



Aikuisiän neurogeneesi hippokampuksessa mahdollistaa joustavan toiminnan

Tietyissä aivojen osissa, kuten oppimisen ja muistin kannalta tärkeässä hippokampuksessa, syntyy uusia hermosoluja läpi elämän. Tätä prosessia kutsutaan aikuisiän neurogeneesiksi. Tutkimusten mukaan terveet elämäntavat edistävät neurogeneesiä ja siten pitävät yllä aivojen muokautumiskykyä. Neurogeneesi on hidas ja jatkuva prosessi, jossa hippokampuksen pykäläpoimussa jakautuvista hermokantasoluista erilaistuu hermostollisia esisoluja, joista lopulta usean välivaiheen kautta noin kahden kuukauden kuluessa kypsyy uusia jyväissoluja. Vain osa uusista jyväissoluista liittyy olemassa oleviin tai uusiin toiminnallisiin hermoverkkoihin ja selviää hengissä. Pykäläpoimun uusille hermosoluille on ehdotettu useita eri tehtäviä. On mahdollista, että uudet hermosolut auttavat muodostamaan erillisiä hermostollisia edustuksia samankaltaisista, mutta erillisistä tapahtumista suhteessa aikaan ja ympäristöön. Heikentynyt neurogeneesi haittaa oppimista, kun taas oppiminen edistää neurogeneesiä, erityisesti kun tehtävä on monimutkainen. On jopa ehdotettu, että neurogeneesi voisi suojata eteneviltä, hippokampuksen rakennetta ja toimintaa rappeuttavilta muistisairauksilta. Hippokampuksen uudet jyväissolut näyttäisivät olevan tärkeitä myös stressireaktioiden säätelyssä. Hippokampuksen neurogeneesin merkitys nimenomaan ihmisen tiedonkäsittelylle ja toiminnalle vaatii vielä lisäselvitystä.

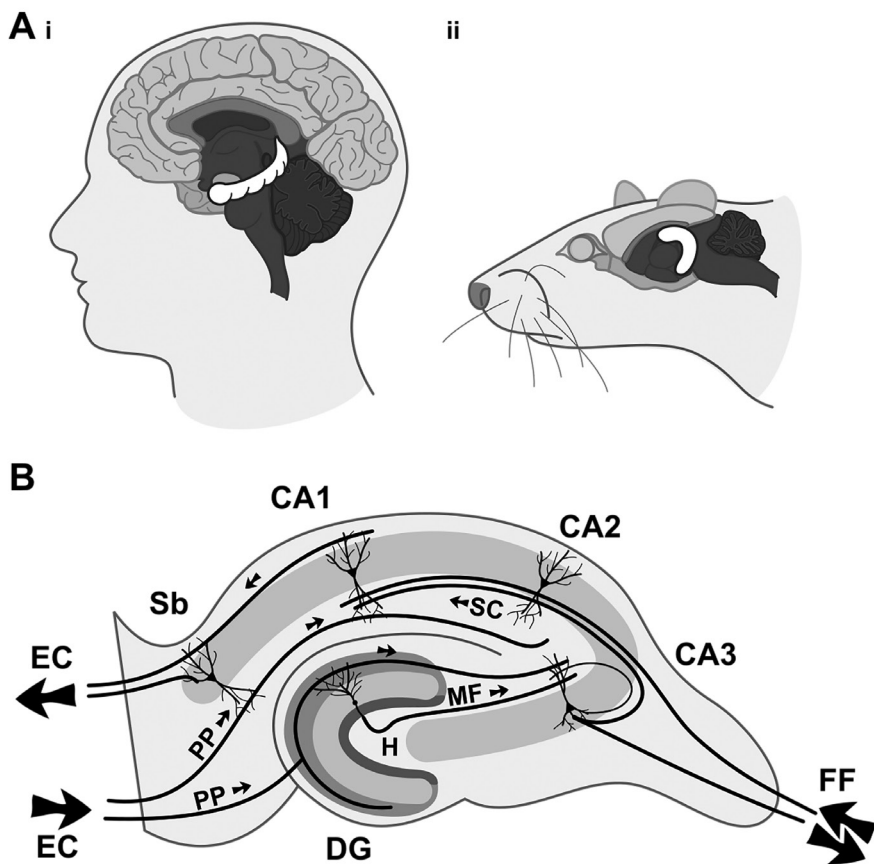
Avainsanat: aikuisiän neurogeneesi, hippokampus, pykäläpoimu, jyväissolu, oppiminen, muisti

JOHDANTO

Uusien hermosolujen syntyminen aikuisiällä hippokampuksessa on yksi viime vuosikymmenten merkittävimpiä neurotieteiden tutkimusaiheita. Tutkimustulokset ovat osoittaneet, että uusien solujen kehitys tapahtuu hitaasti vaiheittain ja siihen vaikuttavat toisiinsa kietoutuvat yksilön sisäiset ja ulkoiset tekijät. Uusien hermosolujen merkitys toiminnalle näyttäisi liittyvän oppimiseen ja ylipäänsä joustavaan toimintaan esimerkiksi stressaavissa tilanteissa. Vaikka tutkimusta on tehty paljon, ei aihetta ole juurikaan käsitelty suomalaisissa julkaisuissa aiemmin. Tämän katsausartikkelin tarkoitus on tarjota lukijalle tiivis esitys nisäkkään hippokampuksessa (Kuva 1)

läpi elämän tapahtuvasta neurogeneesistä, siihen vaikuttavista tunnetuista sisäisistä ja ulkoisista tekijöistä sekä neurogeneesin mahdollisesta merkityksestä toiminnalle erityisesti oppimiseen ja muistiin liittyen.

Aikuisiän hippokampaalinen neurogeneesi (engl. *adult hippocampal neurogenesis*) tarkoittaa aikuisiässä tapahtuvaa uusien hermosolujen syntymistä ja kehittymistä hippokampuksessa sekä niiden integroitumista olemassa oleviin hermoverkkoihin. Pitkään oli vallalla käsitys, että uusia hermosoluja ei synny enää syntymän jälkeen. Tämä uskomus juontaa juurensa pitkälle 1800-luvun tutkijoiden toteamuksiin hermosolujen pysyvyydestä ja kyvyttömyydestä uudistua (Colucci-D'Amato, Bonavita & di Porzio, 2006) ja alkoi



KUVA 1. Hippokampuksen rakenne ja toiminta. (Kuva: Lauri Kantola)

IA. Hippokampus on ohimolohkon rakenne, joka osallistuu muistojen tallentamiseen ja palauttamiseen. Erityisesti hippokampusvälitteinen tapahtumamuisti (engl. *episodic memory*) käsittelee erilaisia avaruudellisia (suunnistaminen) ja ajallisia (tapahtumien väliset yhteydet) suhteita. Kuvassa valkoisella hippokampus i) ihmisen ja ii) rotan aivoissa.

IB. Hippokampuksessa on erotettavissa useita eri osia, joissa solut ovat järjestyneet selvästi erottuviksi kerroksiksi. Hippokampuksen pykäläpoimun (engl. *dentate gyrus*, DG) jyväissolut vastaanottavat syötettä entorinaaliselta aivokuorelta (engl. *entorhinal cortex*, EC) saapuvan niin sanotun läpimenevän radan (engl. *perforant path*, PP) kautta. Tämä synapsi on ensimmäinen osa hippokampuksen kolmisynaptista silmukkaa (Andersen, Bliss & Skrede, 1971). Silmukan toinen synapsi on jyväissolujen lähettämien sammalsäikeiden (engl. *mossy fibers*, MF) ja hippokampuksen CA3-alueen pyramidisolujen välillä ja kolmas CA3-alueen pyramidisolujen lähettämien Schafferin haarojen (engl. *Schaffer collaterals*, SC) ja CA1-alueen pyramidisolujen välillä. Sammalsäikeet kulkevat hiluksen (engl. *hilus*, H) läpi. CA1-alueelta viesti kulkeutuu subikulumin (engl. *subiculum*, Sb) kautta takaisin entorinaaliselle aivokuorelle. Oikean- ja vasemmanpuoleinen hippokampus toimivat kokonaisuutena niitä yhdistävän aivokaaren (engl. *fimbria fornix*, FF) kautta kulkevien yhteyksien ansiosta (ks. Andersen, Morris, Amaral, Bliss & O'Keefe, 2006).

murtua vasta 1960-luvulla, kun Altman ja Das (1965) havaitsivat uusia hermosoluja aikuisen rotan hippokampuksessa. Heidän urauurtavassa tutkimuksessaan eri-ikäisille rotille injektointiin radioaktiivista tymidiiniä, joka kulkeutuu jakautuvien solujen perintöaineeseen (Kuva 2). Myöhemmin, injektion jälkeen, aivoista tutkittiin radioaktiivista tymidiiniä sisältävien solujen esiintymistä. Tällöin havaittiin, että tymidiini-injektion aikaan jakautuneita soluja oli erityisesti hippokampuksessa. Jakautuneita soluja havaittiin sitä vähemmän, mitä iäkkäämmästä yksilöstä oli kyse. Aikuisen eläimen aivoista oli siis ensi kertaa löydetty uusia hermosoluja (Altman & Das, 1965).

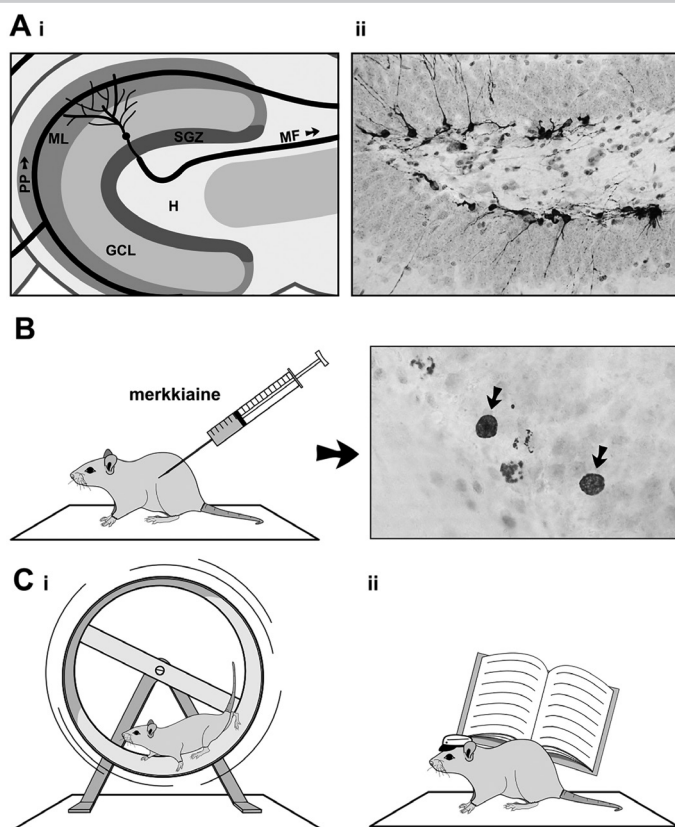
Alvarez-Buylla, Theelen ja Nottebohm (1988) osoittivat, että laululinnuilla tapahtuu neurogeneesiä myös kuoriutumisen jälkeen jatkuen läpi elämän. Uusia hermosoluja syntyy laululinnuilla äänтелеmistä säätelevillä aivoalueilla. Nämä uudet solut integroituvat olemassa olevaan hermoverkkoon ja ovat mahdollisesti olennainen osa linnun laulamisen jatkuvaa kehitystä (Alvarez-Buylla ym., 1988). Aikuisiän neurogeneesiä on tavattu sittemmin myös useilla muilla eri selkärangattomilla (Sandeman, Bazin & Beltz, 2011). On huomioitava, että lajien välillä on suuria eroja neurogeneesin määrässä ja alueissa, jonne uudet solut vaeltavat syntysijoiltaan (Ernst & Frisén, 2015). Esimerkiksi jyrjsijöillä uusia soluja tavataan hippokampuksen lisäksi erityisesti hajukäämin alueella, jonne ne vaeltavat sivuaivokammioiden seinämien neurogeeniseltä alueelta. Suurimmalla osalla kädellisistä kyseiset solut vaeltavat striatum-nimiseen tyvitumakkeeseen (Ernst & Frisén, 2015). Erot neurogeneesissä lienevät yhteydessä lajityypillisiin erityispiirteisiin. Nisäkkäitä yhdistävä neurogeeninen alue on hippokampuksen pykäläpoimu (Eriksson ym., 1998; Ernst & Frisén, 2015).

