



Kandidaatintutkielma

# BDNF:n ja oreksiini-A:n vaikutukset hippokampukseen liikunnan seurauksena

Neena Sore

## Sisällysluettelo

Tekoälyn käyttö tämän tutkielman kirjoittamisessa.....	3
Käytetyt lyhenteet .....	4
1. Johdanto .....	6
2. Hippokampus .....	6
2.1. Hippokampuksen rakenne.....	7
2.2. Hippokampuksen toiminta .....	8
3. Liikunnan vaikutukset aivoihin.....	9
3.1. Hippokampuksessa tapahtuvat muutokset kuntoliikunnan seurauksena .....	9
4. Aivoista peräisin oleva neurotrofinen tekijä .....	11
4.1. Liikunnan vaikutus BDNF:ään .....	14
4.2. BDNF:n vaikutukset hippokampukseen .....	15
4.3. BDNF:n vaikutus hyvinvointiin.....	15
5. Oreksiini-A.....	16
5.1. Liikunnan vaikutus oreksiini-A:han.....	18
5.2. Oreksiini-A:n vaikutukset hippokampukseen.....	18
5.3. Oreksiini-A:n vaikutus hyvinvointiin .....	19
6. Yhteenveto .....	19
7. Kirjallisuusviitteet.....	21

## **Tekoälyn käyttö tämän tutkielman kirjoittamisessa**

Tämän tutkielman kirjoittamisessa käytettiin tekoälyä seuraavasti:

- Elicit-ohjelmaa suosittelemaan huomioitavia artikkeleja erilaisista aiheista.
- ChatGPT-ohjelmaa ehdottamaan mahdollisia sisällöllisiä asioita ja helpottamaan tekstin sujuvuutta ja kieliopin tarkistamista.

Itse teksti ei ole tekoälyn kirjoittamaa, vaan tekoälyä on käytetty työkaluna, jonka pohjalta teksti on kirjoitettu noudattaen Oulun yliopiston yleisiä ohjeita tekoälyn käytöstä:

<https://www oulu.fi/fi/opiskelijalle/yleista-yliopisto-opiskelusta/linjaukset-tekoalyn-kaytosta-opetuksessa>.

## Käytetyt lyhenteet

BDNF	Aivoista peräisin oleva neurotrofinen tekijä
CA	Cornu ammonis, varsinainen hippokampus
Ca <sup>2+</sup>	Kalsium ioni
CBV	Aivoveren tilavuus
cGMP	Syklinen guaniinimonofosfaatti
CNS	Keskushermosto
DG	Dentate gyrus
EC	entorinaalinen aivokuori
ER	Endoplasmakalvosto
ERK	Ekstrasellulaarinen signaalin säätelämä kinaasi
GABA	Gamma-aminovoihappo
ICV-injektio	Intraserebroventikulaarinen injektio
LC	Locus caeruleus
LTP	Pitkäkestoinen potentiaatio
m-BDNF	Aktiivinen BDNF
MBH	Mediobasaalinen hypotalamus
MMP2	Metalloproteinaasi 2
MMP9	Metalloproteinaasi 9
NGF	Hermokasvutekijä
NMDA	N-metyyli-D-aspartaatti
NO	Typpioksidei
NT3	Neutrofiini-3
NT4	Neutrofiini-4
Ox1R	oreksiini 1-reseptori

Ox2R	Oreksiini 2-reseptori
OxA	Oreksiini-A
p75NTR	p75 neurotrofiinireseptori
rCBV	Suhteellinen aivoveren tilavuus
rER	Karkea endoplasmakavosto
SUB	Subiculum
TGN	Trans-Golgi-verkosto
TrkB	Tyrosiinikinaasi B
VO <sub>2</sub> max	Hapenkulutuksen maksimimäärä
AMPK	AMP-aktivoitu proteiinikinaasi
AMP	Adenosiinimonofosfaatti
mRNA	Lähetti-RNA

## 1. Johdanto

Liikunta ja fyysinen aktiivisuus ovat tunnettuja terveyshyödyistään, jotka ulottuvat sydän- ja verisuoniterveydestä mielenterveyteen. Viime vuosina tutkimus on alkanut paljastaa liikunnan moninaisia vaikutuksia aivojen rakenteeseen ja toimintaan myös molekyylitasolla (Stillman ym., 2020). Erityisesti hippokampus, aivojen osa, joka on keskeinen muistille ja oppimiselle, näyttää hyötyvän merkittävästi liikunnasta (Pedersen, 2019; Voss ym., 2013).

Hippokampus on rakenteena herkkä ikääntymiselle ja sen tilavuus pienenee ikääntymisen edetessä. Ikään liittyvää tilavuuden vähenemistä rinnastavat käyttäytymis- ja toiminnalliset puutteet hippokampuksesta riippuvaisissa oppimis- ja muistitehtävissä (von Bohlen und Halbach, 2010). Joten herää kysymys, voidaanko tätä estää tai hidastaa esimerkiksi liikunnan avulla?

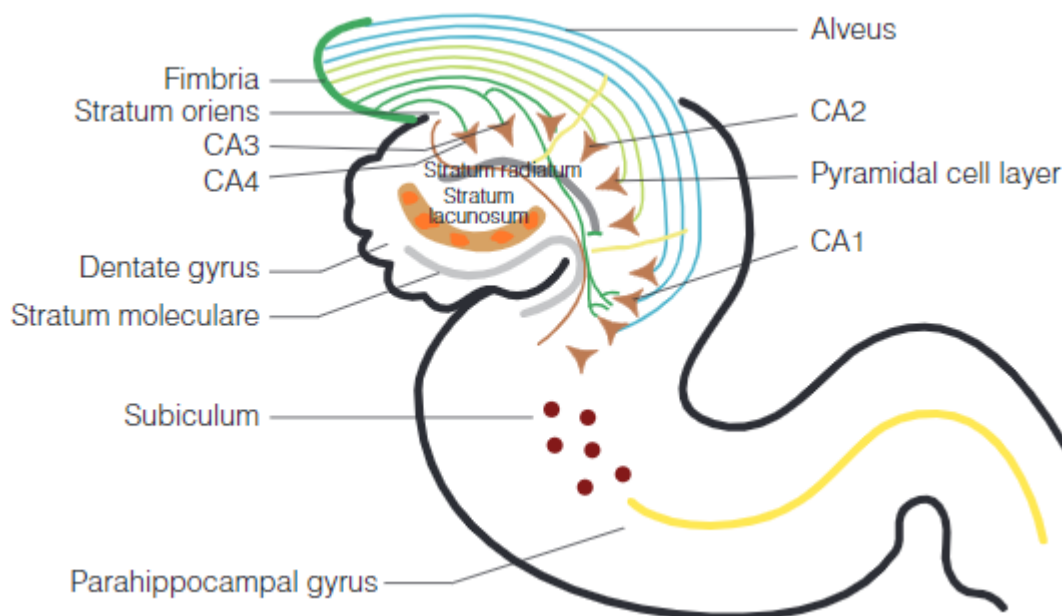
Tässä tutkielmassa keskitytään liikunnan ja fyysisen aktiivisuuden vaikutuksiin aivojen neurobiologisiin prosesseihin, erityisesti hippokampuksessa. Tässä tutkielmassa käytetty liikunnan määritelmä viittaa ensisijaisesti suhteellisen kevyeen aerobiseen liikuntaan, sillä sen vaikutuksista aivojen toimintaan on tutkittu jo melko laajasti (Pedersen, 2019). Tavoitteena on tarjota katsaus liikunnan vaikutuksista aivojen, ja nimenomaan hippokampuksen, toimintaan ja rakenteeseen. Tutkielmassa syvennytään etenkin BDNF:n ja oreksiini-A:n rooleihin ja vaikutusmekanismeihin, sillä näillä proteiineilla on todettu olevan merkittävä rooli aivojen terveyden kannalta (Chieffi, Messina, ym., 2017; Pedersen, 2019).

