

Neurogênese e depressão: etiologia ou nova ilusão?

Neurogenesis and depression: etiology or new ilusion?

Fulvio Alexandre Scorza,^{1,2}
Alexandro de Borja Gonçalves Guerra,³
Esper Abrão Cavalheiro,¹ Helena Maria Calil³

Resumo

Novos neurônios continuam sendo gerados no cérebro adulto de diversas espécies animais. Muitos estudos têm demonstrado que diversos fatores ambientais, inclusive o estresse, influenciam a proliferação de células hipocâmpais. Nesse sentido, a diminuição da neurogênese induzida pelo estresse parece ser um importante fator na etiologia da depressão. Nessa revisão, a relação entre neurogênese e depressão é enfatizada.

Descritores: Neurônios/citologia; Depressão/etiologia; Envelhecimento celular; Hipocampo/crescimento & desenvolvimento; Amígdala/patologia

Abstract

New hippocampal neurons are continuously generated in the adult brain of several animal species. Several studies have demonstrated that a variety of environmental factors, including stress, influence the proliferation of hippocampal cells. Thus, stress induced decrease of hippocampal neurogenesis seem to be an important factor in the etiology of depression. In this review the relationship between neurogenesis and depression has been emphasized.

Keywords: Neurons/cytology; Depression/etiology; Cell aging; Hippocampus/growth & development, Amygdala/pathology

¹ Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil

² Núcleo de Pesquisas Tecnológicas, Universidade de Mogi das Cruzes (UMC), Mogi das Cruzes (SP), Brasil

³ Departamento de Psicobiologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil

Financiamento: FAEP, FAPESP, CNPq, CAPES

Conflito de interesses: Inexistente

Recebido: 4 de Novembro de 2004

Aceito: 11 de Março de 2005

Correspondência

Fulvio Alexandre Scorza
Neurologia Experimental - Ed. Leal Prado
Rua Botucatu, 862
04023-900 São Paulo, SP, Brasil
E-mail: scorza.nexp@epm.br

Introdução

No final do século XIX e início do século XX, Koelliker e His, estudando o processo de desenvolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC) em seres humanos e outros mamíferos, postularam que a estrutura cerebral permaneceria fixa após o nascimento.¹⁻² Logo em seguida, Ramon y Cajal descreveram: “no SNC dos adultos, as vias neuronais são fixas e imutáveis. Todas as células deverão morrer e não ocorrerá regeneração. Talvez, no futuro, a ciência mude esta lei”.³ Entretanto, na primeira metade do século XX, alguns pesquisadores sugeriram a existência de um processo mitótico cerebral em ratos após o nascimento,⁴⁻⁶ sem afirmar com clareza se tais células em divisão se transformariam em neurônios ou em células da glia.

Os estudos sobre neurogênese tiveram algum progresso após a introdução da técnica de auto-radiografia de [3H]-timidina, a qual é incorporada ao DNA das células em divisão. Joseph Altman, utilizando essa técnica, relatou a ocorrência de neurogênese em várias estruturas cerebrais de ratos jovens e adultos, como no giro dentado,⁷ neocórtex⁸ e bulbo olfatório.⁹ Nesses trabalhos, Altman argumentava que esses novos neurônios eram “microneurônios”, isto é, células granulares ou estelares com axônios curtos, os quais estariam envolvidos com os processos de aprendizagem e memória.¹⁰ Como as técnicas disponíveis na época não eram capazes de demonstrar com precisão se essas células eram neurônios propriamente ditos ou células da glia, os resultados de Altman foram ignorados. No entanto, com o surgimento da microscopia eletrônica, Kaplan mostrou que as células do giro dentado e do bulbo olfatório de ratos adultos que incorporaram [3H]-timidina exibiam características ultra-estruturais de neurônios.¹¹

Finalmente, o avanço no estudo da neurogênese ocorreu nos anos 90, com o desenvolvimento do análogo sintético da timidina, BrdU (5-cromo-3'-deoxiuridina). O BrdU é captado pelas células durante a fase síntese celular (fase S da mitose), sendo, portanto, um marcador das células em proliferação. A marcação dos núcleos celulares com BrdU pode ser visualizada por técnicas de imunocitoquímica, sem a necessidade de auto-radiografia.¹²

