



UPPSALA
UNIVERSITET

Den vuxna hjärnans plasticitet

Henrik Hallgren

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2012
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Sammandrag

Hjärnan är ett högst plastiskt organ, och måste så vara för att vi som organismer ska kunna anpassa oss till förändringar i omgivningen. Det är plasticitet som gör det möjligt för oss att lära oss nya saker. För nästan 40 år sedan upptäcktes en process där stark synaptisk aktivitet kunde orsaka en potentiering av synapsen. Det är en form av synaptisk plasticitet som kallas långtidspotentiering (LTP), och det har sedan dess gjorts mycket forskning inom området. Man har påvisat en motsatt process, långtidsdämpning (LTD), där synapsens effektivitet minskar och ibland tillbakabildas hela dendrittaggen den är placerad på. LTP och LTD har tillsammans blivit den mest populära teorin om hur information lagras i vår hjärna. De båda processerna finns i olika former och agerar i ett ständigt samspel. Vid amputation eller när man lär sig spela ett instrument, sker förändringar i de relevanta kroppsdelarnas representationer i cortex. Det sker delvis med hjälp av synaptisk plasticitet, men använder även andra processer. Vid amputation minskar den somatosensoriska representationen av den amputerade kroppsdelens till fördel för närliggande representationer. Vid träning av stränginstrument sker det motsatta med representationen av den hand som sköter instrumenthalsen.

Neurogenes är en form av plasticitet som även den återfinns i den vuxna hjärnan, om än dock bara på två ställen: den subgranulära zonen (SGZ) och den subventrikulära zonen (SVZ). Neuroner från SGZ migrerar till hippocampus, där de spelar en viktig roll i hippocampusberoende processer såsom vissa typer av inlärning och minne. Celler från SVZ migrerar till luktbluben och byter bland annat ut luktceller där. Celler från SVZ migrerar också till områden som av någon anledning har blivit skadade, där de hjälper till med återhämtningsprocessen. Hjärnans plasticitet, i alla dess former, är väldigt viktig vid skador, stress och sjukdomar då det spelar en stor roll för återhämtningen och då det ofta påverkas av sådana faktorer. Ålder medför många förändringar i den cellulära miljön, som bland annat leder till försämrade LTP. Strokepatienter är starkt beroende av plasticitet, såväl neurogenes som synaptisk plasticitet, för att kunna återhämta de funktioner som förlorats på grund av celldöd. Alzheimers sjukdom leder till, förutom små områden av celldöd, kronisk inflammation i hjärnan. Det leder sedan till effekter lika de som fås av ålder, och alltså en försämring av LTP.

Inledning

Det var inte länge sedan konsensus var att hjärnan kommer in i ett statiskt tillstånd efter utvecklingen. Det var då allmänt vedertaget att den formas och förändras under kritiska perioder, och sedan håller den strukturen resten av livet. Idag är däremot den generella åsikten att plasticitet finns även i den vuxna individens centrala nervsystem (CNS). Nervsystemet är inte lika simpelt som ett kretskort i en dator utan anpassar sig, växer och kan förändra sin output. Det är hjärnans förmåga att förändras som en respons gentemot omgivningen som gör det möjligt för oss att lära oss nya saker och ger våra minnen en livslängd. Som ett svar på stimuli förändras delar av vårt CNS, exempelvis i form av nya celler eller förstärkt signalering från en redan existerande cell. Den starkaste hypotesen för minne idag är att utveckling på cellulär nivå gör att effekten av dessa stimuli sparas i fysisk eller biokemisk form (Lillard & Erisir 2011). Den teorin säger alltså att den fysiska platsen för minnet är en specifik krets av neuroner, och styrkan av kommunikationen mellan dem.

Allt vi gör, allt vi upplever, återspeglas i nervsystemets aktivitet och struktur. Vi styr vår kropp via nervsystemet, och nervsystemet styrs av hjärnan. En så simpel sak som att låta en

kroppsdel vara immobiliserad i tre dagar kan orsaka en förändring i hjärnans signaleringsmönster och storlek (Weibull *et al.* 2011).

Neuroplasticitet återfinns också i form av omorganisering i cortex efter en skada. Fantomlemmar som plågar personer med en amputering har föreslagits bero på omorganisering av nerverna som tidigare behandlade den amputerade lemman (Giummarra *et al.* 2011). De nerver som tidigare signalerade beröring på den förlorade armen skulle alltså nu signalera något annat, men har inte helt hunnit kopplats om. De skulle då fortfarande signalera att något rör vid armen, samtidigt som de sköter sina nya uppgifter.

Den här texten ska sammanfatta och redogöra för vad som är känt om tre typer av adult neuroplasticitet idag: synaptisk plasticitet, neurogenes och omorganisation av kretsar i hjärnbarken. Jag kommer även ta upp förändringar i hjärnans plasticitet vid olika typer av stress. Hur ser dessa processer ut? Synaptisk plasticitet handlar om den föränderlighet som finns hos redan etablerade synapser samt bildandet av nya synapser som en respons på synaptisk aktivitet. Neurogenes är vad det låter som: nybildandet av neuroner från neurala stamceller. Kortikal omorganisation innehåller till viss del synaptisk plasticitet, men innebär även mer än så. Det sker oftast som svar på förändringar i det ingående informationsflödet, såsom vid amputation. Till plasticitet vid stress hör hjärnvävnadens respons på sjukdomar, skador och ålder.

Neural utveckling vs neural plasticitet

Det är viktigt att skilja på neural utveckling och neural plasticitet. Det är också viktigt att skilja på den neurala plasticiteten som kan ske under den neurala utvecklingen och den som sker i den adulta individen. Det tillfälle i livet då hjärnans föränderlighet är mest påtaglig och tydligast visad är under så kallade kritiska perioder i barndomen. En kritisk period är ett begränsat tidsspänn under utvecklingen då nervsystemet är som mest känsligt för effekten av erfarenheter (Purves *et al.* 2012), alltså då plasticiteten är som störst. Neural utveckling styrs huvudsakligen av genetiskt förbestämda faktorer och innebär stora förändringar i hjärnans struktur. Neuroner föds, migrerar, differentierar och bildar basala kontakter. Neural plasticitet handlar istället om modifiering av det etablerade nätverket. Plasticiteten induceras av stimuli, interna eller externa, och kan ske som svar på faktorer i omvärlden. Plastiska förändringar innan födseln är oftast negativa, såsom de förändringar orsakade av exponering för alkohol eller andra droger (Lillard & Erisir 2011). Det kan dock ske positiv neuroplasticitet innan födseln, exempelvis visat av att barn efter födseln föredrar berättelser de repetitivt hört prenatalt, samt att de föredrar moderns röst framför en främlings (DeCasper & Spence 1986). Det tyder på att de lär sig känna igen auditiv information innan födseln. Det är dock inte förrän efter födseln som neural plasticitet sker som mest, då alla sinnesorganen utvecklats tillräckligt för att uppfatta information och man är mer medveten om sin omgivning (Lillard & Erisir 2011).

Synaptisk plasticitet

En form av neural plasticitet som är vida spridd i hjärnan, är synaptisk plasticitet. Det handlar som ovan nämnt om modulering av etablerade synapser, och bildandet av nya för att modifiera kommunikationen mellan två neuroner. Jag kommer gå igenom två typer av synaptisk plasticitet: långtidspotentiering (LTP) och långtidsdämpning (LTD).

LTP och LTD är synapsspecifika förändringar. Man kan se att bland annat Ca^{2+} koncentrationshöjningar är begränsade till den stimulerade dendrittaggen. Det är troligen möjligt tack vare taggens struktur (se figur 1). Den avsmalnande halsen förhindrar att de aktiverade enzymerna och Ca^{2+} diffunderar ut till andra delar av dendriten, genom att göra diffunderingstiden längre än livstiden för den aktiva formen av molekylerna (Lisman *et al.* 2012). Trots det finns det ändå en viss signalspridning. Pågående LTP i en tagg kan sänka tröskeln för inducering av LTP i en närliggande dendrittagg (Yasuda & Murakoshi 2011).

LTP i hippocampus

Bliss och Lømo (1973) visade att tetanisk stimulering (ett högfrekvent tåg av aktionspotentialer) av en exciterande synaps i hippocampus kan få responsen av den synapsens signalering att öka amplitud och minska fördröjning. Det de hade visat var långtidspotentiering (LTP), en process som innebär att effekten av signaleringen mellan två neuroner blir större. Den teorin blev en stark kandidat för den fysiska formen av informationslagring, och har fått mycket stöd av senare forskning.