Aikuisen ihmisen aivoista uusia hermosoluja löysi ensimmäisenä Eriksson työryhmineen (1998). Erikssonin ja työryhmän (1988) tutkimuksessa vapaaehtoisille terminaalivaiheen syöpötilaille injektointiin merkkiainetta, joka sitoutui jakaantuviin soluihin (vrt. Altman & Das, 1965). Potilaiden kuoltua syöpään heidän aivoistaan otettiin näytteet uusien hermosolujen mää-

rän arvioimiseksi. Kuten rotilla (Altman & Das, 1965) uusia hermosoluja löytyi myös ihmisen hippokampuksesta. Uusien solujen määrä hippokampuksessa oli sitä pienempi, mitä iäkkäämpi ihminen oli kyseessä, mutta niitä löytyi vielä yli 70-vuotiaanaakin menehtyneiltä koehenkilöiltä. Erikssonin ja työryhmän (1998) tuloksia tukevat myöhemmät ihmisillä suoritettut tutkimukset (Ernst ym., 2014; Knoth ym., 2010; Spalding ym., 2013). Jonas Frisén tutkimusryhmineen kehitti 2000-luvulla nerokkaan menetelmän solujen iän määrittämiseen (Spalding, Bhardwaj, Buchholz, Druid & Frisén, 2005). He keksivät hyödyntää arkeologiassa paljon käytettyä radiohiiliajoitusta neurogeneesin tutkimiseen ihmisillä. Menetelmä perustuu vuosien 1955–1963 aikana tehtyjen ydinkokeiden aiheuttamaan hiilen radioaktiivisen ¹⁴C-isotoopin määrän räjähdysmäiseen kasvuun ilmakehässä. Tämä hiilen isotoopin määrän kasvu näkyy myös eläinten ja ihmisten DNA:ssa suurempina pitoisuuksina, koska radiohiili kulkeutuu fotosynteesin avulla kasveihin ja ravintoketjun välityksellä eläimiin ja ihmisiin. Radiohiilen määrä on laskenut vuoden 1963 jälkeen. Selvittämällä kudoksenäytteen solujen DNA:ssa olevan ¹⁴C-isotoopin määrä on voitu päätellä kyseisten solujen syntymäaika. Menetelmän avulla tutkijat onnistuivat määrittämään hippokampuksen hermosolujen iän ja osoittamaan näin aikuisiän hippokampaalisen neurogeneesin ihmisillä (Spalding ym., 2013). Nyt, puoli vuosisataa Altmanin ja Dasin (1965) kokeen jälkeen, on yleisesti hyväksytty tosiasia, että tietyissä nisäkkään aivorakenteissa muodostuu uusia hermosoluja läpi elämän.

SISÄISET JA ULKOISET TEKIJÄT SÄÄTELEVÄT NEUROGENEESIÄ

Hippokampuksessa uusien hermosolujen kehitys tapahtuu monivaiheisen prosessin kautta hippokampuksen pykäläpoimussa (Kuva 3). Aikuisiän neurogeneesi seuraa pääpiirteiltään sikiökauden hermosolujen kehitystä, mutta on huomattavasti hitaampaa (Overstreet-Wadiche, Bensen & Westbrook, 2006; Zhao, Teng, Summers, Ming & Gage, 2006). Syntyneet uudet solut erilais-tuvat paitsi uusiksi jyväsoluiksi myös hermotukisoluiksi, kuten glia-soluiksi ja oligodendro-



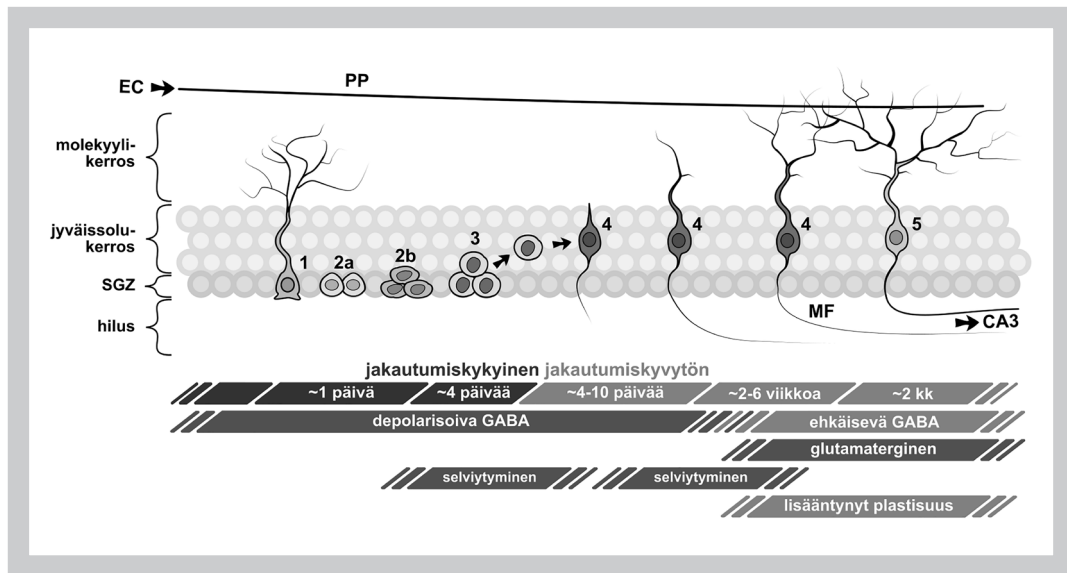
KUVA 2. Pykäläpoimun neurogeneesiä voidaan tutkia useilla eri menetelmillä. (Kuva: Lauri Kantola)

Yksinkertaisimmillaan neurogeneesiä voidaan tutkia tarkkailemalla uusien solujen määrää aivokudoksessa. Tällaiset menetelmät soveltuvat käytettäväksi kaikilla eliöillä, kunhan kudoksenäytteitä on saatavilla.

IA. Neurogeneesin tuloksena pykäläpoimun subgranulaarisella vyöhykkeellä (engl. *subgranular zone*, SGZ) syntyvät uudet hermosolut asettuvat jyväissolukerrokseen (engl. *granule cell layer*, GCL) ja ulottavat dendriittinsä molekyylikerrokseen (engl. *molecular layer*, ML) sekä aksonin kohti CA3-alueen pyramidisoluja. Mustalla kuvattuna kypsä jyväissolu (paneeli Ai) ja uusien jyväissolujen (paneeli Aii) sijoittuminen pykäläpoimussa. Paneelin Aii kuvassa uudet solut on saatu näkyville immunohistokemiallisin värjäysmenetelmin käyttäen hyväksi epäkypsien hermosolujen pinnalla sisäsyntyisesti ilmenevää proteiinia nimeltä doublecortin. Sisäsyntyiset, kehittyvissä soluissa luonnostaan ilmenevät proteiinit mahdollistavat eri kehitysvaiheissa tietyllä ajan hetkellä olevien solujen lukumäärän ja rakenteen tutkimisen.

IB. Jakautuvien solujen perimään sitoutuvia merkkiaineita hyödyntämällä voidaan tutkia nimenomaan tietyllä ajanhetkellä syntyvän solupopulaation kehitystä ja selviämistä. Oikealla olevassa kuvassa mustalla soluja, joiden perimään on sitoutunut neurogeneesin tutkimisessa yleisesti käytettyä merkkiainetta nimeltä bromodeoksiuridiini (*BrdU*).

IC. Uusien solujen määrän ja rakenteen tutkimisen lisäksi neurogeneesiin voidaan myös pyrkiä vaikuttamaan kokeellisin menetelmin erilaisilla eläinmalleilla. Neurogeneesin määrää voidaan esimerkiksi lisätä useilla eri menetelmillä, joista yksinkertaisimpia ovat i) liikunta ja ii) oppiminen.



KUVA 3. Solun erilaistuminen aikuisen nisäkkään hippokampuksen pykäläpöimussa. (Kuva: Lauri Kantola)

Hippokampuksen subgranulaarisen kerroksen (SGZ) astroosyyttien kaltaisista hermokantasoluista (1) syntyy neurogeneesiksi kutsutun tapahtumasarjan tuloksena uusia jyväissoluja. Kehitys uudeksi jyväissoluksi tapahtuu vaiheittain. Erilaistumaton esisolu (2a) on vielä hyvin kantasolun tapainen, kun taas hermostollinen esisolu (2b) on jo ohjelmoitu kehittymään varhaishermosoluksi (3). Varhaishermosolusta kehittyy useiden viikkojen aikana uusi jyväissolu (4), joka kypsyyssään (5) liittyy osaksi pykäläpöimun hermoverkkoja. Lyhenteet: GABA, gamma-aminovoihappo; EC, entorinaaliaivokuori; MF, sammalsäikeet; PP, läpimenevä rata. Kuvan koostamisessa on hyödynnetty seuraavia katsauksia: Aimone ym, 2014; Ming & Song, 2005; 2011.

synteiksi. Verrattuna sikiökauden kehitykseen kantasolut valikoituvat aikuisuudessa eri solulinjoille joustavammin riippuen yksilön sisäisistä ja ulkoisista olosuhteista. Aikuisiän neurogeneesi on jatkuva ja verrattain hidas prosessi, jossa erilaisten elämäntapahtumien tai elintapamuutosten vaikutukset näkyvät sekä viiveellä että lähes välittömästi, koska uudet solut ovat alttiita erilaisille tekijöille kehityksen eri vaiheissa.

Aikuisiän neurogeneesiä voi edistää terveillä elämäntavoilla

Hippokampuksen neurogeneesi vähenee väistämättä iän myötä (Kuhn, Dickinson-Anson & Gage, 1996), mutta tämän lisäksi myös monet ulkoiset ja elämäntapoihin liittyvät tekijät edis-

tävät tai estävät neurogeneesiä. Yleisesti voidaan sanoa, että hermokantasolujen jakaantumista ja erilaistumista hermosoluiksi aikuisen hippokampuksessa estävät terveydelle ylipäänsä haitalliset tekijät. Erityisesti stressi ja univaje vaikuttavat neurogeneesiin. Esimerkiksi Gouldin ja kollegoiden tutkimuksissa (Gould, Tanapat, McEwen, Flugge & Fuchs, 1998; Tanapat, Galea & Gould, 1998) koe-eläimiä altistettiin tunnin ajan mahdollisesti väkivaltaiselle kohtaamiselle entuudestaan tuntemattoman lajitoverin kanssa. Tämä tuotti eläimissä johdonmukaisesti fysiologisen stressireaktion ja vähensi hippokampuksen solujen jakautumista noin puoleen tavanomaisesta (Gould ym., 1998; Tanapat ym., 1998). McGintyn ryhmän tutkimuksissa taas joko häirittiin aikuisien rottien unen jatkuvuutta (Guzman-Marin,

Bashir, Suntsova, Szymusiak & McGinty, 2007) tai valikoiden vain REM-unta (Guzman-Marin ym., 2008) tai estettiin nukkuminen kokonaan (Guzman-Marin ym., 2005) neljän vuorokauden ajan. Univajeen seurauksena sekä solujen jakaantuminen että syntyneiden uusien solujen erilaistuminen hippokampuksen jyväsoluiksi väheni (Guzman-Marin ym., 2005). Lyhyellä yhden yön katkonaisella nukkumisella ei kuitenkaan ollut vastaavia vaikutuksia neurogeneesiin (Guzman-Marin ym., 2007). Myös alkoholilla on vaikutusta neurogeneesiin. Sekä muutaman päivän humalahakuista juomista vastaava alkoholiannos (Nixon & Crews, 2002) että parin viikon maltillisempaa käyttöä vastaava alkoholialtistus (Anderson, Nokia, Govindaraju & Shors, 2012) johtivat aikuisilla rotilla hippokampuksen neurogeneesin vähentymiseen jopa 30–50 prosenttia tavanomaiseen verrattuna.

Terveydelle yleisesti haitalliset elintavat tai elämäntapahtumat siis vähentävät aikuisen niissäkään aivoissa tapahtuvaa neurogeneesiä. Hippokampuksen hermokantasolujen jakaantumista ja uusien hermosolujen muodostumista voidaan myös edistää monella tapaa. Yksi tehokas keino on aerobinen liikunta (Nokia ym., 2016; van Praag, Kempermann & Gage, 1999). Van Praagin ja kollegoiden (1999) urauurtavassa tutkimuksessa hiiret saivat juosta kotihäkkiin asennetussa juoksupyörässä kahden viikon ajan. Juoksijoilla uusia hippokampuksen soluja syntyi lähes kaksi kertaa niin paljon kuin liikkumattomilla verrokkihiirillä. Juoksijoilla hippokampuksessa syntyneet uudet solut myös säilyivät hengissä ja kypsyivät hermosoluiksi, joten aerobisen liikunnan hyödyt näyttäisivät jatkuvan ainakin useiden viikkojen ajan (van Praag ym., 1999). Nokian ja kollegoiden (2016) tutkimuksessa havaittiin, että erityisesti kestävyystyyppinen aerobinen harjoittelu johti runsaaseen hippokampuksen neurogeneesiin aikuisilla urosrotilla. Myös virikeympäristössä (engl. *enriched environment*) pidetyillä jyrjsijöillä on havaittu enemmän hengissä selvinneitä uusia hippokampuksen soluja. Sittemmin on tosin arveltu, että virikeympäristön vaikutus saattaisi selittyä fyysisen aktiivisuuden eli liikunnan kautta, koska useissa tutkimuksissa virikkeelliseksi muokattu elinympäristö on sisältänyt myös juoksupyörän (Kobilo ym., 2011; Mustroph

ym., 2012). Toisaalta joissakin tutkimuksissa neurogeneesin määrä on kasvanut, vaikka virikeympäristö ei ole juoksupyörää sisältänytkään. Näissäkään tutkimuksissa ei kuitenkaan ole voitu poissulkea sitä mahdollisuutta, että eläimet saattoivat olla ylipäänsä fyysisesti aktiivisempia virikeympäristössä (ks. Clemenson, Deng & Gage, 2015). Yhteenvetona todettakoon, että erityisesti omaehtoinen, säännöllinen aerobinen harjoittelu vaikuttaa tehokkaalta keinolta lisätä hippokampuksen uusien hermosolujen määrää. Vaikka neurogeneesiä koskevat tutkimukset onkin pääosin tehty jyrjsijöillä, on viitteitä siitä, että liikunta saa aikaan samanlaisia muutoksia hippokampuksen neurogeenisen alueen verenkierrossa sekä ihmisillä että hiirillä (Pereira ym., 2007). Lisäksi korkea fyysinen aktiivisuus korreloi positiivisesti suurempaan hippokampuksen tilavuuteen myös ihmisillä (Erickson ym., 2009; Erickson ym., 2011; Varma, Chuang, Harris, Tan & Carlson, 2015).