Na maior parte das regiões do SNC de mamíferos, o surgimento de novos neurônios é um processo restrito à embriogênese¹³ e, uma vez que o desenvolvimento se finaliza, as células progenitoras originárias dos neurônios passam por um processo de diferenciação, tornando-se incapazes de divisão. No entanto, o processo de neurogênese no SNC de adultos tem sido descrito em muitas espécies, como crustáceos,¹⁴ répteis,¹⁵ anfíbios,¹⁶ aves,¹⁷ roedores,⁷ primatas¹⁸ e humanos.¹⁹ Dentre todas as espécies de mamíferos já estudadas, inclusive humana, existem regiões onde se localizam células progenitoras mitoticamente ativas, capazes de gerar novos neurônios durante a fase adulta.¹⁹⁻²⁰ Essas regiões incluem os ventrículos, mais precisamente a zona subventricular dos ventrículos laterais (ZSV) e a formação hipocampal, especificamente a zona subgranular do giro dentado (ZSG), sendo esta última o ponto de encontro da camada interna de células granulares do giro dentado com o hilo (Figura 1).

Em roedores, as células progenitoras localizadas na ZSV migram em direção ao bulbo olfatório por uma via bem definida, denominada corrente migratória rostral (CMR). Após alcançarem o centro do bulbo olfatório, essas células migram radialmente em direção às camadas celulares, aonde se diferenciam em uma grande variedade de tipos celulares, incluindo neurônios periglomerulares, interneurônios e também astrócitos e oligodendrócitos.²¹

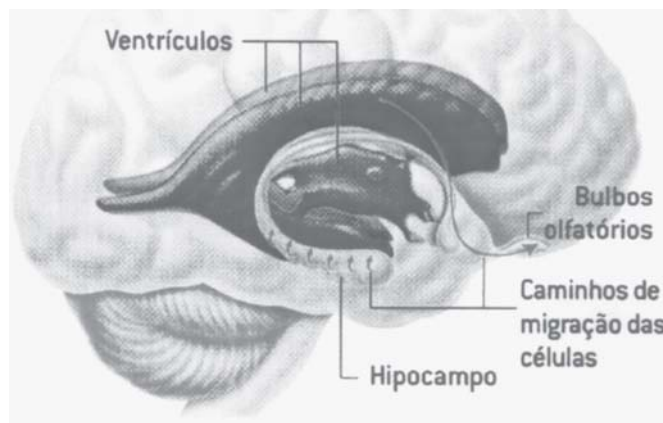


Figura 1 - Regiões cerebrais onde se localizam células progenitoras mitoticamente ativas durante a fase adulta (Redesenhada com permissão do autor)

Fonte: Gage FH. *Brain, repair yourself.* *Sci Am.* 2003;289(3):46-53

Entre as principais populações de neurônios hipocampais, as células granulares do giro dentado são as que apresentam a propriedade de neurogênese pós-natal.^{7,18} A maioria das células granulares do giro dentado é gerada no período pós-natal; no entanto, o desenvolvimento completo da camada de células granulares ocorre aproximadamente entre o 20º e o 25º dias de vida. As células granulares são originárias de células progenitoras localizadas no hilo do giro dentado. Inicialmente estão dispersas em todo o hilo e na segunda semana pós-natal se localizam na ZSG do giro dentado, permanecendo mitoticamente ativas (a produção de novas células foi estimada em 1 neurônio/2000 células granulares existentes, ou seja: em um camundongo de 3 meses são produzidas centenas de células por dia). Na grande maioria dos organismos este processo pode persistir por períodos bastante prolongados, provavelmente até a senescência.²² No rato adulto, as células progenitoras se encontram na ZSG do giro dentado, proliferando e migrando continuamente para a camada de células granulares.²³ Nessa região, essas células desenvolvem morfologia típica das células granulares,²⁴ expressam marcadores de diferenciação neuronal²³ e estendem seus axônios para a via de fibras musgosas, que se projeta para a região CA3 do hipocampo.²⁵

