuronů ještě nezralých (nejvíce 7-9 dní starých) (Duplet, a další, 2007). Podle dalších studií musí mladé neurony být alespoň 2 týdny staré. Tehdy se zařazují do neuronální sítě mnohem ochotněji, než kdyby byly již zralé (Kee, Teixeira, Wang, & Frankland, 2007).

E. Gould v roce 1999 prokázala, že právě prostorové vnímání a učení s tím spojené stimuluje přežití mladých nezralých neuronů právě 1-2 týdnů starých a k apoptóze dochází méně, a to díky tomu, že dochází k zařazení těchto neuronů do obvodu DG (Gould, Beylin, Tanapat, Reeves, & Shors, 1999), zatím co D. Duplet tvrdí, že programovaná buněčná smrt nezralých neuronů je naopak prospěšná v procesu prostorového učení. Dokonce potkani s vyšším počtem usmrcených buněk vykazovali lepší výkon paměti a při inhibici apoptózy v období učení potkani vykazovali jasné nedostatky v testech prostorové paměti (Duplet, a další, 2007).

Na obr. 11 lze pozorovat jeden z pohledu na spojitost apoptózy a neurogenezi v procesu učení. Existují 3 fáze:

1. první fáze, kdy se objeví nový úkol, dochází k přežívání mladých neuronů, které byly vygenerované před týdnem
2. druhá fáze začíná tehdy, kdy je úkol nějakým způsobem zvládnut, dochází k indukci apoptózy nezralých neuronů, které jsou mladší než ty, které ve fázi jedna přežily
3. třetí fáze – na indukovanou apoptózu navazuje zvýšená buněčná proliferace (poskytování nových neuronů do oblasti hipokampu) (Duplet, a další, 2007)



**Obrázek 11** - časová závislost průběhu prostorového učení a stabilizaci mladých neuronů. Proces učení souvisí jak s proliferací nových neuronů, tak i se selektivní apoptózou. (Duplet, a další, 2007)

Zajímavé je, že vztah apoptózy a neurogenese v závislosti na procesu prostorového učení je odlišný u savců a ptáků. U ptáků je neurogenese vyvolána apoptickou vlnou, kde dochází k smrti zralých neuronů v oblasti vysokého hlasového centra (Schaff, Kirn, Grossman, Macklis, & Nottebohm, 2000)

Jiné studie naopak došly k závěru, že k integraci nezralých neuronů dochází mnohem později v důsledku prostorového vnímání a učení, což vede k hypotéze, že učení a samotná integrace jsou odlišné procesy, které však spolu souvisí (Kee, Teixeira, Wang, & Frankland, 2007).

Novější studie z roku 2010 se zabývaly snížením neurogenese v oblasti DG u dospělých myši a zaměřily se na mladé nezralé neurony staré 1-2 týdny. Zjistilo se, že nezralé neurony v daném období nemusí být přímo zapojovány do řešení prostorových úloh. Jejich nedostatek ale může způsobovat vznik méně podrobné paměťové stopy, kde chybí details o prostoru, a také to vede k rychlejší degradaci daného záznamu. Projevuje se to při opakování stejného testu o měsíc později. Nezralé neurony se tak mohou nacházet v režimu „offline“ během počátku učení (např. test Morrisovo vodní bludiště), ale reagují na okolní prostředí a neuronální aktivitu v okolí DG spojenou s prostorovou pamětí a procesem učení (Goodman, a další, 2010).

Proces učení stimuluje dozrávání nezralých neuronů a také tvorbu dendritických trnů, ke které dochází i dříve, než za podmínek bez učení. Avšak ne všechny nezralé neurony jsou stimulovány ke změnám. Ke změnám ve vývoji dendritů dochází u dvou populací neuronů,



kteře se od sebe lišĩ stáří. Nejstarší populace zahrnuje neurony generované cca týden před počátkem tréninku (učení), nejmladší vznikly cca 3 dny před nebo během první fáze učení.

Stimulace růstu dendritů u nových neuronů je udržována až 3 měsíce, poté může docházet k eliminaci dendritického větvení. Před tím probíhá ještě jedna regresivní fáze, a to po počáteční fázi proliferace. Postsynaptické trny na dendritech odpovídají množství synaptických vstupů na axonech, se kterými se spojují, aby přijaly signál. Je tedy možné, že neuronům, u kterých nedošlo k apoptóze, se podařilo správně zapojit do neuronální sítě. Čím lepší a rychlejší reorganizace je, tím je lepší funkční integrace do sítě a růst dendritů. Modifikace dlouhodobé paměti je spojena s menším dendritickým větvením, naopak komplexní paměťové procesy se složitějším dendritickým větvením (Tronel, Fabre, Charrier, Olier, Gage, & Abrous, 2010).

Další výzkum se zabýval důsledkem inhibice hipokampální neurogeneze u dospělých myšĩ. Nebyly nalezeny rozdíly v prostorovém vnímání nebo učení při použití vodního labyrintu nebo u bludiště typu Y, avšak bylo objeveno zvýšení podmíněného strachu. Je zde tedy ještě možná role hipokampální neurogeneze v určitém typu chování, jako je právě vyvolaný podmíněný strach, což může být také ovlivněno tvorbou nových neuronů v oblasti DG (Saxe, a další, 2006).