Solujen jakautumista ja kasvua säätelee neurogeeninen mikroympäristö

Elintapojen vaikutuksia hippokampuksen neurogeneesiin välittää niin kutsuttu neurogeeninen mikroympäristö (engl. *niche*). Hippokampuksessa tätä aluetta kutsutaan subgranulaariseksi vyöhykkeeksi (engl. *subgranular zone*). Neurogeeninen mikroympäristö koostuu hermokantasoluja ympäröivistä muista soluista ja verisuonista. Suuri osa jakautuvista hermokantasoluista sijaitsee verisuonten läheisyydessä. Samoin verisuoniin ovat yhteydessä esimerkiksi hermotukisolut, kuten astrosyytit. Mikroympäristön hermotukisolut (Morrens, Van Den Broeck & Kempermann, 2012) ja verisuonet (Otsuki & Brand, 2017) erittävät ja välittävät hermokantasoluihin vaikuttavia aineenvaihduntatuotteita, kuten hormoneita ja kasvutekijöitä. Kypsät hermosolut taas erittävät aktivoituessaan neurogeeniseen mikroympäristöön erilaisia välittäjäaineita. Yhdessä tämä kokonaisuus säätelee hermokantasolujen jakautumista ja syntyneiden uusien solujen kehitystä.

Neurogeenisen mikroympäristön astrosyytit edistävät solujen jakaantumista, erilaistumista ja kypsymistä sekä luovat ympäristön, joka

edistää uusien hermosolujen integroitumista hermosoluverkostoon (Song, Stevens & Gage, 2002). Aikuisiällä tämä ominaisuus on nimenomaan hippokampuksen jyväissolukerroksen subgranulaarisen alueen astroosyyteillä (vrt. muualla elimistössä esiintyvät astroosyytit), vaikkakin niiden neurogeneesiä tukeva kapasiteetti on puolta heikompi kuin vastasyntyneen hippokampuksen astroosyyteillä (Song ym., 2002). D-seriini-nimisen välittäjäaineen vapautumisella astroosyyteistä on keskeinen rooli uusien solujen tuojahaarakkeiden ja synapsien kypsymisessä, niiden tiheyden ja koon säätelyssä sekä sitä kautta solujen liittämässä olemassa olevaan hermosoluverkostoon (Sultan ym., 2015). Hermotukisolujen lisäksi hermokantasoluja ympäröivät kypsät hermosolut ja välihermosolut, joista erittyy hermostollisen aktiivisuuden myötä välittäjäaineita. Yksi tunnetuimmista on välihermosoluista erittyvä gamma-aminovoihappo (engl. *gamma-aminobutyric acid*, *GABA*), joka edistää jo syntyneiden uusien solujen erilaistumista ja selviytymistä (Catavero, Bao & Song, 2017). GABA vaikuttaa hermokantasoluihin ja epäkypsiin uusiin soluihin ensin jatkuvasti ja toimintaa tehostaen (Ge ym., 2006). Tämä jatkuva, toimintapotentialien muodostumista edistävä GABA-syöte on erityisen tärkeä uusien solujen viejähäarakkeiden ja synapsien normaalille kehitymiselle ja siten näiden solujen integroitumiselle osaksi hermoverkkoja (Ge ym., 2006). Solujen kypsyessä gamma-aminovoihapon vaikutus uusiin hermosoluihin alkaa välittyä synapsien kautta ja vaimentaa solujen toimintaa. Toinen tärkeä neurogeneesiä säätelevä välittäjäaine on glutamaatti, jota vapautuu synapseista hermosolujen laukaistessa toimintapotentialiaaleja. Ensimmäiset glutamatergiset syötteet uusiin hippokampuksen hermosoluihin tulevat hiluksen sammalsoluista (Chancey, Poulsen, Wadiche & Overstreet-Wadiche, 2014). Hippokampuksen kypsien solujen aktivaation tuottamat GABAergiset ja glutamatergiset syötteet ovat uusien solujen kehittymisen kannalta välttämättömiä.

Verisuoniston kautta aivoihin kulkeutuu hapen lisäksi erilaisia neurogeneesiä edistäviä ja estäviä tekijöitä, kuten hormoneja ja muita aineenvaihduntatuotteita (Otsuki & Brand, 2017). Neurogeenisessä mikroympäristössä suku-

puoli-hormonit, kuten testosteroni ja estrogeeni, edistävät neurogeneesiä (Heberden, 2017). Estrogeenipitoisuus vaihtelee naaraiden elimistössä hormonikierron vaiheen mukaan ja korreloi positiivisesti hippokampuksessa jakautuvien solujen määrän kanssa. Androgeenit, kuten testosteroni, taas näyttäisivät hillitsevän ohjelmoitua solukuolemaa ja edistävän siten jo syntyneiden uusien solujen säilymistä hengissä (Heberden, 2017). Stressiin liittyvistä hormoneista kortikosteroidi johtaa rotalla hermokantasolujen jakautumisen seurauksena syntyneiden solujen erilaistumiseen oligodendrosyyteiksi ennemmin kuin uusiksi hermosoluiksi (Chetty ym., 2014). Ihmisellä kortikosteroidia vastaa kortisoli. Pitkäaikainen altistus korkealle kortikosteroiditasolle vähentää sekä hippokampuksen hermokantasolujen jakaantumista että syntyneiden uusien solujen erilaistumista jyväissoluiksi aikuisilla uros- ja naarasrotilla (Brummelte & Galea, 2010). Neurogeneesiä säätelevät myös erilaiset kasvutekijät, kuten verisuonikasvutekijät, insuliinin kaltaiset kasvutekijät sekä hermokasvutekijät (Vivar, Potter & van Praag, 2013). Kasvutekijöistä tutkituin lienee aivoperäinen hermokasvutekijä (engl. *brain-derived neurotrophic factor*, *BDNF*) (Castrén & Antila, 2017). Kasvutekijöitä muodostuu ja vapautuu elimistössä vasteena tiettyihin toimintoihin: on esimerkiksi osoitettu, että liikunta lisää BDNF-pitoisuutta ja että jos BDNF-signaaliointi aivoissa on epänormaalia, liikunnan suotuisat vaikutukset hippokampuksen neurogeeniselle eivät toteudukaan (Vivar ym., 2013). Nimensä mukaisesti BDNF edistää hermosolujen tuojaj- ja viejähäarakkeiden kasvua sekä synapsien muodostumista ja muokkautuvuutta (ks. esim. Castrén & Antila, 2017).

Kehitys kantasolusta jyväissoluksi vie useita viikkoja

Edellä kuvatun monimutkaisen mikroympäristön myötävaikutuksesta hippokampuksen subgranulaarisella vyöhykkeellä sijaitsevat kantasolut alkavat jakautua (Kuva 3, solutyyppi 1). Syntyvät tytärsolut (Kuva 3, solutyyppi 2) muuttuvat joko äitisolun kaltaisiksi jakautumiskykyisiksi kantasoluiksi tai lähtevät erilaistumaan jakaantumiskyvyttömiksi hermostollisiksi esisoluiksi. Her-

mostolliselle kehityslinjalle valikoituneet solut kehittyvät ensin välivaiheen esisoluiksi (Kuva 3, solutyyppi 2a). Nämä solut kehittyvät edelleen hermostollisiksi esisoluiksi (engl. *intermediate progenitor cell*; Kuva 3, solutyyppi 2b). Toisen viikon aikana osa hermostollisista esisoluista kehittyy varhaishermosoluiksi (engl. *neuroblast*; Kuva 3, solutyyppi 3). Ensimmäinen kriittinen selviytymisvaihe ajoittuu esisolu- ja varhaishermosoluvaiheen välille. Tällöin uudet solut joko lähtevät integroitumaan olemassa olevaan verkostoon tai siirtyvät ohjelmoituun solukuolemaan. Tuki-soluilla on tärkeä selviytymistä säätelevä merkitys tässä vaiheessa. Esimerkiksi keskushermostossa tulehdusta hillitsevät mikrogliasolut poistavat solukuolemaan ohjattuja esisoluja fagosytoosin eli solusyönnin kautta, mutta myös vaikuttavat selviytymiseen erittämällä muun muassa hermokasvutekijöitä (Gemma & Bachstetter, 2013). Tämä ensimmäisen vaiheen selviytymisjakso säätelee nimenomaan uusien solujen määrää, sillä suurin osa uusista syntyneistä hermostollisista esisoluista ei selviydy tämän vaiheen ylitse (Kempermann, Gast, Kronenberg, Yamaguchi & Gage, 2003).

Noin viikko jakaantumisen jälkeen epäkypsä jyväs solu (Kuva 3, solutyyppi 4) ulottaa dendriitit eli tuojahaarakkeet pykäläpöimön jyväs solu- ja molekyylikerrokseen ja aksonin eli viejahaarakkeen hiluksen kautta kohti CA3:n pyramidisoluja. Tässä vaiheessa epäkypsiltä jyväs soluilta puuttuu vielä kyky ottaa vastaan entorinaaliaivo-kuorelta saapuvaa glutamatergista syötettä, sillä tuojahaarakkeet eivät ole vielä riittävän kehittyneitä. Samanaikaisesti paikallinen GABAerginen jatkuva signaali johtaa uusien epäkypsien jyväs solujen toiminnan aktivoitumiseen (Ge ym., 2006), kun taas sama syöte kypsiin jyväs soluihin kohdistuessaan vaimentaa kyseisten solujen toimintaa. Kuten jo aiemmin mainittiin, tällä depolarisoivalla GABA-signaalilla on suuri merkitys epäkypsien jyväs solujen selviytymisessä ja kypsymisessä seuraavaan vaiheeseen. Tämän selviytymisvaiheen ylittäneet epäkypsät jyväs solut vaeltavat syvemmälle jyväs solukerrokseen ja jatkavat kehittymistä kypsiksi jyväs soluiksi (Kuva 3, solutyyppi 4–5). Verrattuna aiempaan karsintavaiheeseen tämä myöhempi selviytymisvaihe on enemmänkin laadullista kuin määrällistä uusien hermosolujen eliminointia.

Kypsymisen jatkuessa uusien jyväs solujen tuojahaarakkeisiin alkaa muodostua ulokkeita (engl. *dendritic spines*), ja ne alkavat muodostaa glutamatergisia synaptisia yhteyksiä entorinaaliselta aivokuorelta saapuviin viejahaarakkeisiin (Deng, Aimone & Gage, 2010; Esposito ym., 2005; ks. myös Chancey ym., 2014). CA3:n pyramidisoluja kohti etenevät jyväs solujen viejahaarakkeet jatkavat kasvua, ja yhteydet solujen välillä vakiintuvat noin neljä viikkoa jakaantumisen jälkeen (Gu ym., 2012). Samaan aikaan GABA alkaa toiminnan kiihtymisen sijaan vaimentaa uusien jyväs solujen toimintaa (Kuva 3, ehkäisevä synaptinen GABA), mikä muistuttaa jo enemmän kypsän jyväs solun toimintaa (Ge ym., 2006). Glutamatergisten ja GABAergisten yhteyksien kehittymisen myötä epäkypsien jyväs solujen kyky muodostaa uusia synaptisia yhteyksiä kasvaa ja on hetkellisesti suurempi kuin kypsien jyväs solujen synaptinen muovautuvuus (Gu ym., 2012; Schmidt-Hieber, Jonas & Bischofberger, 2004). Epäkypsillä, 4–6 viikkoa vanhoilla jyväs soluilla on nimittäin kypsiä jyväs soluja korkeampi lepojännite ja siten madaltunut kynnys toimintapotentiaalain laukaisemiseen sekä synapsien kestotehostumiseen (Schmidt-Hieber ym., 2004). Kestotehostuminen tarkoittaa synaptisten, aiemmin muodostuneiden yhteyksien vahvistumista, ja sen ajatellaan olevan oppimisen hermostollisen perustan ytimessä (Bliss & Lomo, 1973). Kestotehostuminen edesauttaa uusien hermosolujen integroitumista osaksi hermoverkkoja, sillä ne ovat tässä vaiheessa kehitystä etulyöntiasemassa synaptisista yhteyksistä ja niiden säilymisestä kilpailtaessa (ks. esim. Toni ym., 2007). Seuraavien viikkojen aikana uusi jyväs solu jatkaa kypsymistä muun muassa lujittaen syntyneitä synaptisia yhteyksiä. Noin kahden kuukauden kuluttua jakautumisesta uusien hermosolujen rakenne ja ominaisuudet vastaavat kypsien jyväs solujen piirteitä (Kuva 3, solutyyppi 5) (ks. Aimone ym., 2014).