Fatores que alteram a neurogênese

Paralelamente, tem sido demonstrado, nos últimos anos, que o processo de neurogênese no SNC do adulto sofre forte influência de uma grande variedade de estímulos. Em 1995, Cameron et al mostraram que a ativação dos receptores N-metil D-aspartato (NMDA) diminui a neurogênese na ZSG, enquanto que o bloqueio desses receptores proporciona um efeito inverso.²⁶ Debassio et al demonstraram que a desnutrição pré-natal, produzida por privação protéica, altera significativamente o perfil da neurogênese pós-natal na região do giro dentado em animais de laboratório e que esse processo persiste mesmo com a reabilitação nutricional após o nascimento.²⁷ Em 1997, Kempermann et al mostraram aumento da

neurogênese na região do giro dentado em camundongos que vivem em ambientes complexos, quando comparados com aqueles que vivem em gaiolas de laboratório.²² Utilizando o modelo de epilepsia do lobo temporal induzido pela pilocarpina, Parent et al demonstraram um aumento sustentado da atividade mitótica na ZSG, que se mantém do 3º ao 14º dia após o episódio inicial de *status epilepticus*.²⁸ Após esse relato, a relação entre neurogênese e epilepsia tem sido sugerida por diversos pesquisadores. Bengzon et al²⁹ mostraram que apenas um estímulo no modelo do *kindling* (abrasamento) pode levar a um aumento significativo da neurogênese hipocampal e a injeção intracerebroventricular de ácido cálcico aumenta a proliferação de células na região do giro dentado de ratos.³⁰ No mesmo ano, Liu et al relataram um aumento de até cinco vezes na proliferação de células granulares do giro dentado durante um período de 9 a 12 dias após um insulto isquêmico transitório em gerbilos.³¹ Tanapat et al demonstraram que o estrógeno estimula a produção de células granulares na região do giro dentado de ratas adultas.³² Esse aumento ocorre naturalmente durante o ciclo estral, com níveis máximos de produção durante o proestro (fase do ciclo em que os níveis de estrógenos estão mais elevados). Manipulações experimentais dos níveis de estrógeno, como a ooforectomia e a reposição hormonal, sustentam a hipótese de que o estrógeno é capaz de estimular a proliferação celular no giro dentado. Em 1999, Van Praag et al demonstraram que o exercício físico aumenta a proliferação celular na região do giro dentado de camundongos adultos.³³ Interessantemente, Jackson-Guilford et al demonstraram uma diminuição da proliferação celular na região do giro dentado em um modelo de diabetes em ratos.³⁴ Neste estudo, os autores sugerem que esta diminuição da neurogênese estaria relacionada com o déficit cognitivo observado nestes animais. Em 2001, foi demonstrado que o tratamento com ácido acetilsalicílico diminuiu a proliferação celular na região do giro dentado de gerbilos após um insulto isquêmico.³⁵ Nixon e Crews demonstraram que o tratamento agudo e crônico com etanol era capaz de reduzir a neurogênese no giro dentado de ratos.³⁶ Ekdahl et al mostraram que o processo inflamatório reduz o processo de neurogênese na região do giro dentado de animais de laboratório.³⁷ Recentemente, Jin et al demonstraram um aumento da proliferação celular na formação hipocampal de pacientes portadores de Doença de Alzheimer, tornando a pesquisa desta patologia ainda mais estimulante e promissora.³⁸

Neurogênese e depressão

Atualmente, a depressão e os efeitos dos antidepressivos têm sido associados ao fenômeno da neurogênese. Nesse sentido, realizamos um levantamento bibliográfico extenso no MEDLINE de publicações efetuadas no período de 1966 a 2004, utilizando como descritores “neurogênese”, “depressão” e “hipocampo”, com o intuito de fundamentarmos melhor essa hipótese.