## **7.2. Zapomínání a degradace paměťových stop**

Logicky se nabízí otázka: co se stává s tím, co už v hipokampu uložené je, když se tam integrují nové neurony? Mladé neurony jsou citlivější a excitabilnější, než buňky zralé, které se v obvodu nachází delší dobu, a navíc „soutěží“ se staršími buňkami o synapse při integraci a tvorbě dendritických trnů (Toni, a další, 2008). Z toho důvodu může docházet k utlumení některých již existujících synapsí. Vedou změny s tím spojené k degradaci jiných vzpomínek a zapomínání?

Obecně otázky typu, proč lidi zapomínají to, co si jednou zapamatovali, byly zkoumány od začátku 20. století (Wixted, 2004). Zapomínání může být způsobeno tím, že určitá paměťová stopa je ztracena nebo (dočasně) nedostupná (Hardt, Nader, & Nadel, 2013). Zajímalo se např. i o způsob, jakým k tomu docházelo – jestli zapomínání souvisí s interferencí nebo degradací, jestli to způsobuje vliv času nebo fyziologické procesy spojené se stárnutím (Wixted, 2004).



Proces formování vzpomínky souvisí s degradací nějaké předešlé paměťové stopy. Při procesu učení dochází ke změnám v obvodu hipokampu (jednak indukce nových neuronů, ale i tvorba nových synaptických propojení), což s největší pravděpodobností může ovlivňovat synaptická propojení již existující a vést ke změně schématu (angl. hippocampal pattern) neuronální aktivity. Změna vzhledu hipokampální sítě může omezovat obnovení neuronální aktivity předešlé, potřebné k úspěšnému vyvolání starší paměťové stopy. A to je jedna z teorií zapomínání. Z daného hlediska to vypadá, že neurogeneze je proces rozpadu, který je svým způsobem za normálních podmínek nepolevující a který ovlivňuje všechny vzpomínky uložené v hipokampu, neohledně na obsahu daných paměťových stop (Frankland, Kohler, & Josselyn, 2013).

Je prokázáno, že hipokampus rychle ukládá a kóduje zkušenosti a informace. Je jasné, že není třeba si pamatovat všechny zkušenosti a vzpomínky, samotný proces zapomínání průběžně degraduje a čistí informace uskladňované v hipokampu. A právě neurogeneze je jeden z procesů, který podporuje podobnou degradaci slabých labilních vzpomínek v hipokampu, nejvíce samozřejmě v oblasti DG a úzce souvisejícím obvodu CA3. V kojeneckém věku je hladina neurogeneze velmi vysoká, a to indukuje degradaci vzpomínek ukládaných v hipokampu. Při snížení neurogeneze v tomto věku dochází k uložení většího množství informací z daného období. V dospělosti je pak neurogeneze o hodně nižší, a proto mnohem více zkušeností a informací se ukládá a jsou odolnější vůči degradaci (Akers, a další, 2014).

### **7.3. Čichová diskriminace a paměť na vůně**

Neurogeneze je proces, který běží i v jiných částech mozku, než jenom v DG, a všude má svůj funkční význam. Kontinuální migrace nových neuronů do oblasti čichového bulbu např. se zdá být důležitá pro správnou čichovou diskriminaci, identifikaci a paměť na vůně, ale také podporuje plasticitu dané oblasti (Gheusi, Cremer, Chazal, Vincent, & Lledo, 2000).

## **8. Neurogeneze a mozková onemocnění**

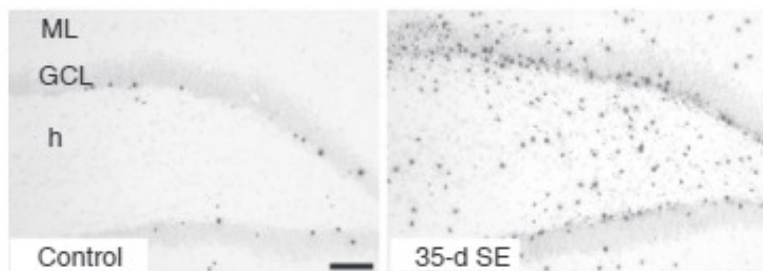
Onemocnění a poranění mozkové oblasti vyvolávají kaskádu různých dějů, které mohou přispívat k zánětlivým odpovědím, špatnému transportu  $\text{Ca}^{2+}$  iontů, poškození axonů, zániků neuronů atd. (McColl, Rothwell, & Allan, 2008). Nově vznikající neurony jsou kriticky důležité nejen během embryonálního vývoje, ale i pro procesy probíhající v dospělém mozku.

Nyní se podíváme na některá onemocnění, která mohou ovlivňovat proces vzniku nových neuronů v oblasti hipokampu, ale i jiných oblastech.

## 8.1. Neurodegenerativní onemocnění

### 8.1.1. Epilepsie

Epilepsie se v dnešní době objevuje u 0,5-1 % populace. Podstatným znakem je přerušovaný výskyt epileptických záchvatů postihujících různé části mozku. Záchvaty jsou způsobovány depolarizací abnormálně velkého počtu neuronů (O'Muirheartaigh & Richardson, 2012). Epilepsii dělíme na primární a sekundární podle toho, zda je onemocnění původní (genetického původu – mutace jedno či více genů), nebo získané kvůli traumatu, mrtvici, nádoru, infekce, či vývojové malformaci (Elger CE, 2004). Temporální epilepsie (z aj. TLE) je nejčastější formou onemocnění, kdy záchvaty probíhají v oblasti spánkového laloku a zasahují oblast hipokampu. Proto u takových pacientů velmi často dochází i ke kognitivním poruchám (Helmstaedter, Kurthen, Lux, Reuber, & ELger, 2003). Jednoduché nebo komplexní záchvaty jsou u asi 30% pacientů farmakorezistentní čili dochází k selhání antiepileptické terapie. U pacientů s temporální epilepsií jsou často prokázány strukturální změny, např. ztráta pyramidálních buněk a astroglióza, disperze granulárních buněk aj. (Blümcke, 2012)