## 2. Hippokampus

Hippokampus on pitkänomainen kupera aivorakenne, joka sijaitsee syvällä mediaalisissa ohimolohkoissa korvien lähellä aivojen molemmilla puolilla. Muodoltaan se muistuttaa merihevosta (suku *Hippocampus*), jonka mukaan se on nimetty. Hippokampus on limbisen järjestelmän osa, joka on tärkeä oppimisen ja muistin kannalta. Hippokampus on vastuussa muistin käsittelystä, oppimisesta, tilan hahmottamisesta ja tunteista. Sillä on erityisen tärkeä rooli muistojen muodostumisessa ja tallentamisessa pitkäaikaiseen muistiin (Chauhan ym., 2021). Hippokampus voi vaurioitua erilaisten ärsykkeiden vaikutuksesta, mikä voi aiheuttaa erilaisia neurologisia ja psykiatrisia häiriöitä. Hippokampus on myös yksi aivojen ainutlaatuisista alueista, jossa neurogeneesi eli uusien hermosolujen syntyminen jatkuu myös aikuisiässä (Anand & Dhikav, 2012).

## 2.1. Hippokampuksen rakenne

Hippokampuksen rakenne on moninainen, rakenne on esitetty kuvassa 1. Hippokampus koostuu kahdesta osasta: Cornu ammonis (CA) ja dentate gyrus (DG), joista cornu ammonis on varsinainen hippokampus. Näitä kahta osaa yhdistää hippokampuksen uurre. Hippokampuksen rakenne voidaan jakaa pää-, vartalo- ja häntäosaan. Pääosa erottuu laajempaan, kun taas häntä on ohut ja kaareva osa. Varsinainen hippokampus (CA) voidaan edelleen jakaa neljään eri osaan: CA1, CA2, CA3, ja CA4. CA1:tä vastapäätä sijaitsee subiculum, joka yhdistää hippokampuksen entorinaaliseen aivokuoreen (Anand & Dhikav, 2012).



**Kuva 1. Hippokampuksen rakenne** (Chauhan ym., 2021).

Dentate gyrus on kapea ja ryppyinen harmaan aineen kaistale. Se koostuu kolmesta kerroksesta, jotka voidaan erottaa pinnalta sisänpäin molekyylikerrokseksi (ulomainen kerros), jyväkerrokseksi (keskimmäinen kerros) ja polymorfiseksi kerrokseksi (sisimmäinen kerros). Polymorfinen kerros yhdistyy cornu ammoniksen CA4-alueen kanssa (Chauhan ym., 2021). Dentate gyruksella on merkittävä tehtävä hippokampuksen prosesseissa. Se sijaitsee hippokampuksen sisääntuloalueella ja toimii näin saapuvan tiedon esiprosessorina ja valmistaa sen myöhempää käsittelyä varten CA3:ssa. Dentate gyrus muuntaa syötteen entorinaalisesta aivokuoresta CA3-alueelle ominaiseen muotoon. Dentate gyruksessa olevat solut saavat eksitatoriselta hermosolulta syötettä entorinaalisesta

aivokuoresta ja syöte siirretään tiettyjen solujen (mossy fibers) kautta CA3-alueelle (Jonas & Lisman, 2014).

Cornu ammonisin alueista CA1 on suurin ja se ylettyy lateraalisesti presubiculumiin ja mediaalisesti CA2:een. Suurin osa CA1:ssä olevista hermosoluista (noin 90 %) on glutamaattisia projektioneuroneita, ja loput (noin 10 %) on välihermosoluja. CA2-alue sijaitsee kohti dentate gyrusta ja ylettyy lateraalisesti CA1:een ja mediaalisesti CA3:een. CA2 vastaanottaa syötteitä hypotalamuksen supramammilaariselta alueelta, mutta se ei saa syötteitä dentate gyrukselta. CA3-alue suuntautuu dentate gyruksen hilukseen ja rajoittuu mediaalisesti CA2:een. Tiettyjen CA3-alueen solujen aksonit muodostavat sivuhaaroja, jotka tunnetaan nimellä Schafferin kollateraalit, ja ne synaptoituvat CA1-solujen (pyramidal cells) dentriitteihin. CA1-alueen aksonit ovat puolestaan yhteydessä subiculum-neuroneihin (Chauhan ym., 2021).

## **2.2. Hippokampuksen toiminta**

Ihmisen aivot säilyttävät potentiaalin uusiutua läpi koko ihmisen elämän. Ihmisen hippokampuksen on todettu säilyttävän kykynsä tuottaa neuroneja läpi elämän (Eriksson ym., 1998). Spaldingin ym. (2013) mukaan aikuisilla ihmisillä syntyy hippokampukseen 700 uutta hermosolua päivässä. Neurogenesin määrä hippokampuksessa kuitenkin vähenee iän myötä. Hippokampuksen dentate gyruksessa neurogenesin väheneminen ei ole niin suurta verrattuna muihin hippokampuksen osiin. Neurogenesiiä kuitenkin tapahtuu vähemmän kuin neuronien häviämistä. Aikuisiällä syntyneiden neuronien tehtävä on ylläpitää joukkoa neuroneita, joilla on erityisiä toiminnallisia ominaisuuksia, sen sijaan, että syntyneet neuronit korvaisivat yksittäisiä menetettyjä neuroneita. Täten jatkuvalla uusien neuronien synnyllä aikuisen ihmisen hippokampuksessa voi olla toiminnallisesti additiivinen rooli, vaikka neuroneja menetetään enemmän kuin niitä syntyy (Spalding ym., 2013).