Uusien solujen integraatiota hermoverkkoihin säätelee kilpailu

Kuten edellä kuvattiin, uusien hermosolujen kehittyminen hippokampuksessa on pitkä ja monimutkainen prosessi ja vain osa jakautumalla syntyneistä soluista kypsyvät jyväs soluiksi ja integ-

roittuu osaksi hermoverkkoja. Uusien hermosolujen absoluuttisesta määrästä ja prosentuaalisesta osuudesta hippokampuksen pykäläpoimussa on esitetty erilaisia arvioita. Kokeellisten tutkimusten perusteella on päätelty, että rottien hippokampuksessa syntyy noin 9 000 uutta solua päivässä. Niistä kehittyy kuukaudessa noin kuutta prosenttia koko jyväissolupopulaatiosta vastaava määrä uusia jyväissoluja (Cameron & McKay, 2001). Tietokonemallinnusta ja radiohiiliajoitukseen perustuvaa aineistoa hyödyntäen on arvioitu, että aikuisilla ihmisillä kummassakin hippokampuksessa syntyy noin 700 uutta hermosolua päivittäin, mikä vastaisi vuotuisella tasolla 1,75:tä prosenttia uusiutuvasta hermosolupopulaatiosta (Spalding ym., 2013). Onkin esitetty, että noin 50-vuotiaalla ihmisellä suurin osa pykäläpoimun jyväissoluista olisi syntynyt ihmisen syntymän jälkeen, kun taas hiirellä aikuisiällä syntyneiden jyväissolujen osuus pykäläpoimun kaikista jyväissoluista olisi vain noin kymmenen prosenttia (Ernst & Frisé, 2015; Spalding ym., 2013). Joka tapauksessa aikuisuudessa syntyneet jyväissolut muodostavat merkittävän osan koko jyväissolupopulaatiosta, ja tämä osuus kasvaa, mitä vanhemmasta yksilöstä on kyse. Olennaista on myös huomata, että hippokampuksen neurogeneesistäkin puhuttaessa liika on liikaa: tiedetään, että ohimolohkon epileptiakohtaukset sekä lisäävät hermokantasolujen jakaantumista että johtavat syntyneiden uusien solujen epänormaaliin rakenteelliseen kehitykseen ja vaeltamiseen hiluksen alueelle (ks. esim. Jessberger & Parent, 2015). Tässä tapauksessa hippokampuksen toiminta ei kuitenkaan parane vaan pikemminkin heikkenee.

Siitä, miten uudet jyväissolut liittyvät pykäläpoimun hermoverkostoon, on esitetty kaksi erilaista ja hyvin yksinkertaista teoriaa. Niin sanotun korvausmallin mukaan vanhat jyväissolut yksinkertaisesti syrjäytetään, ja ne korvautuvat uusilla soluilla. Tällöin uudet jyväissolut ja niiden muodostamat uudet yhteydet edistäisivät hermoverkoston muovautumiskykyä, esimerkiksi uuden oppimista, mutta mahdollinen haittapuoli olisi se, että vanhat yhteydet ja toiminnalliset verkostot häviäisivät vanhojen solujen kuoleman myötä (ks. Deng ym., 2010). Niin kutsutun lisäysmallin mukaan uudet hermosolut liittyvät pykäläpoimun hermoverkkoihin ilman, että vanhoista, kypsistä

jyväissoluista hankkiudutaan eroon. Tällöin vanhat hermoverkot säilyisivät ennallaan, kun taas uudet hermosolut valjastettaisiin uusien hermostollisten edustuksien muodostamiseen. Tämä mahdollistaisi hermostollisten edustusten täydellisen erillisyyden. Näistä yksinkertaisista malleista tuskin kumpikaan riittää yksin selittämään solujen integraatiota.

Uudet ja kypsät jyväissolut kilpailevat siitä, mitkä solut aktivoituvat aivokuorelta tulevan syöntein seurauksena ja aktivaation ansiosta pysyvät hengissä. Viimeaikainen tutkimus on osoittanut, että hippokampuksen olemassa olevien jyväissoluverkostojen aktivoituminen on uusien solujen selviämisen ehto (Kirschen ym., 2017). Täten tärkeää vaikuttaisi olevan vanhojen ja uusien solujen yhteistoiminta. Oleellista on huomata, että uudet solut selviävät hengissä vain jos niitä tarvitaan ja käytetään – vaikkapa, kun kohdataan vaativa hippokampuksen toimintaa edellyttävä oppimistilanne. Gouldin, Beylinin, Tanapatin, Reevesin ja Shorsin (1999) tutkimuksessa aikuisia rottia ehdollistettiin räpäyttämään silmää vasena äänimerkkiin ja huomattiin, että oppimisen ansiosta tavallista suurempi osa hippokampuksessa syntyneistä uusista soluista selvisi hengissä. Oppiminen lisäsi nimenomaan hippokampuksen uusien solujen todennäköisyyttä säilyä hengissä, mutta ei vaikuttanut hermokantasolujen jakautumiseen (Gould ym., 1999). Edelleen on osoitettu, että hippokampuksen neurogeneesiä edistää parhaiten haastavien tehtävien aikaa vievä oppiminen (Curlik & Shors, 2011; Waddell, Anderson & Shors, 2011). Tämän on arveltu johtuvan siitä, että tällaisissa tapauksissa hippokampus on erityisen aktiivinen ja sen solujen aktiivisuus jatkuu pitkään. Mielenkiintoista kyllä, lontoolaisilla takisukeilla on havaittu olevan verrokkeja suurempi hippokampuksen takaosa, ja osalla se oli sitä suurempi, mitä pidempään kuski oli ajanut taksia (Maguire ym., 2000). Tätä hippokampuksen avaruudellisesta hahmottamisesta vastaavan osan kasvua voisivat selittää suurkaupungin liikenteessä navigoinnin vaatima voimakas ja pitkäkestoinen hippokampuksen pykäläpoimun hermoverkkojen aktivaatio ja sen seurauksena hengissä säilyneet uudet jyväissolut. Tärkeää on myös huomata, että tehokkaimmin uusia jyväissoluja pitää hengissä uuden oppiminen: kun rotille opetettiin edellä

mainittua assosiativista oppimistehtävää (Gould ym., 1999) kaksi kertaa peräkkäin, toinen opetuskerta ei enää edesauttanut neurogeneesiä (Anderson, Sisti, Curlik & Shors, 2011). Jos toisella opetuskerralla tehtävään tehtiin pieni muutos, se pelasti täysin uuden jyväissolupopulaation solukuolemalta (Nokia, Sisti, Choksi & Shors, 2012a).

Aktivaation lisäksi solujen selviämistä ja integroitumista hermoverkkoihin säätelee solun jakautumisesta hippokampuksen aktivaatioon kulunut aika, siis uuden solun ikä haastavia tilanteita kohdattaessa. Dupret ja kollegat (2007) osoittivat, että avaruudellinen oppiminen itse asiassa johti sokkeloharjoittelun alussa muodostuneiden uusien hippokampuksen solujen ohjelmoituun solukuolemaan eli apoptoosiin eikä selviämiseen (vrt. Gould ym., 1999). Hiukan ennen harjoittelua ja harjoittelun alkuvaiheessa syntyneet solut aloittivat solukuoleman nimenomaan harjoittelun loppuvaiheessa, kun eläimet suunnistivat Morrisin vesisokkelossa jo melko hyvin ja suoriutumisessa tapahtui enää pientä paranemista. Kuten aiemmissakin kokeissa (Gould ym., 1999) suoriutumisen taso korreloi uusien solujen määrän kanssa, tällä kertaa vain siten, että parhaiten oppineilla eläimillä näiden tietyn ikäisten uusien solujen apoptoosi oli voimakkainta. Vastaavia tuloksia on saatu myös, kun tehtävä on ollut sama kuin Gouldin ja kollegoiden (1999) tutkimuksissa: assosiativinen oppiminen pitää hengissä vain sellaiset uudet hippokampuksen solut, jotka ovat syntyneet jakautumisen tuloksena noin viikko ennen harjoittelun aloittamista (Anderson ym., 2011). Kuten Dupret ja kollegat (2007) myös Anderson ja kollegat (2011) havaitsivat, että juuri ennen harjoittelua syntyneet solut päätyivät tavallista useammin solukuolemaan. Toisaalta yli kolmen viikon ikäisten uusien solujen selviämiseen oppiminen ei enää vaikuttanut (Anderson ym., 2011). On syytä huomata, että normaalisti hippokampuksen pykäläpoimussa on joka hetki läsnä kaiken ikäisiä jyväissoluja, sillä aikuisiän neurogeneesi on jatkuva prosessi. Edellä mainittujen tutkimustulosten valossa näyttäisi siltä, että uuden oppimiseen liittyvä hippokampuksen aktivaatio ylläpitää tasapainotilaa aikuisiän neurogeneesissä siten, että eri-ikäisistä uusista jyväissoluista tietyt populaatiot selviävät ja toiset poistuvat.

HIPPOKAMPUKSEN NEUROGENEESI SÄÄTELEE OPPIMISTA JA MUISTIA

Yleisesti ajatellaan, että hippokampuksella on keskeinen merkitys episodisessa eli tapahtumamuistissa (Burgess, Maquire & O'Keefe, 2002; Scoville & Milner, 1957). Tapahtumalla tarkoitetaan tässä tiettyä muutosta ympäröivässä todellisuudessa suhteessa aikaan (Burgess ym., 2002). Tapahtumat sisältävät tietoa muun muassa sijainnista, ajasta ja siihen osallisista tekijöistä. O'Keefen ja Nadelin teorian mukaan avaruudellinen hahmottaminen luo pohjan tapahtumamuistille (Burgess ym., 2002). Onkin esitetty, että episodista tietoa käsiteltäessä hippokampus osallistuisi eri aistioppien kautta saatavan tiedon yhdistämiseen (Burgess ym., 2002). Tässä pykäläpoimulla on ajateltu olevan erityinen rooli: pykäläpoimun jyväissolut vastaanottavat jatkuvasti tietoa entorinaaliaivokuorelta, eritoten sen II-kerroksesta. Jyväissoluja on suhteessa paljon suurempi määrä (rotalla 1.2 miljoonaa) kuin niille tietoa lähettäviä entorinaaliaivokuoren soluja (rotalla 110 000) tai niistä tietoa vastaanottavia CA3-alueen pyramidisoluja (rotalla 250 000) (Andersen, Morris, Amaral, Bliss & O'Keefe, 2006). Suuresta määrästä huolimatta, tai ehkä juuri sen vuoksi, yksittäiset pykäläpoimun jyväissolut laukeavat erittäin harvoin valveilla ollessa (noin kerran 10 sekunnissa), paitsi ollessaan osallisena tilasuhteiden hahmottamisessa eli toimiessaan paikkasoluina (Jung & McNaughton, 1993; Senzai & Buzsáki, 2017). Siten pykäläpoimun jyväissolut muodostavat erittäin harvan ja valikoituneen edustuksen aivokuorelta saapuvasta tiedosta. Tämän edustuksen jyväissolut välittävät edelleen hippokampuksen CA3-alueen pyramidisoluille. Kukin jyväissolu on yhteydessä noin 15 pyramidisoluuun, ja kukin pyramidisolu vastaanottaa tietoa noin 70 jyväissolulta (Andersen ym., 2006). Tämä mahdollistaa luotettavan ja tehokkaan signaalin kulun pykäläpoimulta CA3:n pyramidisoluille.

UUDET JYVÄISSOLUT RAJOITTAVAT TIEDON KULKUA?

On melko selvää, että hippokampuksen aktivaatio on ehto uusien jyväissolujen säilymiselle hengissä.