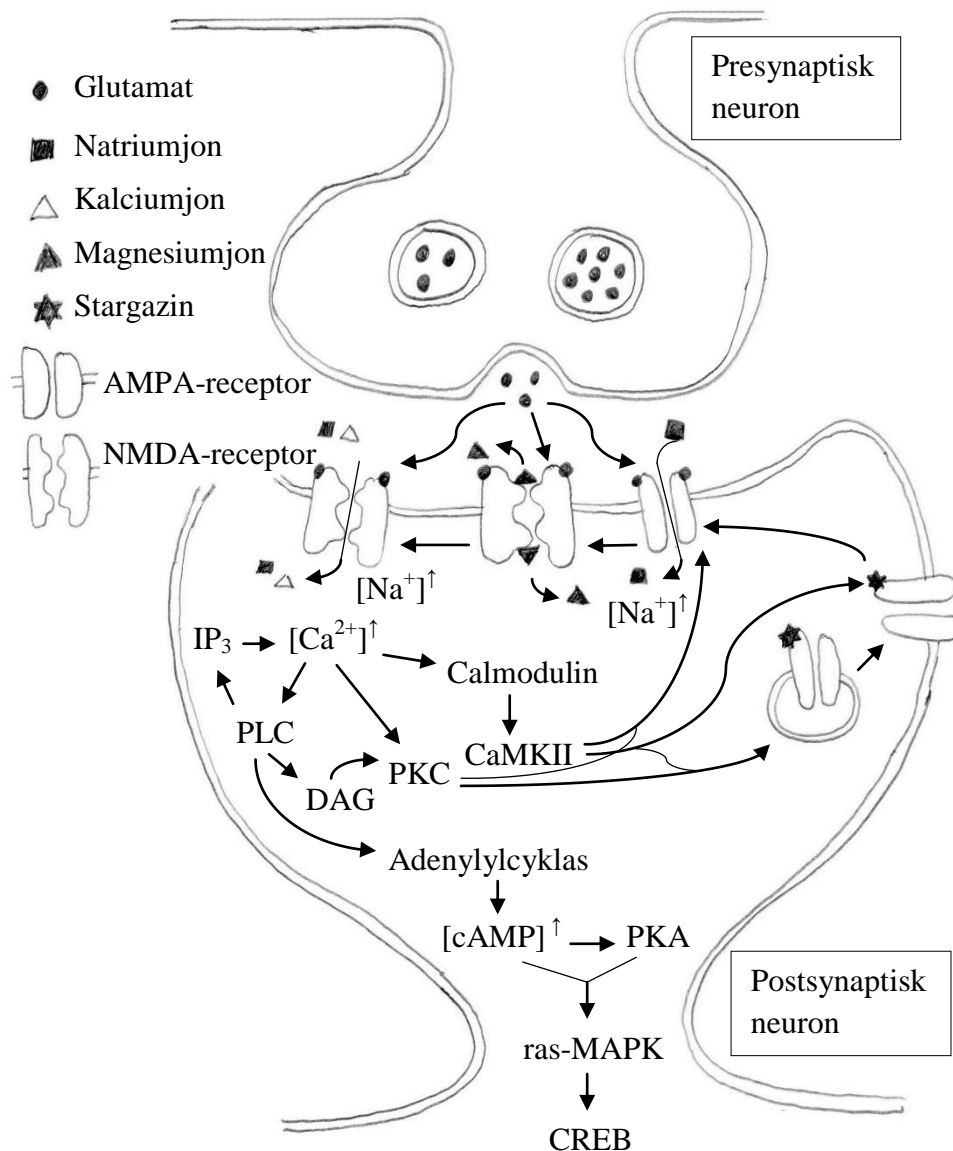
Studier gjorda på havssniglar visade förekomsten av två typer av enkelt minne: tillvänjning och sensibilisering (Kandel & Schwartz 1982). För tillvänjning undersökte de förändringen av reflexen att dra in gälarna då sifonen vid repeterade tillfällen blir berörd utan att något mer händer. De observerade en gradvis minskande respons. För sensibilisering undersökte de samma reflex då en elektrisk stöt på svansen följdes tätt av en beröring av sifonen. Det räckte efter ett par sessioner med en stöt på svansen för att sifonen skulle dras in, och en lätt beröring av sifonen utan att utsätta svansen för en elektrisk stöt gav en starkare och snabbare indragning av gälarna. De kunde relatera båda dessa beteendeförändringar till förändringar i neuronernas signalering. Sensibilisering är ett exempel på LTP och tillvänjning är ett exempel på LTD. Man har också visat att om processen för LTP i hippocampus är av någon anledning inhiberad eller stoppad påverkas minnet negativt, vilket också bidragit till att styrka idén om LTPs involvering i inlärning och minne (Grant & Silva 1994).

Den molekylära processen för LTP

Jag kommer fokusera på LTP hos excitatoriska synapser i hippocampus, då det är där de flesta studier har gjorts och då hippocampus är väldigt relevant gällande minnesförmering (Scoville & Milner 2000). Man har dock på senare tid funnit att LTP förekommer på många platser i CNS (Lynch 2004). För illustration av LTP-processen, se figur 1. För hippocampus placering i hjärnan, se figur 2.

Det första som händer är att den presynaptiska neuronet sänder ut neurotransmittorn glutamat liksom den gör vid all signalering. Glutamatmolekylerna kan binda till och aktivera de G-proteinkopplade receptorerna α -amino-3-hydroxi-5-metylisoxazol-4-propansyra (AMPA) och *N*-metyl-D-aspartat (NMDA) (Purves *et al.* 2012). AMPA-receptorerna är permeabla för i huvudsak Na^+ och K^+ då aktiverade, och skapar därför en depolarisering i den postsynaptiska cellen (Purves *et al.* 2012), men är också, till viss del i vissa fall, permeabla för Ca^{2+} (Pellegrini-Giampietro *et al.* 1997). NMDA-receptorerna är vid cellens vilopotential blockerad av två Mg^{2+} atomer, som släpper då cellen depolariseras starkt (Johnson & Ascher 1990). Vid aktivering är NMDA-receptorer permeabla för Ca^{2+} och Na^+ (Purves *et al.* 2012). För att LTP ska ske, krävs att den postsynaptiska cellen depolariseras flera gånger på rad med korta mellanrum, eller av två signaler samtidigt, så att depolariseringen blir stark nog att aktivera NMDA-receptorerna och så att koncentrationen av Ca^{2+} blir tillräckligt hög för att orsaka den reaktionskaskad som leder till förändringen som är LTP. Inflödet av Ca^{2+} är den initierande faktorn för ett flertal processer och är nödvändigt för inducering av LTP, men

endast det Ca^{2+} som flödar in via NMDA är inte tillräckligt (Lynch 2004). Det krävs också att intracellulära förråd öppnas och ytterligare ökar Ca^{2+} koncentrationen i cytoplasman.



Figur 1. Schematisk bild över den presenterade LTP-processen. Glutamat släpps ut från den presynaptiska cellen (övre) och aktiverar AMPA- och NMDA-receptorer. Den efterföljande depolariseringen frigör Mg^{2+} -blockeringen från NMDA-receptorerna. Den följande förhöjda intracellulära koncentrationen Ca^{2+} aktiverar en signalkaskad som leder till fosforylering av AMPA-receptorer, exocytos av internaliserade AMPA-receptorer samt deras translokering till synapsen, och aktivering av transkriptionsfaktorer .

En av de viktigare enzym som aktiveras av Ca^{2+} är calmodulin. De bildar ett kalcium/calmodulin (CaM) komplex, som kan aktivera en mängd andra enzym. Det aktiverar bland andra kalcium/calmodulinberoende kinas II (CaMKII). När CaMKII molekylerna aktiveras, förflyttas den till den postsynaptiska densiteten (PSD, en proteinrik specialiserad del av cytoskelettet i det postsynaptiska neuronet direkt motsatt den presynaptiska dendrittaggens aktiva zon) (Shen & Meyer 1999) via diffusion och hålls kvar via bindningar till synaptiska proteiner. Det viktigaste proteinet CaMKII binder till är en subenheten av NMDA-receptorer. Bunden till en NMDA-receptor stabiliseras CaMKII i den aktiva konformationen (Lisman *et al.* 2012). När CaMKII bundit till ett PSD-protein eller en NMDA

receptor kan det till viss grad autofosforylera sig själv, vilket gör att den kan stanna kvar i den aktiva zonen även efter att signalen har slutat och Ca^{2+} -koncentrationen sjunkit till en nivå då det inte längre aktiverar CaMKII (Shen & Meyer 1999). Väl bunden i PSD är den ypperligt placerad för att kunna fosforylera AMPA-receptorer, vilket den gör tillsammans med fosfokinas C (PKC) som också aktiverats av den förhöjda koncentrationen av Ca^{2+} (Lisman *et al.* 2012). För att aktiveras, kräver PKC också att diacylglycerol (DAG) är närvarande (Parekh *et al.* 2000). DAG bildas då fosfatidylinositol bifosfat (PIP_2), en membranbunden fosfolipid, klyvs till DAG och inositol-1,4,5-trifosfat (IP_3), en process som drivs av fosfolipas C (PLC). PLC aktiveras av den förhöjda Ca^{2+} koncentrationen, och det aktiverade IP_3 stimulerar utsläpp av ännu mer Ca^{2+} från intracellulära lager (Cooper & Hausman 2009). De fosforylerade AMPA-receptorerna kommer lättare aktiveras av intermediära koncentrationer av glutamat i synapsen (Kristensen *et al.* 2011). CaMKII- och PKC-aktivitet kommer också leda till exocytos av vesiklar som innehåller AMPA-receptorer (Lisman *et al.* 2012). Dessa receptorer behöver sedan translokeras till synapsen, vilket sker genom att proteinet stargazin, som är bundet till receptorerna, fosforyleras. Det görs troligtvis av CaMKII (Tomita *et al.* 2005).

De aktiverade proteinkinaserna hjälper också till att aktivera ras-MAPK signaleringskaskaden (Lynch 2004). Ras är en familj av små G-proteiner som är associerade med signalering gällande celldifferentiering och proliferation (Purves *et al.* 2012). MAPK (mitogenaktiverade protein kinaser) är en familj kinaser som oftast aktiveras av rasproteiner (Purves *et al.* 2012). MAPK kan aktivera en mängd olika enzym och även en del transkriptionsfaktorer (Purves *et al.* 2012). PLC aktiverar adenylylcyklas, som ökar halten cykliskt adenosinmonofosfat (cAMP) (Lynch 2004). Både den förhöjda koncentrationen cAMP och protein kinas A, som cAMP också aktiverar, kan starta MAPK-signaleringen. Även CaMKII och PKC kan i vissa fall aktivera den (Lynch 2004). MAPK-aktivering leder som sagt till aktivering av transkriptionsfaktorer, och den viktigaste för LTP är CREB (cAMP-response element-binding protein) som bland annat ökar transkription av gener för AMPA-receptorer och är nödvändig för bildandet av nya dendrittaggar. Den inducerade proteinsyntesen leder till de förändringar som utgör den sena fasen av LTP (Lynch 2004).