Hippokampuksessa dentate gyruksen alueen subgranuaalisella vyöhykkeellä sijaitsee monipotentteja erilaistuttomia kantasoluja. Nämä kantasolut lisääntyvät ja siirtyvät jyväskeerokseen, jossa ne erilaistuvat hermosoluiksi, astrogliaksi tai oligodendrosyyteiksi. Vastasyntyneet neuronit siirtyvät CA3-alueelle, jossa ne integroituvat toiminnallisiin alueisiin (Chieffi, Messina, ym., 2017).



### **3. Liikunnan vaikutukset aivoihin**

Liikunnan on todettu parantavan kognitiivisia toimintoja sekä nuorilla, esimerkiksi parantamalla sanallista muistia, että aikuisilla, esimerkiksi tehostamalla huomiokyvyn tehokkuuden lisääntymistä (Chieffi, Messina, ym., 2017). Liikunnalla on monia myönteisiä vaikutuksia aivojen terveyteen, sillä se vähentää dementian, masennuksen ja stressin riskiä, ja sillä on merkitystä aineenvaihdunnan hallinnan palauttamisessa ja ylläpitämisessä (Pedersen, 2019).

Fyysisellä harjoittelulla on myös todettu olevan myönteisiä vaikutuksia reaktioaikaan, motorisiin taitoihin ja kieltenoppimiseen. Lisäksi liikunnan on todettu parantavan useita fysiologisia perustoimintoja, kuten unta, ruokahalua ja mielialaa. Lihastoiminnan positiiviset vaikutukset kognitioon on enimmäkseen osoitettu saavutettavan aerobisella harjoituksella. Lihaskuntoharjoittelulla ei ole todettu olevan juurikaan vaikutusta kognitiivisiin toimintoihin (Pedersen, 2019).

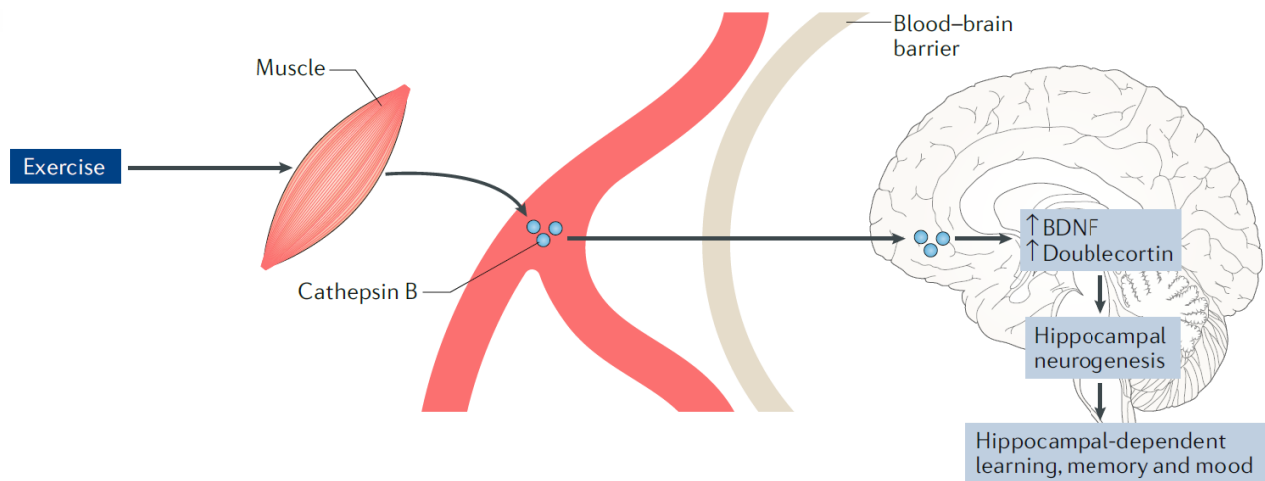
Liikunnalla on myös hyödyllisiä vaikutuksia hippokampukseen, joka on erityisen herkkä ikääntymiseen liittyvälle rappeutumiselle. Hippokampus kutistuu iän myötä, ja sen surkastuminen ennustaa kognitiivista heikkenemistä lievistä oireista aina Alzheimerin tautiin asti (Jack ym., 2010; Raz ym., 2005). Mielenkiintoista on, että liikunnan vaikutus neurogeneesiin näyttää rajoittuvan aivoissa hippokampukseen (Chieffi, Messina, ym., 2017).

#### **3.1. Hippokampuksessa tapahtuvat muutokset kuntoliikunnan seurauksena**

On todettu, että hippokampuksen neurogeneesiä edesauttaa monet tekijät, kuten ympäristön monipuolisuus, vapaaehtoinen liikunta ja assosiatiiivinen oppiminen. Ympäristön monipuolisuudella tarkoitetaan tässä yhteydessä ympäristöä, mikä tarjoaa monipuolisen yhdistelmän sosiaalisia, kognitiivisia ja fyysisiä stimulaatioita (Chieffi, Messina, ym., 2017).