Vähemmän tiedetään siitä, mikä merkitys uusien jyväissolujen aktivoitumisella on olemassa oleville hippokampuksen hermoverkoille ja niiden toiminnalle, vaikka joitakin tutkimuksia aiheesta jo on. Hippokampuksen pykäläpoimun suurien solujoukkojen toiminnan mittaaminen hereillä olevilta jyrksijöiltä sähköfysiologisin menetelmin on osoittanut, että neurogeneesin häiritseminen vaimentaa erityisesti niin kutsuttua theeta-värähtelyä (Nokia, Anderson & Shors, 2012b; Park, Burghardt, Dvorak, Hen & Fenton, 2015). Yleisesti ajatellaan, että suurien hermosolujoukkojen synkronoitunut toiminta mahdollistaa tehokkaan kyseessä olevien solujoukkojen välisen viestinnän ja siten edesauttaa toiminnallisten yksiköiden muodostumista (ks. esim. Buzsáki, 1989). Aktiopotentiaalien ajoituksen säätely valikoivan vaimentamisen avulla on erityisen tärkeää synkronian muodostamisessa (ks. esim. Mann & Paulsen, 2007). Tähän solujen vaimentamiseen saattaa liittyä myös uusien jyväissolujen rooli hippokampuksen ja aivokuoren toiminnan kontekstissa. Solutasolla tarkasteltuna uudet, 6–7 viikon ikäiset jyväissolut lähinnä vaimentavat kypsien jyväissolujen toimintaa (Drew ym., 2016). Tarkemmin, uusien jyväissolujen toimintapotentiaalit kiihdyttävät toimintaa vaimentavien GABAergisten välihermosolujen toimintaa, ja nämä puolestaan vaimentavat kypsien jyväissolujen toimintaa. Saattaa myös olla, että epäkypsät jyväissolut itse vapauttavat välittäjäaineita (GABA ja glutamaatti) ja siten suoraan vaikuttavat kypsien jyväissolujen toimintaan. Näyttäisi siltä, että jokainen uusi jyväissolu on hermoverkkojen toiminnan säätelyn kannalta tärkeä, sillä edellä kuvatut prosessit ovat dynaamisia ja vaikutukset riippuvaisia uusien hermosolujen määrästä ja aktivoitumisesta (Drew ym., 2016). Tämä uusien jyväissolujen tehtävä kypsien jyväissolujen toiminnan vaimentajina saattaa liittyä hippokampuksen ja aivokuoren välisen kommunikaation säätelyyn, erityisesti synaptisten yhteyksien hillitsemiseen. Yleisesti ajatellaan, että kestotehostuminen eli synaptisten yhteyksien vahvistuminen mahdollistaa oppimisen hermoston tasolla (ks. Bliss & Lomo, 1973). Yhtä tärkeää on kuitenkin luultavasti tarpeettomien tai tarpeettoman vahvojen synaptisten yhteyksien vaimentaminen (ks. esim. Collingridge, Peineau, Howland & Wang, 2010).

Voi olla, että neurogeneesin merkitys korostuu erityisesti, kun puhutaan levon aikana tapahtuvasta synaptisten yhteyksien voimakkuuden säätelimestä. Kuten edellä jo mainittiin, jyväissolujen laukeamistaajuus valveilla on matala, vain noin 0.1 Hz, mutta unen aikana se kohoaa lähes viisinkertaiseksi, noin 0.5 Hz:iin (Senzai & Buzsáki, 2017). Tämä selittynee sillä, että jyväissolut laukaisevat toimintapotentiaaleja erityisesti levon aikana esiintyvien niin kutsuttujen dentate-piikkien (engl. *dentate spike*) aikana (ks. Penttonen, Kamondi, Sik, Acsády & Buzsáki, 1997). Dentate-piikki on hiluksesta mitatussa kenttäpotentiaalissa selvästi erottuva nopea ja suuri positiivinen heilahdus, joita ilmenee erityisesti jyrksijän nukkuaessa. Dentate-piikin saa aikaan entorinaaliaivokuorelta saapuva syöte, johon jyväissolut sekä erityisesti hiluksen välihermosolut vastaavat laukaisemalla toimintapotentiaalin (Penttonen ym., 1997; Senzai & Buzsáki, 2017). Samanaikaisesti hippokampuksen CA3- ja CA1-alueiden pyramidisolut lopettavat laukeamisen. Tämä tarkoittaa, että hippokampuksesta aivokuorelle kulkeva yhteys suljetaan hetkellisesti dentate-piikin seurauksena (ks. Kuva 1B). Dentate-piikki saattaa siis olla keino vaimentaa tarpeettomia yhteyksiä hippokampuksen ja aivokuoren hermosolujen välillä. Seuraavaksi olisi syytä tutkia, miten hippokampuksen neurogeneesin häiritseminen vaikuttaa dentate-piikkeihin. On mahdollista, että nimenomaan uudet, 4–6 viikon ikäiset jyväissolut ovat vastuussa dentate-piikkien muodostumisesta, sillä niiden kynnys laukaista toimintapotentiaali on kypsiä jyväissoluja matalampi (Schmidt-Hieber ym., 2004). Dentate-piikin toiminnallisesta merkityksestä käyttäytymisen tasolla ei juurikaan vielä tiedetä, mutta alustavat havainnot (Nokia, Gureviciene, Waselius, Tanila & Penttonen, 2017) ovat osoittaneet, että dentate-piikkiin liittyvä hippokampuksen ulostulokanavan hiljentäminen on kriittistä assosiativiselle oppimiselle. Kun hippokampuksen solut pakotettiin laukeamaan heti dentate-piikin jälkeen, rotat eivät oppineet normaalisti (Nokia ym., 2017). Yhteenvetona vaikuttaisi siis siltä, että uudet jyväissolut säätelevät hippokampuksen toimintaa vaimentamalla pykäläpoimun hermosolujen aktiivisuutta ja mahdollisesti pitämällä

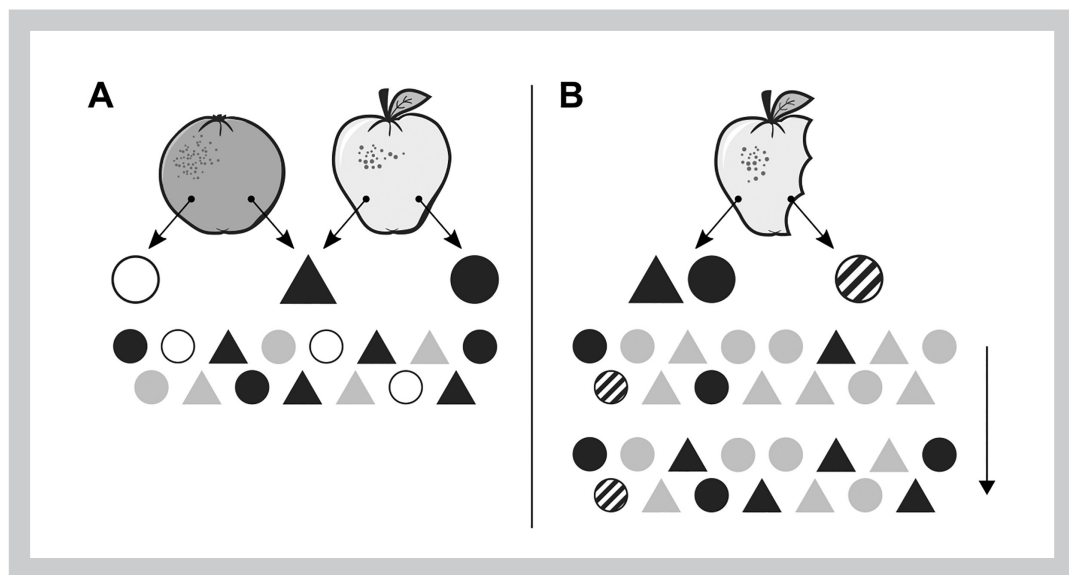
kurissa hippokampuksen ja aivokuoren välistä kommunikaatiota. Hippokampuksen ja aivokuoren asianmukainen yhteistoiminta on kriittistä oppimiselle (ks. esim. Buzsáki, 1989).

UUSIA JYVÄISSOLUJA TARVITAAN TARKKOJEN JA PYSYVIEN MUISTOJEN MUODOSTUMISEEN

Hippokampuksen pykäläpoimun jyväissolujen ajatellaan vastaavan yhdessä CA3-alueen pyramidisolujen kanssa erillisten hermostolisten edustusten muodostamisesta etenkin avaruudellisen tiedon, mutta myös muiden ympäristön piirteiden osalta (ks. esim. Kesner, 2017). Samankaltaisten, mutta toisistaan erillisten asioiden tai tapahtumien erottelua erillisiksi hermostollisiksi edustuksiksi voidaan kutsua erottelukyvyksi (engl. *pattern separation*). Kyky erotella ja tallentaa samankaltaista tietoa ilman sekoittumisen vaaraa on edellytys joustavalle ja tarkoituksenmukaiselle tiedolliselle toiminnalle. On esitetty, että hippokampuksessa tapahtuva edustusten erottelu on mekanismiltaan kaksijakoinen, koska pienet ympäristön muutokset saavat aikaan pykäläpoimun jyväissolujen ja CA3-alueen pyramidisolujen keskinäisten aktivaatiokaavojen muutoksen, kun taas ympäristön suuret muutokset aktivoivat ainoastaan CA3-alueen pyramidisoluja (Leutgeb, Leutgeb, Moser & Moser, 2007). Uusien jyväissolujen tehtävää tapahtumamuistissa on yksinkertaisimmillaan selitetty niin sanotun ajallisen koodaamisen teorian (engl. *temporal coding theory*) avulla. Teorian mukaan pykäläpoimun uudet jyväissolut mahdollistaisivat ei vain paikallisesti vaan myös ajallisesti lähekkäisten tapahtumien erottelun tai yhdistämisen: ajallisesti lähekkäiset tapahtumat aktivoisivat toisistaan täysin erillisiä kypsien jyväissolujen joukkoja, mutta osin päällekkäisiä uusien, epäkypsien jyväissolujen joukkoja. Ajan kuluessa nämä uudet hermosolut kypsyvät, ja jälleen uusi joukko epäkypsiä jyväissoluja syntyy. Tämän jatkuvan prosessin tuloksena pykäläpoimun hermostolliset edustukset olisivat sitä eriytyneemmät, mitä kauempana tapahtumat ovat olleet toisistaan ajallisesti (ks. Aimone ym., 2014).

Myös erottelukykyyn läheisesti liittyvä täydennyskyky (engl. *pattern completion*) on keskeinen osa hippokampuksen toimintaa. Niin kutsutun indeksiteorian mukaan hippokampuksessa säilytettäisiin eräänlainen muisti-indeksi, jonka avulla kokonaisia, kattavia aivokuorelle säilöttyjä muistoja voidaan palauttaa mieleen jo osittaisen muistivihjeen, kuten tietyn yksityiskohdan, perusteella (ks. Teyler & Rudy, 2007). Hippokampuksen kyky erotella samankaltaisista tapahtumista ja asioista muodostuvia hermostollisia edustuksia tukisi osaltaan tehokasta indeksien käyttöä mieleen palauttamisessa, mikä vähentäisi muistojen sekoittumisen mahdollisuutta (Kuva 4). Itse asiassa tietokonemallien mukaan ilman aikuisiän neurogeneesiä hippokampus ei pysty rajattomasti muodostamaan uusia edustuksia ilman, että aiemmat edustukset häiriintyvät (ks. Deng ym., 2010).

Pykäläpoimun uusien jyväissolujen merkitys toiminnalle siis korostunee erityisesti, kun vaaditaan pienten erojen tai yksityiskohtien havaitsemista ja erillisten, tarkkojen hermostolisten edustusten muodostamista. Edellä esitettyä käsitystä tukevia tuloksia saatiin kokeessa, jossa uusien jyväissolujen syntymistä pykäläpoimussa ehkäistiin säteilyttämällä (Clelland ym., 2009). Uusien jyväissolujen puute heikensi hiirten suoriutumista sokkelotehtävässä, kun vaatimuksena oli kahden lähekkäin sijaitsevan, muuten samanlaisen paikan erottaminen toisistaan sillä perusteella, oliko hiiri käynyt kyseisessä paikassa juuri aiemmin vai ei. Jos identtisten paikkojen avaruudellinen etäisyys oli suuri, säteilytetyt hiiret suoriutuivat tehtävästä verrokkien tapaan (Clelland ym., 2009). Toisessa tutkimuksessa taas estettiin aikuisuudessa syntyneiden, epäkypsien 4–6 viikkoa vanhojen jyväissolujen normaali toiminta geeniteknikan avulla (Kheirbek, Tannenholz & Hen, 2012b). Sitten hiiriä altistettiin kahdelle samankaltaiselle ympäristölle, joista toisessa niille annettiin pieni sähköiskku. Tuloksena koeryhmän hiiret oppivat normaalia hitaammin erottamaan kaksi samankaltaista ympäristöä toisistaan eli osoittivat pelkoa myös siinä ympäristössä, jossa eivät koskaan olleet saaneet sähköiskua (Kheirbek ym., 2012b). Neurogeneesin häiritseminen siis huonontaa erottelukykyä. Toisaalta aerobista harjoitusta



KUVA 4. Hippokampuksen pykäläpoimun toiminta on erityisen tärkeää tarkkojen muistiedustusten muodostamisessa ja muistista palauttamisessa. (Kuva: Lauri Kantola)

Pykäläpoimun ja siellä aikuisuudessa syntyvien uusien jyväissolujen rooli liittyy erityisesti erottelu- ja täydennyskykyyn (ks. teksti).

I A. Samankaltaisista asioista muodostuu pykäläpoimun jyväissolujen harvan ja valikoivan aktiivisuuden sekä neurogeneesin ansiosta erilliset hermostolliset edustukset. Samankaltaiset asiat aktivoivat osin samoja pykäläpoimun jyväissoluja (tumma kolmio), mutta ne erotetaan toisistaan erityisesti uusien jyväissolujen valikoivan aktivaation ansiosta (tummat ja vaaleat ympyrät). On huomattava, että tiettyyn edustukseen valjastetut solut voivat toki osallistua myös muihin toiminnallisiin hermoverkkoihin.