Historicamente, a formação hipocampal tem sido relacionada com os processos de memória e aprendizagem.³⁹ Entretanto, diversos estudos têm associado essa estrutura cerebral a outros processos, como a neurogênese⁴⁰ e a resposta ao estresse,⁴¹ sendo este último um fator importante na etiologia da depressão.⁴² Paralelamente, outros trabalhos apóiam a associação entre depressão e alterações morfológicas existentes na formação hipocampal.⁴³ Estudos de imagem mostram uma diminuição do volume hipocampal de mulheres idosas com depressão quando comparadas com mulheres sem patologia associada e da mesma faixa etária.⁴⁴ Os autores associaram essa perda neuronal a uma neurotoxicidade mediada pelo

estresse, através da liberação excessiva de glicocorticóide, o qual estaria relacionado aos episódios de depressão recorrentes. Três anos mais tarde, o mesmo grupo de pesquisadores relatou que a atrofia hipocampal presente nos pacientes com depressão relaciona-se com o período de duração da doença e não com a idade dos pacientes.⁴⁵

Considerando essas informações, o grupo de pesquisa liderado por Jacob et al, foram os pioneiros a propor que a diminuição da neurogênese induzida pelo estresse deveria ser um fator etiológico do fenômeno depressivo.⁴⁶ As primeiras evidências a respeito do papel desempenhado pelo estresse sobre a neurogênese foram descritas pelo grupo de pesquisa liderado por Elizabeth Gould, há mais de uma década.⁴⁷ Estes autores observaram os efeitos dos níveis de glicocorticóides sobre a neurogênese em animais adultos e mostraram que a adrenalectomia resultava em um aumento da neurogênese na região do giro dentado de ratos adultos, processo esse que era suprimido pela reposição de esteróides adrenais.⁴⁷⁻⁴⁸ Paralelamente, Tanapat et al mostraram que a exposição de ratos ao odor de seu predador era suficiente para reduzir a proliferação celular na região do giro dentado.⁴⁹ Além disso, o estresse psicossocial, relacionado com a elevação de esteróides adrenais circulantes, causa uma diminuição da neurogênese no giro dentado de macacos.²⁰ Mais recentemente, alguns estudos associam o estresse pré-natal com a redução da neurogênese da região hipocampal durante a fase adulta em ratos e macacos.⁵⁰⁻⁵¹

Uma estratégia interessante consiste em estudar os efeitos dos medicamentos antidepressivos sobre o fenômeno da neurogênese. Malberg et al⁵² mostraram que o tratamento com antidepressivo (fluoxetina) aumentou a neurogênese na região hipocampal de ratos e que o tratamento com antipsicóticos clássicos não foi capaz de produzir o mesmo efeito. Paralelamente, Czeh et al demonstraram que o tratamento com tianeptina, um antidepressivo atípico, também aumenta a neurogênese.⁵³ Utilizando a radiação, método capaz de inibir a proliferação celular, o grupo liderado por Santarelli mostrou que o tratamento com duas famílias de antidepressivos (fluoxetina e imipramina) é capaz de aumentar a neurogênese hipocampal em camundongos.⁵⁴ Atualmente, ainda se considera a eletroconvulsoterapia (ECT) como um tratamento efetivo para os casos de depressão grave. Dessa maneira, estudos com ratos demonstraram que tanto o tratamento agudo quanto crônico com ECT aumenta a proliferação celular na região hipocampal desses animais.⁵⁵ Considerando os resultados expostos acima, Jacob et al propuseram que o tratamento para depressão, seja farmacológico ou não, em geral necessita de três a seis semanas para exercer seus efeitos terapêuticos, tempo necessário para que os novos neurônios gerados na região do giro dentado se integrem, tornando-se funcionalmente ativos na circuitaria cerebral.⁴⁶ Nesse sentido, estudos recentes mostram que os antidepressivos são capazes de aumentar as taxas de maturação neuronal,⁵⁶ como também a proliferação e sobrevida dos mesmos.⁵⁷⁻⁵⁸

Outro aspecto interessante da neurogênese hipocampal é que experiências vividas podem regular o ritmo da divisão celular. Nesse sentido, Van Praag et al^{33,59} mostraram que o exercício físico aumenta a proliferação celular na região do giro dentado de camundongos. Do ponto de vista clínico, sabemos que o exercício físico é uma ferramenta eficaz no tratamento de diversas patologias, uma vez que pode ser recomendado para a grande maioria dos indivíduos e não carrega um estigma social negativo.⁶⁰ Curiosamente, estudo recente com seres humanos relatou a eficácia da prática do exercício físico aeróbico no trata-

mento da depressão.⁶⁰ Dessa maneira, podemos especular que uma das possíveis explicações para essa eficácia seja o aumento da neurogênese nesses indivíduos.