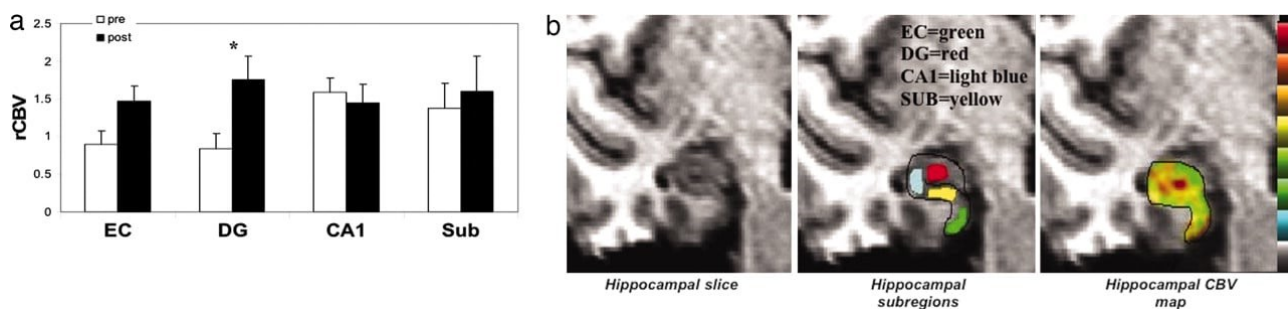
Liikunnan tuottamat morfologiset ja toiminnalliset muutokset hippokampuksessa riippuvat todennäköisesti eri tekijöiden vaikutuksesta, mukaan lukien verisuonittumisen tehostuminen, kasvutekijöiden ilmentyminen ja säätely useissa geenitranskripteissa. Liikunta lisää aivoista peräisin olevan neurotrofisen tekijän (BDNF), verisuonten endoteelikasvutekijän (VEGF) ja insuliinin kaltaisen kasvutekijän 1 (IGF-1) ilmentymistä. Näistä BDNF:ää pidetään merkittävimpana (Chieffi, Messina, ym., 2017).

Ihmisen luustolihakset kommunikoivat liikunnan aikana muiden elinten kanssa tuottamalla ja vapauttamalla myokiineja. Myokiinit erittyvät lihassoluista proliferaation ja erilaistumisen aikana tai vasteena lihasten supistuksiin. Myokiinit voivat aiheuttaa autokriinisiä, parakriinisiä tai endokriinisiä vaikutuksia. Myokiinikatepsiini B:tä vapautuu luustolihaksista liikunnan aikana ja se saattaa vaikuttaa neurogeneesiin, oppimiseen, muistiin ja mielialaan (kuva 2). Adenosiinimonofosfaatti (AMP) -aktivoitunut proteiinikinaasi (AMPK) aktivaatio saa aikaan katepsiini B:n erityksen luustolihassoluissa, mikä nostaa sen tasoja plasmassa. Katepsiini B puolestaan lisää aivoperäisen neurotrofisen tekijän (BDNF) sekä kaksoiskorttiinin lähetti-RNA (mRNA) tasoja sekä proteiinitasoja hippokampuksen progenitorisolulla. Näiden tekijöiden tiedetään olevan tärkeitä neuronien migraatiolle ja neurogeneesille ja siten vaikuttavat oppimiseen, muistiin ja mielialaan (Pedersen, 2019).



**Kuva 2. Liikunnan suotuinen vaikutus nerogeneesiin, oppimiseen, muistiin ja mielialaan.** Liikunta saa aikaan myokiinikatepsiini B:n vapautumisen luustolihaksista plasmassa. Perifeerinen katepsiini B nostaa BDNF:n ja kaksoiskorttiinin mRNA- ja proteiinitasoja hippokampuksen progenitorisolulla. Nämä tekijät ovat tärkeitä muun muassa neuronien neurogeneesille ja täten vaikuttavat oppimiseen, muistiin ja mielialaan (Pedersen, 2019).

Pereira ym. (2007) totesivat, että fyysinen harjoittelu lisää ihmisillä selektiivisesti hippokampuksen dentate gyruksen aivoveren tilavuutta (CBV). Kuvasta 3 voidaan nähdä, että ihmisillä suhteelliset CBV-arvot (rCBV) nousevat kuntoliikunnan vaikutuksesta merkittävimmin dentate gyruksen alueella. Toinen hippokampuksen alue, jossa he havaitsivat CBV:n kasvavan huomattavasti, oli entorinaalinen aivokuori; kasvu ei kuitenkaan saavuttanut tilastollista merkittävyyttä (kuva 3).



**Kuva 3. A) Liikunnalla on selektiivinen vaikutus dentate gyruksen CBV:hen.** Pylväsdiagrammit osoittavat keskimääräiset suhteelliset CBV-arvot (rCBV) hippokampuksen eri osa-alueille. Avoimet palkit kuvastavat rCBV arvoa ennen liikuntaa ja täytetyt palkit liikunnan jälkeen. EC = entorinaalinen aivokuori, DG = dentate gyrus, CA1 = Cornu ammoniksen osa1 ja SUB = subiculum. **B) voidaan nähdä yksittäinen esimerkki CBV:n kasvusta.** Magneettikuvaus visualisoi hippokampuksen muodostumisen ulkoisen morfologian ja sisäiset rakenteet ovat merkitty eri värein. Vihreä = EC, punainen = DG, vaaleansininen = CA1 ja keltainen = SUB (keskimmäinen kuva). Oikeanpuoleisessa kuvassa esitetty hippokampuksen CBV-kartta. Lämpimämmät värit kertovat korkeammasta CBV:stä (Pereira ym., 2007).

Pereira ym. (2007) raportoivat, että yksilölliset erot dentate gyruksen CBV:ssä korreloivat yksittäisiin muutoksiin hapenkulutuksen maksimimäärän arvoissa ( $VO_2$  max-arvo). Näiden arvojen korrelaatiota ei kuitenkaan havaittu hippokampuksessa millään muulla osa-alueella kuin dentate gyruksessa, mikä vahvistaa ajatusta siitä, että liikunnalla on selektiivinen vaikutus dentate gyruksen CBV:hen. Tämä kasvu puolestaan korreloi parantuneen sanallisen muistin kanssa.