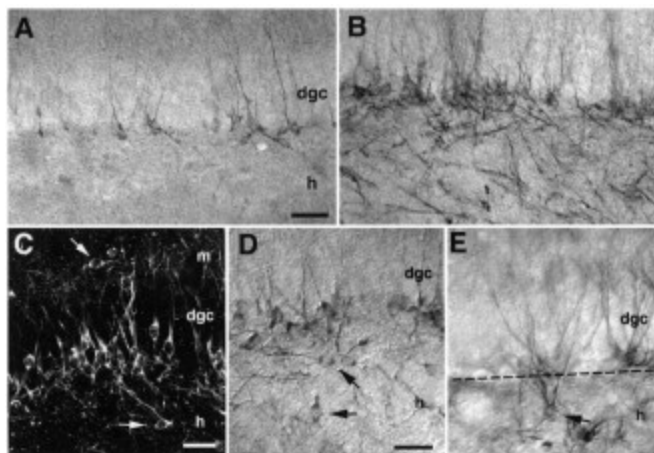
**Obrázek 12** SE vyvolaný pilokarpinem a zvýšení proliferace v oblasti DG v dospělém mozku potkana 35 dní po SE (vpravo) v porovnání s kontrolou (vlevo). Buňky jsou značeny imunohistochemicky pomocí BrdU. Zvýšení počtu buněk pozorujeme ve vnitřní vrstvě granulárních buněk (GCL), hilu (h) a molekulární vrstvě (ML) (Jessberger & Parent, 2015)

Intenzivní epileptická aktivita (status epilepticus, SE) vede k dramatickému zvýšení buněčné proliferace v oblasti hipokampu (Obr. 12). Vznikají buňky podobné granulárním buňkám v DG. Některé studie naznačují spojitost mezi těmito buňkami a rozvojem epilepsie. Existuje několik hypotéz vzniku a migraci takových buněk: (Scharfman, Goodman, & Sollas, 2000)

1. nově vznikající neurony migrují chybně do rozhraní hilu/CA3 vrstev (nejpravděpodobnější hypotéza);

2. k neurogenезi vůbec nedochází a zralé granulární buňky migrují po SE do oblasti hilu/CA3 vrstvy (vzhledem k nedostatku zralých neuronů v jistých oblastech po záchvatu);
3. buňky, které se původně nachází v oblasti hilu/ CA3 získají fenotyp granulárních buněk (nejmíň pravděpodobné) (Scharfman, Goodman, & Sollas, 2000).

Nejvíce důkazů svědčí o tom, že po SE dochází k velmi silné indukci neurogenезe v oblasti DG. Neuronální progenitorové buňky citlivě reagují na mnoho faktorů v okolním prostředí (Gould, Cameron, & McEwen, 1994). Přesné mechanismy stále nejsou známy, ale lze předpokládat, že indukce hipokampální neurogenезe je adaptivní odpověď na buněčnou smrt v průběhu i po SE. Do prostředí se mnohou uvolňovat mitogenní faktory, jako jsou např. vezikulární endoteliální faktor (VEGF), růstový faktor fibroblastů (FGF-2) nebo i nervový růstový faktor (NGF) (Shetty & al., 2004) (Croll, Goodman, & Scharfman, 2004). Bylo zjištěno, že alespoň část nově vzniklých buněk migrují do neobvyklých oblastí, jako je striatum CA3 oblasti, molekulární vrstva DG, nebo hilus (Obr. 13) (Parent, Yu, Leibowitz, Geschwind, Sloviter, & Lowenstein, 1997). Tyto buňky jsou schopné se integrovat do již existujících neuronálních sítí a zvyšují frekvenci výskytu EPSP (excitační postsynaptický potenciál) v oblasti CA1 pyramidálních buněk (Shao & Dudek, 2004).



**Obrázek 13** -indukce neurogenезe a vznik nových granulárních buněk v oblasti DG (B) 28 dní po podání pilokarpinu a v porovnání s kontrolou (A) - podání salinu u dospělého potkana. Buňky jsou značeny imunohistochemicky markerem TOAD-64 a lze pozorovat výrazné zvýšení počtu buněk po SE a značnou dezorientaci buněk. Po SE pozorujeme buňky podobné granulárním ve vnitřní molekulární vrstvě a v hilu (C-E) h-hilus; dgc - vrstva granulárních buněk v DG; m – molekulární vrstva (Parent, Yu, Leibowitz, Geschwind, Sloviter, & Lowenstein, 1997)

Na rozdíl od akutní situace pozorované krátce po epileptogenním inzultu (SE) vede chronická epilepsie v důsledku poklesu neuronální diferenciace nově vznikajících buněk ke snížení hipokampální neurogenезe. Předpokládá se, že snížení neurogenезe je jedním z důvodů přetrvávání záchvatů a podílí se i na zhoršení učení, paměti i deprese u pacientů s chronickou epilepsií (Kuruba, Hattiangady, & Shetty, 2009).