Finalmente, seria necessário mencionar que estudos recentes sugerem uma diminuição no número de células da glia no córtex pré-frontal⁶¹ e na amígdala⁶² – áreas cerebrais envolvidas com o processo emocional – em indivíduos portadores de depressão. Além disso, estudos relacionando o tratamento para depressão e o fenômeno da neurogênese demonstraram que algumas das células marcadas com BrdU (marcador das células em proliferação) não apresentavam características estruturais de neurônios.⁵⁵ Esses resultados foram confirmados recentemente por Santarelli et al, mostrando que essas células apresentavam marcação positiva para *GFAP* (*glial fibrillary acidic protein* = marcador específico de astrócito), sugerindo, realmente, que algumas das novas células geradas diferenciaram-se em astrócitos.⁵⁴ Obviamente que a relação entre células da glia, gliogênese e depressão ainda é incerta; no entanto, esses dados tornam a pesquisa dessa patologia ainda mais estimulante.

Conclusão

Os estudos mencionados nessa revisão apóiam a hipótese de que a neurogênese possivelmente estaria envolvida na fisiopatologia da depressão. Dessa forma, manipulações da neurogênese no sentido de aumentá-la poderiam se tornar mais uma alternativa terapêutica em depressão. Estudos sobre neurogênese não invalidam outros fatores etiológicos envolvidos nessa doença, como, por exemplo, genética, neuroquímica (neurotransmissores, hormônios, neurotrofinas e fatores imunológicos) e estressores psicossociais. No entanto, a neurogênese poderia ser considerada como um novo paradigma para a compreensão dos processos biológicos associados à depressão.

Como a maior parte dos estudos relativos à depressão e à neurogênese foram realizados em animais de experimentação, existe a necessidade de estudos que verifiquem a existência de proliferação celular no hipocampo de pacientes com depressão, submetidos ou não a tratamento farmacológico. Esse tipo de informação poderia ser obtida através da contagem celular e de estudos imunohistoquímicos com a utilização de anticorpos contra marcadores do ciclo celular de tecidos *postmortem* obtidos de indivíduos com e sem depressão.

Até o momento, os resultados são sugestivos de uma associação entre diminuição de neurogênese (hipocampal) e depressão. Esses resultados foram obtidos em estudos nos quais os antidepressivos aumentaram a neurogênese. Mais ainda, o efeito antidepressivo, observado através do comportamento animal, foi bloqueado pela inibição da neurogênese. Além disso, pode-se especular que um prejuízo da neurogênese preceda a depressão, aumentando a vulnerabilidade aos estressores psicossociais ou modificando as capacidades adaptativas do organismo ao ambiente. Assim, mais estudos são necessários para ampliar o conhecimento sobre o fenômeno da neurogênese e, eventualmente, utilizá-lo no desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas em depressão.