Det jag har beskrivit nu är mestadels postsynaptiska förändringar, men det sker även presynaptiska förändringar som en respons på de postsynaptiska. Jag har nämnt bildandet av nya dendrittaggar, vilket induceras av en presynaptisk form av LTP. Även sannolikheten att neurotransmittorer släpps ut ökar vid LTP (Malenka & Nicoll 1999). Induceringen av LTP i den presynaptiska cellen kräver att spänningsberoende kalcium kanaler (VGCC) kan öppnas och att cAMP-PKA signalering är aktivt (Bayazitov *et al.* 2007). Det tar längre tid för den presynaptiska cellen att inducera LTP än för den postsynaptiska (Bayazitov *et al.* 2007), vilket stärker teorin om att den postsynaptiska reaktionen inducerar den presynaptiska. För att det ska vara möjligt krävs så kallade tillbakagående budbärare (Malenka & Nicoll 1999). Det är molekyler som kan föras från den postsynaptiska cellen till den presynaptiska och inducera LTP även i den cellen. En föreslagen sådan budbärare är kväveoxid (Malenka & Nicoll 1999).

LTD i centrala nervsystemet

Långtidsdämpning (LTD) är motsatsen till LTP. Då LTP ökar den excitatoriska postsynaptiska potentialen (EPSP) efter en presynaptisk signalering, sänker LTD den postsynaptiska effekten av presynaptisk signalering (Purves *et al.* 2012). LTD kan klassificeras på ett antal olika sätt (Collingridge *et al.* 2010): det kan vara stimuluspecifikt (kallas homosynaptisk), då processen påverkar den signalkedja som mottar stimuli, eller icke stimuluspecifikt (kallas heterosynaptisk), då det påverkar en icke-betingad stimulikedja. Den homosynaptiska klassificeringen kan vidare delas upp i två delar: avpotentiering eller *de novo*

LTD. Avpotentiering kallas det när LTD sker i en synaps som tidigare genomgått LTP, och *de novo* LTD sker i en opåverkad synaps. LTD kan också klassificeras beroende på vilken receptor som ansvarar för signaleringen. De vanligaste och bäst beskrivna är NMDA-receptor-LTD och mGluR-LTD (metabotropisk glutamatreceptor).

LTD kan också induceras på olika sätt. I preparat av unga råttors hippocampus kunde LTD induceras av lågfrekvent stimulering (LFS), 900 eller 1800 stimuli med frekvens på 1 Hz. Det inducerade dock ingen LTD i vuxna råttor. Parad-puls LFS (PP-LFS), då två stimuli skickas med kort mellanrum, kunde däremot inducera LTD i alla åldrar. Förändringen var också starkare då LTD inducerats av PP-LFS än av LFS (Kemp *et al.* 2008). Konsekvent är dock att LTD i hippocampus induceras av svag signalering.

mGluR-LTD påverkar antalet signaleringar negativt, medan NMDA-LTD istället påverkar styrkan av signalernas respons (Oliet *et al.* 1997). Det överensstämmer med att mGluR-LTD har föreslagits ha stora presynaptiska effekter (Bolshakov & Siegelbaum 1994), och NMDA-receptor-LTD associeras mestadels med postsynaptiska förändringar (Kandler *et al.* 1998). Det ska dock sägas att även NMDA-receptor-LTD kan leda till ett förändrat glutamatutsläpp från det presynaptiska neuronet, samt att mGluR-LTD kan leda till internalisering av receptorer, både AMPA och NMDA, i den postsynaptiska cellen (Collingridge *et al.* 2010). NMDA-receptor-LTD har också visats leda till morfologiska förändringar i den presynaptiska dendrittaggen (Nägerl *et al.* 2004; Becker *et al.* 2008). NMDA-receptor-LTD initieras av NMDA-aktivering, liksom även LTP gör. Den förhöjda intracellulära Ca^{2+} koncentrationen det leder till orsakar aktivering av calmodulin, som vidare aktiverar proteinfosfataser. Dessa fosfataser defosforylerar bland annat subenheten GluA1 i AMPA-receptorer, vilket leder till endocytos av de receptorerna (Collingridge *et al.* 2010).

Vid mGluR-LTD i hippocampus aktiverar receptorn fosfolipas C direkt, som initierar produktionen av DAG och IP_3 från PIP_2 (Gladding *et al.* 2009). IP_3 -aktivering leder till att interna lager av Ca^{2+} öppnas, och DAG aktiverar PKC (Gladding *et al.* 2009). Detsamma sker i *cerebellum*, och där är det LTD snarare än LTP som står för vår motorinlärning och rörelsemodulering (Purves *et al.* 2012). PKC-aktiveringen leder till att AMPA-receptorer internaliseras.

Då LTD tydligt påverkar och påverkas av LTP, måste även LTD inkorporeras i hypotesen om LTPs involvering i minne och inlärning (Bear & Abraham 1996). I studier där NMDA-receptor-LTD i hippocampus inaktiverats med hjälp av mutationer i en av NMDA-receptorers subenheter, utan att LTP inaktiverats, hade mössen försämrade kognitiva funktioner (Brigman *et al.* 2010). Det tyder starkt på att LTD har en avgörande roll även i hippocampusberoende inlärning och minne.

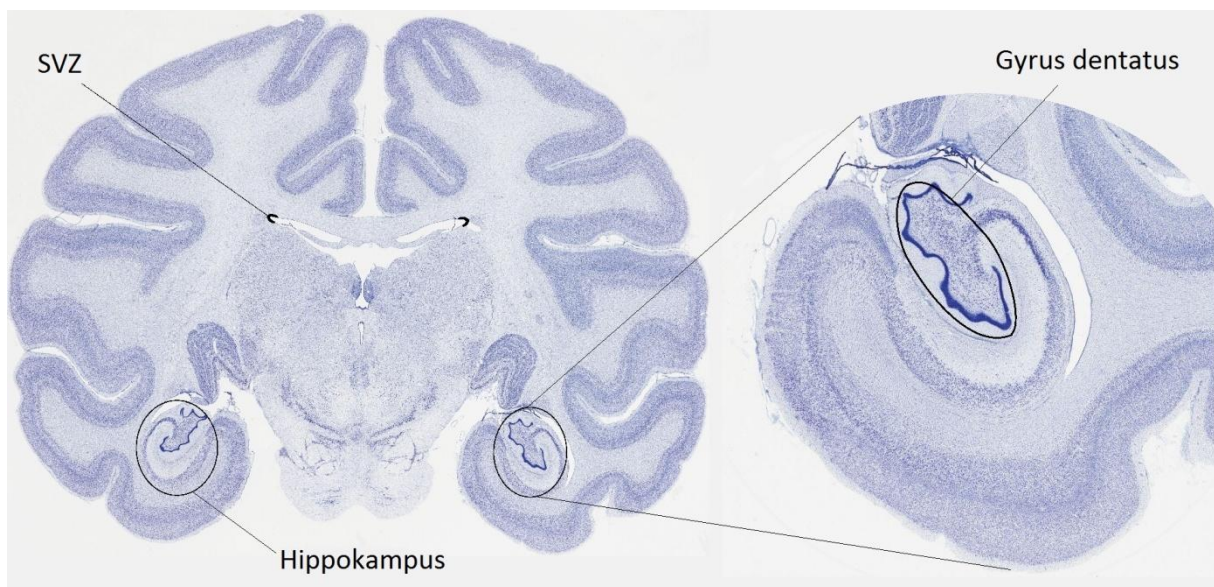
Neurogenes

Det har ofta sagts att man ska värna om sina hjärnceller för att man endast har de man föds med. Det är en teori som är logisk: om nya celler hela tiden tillsätts, vad händer då med minne och lokalsinne? Ett stabilt nervnätverk som håller kvar erfarenhet och upplevelser skulle förlora information av att celler byts ut. Det är en sanning med modifikation. Nya hjärnceller bildas under hela det vuxna livet, och ett bra exempel är nybildandet av luktceller. Trots att våra olfaktoriska bulber är relativt små sker där ständig neurogenes (Bédard & Parent 2004). Olfaktoriska receptorceller i råttor har en livslängd på endast 6-8 veckor (Purves *et al.* 2012). Ändå förlorar vi inte vårt minne av den doft vi kände senast för två månader sedan, om inte

andra faktorer påverkar lagringsplatsen. Receptorcellerna är inte i sig med och lagrar informationen, och kan därför bytas ut utan förlust av erfarenhet.

En av de första studierna där neurogenes i adulta individer påvisats gjordes av Goldman och Nottebohm (1983) hos kanariefåglar. De visade att stamceller från den subventrikulära zonen (SVZ), som sträcker sig längs de laterala sidorna av de laterala ventriklarna, prolifererar och skapar dotterceller under parningssäsonger. Dessa migrerar till en kärna i fågelhjärnan som är viktig för sångkontroll och sånginlärning, där de differentierar till unga neuroner. Dessa neuroner dog när parningssäsongen var över. Man ansåg dock att neurogenes i adulta individer i en sådan utsträckning som visades av Goldman och Nottebohm var ett fenomen specifikt för fåglar, då fåglar behöver ha en lätt kroppsvikt för att behålla sin flygförmåga. Att producera nya neuroner när de behövs och ta bort dem när deras funktion blivit uppfylld är en klok anpassning. Det har senare publicerats en mängd bevis för att neurogenes återfinns även i däggdjur (Lillard & Erisir 2011). Det bevisades finnas även i människor, då en svensk forskare fick tillstånd att undersöka cancerpatienter som injicerats med 5-brom-2-deoxiuridin (BrdU) under sin behandling. Detta ämne märker replikerande DNA, så genom att märka ut BrdU-positiva celler kunde man se att det fanns nyligen delade celler i hippocampus, framförallt i *gyrus dentatus* (Eriksson *et al.* 1998).

Det är alltså tydligt att det finns neurala stamceller, som kan dela sig asymmetriskt, kvar efter att den juvenila hjärnan utvecklats färdigt. I vilka delar av hjärnan återfinns de, och vilka delar byter ut neuroner? Till vilken grad sker utbyten av neuroner? Det finns bara två lokaler i hjärnan där kontinuerlig neurogenes under normala omständigheter har tydligt påvisats: i den subventrikulära zonen (SVZ) och den subgranulära zonen (SGZ) i *gyrus dentatus* i hippocampus (Zhao *et al.* 2008; Deng *et al.* 2010; Rakic 2006) (se figur 2).