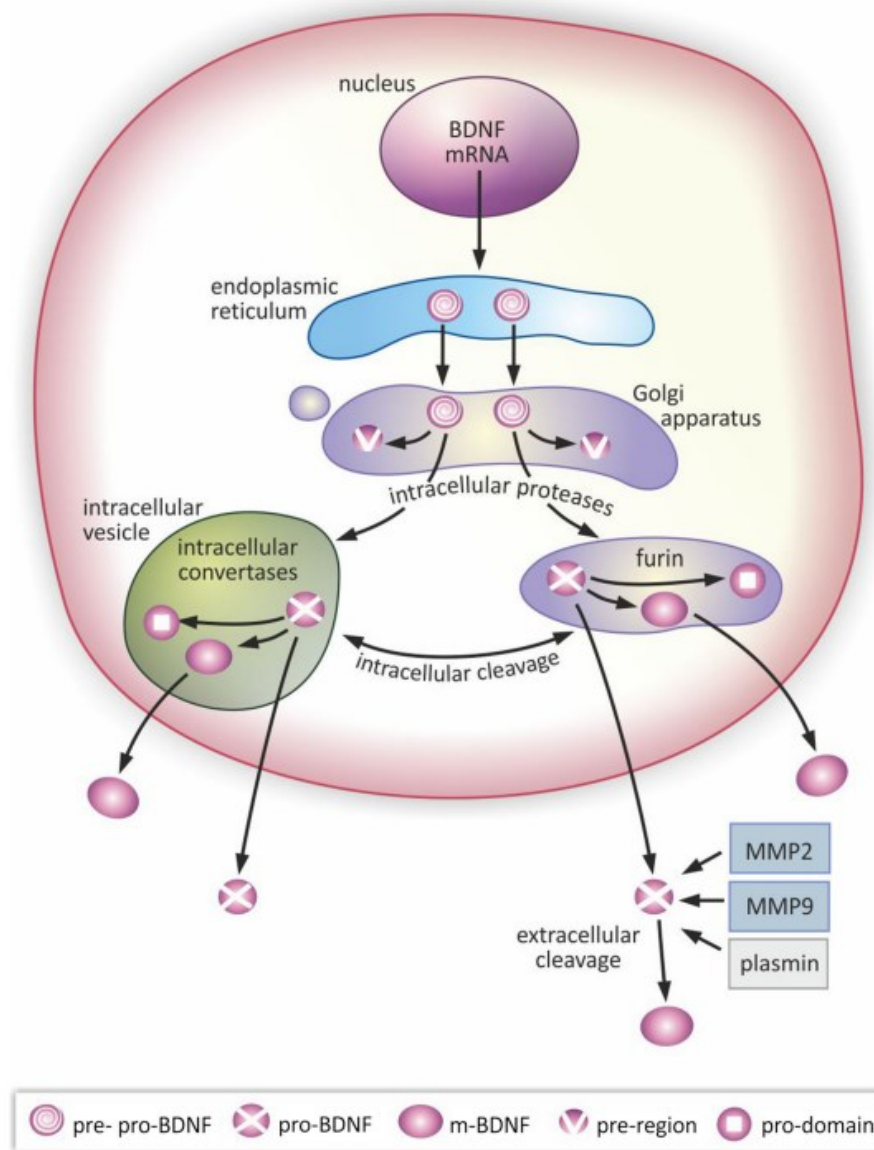
#### 4. Aivoista peräisin oleva neurotrofinen tekijä

Aivoista peräisin oleva neurotrofinen tekijä (BDNF) on kasvutekijä, joka on osana monissa tärkeissä toiminnoissa keskushermostossa (CNS) (Björkholm & Monteggia, 2016). Se ilmentyy laajasti keskushermostossa, suolistossa ja muissa kudoksissa (Bathina & Das, 2015). BDNF kuuluu neurotrofiiniperheeseen, mihin kuuluvat myös hermokasvutekijä (NGF) neurotrofiini-3 (NT3) ja neurotrofiini-4 (NT4) (Björkholm & Monteggia, 2016). Neurotrofiinit ovat tärkeimpiä hermoston tunnistamia troofisia tekijöitä, jotka vaikuttavat neuronien ja muiden solujen lisääntymiseen, selviytymiseen ja kuolemaan (Ghanbarzadeh ym., 2016). BDNF esiintyy laajalti keskushermostossa ja se voi vaikuttaa merkittävästi aivojen kehitykseen, morfologiaan sekä synaptiseen plastisuuteen ja toimintaan (Björkholm & Monteggia, 2016).

Synaptinen plastisuus on hermosolujen välisten synapsien kyky muuttaa vahvuuttaan ja tehokkuuttaan vasteena niiden käyttöön tai käyttämättömyyteen. Pitkäaikaisiin synaptisen tehokkuuden muutoksiin liittyy usein sekä rakenteellisia että toiminnallisia muutoksia synapsissa. Pitkäkestoinen potentiaatio (LTP) on synaptisen plastisuuden päämuoto, joka heijastaa synaptisten informaatiovarastointiprosessien aktiivisuutta, ja se on tunnistettu oppimisen ja muistin solutason korrelaatiksi (Leal ym., 2017).

Ihmisellä BDNF-geeni sijaitsee kromosomissa 11p14.1, joka koostuu 11 eksonista (I-XI) ja yhdeksästä promoottorista, jotka säätelevät useiden vaihtoehtoisesti silmukoituneiden mRNA-isoformien kehitystä ja alueellista ilmentymistä. Vain eksoni IX geenilokuksen 3'-päässä sisältää BDNF-prekursoriproteiinin pääkoodaussekvenssin. Tämä BDNF:ää koodaava sekvenssi transloidaan pre-pro-proteiiniksi, jossa on N-terminaalinen esidomeeni. Esidomeeni ohjaa mRNA:n karkeaan endoplasmakalvostoon (rER). Esisekvenssi katkaistaan kotranslonaalisesti ja epäkypsää katkaisematonta pro-BDNF-proteiinia syntetisoidaan endoplasmakalvostossa (ER) (Brigadski & Leßmann, 2020). Pro-BDNF liikkuu Golgin-laitteen ja trans-Golgi-verkoston (TGN) läpi. Lajittelureseptorikarboksipeptidaasi E:n (CPE) läsnä ollessa pro-BDNF lajitellaan vesikkeleiden avulla ja kuljetetaan sen jälkeen aktiivisuudesta riippuvaiseen eritykseen, mikä tapahtuu postsynaptisten dendriittien avulla. Pro-BDNF:n terminaalidomeeni katkaistaan, jolloin muodostuu aktiivinen BDNF (m-BDNF) (Bathina & Das, 2015; Kowiański ym., 2018).

Sekä pro-BDNF että m-BDNF erittyvät solunulkoiseen tilaan, jossa ne vaikuttavat fysiologisesti. Tämä tapahtuu, kun proteiinit kuljetetaan vesikkeleissä aksonipäätteisiin ja vapautuvat presynaptisen kalvon kautta. Pro-BDNF:n siirtymistä prosessoivat metalloproteinaasit 2 ja 9 (MMP2 ja MMP9), plasmiini ja ekstrasellulaariset proteaasit (Kowiański ym., 2018). BDNF:n synteesi ja erityys on esitetty kuvassa 4, jossa asia on tarkemmin kuvattu.