Referências

1. Koelliker A. Handbuch der Gewebelehre des Menschen. Leipzig: Engelmann; 1896.
2. His W. Die Entwicklung des menschlichen Gehirns. Hirzel-Leipzig; 1904.
3. Ramón y Cajal S. Degeneration and regeneration of the nervous system. Trad. Day RM. London: Oxford Univ. Press; 1928
4. Hamilton A. The division of differentiated cells in the central nervous system of the white rat. *J Comp Neurol*. 1901;11:297-320.
5. Allen E. The cessation of mitosis in the central nervous system of the albino rat. *J Comp Neurol*. 1912;19:547-68.
6. Sugita N. Comparative studies on the growth of the cerebral cortex. *J Comp Neurol*. 1918;29:61-117.
7. Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol*. 1965;124(3):319-35.
8. Altman J. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis II. A longitudinal investigation of the kinetics, migration and transformation of cells incorporating tritiated thymidine in infant rats, with special reference to postnatal neurogenesis in some brain regions. *J Comp Neurol*. 1966;128:431-74.
9. Altman J. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis IV. Cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. *J Comp Neurol*. 1969;137(4):433-58.
10. Altman J. The Neurosciences: a study program. Quarten GC, Melnechuck T, Schmitt FO, editors. New York: Rockefeller Univ. Press; 1967. p. 723-43.
11. Kaplan MS. Mitotic neuroblasts in the 9-day-old and 11-month-old rodent hippocampus. *J Neurosci*. 1984;4(6):1429-41.
12. Nowakowski RS, Lewin SB, Miller MW. Bromodeoxyuridine immunohistochemical determination of the lengths of the cell cycle and the DNA-synthetic phase for an anatomically defined population. *J Neurocytol*. 1989;18(3):311-8.
13. Rakic P. Radial versus tangential migration of neuronal clones in the developing cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92(25):11323-7.
14. Harzsch S, Miller J, Benton J, Beltz B. From embryo to adult: persistent neurogenesis and apoptotic cell death shape the lobster deutocerebrum. *J Neurosci*. 1999;19(9):3472-85.
15. Lopez-Garcia C, Molowny A, Garcia-Verdugo JM, Ferrer I. Delayed postnatal neurogenesis in the cerebral cortex of lizards. *Brain Res*. 1988;471(2):167-74.
16. Polenov AL, Chetverukhin VK. Ultrastructural radioautographic analysis of neurogenesis in the hypothalamus of the adult frog, *Rana temporaria*, with special reference to physiological regeneration of the preoptic nucleus. II. Types of neuronal cells produced. *Cell Tissue Res*. 1993;271(2):351-62.
17. Nottebohm F. From bird song to neurogenesis. *Sci Am*. 1989;260(2):74-9.
18. Eckenhoff MF, Rakic P. Nature and fate of proliferative cells in the hippocampal dentate gyrus during the life span of the rhesus monkey. *J Neurosci*. 1988;8(8):2729-47.
19. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Med*. 1998;4(11):1313-7.
20. Gould E, Tanapat P, McEwen BS, Flugge G, Fuchs E. Proliferation of granule cells precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(6):3168-71.
21. Lois C, Alvarez-Buylla A. Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science*. 1994;264(5162):1145-8.
22. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*. 1997;386(6624):493-5.
23. Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J Neurosci*. 1996;16(6):2027-33.
24. Cameron HA, Woolley CS, McEwen BS, Gould E. Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience*. 1993;56(2):337-44.