Figur 2. Koronart snitt av hel hjärna från rhesusapa (*Macaca mulatta*) (t. vänster), med förstoring av dess hippocampus (t. höger) (omarbetad från BrainMaps.org, 2012).

De neurala stamcellerna från SVZ har visats vara de som ger upphov till nya neuroner i den olfaktoriska bulben, där de olfaktoriska receptorcellerna har sina synapser (Doetsch *et al.* 1999). De flesta prekursorceller från SGZ differentierar till granulära neuroner (en liten form av neuron) som migrerar en väldigt kort bit ut till det inre granulära cellagret, men ett fåtal kommer också differentiera till glia celler (Cameron *et al.* 1993). De nya granulära cellerna i *gyrus dentatus* går igenom en mognadsprocess som markant ändrar deras morfologi och

fysiologi (Deng *et al.* 2010). Deras mognadsprocess kan delas in i fyra steg (Zhao *et al.* 2006). Under steg ett migrerar de nybildade cellerna till sin rätta placering i det inre granulära cellagret och börjar få en polariserad morfologi med dendritter och axon. Steg två innebär mer dendrit- och axontillväxt och den grundläggande organisationen för synapserna etableras. Dendriterna når nu ut till det molekylära lagret av *gyrus dentatus*, och axonen projekterar mot area CA3. Under steg tre bildas dendrittaggarna, dendritter och axon växer färdigt och de synaptiska kontakterna med andra neuroner färdigställs. De första tre stegen sker på totalt tre veckor, med en vecka per steg. Steg fyra börjar egentligen innan steg tre slutar, så fort dendrittaggarna är formade, och innebär synaptisk modulering. Det steget fortsätter i flera månader.

När ett nybildat neurons dendritter söker sina mål, tenderar de att bilda synapser med axoner som redan har en synaps med en granulär cell i *gyrus dentatus* (Toni *et al.* 2007). Tillväxten av vissa dendritter regleras av glutamatkoncentrationer i omgivningen, så att dendriten växer snabbare vid högre koncentrationer glutamat (Portera-Cailliau *et al.* 2003). Det tyder på att dendritisk tillväxt är kopplat till redan etablerad synaptisk aktivitet (Wong & Ghosh 2002). Likt de kritiska perioder en individ går igenom under barndomen, har nyligen bildade neuroner en mycket lägre tröskel för LTP inducering innan de är helt färdigutvecklade samt en högre amplitud av LTP (Ge *et al.* 2007). Ett flertal faktorer som har med ett tillstånd av förhöjd kognitiv aktivitet att göra reglerar neurogenes, såsom hippocampusberoende inläring, en berikande omgivning och fysisk ansträngning (Deng *et al.* 2010). En ökning av inläring, berikning i miljön eller fysisk ansträngning ökar neurogenesens hastighet. Genom att låta råttor utföra två inläringstest där hippocampus är essentiellt för inläring och två test där hippocampus inte är nödvändigt (men fortfarande aktiveras) kunde man visa att hippocampusberoende inläring ökar överlevnadsprocenten av de ca 1 vecka gamla neuronerna i *gyrus dentatus* (Gould *et al.* 1999). Intressant är då att hippocampusberoende inläring också ökar andelen neuroner mellan 5 och 7 dagar gamla som går igenom programmerad celledöd, samt ökar antalet prolifererande stamceller en dag efter att apoptosen börjat. Inhibering av den inlärningsinducerade apoptosen inhiberar också den inducerade överlevnaden av äldre neuroner, vilket indikerar att dessa är interrelaterade processer. Blockering av apoptos inhiberar återhämtning av ett redan inlärt minne, men inte inläringen i sig vilket antyder att de nybildade neuronerna fungerar som ett informationslager under den tiden (Dupret *et al.* 2007). Neuroner i hippocampus bildas och dör selektivt enligt deras mognadsgrad och roll i inläringen.

Omorganisation i cortex cerebri

I somatosensoriska cortex finns hela kroppen representerad likt en karta, så att ett område ansvarar för en viss kroppsdel. Även motorcortex är på liknande vis uppdelat (Purves *et al.* 2012).

Att lära sig ett instrument

Att lära sig spela ett instrument påverkar den kortikala representationen av de använda fingrarna, som visats av Elbert *et al.* 1995. Det området som representerar rörelse hos handen som sköter instrumenthalsen på ett stränginstrument var större hos personer som kunde spela än hos kontrollerna. Det var större skillnad hos de som börjat träningen tidigt i livet, samt hos de som haft en längre träningsperiod. Författarna drog slutsatsen att det är en utökning av den kortikala representationen som gett resultatet. En annan studie har visat att professionella musiker har en mer koncentrerad aktivering av primära motorcortex i den kontralaterala hemisfären, emedan amatörer visar en mer bilateral aktivitet (Lotze *et al.* 2003). De har alltså

visat på en förändring av aktiviteten hos redan existerande neuroner. Det finns dock exempel på andra visuospiala kunskaper som associeras med ökad grå hjärnsubstans, exempelvis jonglering (Draganski *et al.* 2004). Ett specifikt område av grå hjärnsubstans ökade i storlek efter tre månaders jongleringsträning. Förändringen försvann igen om personerna efter de första tre månaderna spenderade tre månader utan att träna. Med ett liknande upplägg kunde man visa att också gamla personer (medelålder: 60 år) kunde visa en ökning av den grå hjärnsubstansen i både hippokampus och accumbenskärnan (*nucleus accumbens*) (Boyke *et al.* 2008), en kärna som är en viktig del av hjärnans belöningssystem (Purves *et al.* 2012). Ökningen hos de äldre personerna var dock inte lika stor som hos de unga.

En effekt liknande den som observerats hos stränginstrumentspelande musiker har påvisats hos människor vars dominant hand varit immobiliserad (Weibull *et al.* 2011). Deltagarnas händer förslöts i ett gips, så att varken vristen eller något av de fem fingrarna kunde röras. Efter 72 h hade deltagarna en signifikant större ipsilateral aktivering av den rörliga handens representation i sensoriska cortex vid test av känsel, samt att aktiveringen gått mot att vara mer bilateral. Man kunde se att områden som tidigare aktiverats av fingerrörelser hos den immobiliserade handen nu aktiverades av samma rörelse hos den icke-immobiliserade handen. Detta tyder på att immobilisering av en lem leder till att den rörliga lemmens representation på cortex ökar på bekostnad av den immobiliserades. Det sker också en förskjutning av hemisfärisk dominans, så att båda hemisfärerna bidrar med en mer likvärd aktivering (Weibull *et al.* 2011). Även om en viss del av den observerade förändringen angående den rörliga handens förbättringar tillskrivs immobiliseringen av den andra handen, tros dock mycket av det bero på träning. En ökad användning av handen relativt normala dagar och därmed en ökad kortikal aktivering av relevanta områden.

Intressant nog kan fantasin användas för träning, vilket ger en motsvarande tid faktisk träning. Det finns en viss överlappning av hjärnaktivitet mellan föreställd rörelse och faktisk rörelse, men den föreställda leder till svagare aktivering än den faktiska (Munzert *et al.* 2009). Att föreställa sig spela en sekvens på ett piano med endast en hand i 2 h orsakar också en förstoring av handens representationen i motorcortex. Personer som i 5 dagar utfört föreställd träning kunde dock inte spela sekvensen lika bra som de personer som utfört faktiskt träning, men efter endast en dags faktisk träning hade de nått samma nivå (Lillard & Erisir 2011).

Plasticitet och fantomlemmar

Som beskrivet innan finns det tydliga konsekvenser av drastiska förändringar i somatosensorisk input, som att immobilisera en arm. Amputation är en annan form av grov förändring i somatosensorisk signalering, och medför liknande konsekvenser. Ungefär 50% av de som amputerar en kroppsdel drabbas av fantomsmärta, vilket betyder att de känner smärta i den amputerade kroppsdelens. Fler än så rapporterar att de har fantomkänslor, i huvudsak känslor såsom kyla, elektricitet och rörelse (Kooijman *et al.* 2000). Det är inte heller ovanligt med refererad känsel, då stimulus på till exempel ansikte upplevs som att det uppfattas av den amputerade kroppsdelens (Giummarra *et al.* 2011). Refererad känsel kan vara så finkänslig att en droppe varmt vatten som rinner ner för ansiktet upplevs som just det på den amputerade kroppsdelens (Ramachandran *et al.* 1992).

Det har visats att vissa patienter som upplever en fantomlem efter en amputation också uppvisar omorganisation av representationer i somatosensoriska cortex. De som upplever fantomsmärta uppvisar större omorganisation än de som endast upplever fantomkänslor (Flor *et al.* 1995; Flor *et al.* 1998). Samma studier visade även att omorganisationens storlek var positivt korrelerad till fantomsmärtans styrka. Omorganisationen innebär att närliggande

representationer, såsom den för ansiktet eller det som lämnats kvar av kroppsdelens, expanderar in på den amputerade kroppsdelens representation (Giummarra *et al.* 2011). Omorganisationen tycks komma i tre steg (Flor *et al.* 2006), varav det första är disinhibering av vanligtvis inhiberade synapskretsar. Det andra är morfologiska förändringar på cellulär nivå, då neuronernas dendriter växer och förgrenas mer i vissa lager av somatosensoriska cortex (Churchill *et al.* 2004). Det tredje är aktivitetsberoende synaptisk plasticitet (Elbert *et al.* 1997), mycket lik den tidigare beskriven i hippocampus.

Vad fantomsmärtan beror på är inte helt klart, men det har föreslagits att den kommer från bristande överensstämmelse mellan tänkt rörelse och sensorisk feedback (Harris 1999). Giroux och Sirigu (2003) visade att reaktivering av motorcortex, vars representation av den amputerade lemman minskat, var korrelerat med en minskning av den upplevda styrkan av fantomsmärtan. De lät patienterna se en rörlig spegelimitation av deras skadade arm, vilket aktiverade deras motorcortex med hjälp av så kallade spegelneuroner. Om spegelrepresentationen av deras amputerade kroppsdel rörde sig snabbare än vad de upplevde att deras fantomlem kunde, ökade den upplevda fantomsmärtan.