**Kuva 4. BDNF:n synteesi ja eritys.** Pre-pro-BDNF tuotetaan ER:ssä ja kuljetetaan Golgin laitteeseen. Esi-sekvenssi katkaistaan kotranslatoitavasti ja epäkypsän katkaisemattoman pro-BDNF-proteiinin syntetisoimiseksi. Pro-BDNF lajitellaan vesikkeleiden avulla ja kuljetetaan sen jälkeen aktiivisuudesta riippuvaiseen eritykseen, mikä tapahtuu postsynaptisten dendriittien avulla. Pro-BDNF:n terminaalidomeeni katkaistaan, jolloin muodostuu aktiivinen BDNF (m-BDNF). Sekä pro-BDNF että m-BDNF voivat erittyä solun ulkoiseen tilaan. Solun ulkoiseen tilaan siirtyminen mahdollistuu solunsisäisen pilkkoutumisen myötä vesikkeleissä, joiden avulla proteiinit kuljetetaan aksonipäätteisiin ja sen jälkeen ne vapautuvat solunulkoiseen tilaan presynaptisen kalvon kautta. Solunulkoiseen tilaan vapautuvaa pro-BDNF:ää prosessoivat MMP2 ja MMP9, plasmiini ja ekstrasellulaariset proteaasit (Kowiański ym., 2018).

Neuroneissa sähköinen aktiivisuus aiheuttaa  $Ca^{2+}$ :n pitoisuuden nousun, mikä on tärkeä säätelymekanismi BDNF-geenin transkriptiota silmukoitaessa erilaisiksi mRNA-variantteiksi. Erilaiset mRNA-variantit voidaan kuljettaa dendriitteihin eli tuojahaarakkeisiin, joissa BDNF:n

translaatio ja vapautuminen voidaan säädellä erityisen aktiivisiin dendriittisiin, mikä edistää synaptista plastisuutta BDNF-riippuvaisella tavalla (Brigadski & Leßmann, 2020).

BDNF sitoutuu ensisijaisesti kahteen reseptoriin: korkean affiniteetin tyrosiinikinaasi B:hen (TrkB) ja alhaisen affiniteetin p75 neurotrofiinireseptoriin (p75NTR). TrkB-aktivaatio laukaisee erilaisia solunsisäisiä signalointikaskadeja, mukaan lukien MAPK/ERK-, PLC $\gamma$ - ja PI3K-reitit, mikä edistää hermosolujen eloonjäämistä, kasvua ja plastisuutta. Sitä vastoin pro-BDNF:n sitoutuminen p75NTR:ään voi indusoida apoptoosia (Benarroch, 2015; Numakawa ym., 2010). BDNF säätelee myös glukoosi- ja energia-aineenvaihduntaa sekä estää  $\beta$ -solujen loppumista (Bathina & Das, 2015).

#### **4.1. Liikunnan vaikutus BDNF:ään**

Aerobisen harjoittelun on osoitettu nostavan BDNF-tasoa hippokampuksessa ja muilla aivojen alueilla (Erickson ym., 2012). Ikääntyneillä hiirillä tehdyssä tutkimuksessa todettiin, että ne hiiret, joilla oli vapaaehtoinen pääsy juoksupyörään 45 päivän ajan, osoittivat voimakkaampaa solujen lisääntymistä dentate gyruksessa kuin vastaavan ikäiset liikkumattomat kontrollihiiret. Uusien solujen synty oli kuitenkin heikentynyt verrattuna nuorempiin eläimiin (van Praag ym., 2005). Solujen lisääntyminen dentate gyruksessa yhdistettiin lisääntyneeseen oppimisnopeuteen, mikä viittaa tärkeään käyttäytymiseen liittyvään yhteyteen solujen lisääntymisen kanssa (Erickson ym., 2012).

Myös ihmisillä aerobinen kunto on yhdistetty hippokampuksen tilavuuteen niin lapsilla kuin vanhemmilla aikuisilla. Fyysisen aktiivisuuden vaikutus hippokampuksen tilavuuteen saattaa kestää useita vuosia ja vähentää dementian riskiä. Esimerkiksi aivojen harmaan aineen määrä on todettu olevan suurempi aivojen useilla alueilla, mukaan lukien hippokampus vielä useiden vuosien jälkeen ihmisillä, joilla on ollut suurempi fyysinen aktiivisuus verrattuna vähemmän liikkuviin ihmisiin. Suurentuneeseen harmaan aineen määrään tarvittiin vähintään noin 9,5 km viikoittainen kävely. On mahdollista, että harmaan aineen lisääntyminen aivoissa on ainakin osittain BDNF:n välittämää (Erickson ym., 2012).

Liikunta saattaa nostaa tehokkaasti BDNF-tasoa ihmisillä. Kohtalaisen intensiteetin kestävyysharjoittelu lisää sekä seerumin että plasman BDNF:n määrää. Yhteenvedona voidaan todeta, että liikunta parantaa hippokampuksen toimintaa ja liittyy vähentyneeseen hippokampuksen surkastumiseen, mikä puolestaan saattaa johtua lisääntyneestä BDNF:stä. Eläintutkimuksissa nämä yhteydet ovat todettu selvästi, mutta ihmisillä tarvitaan vielä lisää tutkimusta (Erickson ym., 2012).

## 4.2. BDNF:n vaikutukset hippokampukseen

Useita BDNF:n toimintoja kuten transkriptiota ja erityistä säätelee synaptinen aktiivisuus. BDNF:llä on keskeinen rooli hippokampuksen LTP:ssä ja oppimisessa. BDNF:n on osoitettu säätelevän vakaan LTP:n ylläpitoa, aiheuttavan muutoksia välittäjäaineiden vapautumisessa, vaikuttaa postsynaptisten glutamaattireseptorien toimintaan, säätelee proteiinisynteesiä esimerkiksi synapseissa ja aktivoi transkriptiota (Leal ym., 2017). Glutamaattirespetorien salpaus tai gamma-aminovoihappojärjestelmän (GABAerginen järjestelmä) stimulointi alentaa BDNF-mRNA-tasoa hippokampuksessa. Lisäksi endogeenisen typpioksidin (NO) tuotanto vähensi BDNF:n erityistä hippokampuksen neuroneissa aktivoimalla sykliseen guaniinimonofosfaattiin (cGMP) perustuvan signaalinvälitysreitin. Tämä johti proteiinikinaasi G:n kautta tapahtuvaan  $Ca^{2+}$  -vapautumisen vähenemiseen IP<sub>3</sub>-herkistä solunsisäisistä varastoista (Bathina & Das, 2015).