II B. Osittainen muistivihje aktivoi aiemmin muodostettuja hermostollisia edustumia samankaltaisista asioista. Aktivaatio saattaa kohdistua vain osaan edustumasta (tummat ympyrät ja kolmio ylemmällä solurivillä), mutta täydennyskyvyn ansiosta muistista voidaan palauttaa lopulta kokonainen kyseisen asian edustus (tummat ympyrät ja kolmiot alemmalla solurivillä). Kuvassa raidallinen ympyrä kuvaa uuteen asiaan liittyvää uutta hermosolua, jonka avulla edustus eroaa muista samankaltaisista edustuksista. Sekä paneelissa A että B vaaleanharmaat ympyrät ja kolmiot kuvastavat kyseessä oleviin edustuksiin liittymättömiä jyväissoluja.

saaneet hiiret, joiden neurogeneesi oli tavallista paremmalla tasolla, pärjäsivät tavallista paremmin erottelukykyyä mittaavassa tehtävässä (Creer, Romberg, Saksida, van Praag & Bussey, 2010). Mitä enemmän uusia soluja hippokampuksessa havaittiin, sitä parempi oli avaruudellinen erottelukyky (Creer ym., 2010). Huomattavaa on, että edellä käsitellyn kaltaisia tuloksia on saatu vain osassa tutkimuksia, joten jatkoselvittelyt ver-

tailukelpoisia menetelmiä käyttäen ovat tarpeen (Hvoslef-Eide & Oomen, 2016).

Erottelukyvyn lisäksi uudet jyväissolut näyttäisivät liittyvän myös ajallisesti tarkkojen syy-seuraussuhteiden oppimiseen, jota voidaan mallintaa eläimillä esimerkiksi klassisen ehdollistamisen avulla. Tutkimukset aikuisilla rotilla ovat osoittaneet, että jos hippokampuksen neurogeneesiä häiritään systeemisesti solujen

jakaantumista estävällä lääkeaineella eli solunsalpaajalla, rotat eivät opi yhdistämään lyhyttä varoitusääntä sitä seuraavaan epämiellyttävään silmäluomen sähköiseen ärsytykseen (Nokia ym., 2012b; Shors ym., 2001). Sen sijaan nämäkin rotat oppivat vaivatta yhdistämään kaksi samanaikaista ärsykettä, eli uusien hermosolujen rooli korostuu, kun yhteyden oppiminen vaatii ensimmäiseksi esitettävän ärsykkeen säilyttämistä aktiivisena muistissa, kunnes seuraava ärsyke alkaa. Aikuisen hippokampuksen neurogeneesin ja avaruudellisen oppimisen yhteyttä on selvitetty esimerkiksi Dupretin ja kollegoiden (2008) tutkimuksessa. He kehittivät siirtogeenisen hiirimallin, jonka hermokantasolut saatiin aloittamaan ohjelmoitu solukuolema annostelemalla lääkeainetta juomaveteen haluttuna ajanjaksona. Näin käsitellyillä hiirillä neurogeneesi väheni, ja samalla niillä ilmeni vaikeuksia tehtävässä, jossa piti oppia suunnistamaan ulkoisten maamerkkien perusteella aina eri lähtöpisteestä aloittaen. Sen sijaan hiiret suoriutuivat normaalisti yksinkertaisemmassa tehtävässä, jossa lähtöpiste oli aina sama (Dupret ym., 2008). Toisaalta myös aiemmin mainittu vastasyntyneiden hermosolujen karsinta oppimisen loppuvaiheessa on kriittistä tarkkojen muistiedustumien säilyttämiselle ja niiden palauttamiselle muistista. Kun Dupret ja kollegat (2007) häiritsivät vastamuodostuneiden solujen ohjelmoitua solukuolemaa, rotat eivät enää muistaneet aiemmin oppimaansa reittiä turvaan Morrisin vesisokkelossa, mutta pystyivät kyllä harjoitusession aikana parantamaan suoritustaan. Yhteenvetona todettakoon, että sopivan ikäisiä hippokampuksen uusia hermosoluja tarvitaan riittävä määrä erityisesti silloin, kun on muodostettava tarkka kokonaiskuva ajallisesti irrallisista tapahtumista tai erillisistä ympäristön piirteistä ja toimittava tilanteeseen sopivalla tavalla.

Uuden oppimisen lisäksi hippokampuksen neurogeneesi saattaa säädellä myös aiemmin muodostuneiden toiminnallisten hermoverkkojen rakennetta tai toimintaa tai molempia, siis jo muodostuneiden muistiedustumien säilyttämistä ja muistista palauttamista. Tietokonemallinnusten mukaan aikuisiän neurogeneesi voi edistää oppimisen kannalta olennaista unohtamista eli toissijaisten yhteyksien karsimista (Fusi, Drew

& Abbott, 2005; Weisz & Argibay, 2012). On todettu, että kypsät hippokampuksen jyväissolut joutuvat kilpailemaan uusien solujen kanssa synapsiyhteyksien ylläpidosta, mikä voi johtaa olemassa olevien yhteyksien ja siten hermosollisten edustumien muuttumiseen (Toni ym., 2007; 2008). Akers ja kollegat (2014) tutkivat mielenkiintoista yhteyttä hippokampuksen neurogeneesin määrän ja unohtamisen välillä: nuorilla yksilöillä uusia pykäläpoimun jyväissoluja muodostuu huomattavan paljon, ja kuitenkin ihmislapsille on tyypillistä, että pysyviä muistoja alkaa muodostua vasta leikki-ikäen jälkeen. Myös eläimillä on havaittavissa samantapaista infantiiliamnesiaa. Akersin ja kollegoiden (2014) tutkimuksissa aikuisten hiirten neurogeneesiä lisättiin aerobisella harjoittelulla oppimistapahtuman jälkeen. Reilun kuukauden harjoittelun tuloksena hiirten hippokampuksessa havaittiin verrokkeja enemmän uusia jyväissoluja, mutta yllättäen ne eivät muistaneet aiemmin oppimaansa yhtä hyvin kuin verrokkit. Siis aikuinen hiiri, jonka neurogeneesiä oli lisätty, ei pystynyt säilyttämään asiaa muistissa yhtä hyvin kuin verrokkihiiri, jolla neurogeneesi oli iän myötä vähentynyt (Akers ym., 2014). Jatkokokeessa Akers ja kollegat (2014) vieläpä osoittivat, että kun hyvin nuorten hiirenpoikasten neurogeneesiä vähennettiin geenitekniikan tai lääkeaineiden avulla, niiden muistoista tuli pysyvämpiä. Siis neurogeneesin vähentäminen hyvin nuorilla yksilöillä paransi muistiedustumien säilymistä tai mieleen palauttamista tai molempia (Akers ym., 2014). Vaikuttaisi siltä, että neurogeneesin määrän tulee pysyä tasapainossa, jotta sekä uuden oppiminen että aiemmin opitun säilyttäminen muistissa on optimaalista.

HIPPOKAMPUKSEN NEUROGENEESI, STRESSI JA MIELENTERVEYS

Muistitoimintojen lisäksi hippokampuksen neurogeneesi saattaa vaikuttaa yksilön toimintaan säätelämällä reaktioita uhkaaviin tilanteisiin. Hippokampuksen uudet jyväissolut ovat tärkeitä asianmukaiselle reagoinnille, erityisesti, kun kohdataan moniselitteisiä tilanteita. Gloverin, Schoenfeldin, Karlssonin, Bannermanin ja Ca-

meronin (2017) tutkimuksessa aikuisten hiirten hippokampuksen neurogeneesiä häirittiin, ja sen jälkeen niitä altistettiin joko moniselitteiselle tai yksiselitteiselle uhkatilanteelle. Ne hiiret, joiden hippokampuksen neurogeneesiä oli häiritetty, eivät osoittaneet yhtä paljon pelkoa moniselitteisessä, uhkaavassa tilanteessa kuin normaalit hiiret (Glover ym., 2017). Taustalla vaikutti näiden hiirten vähäisempi hippokampuksen hermosolujen aktivaatio sekä pykäläpoimulla että hippokampuksen muilla alueilla (CA1 ja CA3) vasteena uhkatilanteeseen. Toisaalta samaiset hiiret osoittivat yksiselitteisen uhkatilanteen jälkeen tavallisia hiiriä enemmän ahdistukseen ja masennukseen liitettyä käyttäytymistä (Glover ym., 2017). Erityisesti jälkimmäinen havainto kytkeytynee hippokampuksen rooliin stressireaktioiden säätelyssä: hippokampus vaimentaa aktiivisesti hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuori-akselin (engl. *hypothalamus-pituitary-adrenal; HPA*) toimintaa (Herman ym., 2016). Hippokampuksen uudet, aikuisuudessa syntyneet solut ovat tässä säätelyssä erityisen tärkeitä. Snyderin, Soumierin, Brewerin, Pickelin ja Cameronin (2011) tutkimuksessa aikuisten hiirten hippokampuksen neurogeneesiä häirittiin, minkä jälkeen ne altistettiin stressaavalle kokemukselle. Näiden hiirten stressihormonien taso säilyi korkeana pidempään kuin tavallisilla hiirillä, ja ne myös osoittivat verrokkeja enemmän ahdistuneisuuteen ja masentuneisuuteen yhdistettyä käyttäytymistä (Snyder ym., 2011). Toisaalta myös päinvastaisia havaintoja on tehty. Tsai, Tsai, Arnold ja Huang (2015) estivät normaalin uusien hermosolujen muodostumisen hiirten hippokampuksessa ja sitten altistivat ne stressaavalle tilanteelle. Jo ennen stressialtistusta koeryhmän hiiret osoittivat normaalia vähemmän ahdistuneisuuteen liitettyä käyttäytymistä, ja stressaavan tilanteen jälkeen niiden HPA-akselin reaktio oli vaimentunut verrokkeihin nähden (Tsai ym., 2015). Näiden kahden tutkimuksen tulosten eroja selittänevät erot menetelmissä, kuten siinä, missä vaiheessa hiirten vuorokausirytmiiä koekäsittelyt suoritettiin. Joka tapauksessa jatkotutkimukset ovat tarpeen, sillä vaikuttaisi siltä, että hippokampuksen neurogeneesillä on oppimisen ja muistin lisäksi tärkeä rooli asianmukaisen toiminnan säätelyssä uhka- ja stressitilanteissa sekä niistä toipumisessa.

Pitkittynyt stressi voi pahimmillaan johtaa mielenterveyden häiriöihin. Häiriöt hippokampuksen neurogeneesissä ja hippokampuksen volyymin pientyminen on liitetty varsinkin mielialahäiriöihin (Anacker & Hen, 2017; Jacobs, van Praag & Gage, 2000; Kang, Wen, Song, Christian & Ming, 2016; Schoenfeld & Cameron, 2015) sekä erilaisiin keskushermoston rappeumasairauksiin, erityisesti Alzheimerin tautiin (Hollands, Bartolotti & Lazarov, 2016; Kent & Mistlberger, 2017). Suurin osa tutkimuksista on tehty eläinmalleilla, mutta käsitystä mielenterveyden häiriöiden ja hippokampuksen neurogeneesin yhteydestä tukevat myös erilaisilla potilasryhmillä tehdyt havainnot. Masennuksesta kärsineiden ihmisten hippokampuksen koko on pientynyt (Geerlings & Gerritsen, 2017), ja iäkkäiden masennuspotilaiden aivoissa pykäläpoimun subgranulaarisella vyöhykkeellä on verrokkeihin nähden vähemmän jakautuvia soluja (Lucassen, Stumpel, Wang & Aronica, 2010). Samoin lapsuuden vaikeiden kokemusten vuoksi traumaperäisestä stressihäiriöstä kärsivien aikuisten hippokampuksen koko on tavallista pienempi (Ahmed-Leitao, Spies, van den Heuvel & Seedat, 2016). Vaikeaa Alzheimerin tautia sairastaneiden potilaiden hippokampuksen neurogeneesin on havaittu olevan vähäisempää kuin tautia sairastamattomien dementikkojen (Ekonomou ym., 2015). Näyttäisi siis siltä, että jonkinlainen yhteys hippokampuksen koon, aikuisuudessa tapahtuvan neurogeneesin ja mielenterveyden välillä vallitsee. Vaikka havaitut yhteydet ovat olleet lähinnä korrelatiivisia, on mahdollista, että hippokampuksen neurogeneesillä on myös syy-seurausyhteys erilaisiin mielenterveyden ongelmiin.