Den kortikala omorganisationen initieras snabbt efter förändringen i input. Den har därför föreslagits initieras av att 'tysta synapser', som i normalt tillstånd inhiberas av annan synapssignalering, aktiveras av förändringen (Calford & Tweedale 1991), och förstärkas av synaptiska förändringar (Lillard & Erisir 2011). Det har också visats att axonal tillväxt sker i bland annat *nucleus cuneatus*, en kärna i hjärnstammen, då den somatosensoriska representationen för ansiktet tar över delar av representationen av en amputerad arm (Jain *et al.* 2000). Denna tillväxt sker dock långsamt, och påvisades i apor 6-11 år efter amputation.

Neuroplasticitet hos den stressade hjärnan

Minnet med tiden

Tidens gång medför många förändringar i våra kroppar, inte minst i våra nervsystem. Det har länge kunnat visats att ålder är en faktor som påverkar spatial inläring (Gallagher & Pellemounter 1988; McLay *et al.* 1999; Bach *et al.* 1999), en form av inläring som är högst hippocampus- (McNaughton *et al.* 1986) och LTP-beroende (Barnes 1988). Mer specifikt är det den sena fasen av LTP-processen som blir sämre med åldern (Bach *et al.* 1999), den del som är beroende av proteinsyntes. Man har funnit att aktivering av dopaminreceptorerna D_1 eller D_5 med hjälp av en agonist dämpar den åldersrelaterade försämringen i LTP i gamla möss, samtidigt som det inte påverkar LTP hos unga individer (Bach *et al.* 1999). D_1 och D_5 tillhör receptorfamiljen D_1 , en familj av G-proteinkopplade receptorer som stimulerar adenylylcyklas när de aktiveras och alltså orsakar en förhöjd intracellulär koncentration av cAMP (Purves *et al.* 2012). Även administrering av inhibitorer för fosfodiesteras IV, enzymet som ansvarar för att degradera cAMP till AMP, förbättrar resultat i spatiala inläringstester med gamla möss (Bach *et al.* 1999). Detta tyder på att sänkt cAMP eller cAMP-inducerad signalering är en av effekterna av ålder, som eventuellt kan lindras med medicinering. Det är ingen skillnad i den totala amplituden för LTP eller LTD mellan åldrade och unga möss, skillnaden ligger i tröskelvärdet för inducering av processerna (Norris *et al.* 1996; Kumar *et al.* 2007). Mycket tyder på att det förhöjda tröskelvärdet beror på att den postsynaptiska cellen inte depolariseras lika starkt i en åldrad individ. Det i sig beror på att den hyperpolarisering som följer en kort salva av depolariseringar blir starkare med ålder (Landfield & Pitler 1984), vilket gör att det blir svårare och svårare att orsaka den starka, förlängda depolarisering i den postsynaptiska cellen som krävs för LTP. Genom att blockera Ca^{2+} -kanaler som sänder ut

Ca^{2+} från intracellulära lagerplatser eller försvaga de K^+ -kanaler som orsakar hyperpolariseringen kan en medelstark signalering inducera LTP även i en gammal mus (Kumar 2011). Inducering av LTP blir alltså lättare om vissa Ca^{2+} -kanaler blockeras i åldrade individer, trots att LTP kräver en stark ökning av intracellulära Ca^{2+} -koncentrationer för att induceras. Den höga tröskeln för LTP gör att en gammal cell lättare inducerar LTD, vilket kan leda till att synapsen tillbakabildas (Kumar 2011).

Hög ålder korrelerar också med förändringar i Ca^{2+} homeostas, då lokala koncentrationer kan vara förhöjda. Det beror till viss del på att NMDA-receptorerna bidrar med en mindre del av Ca^{2+} tillförseln vid synaptisk signalering, medan interna lager och spänningsberoende kalciumkanaler bidrar mer (Foster 2007). Denna förskjutning av Ca^{2+} homeostasen och förändring i Ca^{2+} regleringen kan vara en del av orsaken till den förhöjda hyperpolariseringen tidigare beskriven.

En ackumulering av reaktiva syreföreningar (ROS, Reactive Oxygen Species) har kopplats till ålder, och lagt grund till en av de stora hypoteserna kring åldrande (Schöneich 1999; Squier 2001). Man har visat att cytokinen interleukin 1 beta (IL-1 β) stimulerar framställningen av ROS i vissa celltyper (Sumoski *et al.* 1989) och att en ökning av koncentrationen IL-1 β i hippocampus sker med ålder (Lynch 1998). Effekten av oxidativ stress kan förklara vissa ålderssymptom relaterade till hippocampusberoende inlärning, bland annat sänkt PKC aktivitet, mitokondriellt förfall och DNA/RNA oxidation (Lynch 2004). Förhöjda ROS-koncentrationer kan också vara en del av förklaringen till den förändrade Ca^{2+} homeostasen, genom att oxidera regleringsproteiner och frisätta Ca^{2+} ur Ca^{2+} -bundna proteiner (Kumar 2011). Oxidering kan också förklara varför koncentrationen arakidonsyra i hippocampus minskar med ålder (Lynch *et al.* 1994). Arakidonsyra är en fleromättad fettsyra som bildas genom att fosfolipas A₂ hydrolyserar fosfolipider. Arakidonsyra kan metaboliseras till andra lipider, som ofta fungerar som viktiga signalmolekyler (Cooper & Hausman 2009). Signalering via arakidonsyra och dess produkter har visats aktiveras av NMDA-receptoraktivering, och har en roll i LTP-processen (Dumuis *et al.* 1988). Genom att följa en diet med högt innehåll av arakidonsyra kunde gamla råttor prestera lika bra som de unga kontrollrättorna i spatiala inlärningstester (Kotani *et al.* 2003). Ett sådant tillskott av arakidonsyra medför också förändringar av cellmembranet, en annan aspekt av fysiologin som förändras med ålder (Fukaya *et al.* 2007). Fukaya *et al.* visade att de äldre kontrollrättorna hade signifikant rigidare cellmembran än de unga kontrollerna och att denna rigiditet var mindre hos de åldrade råttor som fått en arakidonsyrarik diet. En annan studie gjord på människor har dock visat att även om nivåerna arakidonsyra i lipidmembran ökar med en arakidonsyrarik diet påverkar det varken nivåerna av dess metaboliter i blod eller parametrar relaterade till kardiovaskulära, inflammatoriska eller allergiska sjukdomar (Kakutani *et al.* 2011).

En förändrad membranfluiditet påverkar troligen många membranassocierade processer såsom receptorfunktion (Lynch 2004) och endocytos. Konsekvent med det har det visats att densiteten av membranbundna NMDA-receptorer minskar med ålder (Bonhaus *et al.* 1990), korrelerat med en minskad membranfluiditet (Scheuer *et al.* 1995). Det är i sig konsekvent med, som nämnt ovan, att NMDA-receptorsignalering bidrar mindre till Ca^{2+} inflödet. En annan förändring med ålder, relaterat till membranfluiditet, är att koncentrationen av kolesterol i hjärnan ökar (Lynch 1998). Det är dock inte entydigt om kvoten kolesterol/fosfolipider i cellmembranen hos neuroner i hippocampus ökar, men kvoten är högre där än i de flesta andra delar av hjärnan (Zhang *et al.* 1996). Koncentrationen kolesterol bidrar starkt till att rigidisera cellmembranen (Yehuda *et al.* 2002), då kolesterolet kan bilda

komplex med lipiderna och forma rigida plättar (lipidflottar) som kan bli hundratals nanometer i diameter (Helmreich 2003). En ökad koncentration av kolesterol kan kopplas till en ökning av ROS, då kvoten kolesterol/fosfolipider i cellmembranet tycks öka vid oxidativ stress (Urano *et al.* 1998).

Plasticitet och sjukdomar

Det finns en mängd sjukdomar som påverkar hjärnan och det är inte mer än rimligt att tro att de också påverkar hjärnans plasticitet. Två vanliga hjärnrelaterade sjukdomar i dagens samhälle är stroke och Alzheimers sjukdom.

Neuroplasticitet efter stroke

Stroke, slaganfall, är ett stort problem i många länder. De långvariga effekterna av en stroke är varierade, beroende på vart i hjärnan skadan sker och hur pass stor den är. Själva skadan är, strax efter stroke, omringad av defekta neuroner som påverkats av åkomman. Mycket av slaganfallens potentiella skadlighet hos en person drabbad av stroke beror på dessa kringliggande neuroners projektioner och reparationspotential (Rossini & Dal Forno 2004). Troliga orsaker bakom den stora celledöden som orsakas av slaganfallet är glutamatförmedlad exitotoxicitet, oxidativ stress och apoptoslika signalkaskader (Di Filippo *et al.* 2008). Då cellerna inte får tillräckligt med varken syre eller glukos, kan de inte producera det ATP de behöver för att upprätthålla membranpotentialen, vilket leder till ett konstant glutamatutsläpp. Det aktiverar postsynaptiska processer som är mycket lika de för LTP, och även orsakar en form av synaptisk plasticitet (Di Filippo *et al.* 2008). Det kan vara en viktig aspekt i återhämningsprocessen och tros ligga bakom att neuronerna i kontakt med det skadade området kan ta över de funktioner som de förstörda neuronerna hade (Di Filippo *et al.* 2008).

Det vanligaste kvarvarande menet från ett slaganfall är hemiplegi, halvkroppsförlamning. Man har visat att immobilisering av den ickepåverkade armen kan orsaka omorganisering av den kortikala armrepresentationen, såsom nämnts tidigare. Det kan leda till en signifikant bättre återhämtning av rörelseförmåga (Sheng & Lin 2009). Studier av personer som genomgått stroke har också visat att de har likartade försämringar i utförande av rörelser som de har i att föreställa sig att de utför rörelsen (Munzert *et al.* 2009). Det stärker hypotesen om att föreställd och faktisk rörelse utnyttjar anatomiskt närliggande, kanske samma, neuronkretsar.