### **8.1.2. Alzheimerova choroba**

Alzheimerova choroba (AD) byla poprvé popsána Alzheimerem v roce 1906 a v dnešní době je to nejčastější forma senilní demence. Velmi charakteristickým znakem jsou amyloidní plaky v mozku, které následně vedou až k atrofii mozkové tkáně (Hardy & Selkoe, 2002). Postupem času pacienti s AD ztrácí kognitivní schopnosti. V počátečních stádiích je nejvíce postižen hipokampus, a proto pacienti začínají mít problémy s pamětí a učením, ale také s prostorovou a časovou orientací (Jin, a další, 2004).

Ukládání senilních plaků do hipokampální oblasti by mohlo nějakým způsobem ovlivnit neurogenezi v dospělém mozku. Ale i přes přetrvávající neurogenezi převládá progresivní ztráta buněk (Jin, a další, 2004) a rychlost degradace převyšuje možnou náhradu buněk produkcí nových. Rovněž změny mikroprostředí v mozku postiženém AD nemusí vytvářet vhodné prostředí pro přežití, dozrávání a funkční zapojení mladých neuronů (Rapoport, Dawson, Binder, Vitek, & Ferreira, 2002).

## **8.2. Mozkové poškození**

### **8.2.1. Cévní mozková příhoda (mrtvice)**

Cévní mozková příhoda je druhou nejčastější příčinou úmrtí a jednou z hlavních příčin invalidity po celém světě. Dochází k nedostatečnému prokrvení určité části mozku v důsledku uzavření mozkové tepny (v tom případě se jedná o ischemický typ), nebo krvácení z mozkové cévy (tzv. hemoragická cévní mozková příhoda) (pro více informací (Donnan, Fisher, Macleod, & Davis, 2008)).

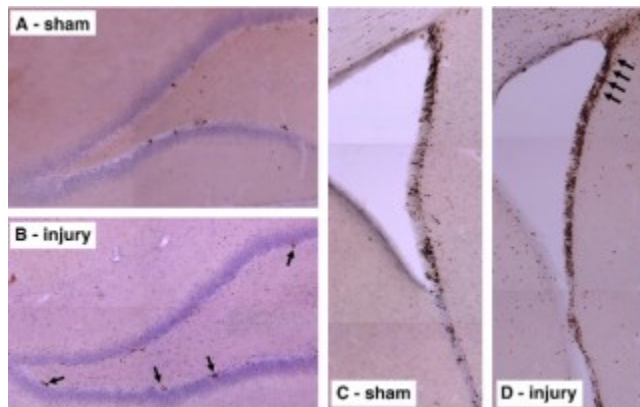
Experimentální i klinické studie prokazují, že dochází k migraci nově vzniklých neuronů do poškozených částí. Tyto neurony zde dozrávají a získávají podobný fenotyp, jaký mají buňky v poškozené oblasti. Některé práce prokazují, že neuroblastů migrují do poškozené oblasti (např. do striata) z oblasti SVZ (Yamashita, a další, 2006). Cévní mozková příhoda indukuje proliferaci NSCs generovaných v oblasti SVZ (při fokální ischemii) nebo v oblasti SGZ (při globální ischemii) až desetinásobně (Jin, a další, 2001).

### **8.2.2. Traumatické poranění mozku**

Traumatické poranění mozku (dále jen TBI – traumatic brain injury) (také intrakraniální poranění) často zasahuje i do oblasti hipokampu, který je velmi citlivý na hypoxii, vysoký nitrolebeční tlak, ale i excitotoxicitu (Kotapka, Graham, Adams, & Gennarell, 1992).

Narušení oblasti hipokampu má za následek problémy související s pamětí a učením a podle některých hypotéz by zvýšený přísun nových neuronů mohl přispět k obnově poškozených funkcí.

Po úrazu dochází ke zvýšení neurogenese nejen v blízkosti poškozené oblasti (Zheng, a další, 2013), ale i v oblastech SVZ, SGZ (viz obr. 14)(Jin, a další, 2006) a proliferující buňky byly rovněž objeveny v neokortexu, striatu a corpus callosum (Richardson, Sun, & Bullock, 2007). Není zcela jasné, zda nové neurony vznikají lokálně, nebo v neurogenních oblastech, a poté migrují do místa poškození, i když některé studie u potkanů potvrzují migraci buněk. Mechanismus migrace není ale přesně znám a tento jev nebyl zatím prokázán u člověka (Zheng, a další, 2013).



**Obrázek 14** – zvýšení proliferace buněk po TBI u potkanů. Zvýšení počtu buněk značených BrdU – barveno hnědě, 2 dny po TBI v oblasti SGZ DG (B) v porovnání s kontrolními zvířaty (A). Stejně značené buňky v oblasti SVZ (D) a porovnání s kontrolním zvířetem (C). (Richardson, Sun, & Bullock, 2007)