Aivorappeumasairauksissa, kuten Alzheimerin taudissa, hippokampuksen neurogeneesin tukema tarkkojen muistiedustusten muodostuminen ja mielestä palauttaminen, episodinen muisti, häiriintyy. Neurogeneesin häiriö saattaisi erottelu- ja täydennyskyvyn (ks. Aimone ym., 2014) heikentymisen lisäksi myös selittää, miksi muistihäiriöstä kärsivän voi olla helpompi palauttaa mieleen vanhoja kuin vasta tapahtuneita asioita: ilman uusia jyväsoluja uusien muistojen indeksit (Teyler & Rudy, 2007) eivät oletettavasti muodostu normaalisti, joten niiden muistista

palauttaminen on epätarkkaa. Häiriöt kyvyssä muodostaa ja hakea muistista tarkkoja episodisia muistikuvia voivat vaikuttaa myös mielialahäiriöiden kehittymiseen (Kheirbek, Klemenhausen, Sahay & Hen, 2012a). Pelkoa ja ahdistusta herättävissä tilanteissa muodostuneiden muisti-edustumien sekoittuminen muihin, neutraaleissa tilanteissa syntyviin ja aktivoituihin muistijälkiin voi johtaa yleistyneeseen pelkoreaktioon, mikä on tyypillistä ahdistuneisuushäiriöissä ja etenkin traumaperäisessä stressihäiriössä. Mielialahäiriöiden hoidossa neurogeneesin lisääminen voisi lieventää oireita (ks. esim. Drew & Huckleberry, 2017; Schoenfeld & Cameron, 2015), mikäli sitä kautta voidaan parantaa muistiedustumien erottelua ja lieventää ahdistuksen ja pelkoreaktioiden yllieleistymistä. Aivoja rappeuttavien sairauksien osalta neurogeneesin edistäminen voisi toimia muistihäiriöitä ennaltaehkäisevänä tekijänä pitämällä yllä hippokampuksen muokautuvuutta. Helpoin keino lienee liikunta, ja sitä onkin ehdotettu jopa hoidoksi Alzheimerin tautiin (ks. esim. Cass, 2017). Masennuksen osalta yhteys neurogeneesiin on ehkä hiukan mutkikkaampi. Uusien jyväissolujen määrän lisääminen itsessään tuskin parantaa mielialaa, vaikka sekä eläimillä (ks. esim. Eliwa, Belzung & Surget, 2017) että ihmisillä (Boldrini ym., 2009) onkin osoitettu, että masennuslääkkeet lisäävät hippokampuksen neurogeneesiä. Masennuslääkkeet saattavat kuitenkin edesauttaa hyvinvointia mahdollistamalla hermoverkkojen tehokkaan muokautumisen myös muualla kuin hippokampuksessa, jopa aivokuorella (Castrén & Antila, 2017). Uusien jyväissolujen roolia mielen-terveyden ylläpitämisessä sekä muistisairauksien ennaltaehkäisyssä ja hoidossa kannattaa tutkia edelleen, sillä neurogeneesiin on kohtalaisen helppo vaikuttaa elämäntapamuutoksilla eikä esimerkiksi Alzheimerin tautiin ole olemassa parantavaa lääkitystä.

POHDINTA

Hippokampuksessa syntyy uusia hermosoluja läpi elämän. Tämä neurogeneesiksi kutsuttu prosessi vie aikaa ja on herkkä muutoksille elintavoissa ja yleisessä hyvinvoinnissa, sekä hyvässä että pahassa. Uusien hermosolujen merkitys hippokampuksen ja koko elimistön toiminnalle on alkanut pikkuhiljaa selvitä, lähinnä kiitos eläintutkimuksen. Näyttäisi siltä, että hippokampuksen neurogeneesi on tärkeää tarkkojen muistojen muodostamisessa monimutkaisia tilanteita kohdattaessa ja että se pitää yllä kykyä sopeutua muuttuviin olosuhteisiin asianmukaisella tavalla. Siten neurogeneesin edistäminen esimerkiksi liikunnan avulla voisi tukea muistitoimintojen säilymistä myös ikääntyessä. Tutkimus- ja kuvantamismenetelmien kehityksestä huolimatta neurogeneesin tutkiminen nojaa edelleen pitkälti eläimillä tehtäviin kokeisiin, sillä useimmiten on tarpeen todentaa neurogeneesin määrä, laatu tai molemmat suoraan kudosnäytteestä. Jatkossa tarvitaan lisää tietoa siitä, miten hippokampuksen neurogeneesi vaikuttaa nimenomaan ihmisen toimintaan. Tämä vaatii uusien, kajoamattomien tutkimusmenetelmien kehittelyä ja käyttöönottoa. Erityisen lupaavalta vaikuttaa viimeaikainen edistys positroniemissiotomografia- eli PET-kuvaustekniikassa (ks. esim. Ho, Hooker, Sahay, Holt & Roffman, 2013; Tamura ym., 2016). Jää nähtäväksi, missä määrin hippokampuksen neurogeneesi lunastaa sille tällä hetkellä ehdotetut lupaukset aivotoiminnan ja kognition ylläpitäjänä.

Artikkeli on saatu toimitukseen 8.2.2017 ja hyväksytty julkaistavaksi 9.11.2017.

Kiitokset

Haluamme kiittää Suomen Akatemiaa työn rahoittamisesta (rahoitusnumerot 275954, 284155 ja 286384 Miriam Nokialle). Kiitämme myös Arto Lipposta, Markku Penttosta ja Heikki Tani-
laa hyvistä kommentteista käsikirjoitusvaiheessa.

Lähteet

- Ahmed-Leitao, F., Spies, G., van den Heuvel, L. & Seedat, S. (2016). Hippocampal and amygdala volumes in adults with posttraumatic stress disorder secondary to childhood abuse or maltreatment: A systematic review. *Psychiatry Research*, 256, 33–43.
- Aimone, J. B., Li, Y., Lee, S. W., Clemenson, G. D., Deng, W. & Gage, F. H. (2014). Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition. *Physiological reviews*, 94(4), 991–1026.
- Akers, K. G., Martinez-Canabal, A., Restivo, L., Yiu, A. P., De Cristofaro, A., Hsiang, H. L. & Frankland, P. W. (2014). Hippocampal neurogenesis regulates forgetting during adulthood and infancy. *Science*, 344(6184), 598–602.
- Altman, J. & Das, G. D. (1965). Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *The Journal of Comparative Neurology*, 124(3), 319–335.
- Alvarez-Buylla, A., Theelen, M. & Nottebohm, F. (1988). Birth of projection neurons in the higher vocal center of the canary forebrain before, during, and after song learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85(22), 8722–8726.
- Anacker, C. & Hen, R. (2017). Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility – linking memory and mood. *Nature Reviews Neuroscience*.
- Andersen, P., Bliss, T. V. & Skrede, K. K. (1971). Lamellar organization of hippocampal pathways. *Experimental Brain Research*, 13(2), 222–238.
- Andersen, P., Morris, R., Amaral, D., Bliss, T. & O'Keefe, J. (toim.) (2006). *The Hippocampus Book*. Oxford University Press.
- Anderson, M. L., Nokia, M. S., Govindaraju, K. P. & Shors, T. J. (2012). Moderate drinking? Alcohol consumption significantly decreases neurogenesis in the adult hippocampus. *Neuroscience*, 224, 202–209.
- Anderson, M. L., Sisti, H. M., Curlik, D. M. 2nd & Shors, T. J. (2011). Associative learning increases adult neurogenesis during a critical period. *European Journal of Neuroscience*, 33(1), 175–181.
- Bliss, T. V. & 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(2), 331–356.
- Boldrini, M., Underwood, M. D., Hen, R., Rosoklija, G. B., Dwork, A. J., John Mann, J. & Arango, V. (2009). Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus. *Neuropsychopharmacology*, 34(11), 2376–2389.
- Brummelte, S. & Galea, L. A. (2010). Chronic high corticosterone reduces neurogenesis in the dentate gyrus of adult male and female rats. *Neuroscience*, 168(3), 680–690.
- Burgess, N., Maguire, E. A. & O'Keefe, J. (2002). The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*, 35(4), 625–641.
- Buzsáki, G. (1989). Two-stage model of memory trace formation: a role for "noisy" brain states. *Neuroscience*, 31(3), 551–570.
- Cameron, H. A. & McKay, R. D. (2001). Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *The Journal of comparative neurology*, 435(4), 406–417.
- Cass S. P. (2017). Alzheimer's Disease and Exercise: A Literature Review. *Current Sports Medicine Reports*, 16(1), 19–22.
- Castrén, E. & Antila, H. (2017). Neuronal plasticity and neurotrophic factors in drug responses. *Molecular Psychiatry*, 22(8), 1085–1095.
- Catavero, C., Bao, H. & Song, J. (2017). Neural mechanisms underlying GABAergic regulation of adult hippocampal neurogenesis. *Cell and tissue research*, in press.
- Chancey, J. H., Poulsen, D. J., Wadiche, J. I. & Overstreet-Wadiche, L. (2014). Hilar mossy cells provide the first glutamatergic synapses to adult-born dentate granule cells. *Journal of Neuroscience*, 34(6), 2349–2354.
- Chetty, S., Friedman, A. R., Taravosh-Lahn, K., Kirby, E. D., Mirescu, C., Guo, F., ... & Kaufer, D. (2014). Stress and glucocorticoids promote oligodendrogenesis in the adult hippocampus. *Molecular Psychiatry*, 19(12), 1275–1283.
- Clelland, C. D., Choi, M., Romberg, C., Clemenson, G. D. Jr, Fragniere, A., Tyers, P., ... & Bussey, T. J. (2009). A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation. *Science*, 325(5937), 210–213.
- Clemenson, G. D., Deng, W. & Gage, F. H. (2015). Environmental enrichment and neurogenesis: from mice to humans. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 4, 56–62.
- Collingridge, G. L., Peineau, S., Howland, J. G. & Wang, Y. T. (2010). Long-term depression in the CNS. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(7), 459–473.
- Colucci-D'Amato, L., Bonavita, V. & di Porzio, U. (2006). The end of the central dogma of neurobiology: stem cells and neurogenesis in adult CNS. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 27(4), 266–270.

- Creer, D. J., Romberg, C., Saksida, L. M., van Praag, H. & Bussey, T. J. (2010). Running enhances spatial pattern separation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(5), 2367–2372.
- Curlik, D. M. & Shors, T. J. (2011). Learning increases the survival of newborn neurons provided that learning is difficult to achieve and successful. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(9), 2159–2170.
- Deng, W., Aimone, J. B. & Gage, F. H. (2010). New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nature reviews. Neuroscience*, 11(5), 339–350.
- Drew, L. J., Kheirbek, M. A., Luna, V. M., Denny, C. A., Cloyd, M. A., Wu, M. V., ... & Hen, R. (2016). Activation of local inhibitory circuits in the dentate gyrus by adult-born neurons. *Hippocampus*, 26(6), 763–778.
- Dupret, D., Fabre, A., Döbrössy, M. D., Panatier, A., Rodríguez, J. J., Lamarque, S., ... & Abrous, D. N. (2007). Spatial learning depends on both the addition and removal of new hippocampal neurons. *PLoS Biology*, 5(8), e214.
- Dupret, D., Revest, J. M., Koehl, M., Ichas, F., De Giorgi, F., Costet, P., ... & Piazza, P. V. (2008). Spatial relational memory requires hippocampal adult neurogenesis. *PLoS One*, 3(4), e1959.
- Ekonomou, A., Savva, G. M., Brayne, C., Forster, G., Francis, P. T., Johnson, M., ... & Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Neuropathology Study. (2015). Stage-specific changes in neurogenic and glial markers in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 77(8), 711–719.
- Eliwa, H., Belzung, C. & Surget, A. (2017). Adult hippocampal neurogenesis: Is it the alpha and omega of antidepressant action? *Biochemical Pharmacology*, 141, 86–99.
- Erickson, K. I., Prakash, R. S., Voss, M. W., Chaddock, L., Hu, L., Morris, K. S., ... & Kramer, A. F. (2009). Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus*, 19(10), 1030–1039.
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., ... & Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(7), 3017–3022.
- Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A. M., Nordborg, C., Peterson, D. A., ... & Gage, F. H. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine*, 4(11), 1313–1317.
- Ernst, A., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Perl, S., Tisdale, J., ... & Frisén, J. (2014). Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. *Cell*, 156(5), 1072–1083.
- Ernst, A. & Frisén, J. (2015). Adult neurogenesis in humans – common and unique traits in mammals. *PLoS Biology*, 13(1), e1002045.
- Espósito, M. S., Piatti, V. C., Laplagne, D. A., Morgenstern, N. A., Ferrari, C. C., Pitossi, F. J. & Schinder, A. F. (2005). Neuronal differentiation in the adult hippocampus recapitulates embryonic development. *The Journal of Neuroscience*, 25(44), 10074–10086.
- Fusi, S., Drew, P. J. & Abbott, L. F. (2005). Cascade models of synaptically stored memories. *Neuron*, 45(4), 599–611.
- Ge, S., Goh, E. L., Sailor, K. A., Kitabatake, Y., Ming, G. L. & Song, H. (2006). GABA regulates synaptic integration of newly generated neurons in the adult brain. *Nature*, 439(7076), 589–593.
- Geerlings, M. I. & Gerritsen, L. (2017). Late-life depression, hippocampal volumes, and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis regulation: A systematic review and meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 82(5), 339–350.
- Gemma, C. & Bachstetter, A. D. (2013). The role of microglia in adult hippocampal neurogenesis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7, 229.
- Glover, L. R., Schoenfeld, T. J., Karlsson, R. M., Bannerman, D. M. & Cameron, H. A. (2017). Ongoing neurogenesis in the adult dentate gyrus mediates behavioral responses to ambiguous threat cues. *PLoS Biology*, 15(4), e2001154.
- Gould, E., Beylin, A., Tanapat, P., Reeves, A. & Shors, T. J. (1999). Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nature Neuroscience*, 2(3), 260–265.
- Gould, E., Tanapat, P., McEwen, B. S., Flugge, G. & Fuchs, E. (1998). Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(6), 3168–3171.
- Gu, Y., Arruda-Carvalho, M., Wang, J., Janoschka, S. R., Joseph, S. A., Frankland, P. W. & Ge, S. (2012). Optical controlling reveals time-dependent roles for adult-born dentate granule cells. *Nature Neuroscience*, 15(12), 1700–1706.
- Guzman-Marín, R., Bashir, T., Suntsova, N., Szymusiak, R. & McGinty, D. (2007). Hippocampal neurogenesis is reduced by sleep fragmentation in the adult rat. *Neuroscience*, 148(1), 325–333.
- Guzman-Marín, R., Suntsova, N., Bashir, T., Nienhuis, R., Szymusiak, R. & McGinty, D. (2008). Rapid eye movement sleep deprivation contributes to reduction of neuro-