Skador såsom en stroke, som orsakar områden av förstörd hjärnsubstans, påverkar också neurogenesen i hjärnan. Det har visats en ökad proliferation av stamceller i SVZ och att prekursorceller därifrån migrerar till det skadade området och differentierar till neuroner, vilket kan ha en betydande effekt på återhämtningen (Kolb & Teskey 2012). Djurförsök har visat att med hjälp av neurala tillväxtfaktorer kan antalet nybildade celler ökas, och effekten bli sådan att de skadade djuren inte skiljer sig från kontrollerna efter 6 veckor (Kolb *et al.* 2006). De nya cellerna kunde dock inte återskapa den förstörda vävnaden, utan förstärkte snarare de överlevande, gamla neuronerna.

Neuroplasticitet och Alzheimers sjukdom

Alzheimers sjukdom (AS) är den vanligaste formen av progressiv demens i gamla personer, med typiska symptom såsom minnesförlust, talsvårigheter och visuospatiala problem (Cummings 2004). Den bakomliggande processen för AS kan grovt sammanfattas som komplikationer i kommunikationen mellan neurala kretsar orsakade av förstörda synapser och neural celledöd. Det är inte entydigt vad den bakomliggande patogena mekanismen är. En tidigare vedertagen hypotes förespråkar effekten av beta-amyloidpeptider (A β) som bildar

plack (Rosales Corral *et al.* 2012), men nyare data föreslår att plackbildningen är godartad (Pimplikar 2009). Det är enligt den gamla hypotesen en obalans i A β -produktion gentemot borttagande och omhändertagande av A β som ligger till grunden för den resterande sjukdomsprocessen (Hardy & Selkoe 2002). A β är en produkt av att prekursorproteinet för amyloid (APP) klyvs av ett specifikt sekretas, β -sekretas. Det finns tre sekretaser som kan klyva APP, och de gör det på olika ställen och bildar således olika former av amyloidpeptider. Vilken uppgift APP har i friskt tillstånd är inte väl förstått (Rosales Corral *et al.* 2012). APP kan fungera likt en G-proteinkopplad receptor som aktiverar PLC och adenylylcyklas och det har därför föreslagits ha en funktion i synaptisk plasticitet, men det är inte väl bevisat. Det är bättre beskrivet att produkterna sAPP α , som bildas av att APP klyvs av α -sekretas och γ -sekretas, och A β påvekrar inlärning och minne genom att bland annat påverka Ca²⁺-homeostasen (Turner *et al.* 2003). A β påvekrar minnet negativt, medan sAPP α påvekrar det positivt.

A β -plackar bildas i den extracellulära matrixen, och man har noterat dystrofi hos de kringliggande neuronerna. Gliaceller aktiveras också av beläggningarna, så mikroglia-celler producerar antigener och astrocyter kommer dit och omringar placken (Selkoe 2001). Detta stör signaleringen av neuronerna vars axon eller dendrit projekterade genom plackområdet. Man har dock hittat kompakta plackar i fullt kognitivt friska människor, och AS-patienter med svåra minnesrelaterade problem visade sig inte ha några plackformationer (Pimplikar 2009). Detta talar för att det inte är plackbildningen som är den patogena mekanismen, även om A β i någon annan form kan vara det. AS är också kopplat till proteinet tau, som vanligtvis finns i neuronernas axoner (Purves *et al.* 2012), men som vid sjukdom migrerar ut till cellsovan och dendriterna. Där bildar proteinet olösliga aggregat, som stör cellens alla processer och kan leda till celldöd (Selkoe 2001).

AS är också kopplat till kronisk inflammation i hjärnan (Akiyama *et al.* 2000). A β aktiverar som sagt gliacellernas immunförsvar, vilket leder till en inflammatorisk respons. AS-inducerad inflammation orsakar en ökad koncentration av IL-1 β i den temporala loben och celldöd hos pyramidala celler i hippocampus (Hausse-Wegrzyniak *et al.* 1998), samt celldöd i entorhinala cortex vars neuronerna projekterar in i hippocampus och signifikant försvagning av LTP i *tractus perforans* som förbinder entorhinala cortex med *gyrus dentatus* (Hausse-Wegrzyniak *et al.* 2002). AS-inducerad ökning av IL-1 β -koncentrationer inhiberar LTP i hippocampus (Lynch 2004), kanske genom att som nämnts stimulera produktionen av ROS.

Konsekvent med att ålder sägs vara den största riskfaktorn för att drabbas av AS, förhindrar kolesterol att α -sekretas klyver APP och underlättar för β -sekretas (Ehehalt *et al.* 2003). Orsaken bakom det föreslås vara att APP och β -sekretas kan binda till lipidflottar, och måste göra det för att kunna reagera tillsammans. Dessutom kan inte α -sekretas klyva APP då det är bundet till lipidmembranet. En förhöjd koncentration kolesterol främjar alltså produktionen av A β .

Diskussion

Förmågan att beroende på synaptisk aktivitet förändra signaleringens effektivitet, LTP och LTD, har blivit en populär teori för informationslagring och inlärning. LTP innebär en potentiering av den aktiverade synapsen, medan LTD leder till en dämpning, ibland även total tillbakabildning av synapsen. Det sker även neurogenes under hela livet, men i den vuxna hjärnan sker det bara i två områden. Områden som byter ut neuronerna konstant är hippocampus och luktbluben. Den tredje formen av plasticitet berörd i den här texten är

omorganisation av kroppsdelars olika representationer i cortex, vilket sker som svar på till exempel visuospatial inlärning och amputation. Faktorer såsom ålder, fysisk aktivitet, sjukdom och skada påverkar hjärnans plasticitet på olika sätt, men kapaciteten för förändring försvinner aldrig helt. Ålder medför bland annat förändringar i Ca^{2+} -koncentrationer och membranbundet kolesterol, men de flesta förändringar kan på något sätt kopplas till en ökad oxidativ stress. Vid sjukdomar och skador spelar plasticiteten hos hjärnan stor roll för återhämtningsprocessen. Skador såsom efter en stroke påverkar bland annat neurogenesens hastighet, och nybildade celler rekryteras till det skadade området. Alzheimers sjukdom är kopplad till kronisk inflammation i hjärnan, vilket ökar den oxidativa stressen och påverkar således plastiska processer på liknande sätt som ålder.

LTP-processen i hippocampus kan ses som de förändringar som kopplar vidare informationen som ska lagras i den grå massan någon annanstans i hjärnan, likt en gammaldags växeloperator som kopplar vidare samtal. Den förändring som sker i den grå massan är sedan lagerlokalen för informationen, där den sparas under längre tid. LTP är en komplicerad process, och det jag har presenterat här är en översikt på en typ av LTP i en specifik lokal i hjärnan. Som indikerat av effekten av aktiverade dopaminreceptorer kan andra neurotransmittorer än glutamat påverka synaptisk plasticitet. Det finns också typer av LTP som är helt oberoende av NMDA-receptorer (Weisskopf *et al.* 1999), ett av de viktigaste proteiner i den process jag har beskrivit. Det finns mycket kvar att utreda angående LTP, inte minst om den avancerade molekylära processen och de olika varianter som förekommer. Detsamma gäller för LTD.

Neurogenes i den vuxna hjärnan är ett väldigt intressant ämne och med stort potential för användning inom vård. Den påvisade effekten av manipulerad neurogenes som behandling av stroke behöver utforskas vidare för att kunna ta steget till att bli en behandling, men det är på god väg. Detsamma gäller för AS. Mer information behövs för att klargöra den patologiska processen, men nya teorier prövas och fältet går framåt. Kunskap om den patologiska processen är nödvändigt för att vidare studier ska kunna klargöra processerna bakom de observerade effekterna på LTP.

Ålderseffekter på hjärnan har studerats länge, och det finns en hel del information kring det. Trots det är mycket oklart och korrelationerna mellan de olika konsekvenserna av ålder är inte utförligt studerade. Det är väldigt komplexa processer som påverkas på en mängd sätt, vilket gör att det är ett svårt ämne att tydligt klargöra. Effekterna av arakidonsyrarik diet i äldre människor är inte helt etablerade, men den studien som visade att det inte påverkar bland annat metabolitnivåer i blodet visar inget angående kognitiva egenskaper hos deltagarna. De påvisade en förhöjd halt arakidonsyra i lipidmembran, vilket tyder på att det mycket väl kan ha effekter liknande de som visats i råttmodeller.

Intressant att nämna i det här sammanhanget är nootropika. Det är ett samlingsnamn för ämnen som kan förstärka kognitiva funktioner utan att orsaka skada via bieffekter. Ett mycket väl studerat sådant ämne är piracetam, som likt arakidonsyra verkar genom att öka cellmembranens fluiditet (Winblad 2006). Det har större effekt hos personer som lider av någon form av kognitiv nedsättning såsom ålder eller stroke än hos friska personer, vilket tyder på att det snarare återbildar en normal kognitiv aktivitet än förbättrar den. Då nootropika är ett så brett begrepp, agerar de inte efter några generella mekanismer och kan därför vara svåra att sammanfatta. För att kunna förbättra processer såsom inlärning och minne måste de dock påverka hjärnans plasticitet på ett eller annat sätt. De ska därför inte försummas från forskningen, då de kan vara viktiga för framtida vård av relaterade sjukdomar.

Plasticiteten i den vuxna hjärnan visar sig alltså på flera sätt, och är relevant i såväl vardagliga funktioner som vid olyckor. Den plasticitet som sker efter utvecklingsstadiet är dock i liten skala, såsom synaptisk plasticitet och den begränsade neurogenesen. Trots det är plasticiteten en mycket viktig faktor och en bra förståelse av den krävs om vi ska kunna förstå onormala förändringars effekt på hjärnan.