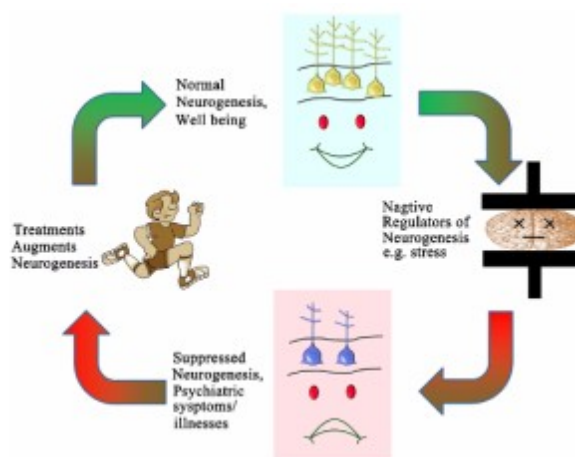
Bylo prokázáno, že TBI je často spojeno s kognitivním deficitem. Díky indukci proliferaci neurálních kmenových buněk v oblasti DG dochází k masivnímu vzniku nových neuronů. Jejich zařazení do hipokampálního obvodu a vznik synapsí vede ke znovunabytí alespoň částí ztracených kognitivních funkcí (Sun, McGinnb, Zhoua, Harveya, Bullocka, & Colello, 2007). Zajímavé je, že v intaktním dospělém DG přežívá alespoň jeden měsíc pouze 50% nově vzniklých neuronů. Po TBI však takové neurony přežívají delší dobu, až 5 měsíců po jejich diferenciaci (Dayer, Ford, Cleaver, Yassae, & Cameron, 2003). Někteří autoři však prokázali opačný efekt TBI na dobu přežití nově vzniklých neuronů. Sun se spolupracovníky prokázali, že po TBI přežívá pouze 46 % vzniklých neuronů během cca 10 týdnů, zatímco u kontrolních zvířat jich bylo až 64%. Je možné, že prostředí poškozeného mozku je méně vhodné pro dlouhodobější přežití nových neuronů, nebo v důsledku příliš velkého počtu nových buněk dochází k nedostatku neurotrofických faktorů potřebných k přežití (Sun, McGinnb, Zhoua, Harveya, Bullocka, & Colello, 2007).

## 8.3. Psychiatrická onemocnění

### 8.3.1. Deprese

Hipokampální neurogeneze je v dospělém mozku ovlivněna spoustou regulačních faktorů, mezi které například patří i stres jako jeden z negativních regulátorů, a buňky v oblasti hipokampu jsou nejvíce citlivé na stresové projevy. Právě stresem indukovaný pokles neurogeneze může být jedním z faktorů, které se podílejí na vzniku depresivních stavů. Zvýšení mozkového serotonergního přenosu je jedním z nejúčinnějších léků deprese, ale vyšší hladiny serotoninu také indukují i neurogenezi.

Bylo prokázáno, že akutní stres vede ke krátkodobým změnám nálad a k zotavení dochází bezprostředně po odstranění stresorů. Naopak, chronický stres vede k dlouhodobým změnám, spojeným s významným snížením hipokampální neurogenezi (Jacobs, Praag, & Gage, 2000).



**Obrázek 15** – hypotéza neurogeneze spojené s psychiatrickým onemocněním. Když je pacient ovlivněn negativními regulátory, dochází k potlačení neurogeneze a objevují se symptomy. Po proběhnutí správné léčby, dochází k obnovení neurogeneze a potlačení příznaků (Ruan, a další, 2014)

Na zotavení z depresivních stavů se podílí návrat k původní bazální rychlosti neurogeneze, což může vzniknout spontánně nebo podáváním antidepresiv, které neurogenezi stimulují (Obr. 15) (Jacobs, Praag, & Gage, 2000).

## 9. Závěr

Ve své bakalářské práci jsem se zaměřila na shrnutí průběhu postnatální hipokampální neurogeneze. Popsala jsem mechanismu maturace, migrace nově vznikajících neuronů, hlavní funkce neurogeneze v dospělém mozku.

Problematika neurogeneze také velmi těsně souvisí s řadou neurodegenerativních a neuropsychiatrických onemocnění. U řady z nich byly prokázány změny v počtu či poruchy migrace nově vznikajících neuronů.

Postnatální neurogeneze představuje nový směr ve studiu patofyziologie neuropsychiatrických onemocnění i v hledání nových terapeutických postupů, které by mohly být v budoucnu využity pro léčbu či prevenci vzniku těchto onemocnění. Daná bakalářská práce může posloužit jako podklad pro moji budoucí diplomovou práci, kde bych velmi ráda v problematice postnatální neurogeneze pokračovala.

## 10. Bibliografie

Akers, K. G., Martinez-Canabal, A., Restivo, L., Yiu, A. P., Cristofaro, A. D., Hsiang, H.-L. (., a další. (2014). Hippocampal Neurogenesis Regulates Forgetting During Adulthood and Infancy. *Science* .

Altman, J., & Das, G. D. (1965). Autoradiographic and Histoloical Evidence of Postnatal Hippocampal Neurogenesis in Rats. *J. COMP. NEU* , 319-336.

Alvarez-Buylla, A., & Lim, D. A. (2004). For the Long Run: Maintaining Germinal Niches in the Adult Brain. *Neuron* , 683–686.

Amaral, D. G., Scharfman, H. E., & Lavenex, P. (2007). The dentate gyrus: fundamental neuroanatomical organization (dentate gyrus for dummies). *Prog Brain Res* . , 3-22.

Barnea, A., & Nottebohm, F. (1994). Seasonal recruitment of hippocampal neurons in adult free-ranging black-capped chickadees. *Proc.NatI.Acad.Sci.* , 11217-11221.

Battista, D., Ferrari, C. C., Gage, F. H., & Pitossi, F. J. (2006). Neurogenic niche modulation by activated microglia:transforming growth factorb increases neurogenesis in the adult dentate gyrus. *European Journal of Neuroscience* , 83-93.

Bischofberger, J. (2007). Young and excitable: new neurons in memory networks. *Nature Neuroscience* .

Blümcke, I. (2012). Epilepsy-associated brain tumors. *Handbook of Clinical Neurology* .

Cameron, H., Wooley, C., McEwen, B., & Gould, E. (1993). Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus pf he adult rat. *Neuroscience* , 337-344.