## 4.3. BDNF:n vaikutus hyvinvointiin

BDNF-signaaloinnin häiriöiden on todettu liittyvän erilaisiin hermostoa rappeuttaviin sairauksiin sekä psykiatriin sairauksiin, mukaan lukien Alzheimerin, Parkinsonin ja Huntingtonin taudit. BDNF:llä ja insuliinin kaltaisella kasvutekijällä 1 on samanlaiset alavirran signalointimekanismit, jotka lisäävät eloonjäämistä edistävien geenien ilmentymistä. BDNF voikin siis olla hyödyllinen useiden sairauksien, kuten diabeteksen, hoidossa ja ehkäisyssä. BDNF:llä on tärkeä rooli energian homeostaasin ylläpidossa. On todettu, että BDNF:n antamisella perifeerisesti tai intraserebroventikulaarisesti (ICV-injektio) vähentää energian saantia sekä alentaa kehon painoa (Bathina & Das, 2015; Benarroch, 2015).

Alentuneiden BDNF-tasojen on todettu liittyvän ikääntymisestä johtuvaan hippokampuksen toimintahäiriöön, muistin heikkenemiseen ja lisääntyneeseen masennuksen riskiin. Puolestaan BDNF:n lisääminen aerobisella harjoituksella on todettu estävän hippokampuksen surkastumista, parantavan muistin toimintaa ja vähentävän masennusta (Erickson ym., 2012). Yksi masennuslääkehoidon kohdegeeni on BDNF. Masennuksen lääkehoito lisää BDNF:n ilmentymistä limbisissä rakenteissa, erityisesti hippokampuksessa. BDNF:n lisääntyminen masennuslääkityksen avulla tapahtuu vasteena krooniselle, mutta ei akuutille masennuslääkehoidolle. Myös stressille altistumisen on todettu vähentävän BDNF:n ilmentymistä. Puolestaan BDNF:n lisääntyminen hippokampuksessa saa aikaan masennusta lievittävän vaikutuksen (Shirayama ym., 2002).

## 5. Oreksiini-A

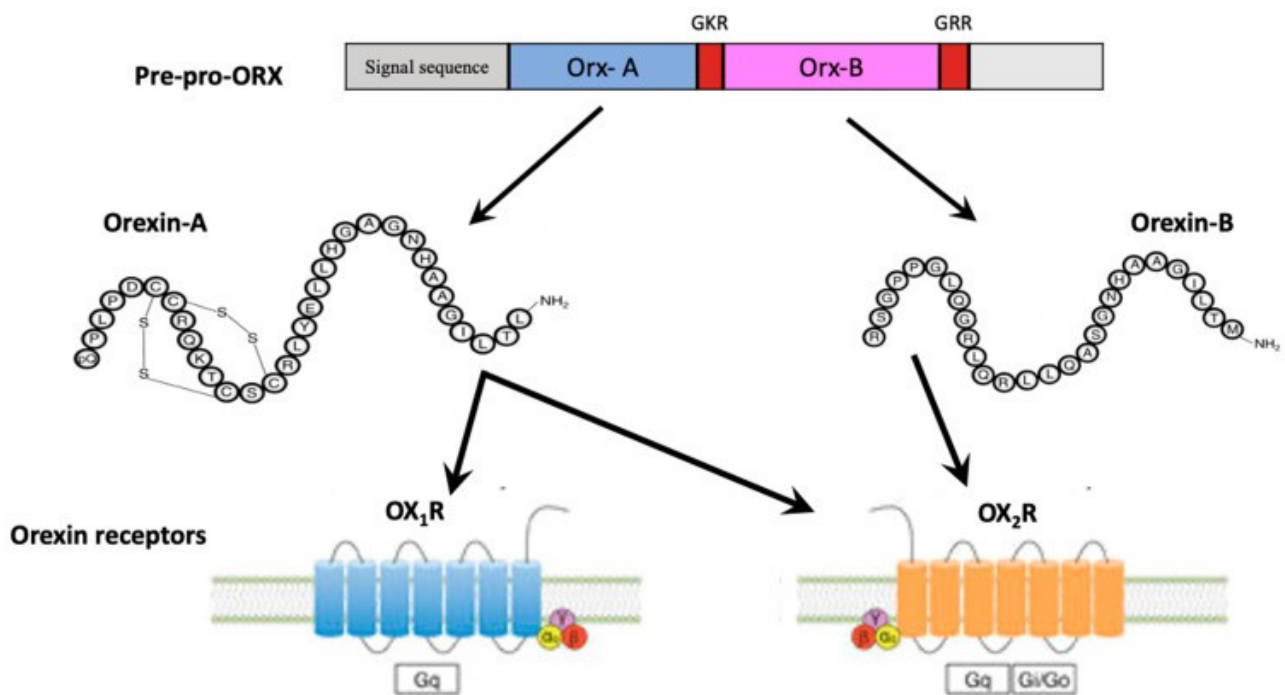
Oreksiini-A (OxA) on lateraaliossa hypotalamuksessa syntetisoitu neuropeptidi, joka koostuu 33 aminohaposta ja sen rakenteessa on kaksi disulfidisiltaa (Scammell & Winrow, 2011). Oreksiini-A:n syntetisoinnista vastaa tietty hermosoluryhmä. Nämä oreksiinihermosolut vastaanottavat erilaisia signaaleja, jotka liittyvät ympäristöön, fysiologisiin ja emotionaalisiin ärsykkeisiin, ja heijastuvat laajasti koko keskushermostoon (Chieffi, Carotenuto, ym., 2017).

Oreksiini-A vaikuttaa selektiivisesti kahteen G-proteiiniin kytkettyyn reseptoriin: oreksiini 1-reseptoriin (Ox1R) ja oreksiini 2-reseptoriin (Ox2R). Näillä reseptoreilla on seitsemän transmembraanidomeenia, ja ne ovat joissakin määrin samankaltaisia muiden neuropeptidireseptorien kanssa. Oreksiini-A yhdessä oreksiini-B:n kanssa ovat välttämättömiä normaalille valveillaololle ja niiden puuttumisen on todettu aiheuttavan narkolepsiaa ihmisillä (Scammell & Winrow, 2011). Lisäksi oreksiini-B:n on havaittu lisäävän BDNF:n mRNA-ekspressiota (Yamada ym., 2009).