Tack

Ett varmt tack till min handledare Henrik Viberg och mina kurskamrater Kagendo Kubai, Katja Södergren och Matilda Björk för hjälp och återkoppling på mitt arbete.

Referenser

- Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, Cooper NR, Eikelenboom P, Emmerling M, Fiebich BL, Finch CE, Frautschy S, Griffin WS., Hampel H, Hull M, Landreth G, Lue L, Mrazek R, Mackenzie IR, McGeer PL, O'Banion MK, Pachter J, Pasinetti G, Plata-Salman C, Rogers J, Rydel R, Shen Y, Streit W, Strommeyer R, Tooyoma I, Van Muiswinkel FL, Veerhuis R, Walker D, Webster S, Wegrzyniak B, Wenk G, Wyss-Coray T. 2000. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* **21**: 383-421.
- Bach ME, Barad M, Son H, Zhuo M, Lu Y-F, Shih R, Mansuy I, Hawkins RD, Kandel ER. 1999. Age-related defects in spatial memory are correlated with defects in the late phase of hippocampal long-term potentiation in vitro and are attenuated by drugs that enhance the cAMP signaling pathway. *Proceedings of the national academy of sciences* **96**: 5280-5285.
- Barnes CA. 1988. Spatial learning and memory processes: the search for their neurobiological mechanisms in the rat. *Trends in neurosciences* **11**: 163-169.
- Bayazitov IT, Richardson RJ, Fricke RG, Zakharenko SS. 2007. Slow presynaptic and fast postsynaptic components of compound long-term potentiation. *The journal of neuroscience* **27**: 11510-11521.
- Bear MF, Abraham WC. 1996. Long-term depression in hippocampus. *Annual review of neuroscience* **19**: 437-462.
- Becker N, Wierenga CJ, Fonseca R, Bonhoeffer T, Nägerl V. 2008. LTD induction causes morphological changes of presynaptic boutons and reduces their contacts with spines. *Neuron* **60**: 590-597.
- Bliss TVP, Lomo T. 1973. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of physiology* **232**: 331-356.
- Bolshakov VY, Siegelbaum SA. 1994. Postsynaptic induction and presynaptic expression of hippocampal long-term depression. *Science* **264**: 1148-1152.
- Bonhaus DW, Perry WB, McNamara JO. 1990. Decreased density, but not number, N-methyl-D-aspartate, glycine and phencyclidine binding sites in hippocampus of senescent rats. *Brain research* **532**: 82-86.
- Boyke J, Driemeyer J, Gaser C, Büchel C, May A. 2008. Training-induced brain structure changes in the elderly. *The journal of neuroscience* **28**: 7031-7035.
- BrainMaps.org. WWW-dokument: <http://brainmaps.org/HBP-JPG/20/n22.jpg>. Hämtad 2012-05-10.
- Brigman JL, Wright T, Talani G, Prasad-Mulcare S, Jinde S, Seabold GK, Mathur P, Davis MI, Bock R, Gustin RM, Colbran RJ, Alvarez VA, Nakazawa K, Delpire E, Lovinger DM, Holmes A. 2010. Loss of GluN2B-containing NMDA receptors in CA1 hippocampus and

- cortex impairs long-term depression, reduces dendritic spine density, and disrupts learning. *The journal of neuroscience* **30**: 4590-4600.
- Bédard A, Parent A. 2004. Evidence of newly generated neurons in the human olfactory bulb. *Developmental brain research* **151**: 159-168.
- Calford MB, Tweedale R. 1991. Acute changes in cutaneous receptive fields in primary somatosensory cortex after digit denervation in adult flying fox. *Journal of neurophysiology* **65**: 178-187.
- Cameron HA, Woolley CS, McEwen BS, Gould E. 1993. Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience* **56**: 337-344.
- Churchill JD, Tharp JA, Wellman CL, Sengelaub DR, Garraghty PE. 2004. Morphological correlates of injury-induced reorganization in primate somatosensory cortex. *BMC neuroscience* **5**: 43.
- Collingridge GL, Peineau S, Howland JG, Wang YT. 2010. Long-term depression in the CNS. *Nature reviews neuroscience* **11**: 459-473.
- Cooper GM, Hausman RE. 2009. *The cell: A molecular approach*. 5:e upplagan. Sinauer Associates, Sunderland.
- Cummings JL. 2004. Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine* **351**: 56-67.
- DeCasper AJ, Spence MJ. 1986. Prenatal maternal speech influences newborns' perception of speech sounds. *Infant behavior and development* **9**: 133-150.
- Deng W, Aimone JB, Gage FH. 2010. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nature reviews neuroscience* **11**: 339-350.
- Di Filippo M, Tozzi A, Costa C, Belcastro V, Tantucci M, Picconi B, Calabresi P. 2008. Plasticity and repair in the post-ischemic brain. *Neuropharmacology* **55**: 353-362.
- Doetsch F, Caillé I, Lim DA, García-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. 1999. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell* **97**: 703-716.
- Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A. 2004. Neuroplasticity: Changes in grey matter induced by training. *Nature* **427**: 311-312.
- Dumuis A, Sebben M, Haynes L, Pin J-P, Bockaert J. 1988. NMDA receptors activate the arachidonic acid cascade system in striatal neurons. *Nature* **336**: 68-70.
- Dupret D, Fabre A, Döbrössy MD, Panatier A, Rodríguez JJ, Lamarque S, Lemaire V, Oliet SHR, Piazza P-V, Abrous DN. 2007. Spatial learning depends on both the addition and removal of new hippocampal neurons. *PLoS Biology* **5**: e214.
- Ehehalt R, Keller P, Haass C, Thiele C, Simons K. 2003. Amyloidogenic processing of the Alzheimer B-amyloid precursor protein depends on lipid rafts. *The journal of cell biology* **160**: 113-123.
- Elbert T, Sterr A, Flor H, Rockstroh B, Knecht S, Pantev C, Wienbruch C, Taub E. 1997. Input-increase and input-decrease types of cortical reorganization after upper extremity amputation in humans. *Experimental brain research* **117**: 161-4.
- Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Taub E. 1995. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* **270**: 305-307
- Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn A-M, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH. 1998. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature medicine* **4**: 1313-1317.
- Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E. 1995. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* **375**: 482-4.
- Flor H, Elbert T, Mühlhnickel W, Pantev C, Wienbruch C, Taub E. 1998. Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees. *Experimental brain research* **119**: 205-12.

- Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T. 2006. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nature reviews neuroscience* **7**: 873-81.
- Foster TC. 2007. Calcium homeostasis and modulation of synaptic plasticity in the aged brain. *Aging cell* **6**: 319-325.
- Fukaya T, Gondaira T, Kashiya Y, Kotani S, Ishikura Y, Fujikawa S, Kiso Y, Sakakibara M. 2007. Arachidonic acid preserves hippocampal neuron membrane fluidity in senescent rats. *Neurobiology of aging* **28**: 1179-1186.
- Gallagher M, Pelleymounter MA. 1988. Spatial learning deficits in old rats: A model for memory decline in the aged. *Neurobiology of aging* **9**: 549-556.
- Ge S, Yang C, Hsu K, Ming G, Song H. 2007. A critical period for enhanced synaptic plasticity in newly generated neurons of the adult brain. *Neuron* **54**: 559-566.
- Giroux P, Sirigu A. 2003. Illusory movements of the paralyzed limb restore motor cortex activity. *NeuroImage* **20**: S107-11
- Giummarra MJ, Georgiou Karistianis N, Nicholls MER, Gibson SJ, Chou M, Bradshaw JL. 2011. The menacing phantom: What pulls the trigger? *European journal of pain* **15**: 691.e1-691.e8.
- Gladding CM, Fitzjohn SM, Molnár E. 2009. Metabotropic glutamate receptor-mediated long-term depression: Molecular mechanisms. *Pharmacological reviews* **61**: 395-412.
- Goldman SA, Nottebohm F. 1983. Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proceedings of the national academy of sciences of the united states of america-biological sciences* **80**: 2390-2394.
- Gould E, Beylin A, Tanapat P, Reeves A, Shors TJ. 1999. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nature neuroscience* **2**: 260-265.
- Grant SGN, Silva AJ. 1994. Targeting learning. *Trends in neurosciences* **17**: 71-75.
- Hardy J, Selkoe DJ. 2002. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics. *Science* **297**: 353-356.
- Harris AJ. 1999. Cortical origin of pathological pain. *Lancet* **354**: 1464-6.
- Hauss-Wegrzyniak B, Dobrzanski P, Stoehr JD, Wenk GL. 1998. Chronic neuroinflammation in rats reproduces components of the neurobiology of Alzheimer's disease. *Brain research* **780**: 294-303.
- Hauss-Wegrzyniak B, Lynch M, Vraniak P, Wenk GL. 2002. Chronic brain inflammation results in cell loss in the entorhinal cortex and impaired LTP in perforant path-granule cell synapses. *Experimental neurology* **176**: 336-341.
- Helmreich EJM. 2003. Environmental influences on signal transduction through membranes: a retrospective mini-review. *Biophysical chemistry* **100**: 519-534.
- Johnson JW, Ascher P. 1990. Voltage-dependent block by intracellular Mg²⁺ of N-methyl-D-aspartate-activated channels. *Biophysical journal* **57**: 1085-1090.
- Jain N, Florence SL, Qi H-X, Kaas JH. 2000. Growth of new brainstem connections in adult monkeys with massive sensory loss. *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America* **97**: 5546-5550.
- Kakutani S, Ishikura Y, Tateishi N, Horikawa C, Tokuda H, Kontani M, Kawashima H, Sakakibara Y, Kiso Y, Shibata H, Morita I. 2011. Supplementation of arachidonic acid-enriched oil increases arachidonic acid contents in plasma phospholipids, but does not increase their metabolites and clinical parameters in Japanese healthy elderly individuals: a randomized controlled study. *Lipids in health and disease* **10**: 241.
- Kandel ER, Schwartz JH. 1982. Molecular biology of learning: Modulation of transmitter release. *Science* **218**: 433-443.
- Kandler K, Katz LC, Kauer JA. 1998. Focal photolysis of caged glutamate produces long-term depression of hippocampal glutamate receptors. *Nature neuroscience* **1**: 119-123.