Croll, S., Goodman, J., & Scharfman, H. (2004). Vascular endothelial growth factor (VEGF) in seizures: adouble - edged sword. *Adv Exp Med Biol* , 57-68.

Dayer, A. G., Ford, A. A., Cleaver, K. M., Yassaee, M., & Cameron, H. A. (2003). Short-Term and Long-Term Survival of New Neurons in the Rat Dentate Gyrus. *The Journal of comparative neurology* , 563–572.

Deng, W., Aimone, J. B., & Gage, F. H. (2010). New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nature Reviews* , 339-350.



- Donnan, G. A., Fisher, M., Macleod, M., & Davis, S. M. (2008). Stroke. *Lancet* , 1612-1623.
- Duplet, D., Fabre, A., Dobrossy, M. D., Panatier, A., Rodriguez, J. J., Lamarque, S., a další. (2007). Spatial Learning Depends on Both the Addition and Removal of New Hippocampal Neurons. *PLoS Biology* , 1684-1694.
- Eisch, A. J., Cameron, H. A., Encinas, J. M., Meltzer, L. A., Ming, G.-L., & Overstreet-Wadiche, L. S. (2008). Adult Neurogenesis, Mental Health, and Mental Illness: Hope. *The Journal of Neuroscience* , 11785–11791.
- Ekstrand, J., Hellsten, J., & Tingström, A. (2008). Environmental enrichment, exercise and corticosterone affect endothelial cell proliferation in adult rat hippocampus and prefrontal cortex. *Neuroscience Letter* , 203-207.
- Elger CE, H. C. (2004). Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neuro.* , 663-372.
- Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Bjork-Eriksson, T., Alborn, A.-M., Nordborg, C., Peterson, D. A., a další. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature America Inc.*
- Esposito, M. e. (2005). Neuronal differentiation in the adult hippocampus recapitulates embryonic development. *J. Neurosci* , 10074-10086.
- Ferrara, F., Listwan, P., Waldo, G., & Bradbury, A. (2011). Fluorescent labeling of antibody fragments using split GFP. *PLoS ONE* .
- Fonta, E., Desfilisa, E., Pérez-Cañellas, M. M., & García-Verdugo, J. M. (2001). Neurogenesis and Neuronal Regeneration in the Adult Reptilian Brain. *Brain, Behavior and Evolution* , 276–295.
- Frankland, P. W., Kohler, S., & Josselyn, S. A. (2013). Hippocampal neurogenesis and forgetting. *Cell Press* , 1-7.
- Gage, F. H. (2000). Mammalian Neural Stem Cells. *Science* .
- Ge, S., Goh, E. L., Sailor, K. A., Kitabatake, Y., Ming, G.-l., & Son, H. (2006). GABA regulates synaptic integration of newly generated neurons in the adult brain. *Nature* .
- Gheusi, G., Cremer, H., Chazal, H. M., Vincent, J.-D., & Lledo, P.-M. (2000). Importance of newly generated neurons in the adult olfactory bulb for odor discrimination. *PNAS* , 1823-1828.

- Goldman, S. A., & Nottebohm, F. (1983). Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proc.Natl.Acad.Sci.*
- Goodman, T., Trouche, S., Massou, I., Verret, L., Zerwas, M., Rouillet, C., a další. (2010). Young hippocampal neurons are critical for recent and remote spatial memory in adult mice. *Neuroscience* , 769-778.
- Gould, E., Beylin, A., Tanapat, P., Reeves, A., & Shors, T. (1999). Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nature Neuroscience* , 260-265.
- Gould, E., Cameron, H., & McEwen, B. (1994). Blockade of NMDA receptors increases cell death and birth in the developing rat dentate gyrus. *J Comp Neurol* , 551-565.
- Gould, E., Tanapat, P., McEwen, B. S., Flugge, G., & Fuchs, E. (1998). Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc. Natl. Acad. Sc.* , 3168 –3171.
- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Mose, M.-B., & Moser, E. I. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature* .
- Hardt, O., Nader, K., & Nadel, L. (2013). Decay happens: the role of active forgetting in memory. *Cell press* .
- Hardy, J., & Selkoe, D. J. (2002). The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science* .
- Helmstaedter, C., Kurthen, M., Lux, S., Reuber, M., & ELger, C. (2003). Chronic epilepsy and cognition: A longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* , 425-432.
- Imayoshi, I., Sakamoto, M., Ohtsuka, T., Takao, K., Miyakawa, T., Yamaguchi, M., a další. (2008). Roles of continuous neurogenesis in the structural and functional integrity of the adult forebrain. *Nature Neuroscience* , 1153-1161.
- Jacobs, B., Praag, H. v., & Gage, F. (2000). Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Molecular Psychiatry* , 262–269.
- Jessberger, S., & Parent, J. M. (2015). Epilepsy and Adult Neurogenesis. *Cold Spring Harbor Laboratory Press* .