25. Stanfield B, Trice JE. Evidence that granule cells generated in the dentate gyrus of adult rats extend axonal projections. *Exp Brain Res*. 1988;72(2):399-406.
26. Cameron HA, McEwen BS, Gould E. Regulation of adult neurogenesis by excitatory input and NMDA receptor activation in the dentate gyrus. *J Neurosci*. 1995;15(6):4687-92.
27. Debassio WA, Kemper TL, Tonkiss J, Galler JR. Effect of prenatal protein deprivation on postnatal granule cell generation in the hippocampal dentate gyrus. *Brain Res Bull*. 1996;41(6):379-83.
28. Parent JM, Yu TW, Leibowitz RT, Geschwind DH, Sloviter RS, Lowenstein DH. Dentate granule cell neurogenesis is increased by seizures and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus. *J Neurosci*. 1997;17(10):3727-38.
29. Bengzon J, Kokaia Z, Elmer E, Nanobashvili A, Kokaia M, Lindvall O. Apoptosis and proliferation of dentate gyrus neurons after single and intermittent limbic seizures. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(19):10432-7.
30. Gray W, Sundstrom L. Kainic acid increases the proliferation of granule cell progenitors in the dentate gyrus of the adult rat. *Brain Res*. 1998;790(1-2):52-9.
31. Liu J, Solway K, Messing RO, Sharp FR. Increased neurogenesis in the dentate gyrus after transient global ischemia in gerbils. *J Neurosci*. 1998;18(19):7768-78.
32. Tanapat P, Hastings NB, Reeves AJ, Gould E. Estrogen stimulates a transient increase in the number of new neurons in the dentate gyrus of the adult female rat. *J Neurosci*. 1999;19(14):5792-801.
33. Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci*. 1999;2(3):266-70.
34. Jackson-Guilford J, Leander JD, Nisenbaum LK. The effect of streptozotocin-induced diabetes on cell proliferation in the rat dentate gyrus. *Neurosci Lett*. 2000;293(2):91-4.
35. Kumihashi K, Uchida K, Miyazaki H, Kobayashi J, Tsushima T, Machida T. Acetylsalicylic acid reduces ischemia-induced proliferation of dentate cells in gerbils. *Neuroreport*. 2001;12(5):915-7.
36. Nixon K, Crews FT. Binge ethanol exposure decreases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurochem*. 2002;83(5):1087-93.
37. Ekdahl CT, Claassen JH, Bonde S, Kokaia Z, Lindvall O. Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(23):13632-7.
38. Jin K, Peel AL, Mao XO, Xie L, Cottrell BA, Henshall DC, et al. Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(1):343-7.
39. Squire LR, Stark CE, Clark RE. The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci*. 2004;27:279-306.
40. Gage FH. Brain, repair yourself. *Sci Am*. 2003;289(3):46-53.
41. Nutt DJ, Malizia AL. Structural and functional brain changes in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(Suppl 1):11-7.
42. Joca SRL, Padovan CM, Guimarães FS. Estresses, depressão e hipocampo. *Rev Bras Psiquiatr*. 2003;25(Supl 2I):46-51.
43. Sheline YI. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biol Psychiatry*. 2000;48(8):791-800.
44. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(9):3908-13.
45. Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci*. 1999;19(12):5034-43.
46. Jacobs BL, Praag H, Gage FH. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol Psychiatry*. 2000;5(3):262-9.
47. Gould E, McEwen BS. Neuronal birth and death. *Curr Opin Neurobiol*. 1993;3(5):676-82.
48. Cameron H, Gould E. Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus. *Neuroscience*. 1994;61(2):203-9.
49. Tanapat P, Hastings NB, Rydel TA, Galea LA, Gould E. Exposure to fox odor inhibits cell proliferation in the hippocampus of adult rats via an adrenal hormone-dependent mechanism. *J Comp Neurol*. 2001;437(4):496-504.
50. Lemaire V, Koehl M, Le Moal M, Abrous DN. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(20):11032-7.
51. Coe CL, Kramer M, Czeh B, Gould E, Reeves AJ, Kirschbaum C, et al. Prenatal stress diminishes neurogenesis in the dentate gyrus of juvenile rhesus monkeys. *Biol Psychiatry*. 2003;54(10):1025-34.
52. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci*. 2000;20(24):9104-10.
53. Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurrun G, Van Kampen M, et al. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(22):12796-801.
54. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*. 2003;301(5634):805-9.
55. Madsen TM, Treschow A, Bengzon J, Bolwig TG, Lindvall O, Tingstrom A. Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry*. 2000;47(12):1043-9.
56. Fujioka T, Fujioka A, Duman RS. Activation of cAMP signaling facilitates the morphological maturation of newborn neurons in adult hippocampus. *J Neurosci*. 2004;24(2):319-28.
57. Nakagawa S, Kim JE, Lee R, Malberg JE, Chen J, Steffen C, et al. Regulation of neurogenesis in adult mouse hippocampus by cAMP and the cAMP response element-binding protein. *J Neurosci*. 2002;22(9):3673-82.
58. Nakagawa S, Kim JE, Lee R, Chen J, Fujioka T, Malberg J, et al. Localization of phosphorylated cAMP response element-binding protein in immature neurons of adult hippocampus. *J Neurosci*. 2002;22(22):9868-76.
59. Van Praag H, Schinder AF, Christie BR, Toni N, Palmer TD, Gage FH. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature*. 2002;415(6875):1030-4.
60. Dunn AL, Trivedi MH, Kampert JB, Clark CG, Chambliss HO. Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. *Am J Prev Med*. 2005;28(1):1-8.
61. Ongur D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(22):13290-5.
62. Bowley MP, Drevets WC, Ongur D, Price JL. Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2002;52(5):404-12.