- Kemp N, McQueen J, Faulkes S, Bashir ZI. 2008. Different forms of LTD in the CA1 region of the hippocampus: role of age and stimulus protocol. *The European journal of neuroscience* **12**: 360-366.
- Kolb B, Morshead C, Gonzalez C, Kim M, Gregg C, Shingo T, Weiss S. 2006. Growth factor-stimulated generation of new cortical tissue and functional recovery after stroke damage to the motor cortex of rats. *Journal of cerebral blood flow & metabolism* **27**: 983-997.
- Kolb B, Teskey GC. 2012. Age, experience, injury, and the changing brain. *Developmental psychobiology* **54**: 311-325.
- Kooijman CM, Dijkstra PU, Geertzen JH, Elzinga A, van der Schans CP. 2000. Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study. *Pain* **87**: 33-41.
- Kotani S, Nakazawa H, Tokimasa T, Akimoto K, Kawashima H, Toyoda-Ono Y, Kiso Y, Okaichi H, Sakakibara M. 2003. Synaptic plasticity preserved with arachidonic acid diet in aged rats. *Neuroscience research* **46**: 453-461.
- Kristensen AS, Jenkins MA, Banke TG, Schousboe A, Makino Y, Johnson RC, Huganir R, Traynelis SF. 2011. Mechanism of Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II regulation of AMPA receptor gating. *Nature neuroscience* **14**: 727-735.
- Kumar A. 2011. Long-term potentiation at CA3–CA1 hippocampal synapses with special emphasis on aging, disease, and stress. *Frontiers in aging neuroscience* **3**:7.
- Kumar A, Thinschmidt JS, Foster TC, King MA. 2007. Aging effects on the limits and stability of long-term synaptic potentiation and depression in rat hippocampal area CA1. *Journal of neurophysiology* **98**: 594-601.
- Landfield PW, Pitler TA. 1984. Prolonged Ca²⁺-dependent afterhyperpolarizations in hippocampal neurons of aged rats. *Science* **226**: 1089-1092.
- Lillard AS, Erisir A. 2011. Old dogs learning new tricks: Neuroplasticity beyond the juvenile period. *Developmental review* **31**: 207-239.
- Lisman J, Yasuda R, Raghavachari S. 2012. Mechanisms of CaMKII action in long-term potentiation. *Nature reviews neuroscience* **13**: 169-182.
- Lotze M, Scheler G, Tan H-R., Braun C, Birbaumer N. 2003. The musician's brain: functional imaging of amateurs and professionals during performance and imagery. *NeuroImage* **20**: 1817-1829.
- Lynch M. 1998. Age-related impairment in long-term potentiation in hippocampus: a role for the cytokine, interleukin-1 β ? *Progress in neurobiology* **56**: 571-589.
- Lynch M. 2004. Long-term potentiation and memory. *Physiological reviews* **84**: 87-136.
- Lynch M, Voss K, Gower A. 1994. Impaired spatial memory in aged rats is associated with alterations in inositol phospholipid metabolism. *Neuroreport* **5**: 1493-1497.
- Malenka RC. 1999. Long-term potentiation--A decade of progress? *Science* **285**: 1870-1874.
- McLay R, Freeman S, Harlan R, Kastin A, Zadina J. 1999. Tests used to assess the cognitive abilities of aged rats: their relation to each other and to hippocampal morphology and neurotrophin expression. *Gerontology* **45**: 143-155.
- McNaughton BL, Barnes CA, Rao G, Baldwin J, Rasmussen M. 1986. Long-term enhancement of hippocampal synaptic transmission and the acquisition of spatial information. *The journal of neuroscience* **6**: 563-571.
- Munzert J, Lorey B, Zentgraf K. 2009. Cognitive motor processes: The role of motor imagery in the study of motor representations. *Brain research reviews* **60**: 306-326.
- Norris CM, Korol DL, Foster TC. 1996. Increased susceptibility to induction of long-term depression and long-term potentiation reversal during aging. *The journal of neuroscience* **16**: 5382-5392.
- Nägerl UV, Eberhorn N, Cambridge SB, Bonhoeffer T. 2004. Bidirectional activity-dependent morphological plasticity in hippocampal neurons. *Neuron* **44**: 759-767.

- Oliet SH, Malenka Robert C, Nicoll RA. 1997. Two distinct forms of long-term depression coexist in CA1 hippocampal pyramidal cells. *Neuron* **18**: 969-982.
- Parekh DB, Ziegler W, Parker PJ. 2000. Multiple pathways control protein kinase C phosphorylation. *The EMBO journal* **19**: 496-503.
- Pellegrini-Giampietro DE, Gorter JA, Bennett MVL, Zukin RS. 1997. The GluR2 (GluR-B) hypothesis: Ca²⁺-permeable AMPA receptors in neurological disorders. *Trends in neurosciences* **20**: 464-470.
- Pimplikar SW. 2009. Reassessing the amyloid cascade hypothesis of Alzheimer's disease. *The international journal of biochemistry & cell biology* **41**: 1261-1268.
- Portera-Cailliau C, Pan DT, Yuste R. 2003. Activity-regulated dynamic behavior of early dendritic protrusions: Evidence for different types of dendritic filopodia. *The journal of neuroscience* **23**: 7129-7142.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia A-S, White LE. 2012. *Neuroscience*. 5:e upplagan. Sinauer Associates, Sunderland.
- Rakic P. 2006. No more cortical neurons for you. *Science* **313**: 928-929.
- Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D, Stewart M. 1992. Perceptual correlates of massive cortical reorganization. *Science* **258**: 1159-60.
- Rosales Corral SA, Acuña-Castroviejo D, Coto-Montes A, Boga JA, Manchester LC, Fuentes-Broto L, Korkmaz A, Ma S, Tan D-X, Reiter RJ. 2012. Alzheimer's disease: pathological mechanisms and the beneficial role of melatonin. *Journal of pineal research* **52**: 167-202.
- Rossini PM, Dal Forno G. 2004. Neuronal post-stroke plasticity in the adult. *Restorative neurology and neuroscience* **22**: 193-206.
- Scheuer K, Stoll S, Paschke U, Weigel R, Müller WE. 1995. N-methyl-D-aspartate receptor density and membrane fluidity as possible determinants of the decline of passive avoidance performance in aging. *Pharmacology biochemistry and behavior* **50**: 65-70.
- Schöneich C. 1999. Reactive oxygen species and biological aging: a mechanistic approach. *Experimental gerontology* **34**: 19-34.
- Scoville WB, Milner B. 2000. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *The journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* **12**: 103-a-113.
- Selkoe DJ. 2001. Alzheimer's disease: Genes, proteins, and therapy. *Physiological reviews* **81**: 741-766.
- Shen K, Meyer T. 1999. Dynamic control of CaMKII translocation and localization in hippocampal neurons by NMDA receptor stimulation. *Science* **284**: 162-167.
- Sheng B, Lin M. 2009. A longitudinal study of functional magnetic resonance imaging in upper-limb hemiplegia after stroke treated with constraint-induced movement therapy. *Brain injury*: **23**: 65-70.
- Squier TC. 2001. Oxidative stress and protein aggregation during biological aging. *Experimental gerontology* **36**: 1539-1550.
- Sumoski W, Baquerizo H, Rabinovitch A. 1989. Oxygen free radical scavengers protect rat islet cells from damage by cytokines. *Diabetologia* **32**: 792-796.
- Tomita S, Stein V, Stocker TJ, Nicoll RA, Brecht DS. 2005. Bidirectional synaptic plasticity regulated by phosphorylation of stargazin-like TARPs. *Neuron* **45**: 269-277.
- Toni N, Teng EM, Bushong EA, Aimone JB, Zhao C, Consiglio A, Praag H van, Martone ME, Ellisman MH, Gage FH. 2007. Synapse formation on neurons born in the adult hippocampus. *Nature neuroscience* **10**: 727-734.
- Turner PR, O'Connor K, Tate WP, Abraham WC. 2003. Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. *Progress in neurobiology* **70**: 1-32.

- Urano S, Sato Y, Otonari T, Makabe S, Suzuki S, Ogata M, Endo T. 1998. Aging and oxidative stress in neurodegeneration. *BioFactors* **7**: 103-112.
- Weibull A, Flondell M, Rosén B, Björkman A. 2011. Cerebral and clinical effects of short-term hand immobilisation. *The European journal of neuroscience* **33**: 699-704.
- Weisskopf MG, Bauer EP, LeDoux JE. 1999. L-type voltage-gated calcium channels mediate NMDA-independent associative long-term potentiation at thalamic input synapses to the amygdala. *The journal of neuroscience* **19**: 10512-10519.
- Winblad B. 2006. Piracetam: A review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS drug reviews* **11**: 169-182.
- Wong ROL, Ghosh A. 2002. Activity-dependent regulation of dendritic growth and patterning. *Nature reviews neuroscience* **3**: 803-812.
- Yasuda R, Murakoshi H. 2011. The mechanisms underlying the spatial spreading of signaling activity. *Current opinion in neurobiology* **21**: 313-321.
- Yehuda S, Rabinovitz S, L. Carasso R, I. Mostofsky D. 2002. The role of polyunsaturated fatty acids in restoring the aging neuronal membrane. *Neurobiology of aging* **23**: 843-853.
- Zhang Y, Appelkvist E-L, Kristensson K, Dallner G. 1996. The lipid compositions of different regions of rat brain during development and aging. *Neurobiology of aging* **17**: 869-875.
- Zhao C, Deng W, Gage FH. 2008. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell* **132**: 645-660.
- Zhao C, Teng EM, Summers RG, Ming G-L, Gage FH. 2006. Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. *The journal of neuroscience* **26**: 3-11.