- Jin, K., Minami, M., Lam, J., Mao, X., Bateur, S., Simon, R., a další. (2001). Neurogenesis in dentate subgranular zone and rostral subventricular zone after focal cerebral ischemia in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci.* , 4710-4715.
- Jin, K., Peel, A. L., Mao, X. O., Xie, L., Cottrell, B. A., Henshall, D. C., a další. (2004). Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. *PNAS* , 343-347.
- Jin, K., Wang, X., Xie, L., Mao, X. O., Zhu, W., Wang, Y., a další. (2006). Evidence for stroke-induced neurogenesis in the human brain. *PNAS* , 13198 –13202.
- Kaplan, M., & Hinds, J. W. (1977). Neurogenesis in the Adult Rat: Electron Microscopic Analysis of Light Radioautographs. *Science* .
- Kaslin, J., Ganz, J., & Brand, M. (2007). Proliferation, neurogenesis and regeneration in the non-mammalian vertebrate brain. *Philosophical transactions of the royal society B* .
- Kawakami, R., Sawada, K., Sato, A., Hibi, T., & Kozawa, Y. (2014). Visualizing hippocampal neurons with in vivo two-photon microscopy using a 1030 nm picosecond pulse laser. *SCIENTIFIC REPORTS* .
- Kee, N., Sivalingam, S., Boonstra, R., & Wojtowicz, J. (2002). The utility of Ki-67 and BrdU as proliferative markers of adult neurogenesis. *Journal of Neuroscience Methods* , 97-105.
- Kee, N., Teixeira, C. M., Wang, A. H., & Frankland, P. W. (2007). Preferential incorporation of adult-generated granule cells into spatial memory networks in the dentate gyrus. *Nature Neuroscience* , 356-362.
- Kesner, R. P. (2013). An analysis of the dentate gyrus function. *Elsevier* .
- Kotapka, M. J., Graham, D. I., Adams, J. H., & Gennarelli, T. A. (1992). Hippocampal pathology in fatal non-missile human head injury. *Acta Neuropathologica* , 530-534.
- Kuhn, H. G., & Cooper-Kuhn, C. M. (2007). Bromodeoxyuridine and the Detection of Neurogenesis. *Current Pharmaceutical Biotechnology* .
- Kuhn, H. G., Dickinson-Anson, H., & Gage, F. H. (1996). Neurogenesis in the Dentate Gyrus of the Adult Rat: Age-Related decrease of Neuronal Progenitor Proliferation. *The Journal of Neuroscience* , 2027-2033.

- Kuruba, R., Hattiangady, B., & Shetty, A. K. (2009). Hippocampal Neurogenesis and Neural Stem Cells in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Behav.* , 65-73.
- Ling, C., Zuo, M., Alvarez-Buylla, A., & Cheng, M. F. (1997). Neurogenesis in juvenile and adult ring doves. *J. Comp. Neurol.* , 300-312.
- Luo, J., Daniels, S. B., Lenington, J. B., Notti, R. Q., & Conover, J. C. (2006). The aging neurogenic subventricular zone. *Aging Cell* , 139-152.
- Mathews, E. A., Morgenstern, N. G., Piatti, V. C., Zhao, C., Jessberger, S., Schinder, A. F., and další. (2010). A Distinctive Layering Pattern of Mouse Dentate Gyrus Cells is Generated by Developmental and Adult Neurogenesis. *J Comp Neurol.* , 4479-4490.
- McColl, B. W., Rothwell, N. J., & Allan, S. M. (2008). Systemic Inflammation Alters the Kinetics of Cerebrovascular Tight Junction Disruption after Experimental Stroke in Mice. *The Journal of Neuroscience* , 9451–9462.
- Mongiat, L. A., Espósito, M. S., Lombardi, G., & Schinder, A. F. (2009). Reliable Activation of Immature Neurons in the Adult Hippocampus. *Plos one* .
- Namba, T., Mochizuki, H., Onodera, M., Mizuno, Y., Namiki, H., & Seki, T. (2005). The fate of neural progenitor cells expressing astrocytic and radial glial markers in the postnatal rat dentate gyrus . *European Journal of Neuroscience* , 1928–1941.
- O’Muircheartaigh, J., & Richardson, M. P. (2012). Epilepsy and the frontal lobes. *Cortex* , 144-155.
- Oh, J., McCloskey, M. A., Blong, C. C., Bendickson, L., Nilsen-Hamilton, M., & Sakaguchi, D. S. (2010). Astrocyte-Derived Interleukin-6 Promotes Specific Neuronal Differentiation of Neural Progenitor Cells From Adult Hippocampus. *Journal of Neuroscience Research* , 2798–2809.
- Palmer, T. D., Markakis, E. A., Willhoite, A. R., Safar, F., & Gage, F. H. (1999). Fibroblast Growth Factor-2 Activates a Latent Neurogenic Program in Neural Stem Cells from Diverse Regions of the Adult CNS. *The Journal of Neuroscience* .
- Palmer, T. D., Willhoite, A. R., & Gage, F. H. (2000). Vascular Niche for Adult Hippocampal Neurogenesis. *The Journal of Comparative Neurology* , 479-494.