- genesis in the hippocampal dentate gyrus of the adult rat. *Sleep*, 31(2), 167–175.
- Guzman-Marin, R., Suntsova, N., Methippara, M., Greifenstein, R., Szymusiak, R. & McGinty, D. (2005). Sleep deprivation suppresses neurogenesis in the adult hippocampus of rats. *The European Journal of Neuroscience*, 22(8), 2111–2116.
- Heberden, C. (2017). Sex steroids and neurogenesis. *Biochemical Pharmacology*, 141, 56–62.
- Herman, J. P., McKlveen, J. M., Ghosal, S., Kopp, B., Wulsin, A., Makinson, R., ... & Myers, B. (2016). Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical stress response. *Comprehensive Physiology*, 6(2), 603–621.
- Ho, N. F., Hooker, J. M., Sahay, A., Holt, D. J. & Roffman, J. L. (2013). *In vivo* imaging of adult human hippocampal neurogenesis: progress, pitfalls and promise. *Molecular psychiatry*, 18(4), 404–416.
- Hollands, C., Bartolotti, N. & Lazarov, O. (2016). Alzheimer's Disease and Hippocampal Adult Neurogenesis; Exploring Shared Mechanisms. *Frontiers in neuroscience*, 10.
- Hvoslef-Eide, M. & Oomen, C. A. (2016). Adult neurogenesis and pattern separation in rodents: A critical evaluation of data, tasks and interpretation. *Frontiers in Biology*, 11(3), 168–181.
- Jacobs, B. L., Van Praag, H. & Gage, F. H. (2000). Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Molecular psychiatry*, 5(3), 262.
- Jessberger, S. & Parent, J. M. (2015). Epilepsy and Adult Neurogenesis. *Cold Spring Harbour Perspectives in Biology*, 7(12).
- Jung, M. W. & McNaughton, B. L. (1993). Spatial selectivity of unit activity in the hippocampal granular layer. *Hippocampus*, 3(2), 165–182.
- Kang, E., Wen, Z., Song, H., Christian, K. M. & Ming, G. L. (2016). Adult neurogenesis and psychiatric disorders. *Cold Spring Harbour Perspectives in Biology*, 8(9).
- Kaslin, J., Ganz, J. & Brand, M. (2008). Proliferation, neurogenesis and regeneration in the non-mammalian vertebrate brain. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 363(1489), 101–122.
- Kempermann, G., Gast, D., Kronenberg, G., Yamaguchi, M. & Gage, F. H. (2003). Early determination and long-term persistence of adult-generated new neurons in the hippocampus of mice. *Development*, 130(2), 391–399.
- Kent, B. A. & Mistlberger, R. E. (2017). Sleep and hippocampal neurogenesis: Implications for Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 45, 35–52.
- Kesner, R. P. (2017). An analysis of dentate gyrus function (an update). *Behavioural Brain Research*, in press.
- Kheirbek, M. A., Klemenhagen, K. C., Sahay, A. & Hen, R. (2012a). Neurogenesis and generalization: a new approach to stratify and treat anxiety disorders. *Nature Neuroscience*, 15(12), 1613–20.
- Kheirbek, M. A., Tannenholz, L. & Hen, R. (2012b). NR2B-dependent plasticity of adult-born granule cells is necessary for context discrimination. *The Journal of Neuroscience*, 32(25), 8696–8702.
- Kirschen, G. W., Shen, J., Tian, M., Schroeder, B., Wang, J., Man, G., ... & Ge, S. (2017). Active dentate granule cells encode experience to promote the addition of adult-born hippocampal neurons. *The Journal of Neuroscience*, 37(18), 4661–4678.
- Knoth, R., Singec, I., Ditter, M., Pantazis, G., Capetian, P., Meyer, R. P., ... & Kempermann, G. (2010). Murine features of neurogenesis in the human hippocampus across the lifespan from 0 to 100 years. *PloS One*, 5(1), e8809.
- Kobilo, T., Liu, Q. R., Gandhi, K., Mughal, M., Shaham, Y. & van Praag, H. (2011). Running is the neurogenic and neurotrophic stimulus in environmental enrichment. *Learning & Memory*, 18(9), 605–609.
- Kuhn, H. G., Dickinson-Anson, H. & Gage, F. H. (1996). Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: Age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *The Journal of Neuroscience*, 16(6), 2027–2033.
- Leutgeb, J. K., Leutgeb, S., Moser, M. B. & Moser, E. I. (2007). Pattern separation in the dentate gyrus and CA3 of the hippocampus. *Science*, 315(5814), 961–966.
- Lucassen, P. J., Stumpel, M. W., Wang, Q. & Aronica, E. (2010). Decreased numbers of progenitor cells but no response to antidepressant drugs in the hippocampus of elderly depressed patients. *Neuropharmacology*, 58(6), 940–949.
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(8), 4398–4403.
- Mann, E. O. & Paulsen, O. (2007). Role of GABAergic inhibition in hippocampal network oscillations. *Trends in Neurosciences*, 30(7), 343–349.
- Ming, G. L. & Song, H. (2005). Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annual Review of Neuroscience*, 28, 223–250.

- Ming, G. L. & Song, H. (2011). Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron*, 70(4), 687–702.
- Morrens, J., Van Den Broeck, W. & Kempermann, G. (2012). Glial cells in adult neurogenesis. *Glia*, 60(2), 159–174.
- Mustroph, M. L., Chen, S., Desai, S. C., Cay, E. B., DeYoung, E. K. & Rhodes, J. S. (2012). Aerobic exercise is the critical variable in an enriched environment that increases hippocampal neurogenesis and water maze learning in male C57BL/6J mice. *Neuroscience*, 219, 62–71.
- Nixon, K. & Crews, F. T. (2002). Binge ethanol exposure decreases neurogenesis in adult rat hippocampus. *Journal of Neurochemistry*, 83(5), 1087–1093.
- Nokia, M. S., Anderson, M. L. & Shors, T. J. (2012a). Chemotherapy disrupts learning, neurogenesis and theta activity in the adult brain. *The European Journal of Neuroscience*, 36, 3521–3530.
- Nokia, M. S., Gureviciene, I., Waselius, T., Tanila, H. & Penttonen, M. (2017). Hippocampal electrical stimulation disrupts associative learning when targeted at dentate spikes. *The Journal of Physiology (London)*, 595(14), 4961–4971.
- Nokia, M. S., Lensu, S., Ahtiainen, J. P., Johansson, P. P., Koch, L. G., Britton, S. L. & Kainulainen, H. (2016). Physical exercise increases adult hippocampal neurogenesis in male rats provided it is aerobic and sustained. *The Journal of Physiology*, 594(7), 1855–1873.
- Nokia, M. S., Sisti, H. M., Choksi, M. R. & Shors, T. J. (2012b). Learning to learn: Theta oscillations predict new learning, which enhances related learning and neurogenesis. *PLoS One*, 7(2), e31375.
- Otsuki, L. & Brand, A. H. (2017). The vasculature as a neural stem cell niche. *Neurobiology of Disease*, 107, 4–14.
- Overstreet-Wadiche, L. S., Bensen, A. L. & Westbrook G. L. (2006). Delayed development of adult-generated granule cells in dentate gyrus. *The Journal of Neuroscience*, 26(8), 2326–2334.
- Park, E. H., Burghardt, N. S., Dvorak, D., Hen, R. & Fenton, A. A. (2015). Experience-dependent regulation of dentate gyrus excitability by adult-born granule cells. *The Journal of Neuroscience*, 35(33), 11656–11666.
- Penttonen, M., Kamondi, A., Sik, A., Acsády, L. & Buzsáki, G. (1997). Feed-forward and feed-back activation of the dentate gyrus in vivo during dentate spikes and sharp wave bursts. *Hippocampus*, 7(4), 437–450.
- Pereira, A. C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M., Sosunov, A. A., Hen, R., McKhann, G. M., ... & Small, S. A. (2007). An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(13), 5638–5643.
- Sandeman, D. C., Bazin, F. & Beltz B. S. (2011). Adult neurogenesis: examples from the decapod crustaceans and comparisons with mammals. *Arthropod Structure & Development*, 40(3), 258–275.
- Schmidt-Hieber, C., Jonas, P. & Bischofberger, J. (2004). Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. *Nature*, 429(6988), 184–187.
- Schoenfeld, T. J. & Cameron, H. A. (2015). Adult neurogenesis and mental illness. *Neuropsychopharmacology*, 40(1), 113–128.
- Scoville, W. B. & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 20, 11–21.
- Senzai, Y. & Buzsáki, G. (2017). Physiological properties and behavioral correlates of hippocampal granule cells and mossy cells. *Neuron*, 93(3), 691–704.
- Shors, T. J., Miesegaes, G., Beylin, A., Zhao, M., Rydel, T. & Gould, E. (2001). Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature*, 410(6826), 372–376.
- Snyder, J. S., Soumier, A., Brewer, M., Pickel, J. & Cameron, H. A. (2011). Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature*, 476, 458–461.
- Song, H., Stevens, C. F. & Gage, F. H. (2002). Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells. *Nature*, 417(6884), 39–44.
- Spalding, K. L., Bergmann, O., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Huttner, H. B., ... & Frisén, J. (2013). Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*, 153(6), 1219–1227.
- Spalding, K. L., Bhardwaj, R. D., Buchholz, B. A., Druid, H. & Frisén, J. (2005). Retrospective birth dating of cells in humans. *Cell*, 122(1), 133–143.
- Sultan, S., Li, L., Moss, J., Petrelli, F., Cassé, F., Gebara, E., ... & Toni, N. (2015). Synaptic integration of adult-born hippocampal neurons is locally controlled by astrocytes. *Neuron*, 88(5), 957–972.
- Tamura, Y., Takahashi, K., Takata, K., Eguchi, A., Yamato, M., Kume, S., ... & Kataoka, Y. (2016). Noninvasive Evaluation of Cellular Proliferative Activity in Brain Neurogenic Regions in Rats under Depression and Treatment by Enhanced [18F] FLT-PET Imaging. *Journal of Neuroscience*, 36(31), 8123–8131.

- Tanapat, P., Galea, L. A. & Gould, E. (1998). Stress inhibits the proliferation of granule cell precursors in the developing dentate gyrus. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 16(3–4), 235–239.
- Teyler, T. J. & Rudy, J. W. (2007). The hippocampal indexing theory and episodic memory: updating the index. *Hippocampus*, 17(12), 1158–1169.
- Toni, N., Laplagne, D. A., Zhao, C., Lombardi, G., Ribak, C. E., Gage, F. H. & Schinder, A. F. (2008). Neurons born in the adult dentate gyrus form functional synapses with target cells. *Nature neuroscience*, 11(8), 901–907.
- Toni, N., Teng, E. M., Bushong, E. A., Aimone, J. B., Zhao, C., Consiglio, A., ... & Gage, F. H. (2007). Synapse formation on neurons born in the adult hippocampus. *Nature neuroscience*, 10(6), 727–734.
- Tsai, C. Y., Tsai, C. Y., Arnold, S. J. & Huang, G. J. (2015). Ablation of hippocampal neurogenesis in mice impairs the response to stress during the dark cycle. *Nature Communications*, 6, 8373.
- van Praag, H., Kempermann, G. & Gage, F. H. (1999). Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nature Neuroscience*, 2(3), 266–270.
- Varma, V. R., Chuang, Y., Harris, G. C., Tan, E. J. & Carlson, M. C. (2015). Low-intensity daily walking activity is associated with hippocampal volume in older adults. *Hippocampus*, 25, 605–615.
- Vivar, C., Potter, M. C. & van Praag, H. (2013). All about running: Synaptic plasticity, growth factors and adult hippocampal neurogenesis. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 15, 189–210.
- Waddell, J., Anderson, M. L. & Shors, T. J. (2011). Changing the rate and hippocampal dependence of trace eyeblink conditioning: Slow learning enhances survival of new neurons. *Neurobiology of Learning and Memory*, 95(2), 159–165.
- Weisz, V. I. & Argibay, P. F. (2012). Neurogenesis interferes with the retrieval of remote memories: forgetting in neurocomputational terms. *Cognition*, 125(1), 13–25.
- Zhao, C., Teng, E. M., Summers, R. G. Jr, Ming, G. L. & Gage, F. H. (2006). Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, 26(1), 3–11.