- Parent, J. M., Yu, T. W., Leibowitz, R. T., Geschwind, D. H., Sloviter, R. S., & Lowenstein, D. H. (1997). Dentate Granule Cell Neurogenesis Is Increased by Seizures and Contributes to Aberrant Network Reorganization in the Adult Rat Hippocampus. *The Journal of Neuroscience* , 3727–3738.
- Pereira, A. C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M., Sosunov, A. A., Hen, R., McKhann, G. M., a další. (2006). An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *PNAS* .
- Rakic, P. (1985). Limits of Neurogenesis in Primates. *Science* .
- Rapoport, M., Dawson, H. N., Binder, L. I., Vitek, M. P., & Ferreira, A. (2002). Tau is essential to beta-amyloid-induced neurotoxicity. *PNAS* , 6364 – 6369.
- Rapp, P., & Gallagher, M. (1996). Preserved neuron number in the hippocampus of aged rats with spatial learning deficits. *Proc Natl Acad Sci USA* , 9926–9930.
- Reynolds, B. A., & Weiss, S. (1992). Generation of Neurons and Astrocytes from Isolated Cells of the Adult Mammalian Central Nervous System. *Science* .
- Richardson, R. M., Sun, D., & Bullock, M. R. (2007). Neurogenesis After Traumatic Brain Injury. *Neurosurgery Clinics of North America* , 169–181.
- Ruan, L., Lau, B. W.-M., Wang, J., Huang, L., ZhuGe, Q., Wang, B., a další. (2014). Neurogenesis in neurological and psychiatric diseases and brain injury: From bench to bedside. *Progress in neurobiology* .
- Saxe, M. D., Battaglia, F., Wang, J.-W., Malleret, G., David, D. J., Monckton, J. E., a další. (2006). Ablation of hippocampal neurogenesis impairs contextual fear conditioning and synaptic plasticity in the dentate gyrus. *Neuroscience* , 17501–17506.
- Schaff, C., Kirn, J., Grossman, M., Macklis, J., & Nottebohm, F. (2000). Targeted neuronal death affects neuronal replacement and vocal behavior in adult songbirds. *Neuron* , 481-492.
- Scharfman, H. E., Goodman, J. H., & Sollas, A. L. (2000). Granule-Like Neurons at the Hilar/CA3 Border after Status Epilepticus and Their Synchrony with Area CA3 Pyramidal Cells: Functional Implications of Seizure-Induced Neurogenesis. *The Journal of Neuroscience* , 6144–6158.

- Schultz, C., & Engelhardt, M. (2014). Anatomy of the Hippocampal Formation. *The hippocampus in the clinical neuroscience* , 6-17.
- Shao, L.-R., & Dudek, F. E. (2004). Increased Excitatory Synaptic Activity and Local Connectivity of Hippocampal CA1 Pyramidal Cells in Rats With Kainate-Induced Epilepsy. *J Neurophysiol* , 1366–1373.
- Shen, Q., Wang, Y., Kokovay, E., Lin, G., Chuang, S.-M., K.Goderie, S., a další. (2008). Adult SVZ stem cells lie in a vascular niche: A quantitative analysis of niche cell-cell interactions. *Cell Stem Cell* , 289-300.
- Shetty, A., & al., e. (2004). Hippocampal neurotrophin levels after injury: Relationship to the age of the hippocampus at the time of injury. *J Neurosci Res* , 520-532.
- Sun, D., McGinnis, M. J., Zhou, Z., Harvey, H. B., Bullock, M. R., & Colello, R. J. (2007). Anatomical integration of newly generated dentate granule neurons following traumatic brain injury in adult rats and its association to cognitive recovery. *Experimental Neurobiology* , 264-272.
- Toni, N., & Sultan, S. (2011). Synapse formation on adult-born hippocampal neurons. *European Journal of Neuroscience* .
- Toni, N., Laplagne, D. A., Zhao, C., Lombardi, G., ERibak, C., Gage, F. H., a další. (2008). Neurons born in the adult dentate gyrus form functional synapses with target cells. *Nat Neurosci* , 901–907.
- Tronel, S., Fabre, A., Charrier, V., Olier, S. H., Gage, F. H., & Abrous, D. N. (2010). Spatial learning sculpts the dendritic arbor of adult-born hippocampal neurons. *PNAS* , 7963-7968.
- Vallieres, L., Campbell, I. L., Gage, F. H., & Sawchenko, P. E. (2002). Reduced Hippocampal Neurogenesis in Adult Transgenic Mice with Chronic Astrocytic Production of Interleukin-6. *The Journal of Neuroscience* , 486-492.
- Vukovic, J., Blackmore, D. G., Jhaveri, D., & Bartlett, P. F. (2011). Activation of neural precursors in the adult neurogenic niches. *Neurochemistry International* , 341-346.
- Wikipedia* . (nedatováno). Získáno 17. duben 2016, z Wikipedia Free Encyclopedia: [https://en.wikipedia.org/wiki/Dendritic\\_spine#/media/File:Spline\\_types\\_3D.png](https://en.wikipedia.org/wiki/Dendritic_spine#/media/File:Spline_types_3D.png)

Wixted, J. T. (2004). The psychology and neuroscience of forgetting . *Annu. Rev. Psychol.* , 235-269.

Yamashita, T., Ninomiya, M., Acosta, P. H., García-Verdugo, J. M., Sunabori, T., Sakaguchi, M., a další. (2006). Subventricular Zone-Derived Neuroblasts Migrate and Differentiate into Mature Neurons in the Post-Stroke Adult Striatum. *The Journal of Neuroscience* , 6627-6636.

Zhao, C., Teng, E. M., Jr, R. G., Ming, G.-l., & Gage, F. H. (2006). Distinct Morphological Stages of Dentate Granule Neuron Maturation in the Adult Mouse Hippocampus. *The Journal of Neuroscience* , 3-11.

Zheng, W. M., ZhuGe, Q., Zhong, M., Chen, G., Shao, B., Wang, H., a další. (2013). Neurogenesis in Adult Human Brain after Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma* .

Zupanc, G. K. (2008). Adult neurogenesis and neuronal regeneration in the brain of teleost fish. *Journal of Psychology* , 357-373.

Zupanc, G. K., & Horschke, I. (1995). Proliferation Zones in the Brain of Adult Gymnotiform Fish: A Quantitative Mapping Study. *The Journal of Comparative Neurology* , 213-233.