Reseptoreista Ox1R ilmentyy voimakkaasti mesolimbisellä alueella, jossa se osallistuu mielihyvän säätelyyn. Ox2R puolestaan liittyy voimakkaammin uni-valverytmin säätelyyn ja vireyden ylläpitämiseen. Oreksiini-molekyyleistä, oreksiini-A sitoutuu molempiin reseptoreihin, kun taas oreksiini-B sitoutuu lähes yksinomaan Ox2-reseptoriin (Partinen, 2019). Ox1R- ja Ox2R-mRNA ilmentyy laajalti aivoissa. Jotkin aivojen osat ilmentävät vain Ox1R-mRNA:ta kuten locus caeruleus (LC) ja osa ekspressoii vain Ox2R-mRNA:ta. Monet aivojen osat esimerkiksi manteliumake ja aivokuori, tuottavat molempia reseptoreja (Scammell & Winrow, 2011).

Oreksiinit syntetisoidaan yhteisestä pre-pro-oreksiinista. Ihmisillä pre-pro-oreksiinia koodaava geeni sijaitsee kromosomissa 17 ja sen mRNA koodaa 131-tähteistä esiastepeptidiä. Esiastepeptidi käsitellään proteolyttisellä pilkkoutumisella, jolloin saadaan oreksiini-A. Proteiini sisältää kaksi disulfididosta, amino(N)-terminaalisen pyroglutamyyliähteen ja karboksi-(C)-terminaalisen amidaation (Villano ym., 2022). Oreksiinien rakenne ja reseptorit on esitetty kuvassa 5.





**Kuva 5. Oreksiinien rakenne ja reseptorit.** Oreksiini-A ja oreksiini-B ovat peräisin yhteisestä esiastepeptidistä, pre-pro-oreksiinista. Oreksiinien vaikutukset välittyvät OX1R- ja OX2R-reseptorien kautta. OX1R:llä on suurempi affiniteetti oreksiini-A:lle, kun taas OX2R on ei-selektiivinen reseptori oreksiini-A:lle että oreksiini-B:lle (Villano ym., 2022).

Oreksiinien akuutit vaikutukset välittyvät useiden ionimekanismien kautta. Ox1R ja Ox2R ovat yleensä kiihdyttäviä, ja niiden aktivoitumisen yleinen soluvaste on soluliman kalsiumpitoisuuden nousu. G-proteiinien välittämät solunsisäiset kaskadit lisäävät solunsisäistä kalsiumia ja ne aktivoivat natrium/kalsium vaihtajan, joka depolarisoi kohdehermosolut. Signalointi oreksiinireseptorien kautta voi indusoida nopean ja jatkuvan solunsisäisen kalsiumin nousun jänniteohjattujen kalsiumkanavien kautta, ohimenevien reseptoripotentiaalikanavien kautta tai solunsisäisistä varastoista. Oreksiinit voivat vaikuttaa myös presynaptisesti hermopäätteissä indusoidakseen esimerkiksi glutamaatin vapautumista (Scammell & Winrow, 2011).

Oreksiinisignalointi voi vaikuttaa myös pitkäaikaisesti. Nämä vaikutukset lisäävät N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA) -reseptorien määrää solukalvossa. Samalla hermosolut alkavat reagoimaan paremmin glutamaatin kiihdyttäviin vaikutuksiin useiden tuntien ajan (Scammell & Winrow, 2011).

## **5.1. Liikunnan vaikutus oreksiini-A:han**

Plasman oreksiini-A pitoisuus kasvaa harjoittelun aikana ihmisillä. Giovanni Di Bernardo (2014) tutkimuksen mukaan oreksiini-A:n pitoisuuden nousu johtuu todennäköisesti haiman oreksiini-A:n erityksen lisääntymisestä beetasoluissa. Sympaattisen hermoston aktivoituessa, haiman hormonaalisen erityksen säätely tehostuu, mikä saattaa olla syynä oreksiini-A:n erityksen lisääntymiseen. Harjoittelu puolestaan aktivoi sympaattista hermostoa. Sydämen sykkeen nousun todettiin olevan yhteydessä plasman oreksiini-A pitoisuuden nousuun (Giovanni Di Bernardo, 2014).

Leptiini, jota kutsutaan myös kylläisyshormoniksi, erittyy rasvakudoksesta. Se vähentää ruokahalua ja edistää energia-aineenvaihduntaa hypotalamuksen kautta. Liikunnan on havaittu puolestaan aktivoivan oreksiinihermosoluja, mikä lisää leptiiniherkkyttä ja vaikuttaa siten energiatasapainoon ja aineenvaihduntaan. Esimerkiksi juoksemisen on todettu lisäävän oreksiinihermosolujen aktiivisuutta ja parantavan täten leptiiniherkkyttä mediobasaalisessa hypotalamuksessa (MBH), mikä edistää leptiinin kuljetusta verenkierrossa. Tämä prosessi hyödyntää ekstrasellulaarisia signaalin säätelmiä kinaaseja (ERK) välittäjinä (Shiuchi ym., 2019).

## **5.2. Oreksiini-A:n vaikutukset hippokampukseen**

Oreksiini-A:lla on monia vaikutuksia hippikampuksen toimintaan, jotka voivat vaikuttaa sekä oppimiseen että muistiin. On osoitettu, että oreksiini-A lisää hippokampuksen CA1-neuronien aktiivisuutta ja voi näin ollen parantaa synaptista plastisuutta ja oppimista (Chen ym., 2017).

Oreksiinijärjestelmä voi myös aiheuttaa rakenteellisia muutoksia hippokampukseen. Kuten esimerkiksi oreksiini-A lisää neurogeneesiä hippokampuksen dentate gyrus -alueella (Chieffi, Messina, ym., 2017). Oreksiini-A vaikuttaa myös LTP:n muodostumiseen. Kun valvetilassa oreksiinia vapautuu, se voi vaikuttaa, OX1-reseptorien kautta hippokampuksen hermosoluihin edistäen kiihottavaa LTP:tä dentate gyruksessa ja CA1-alueella. Sitä vastoin OX1-reseptorien estäminen saattaa heikentää LTP:n muodostumista (Sil'kis, 2013).

### 5.3. Oreksiini-A:n vaikutus hyvinvointiin

Oreksiinihermosoluilla on monia tehtäviä ja ne säätelevät kehon elintärkeitä toimintoja, mukaan lukien uni-/valvetilat, nälkä, energian homeostaasi, palkitsemisjärjestelmät, kognitio ja mieliala (Chieffi, Messina, ym., 2017; Villano ym., 2022). Oreksiinien määrän lisääntyminen elimistössä lisää vireyttä ja valvetta, puolestaan sen väheneminen lisää väsymystä ja unta (Scammell & Winrow, 2011). Oreksiinin tai oreksiinireseptorien puutokset aiheuttavat narkolepsiaa ja sen merkittävimmät syyt ovat oreksiinihermosolujen tai oreksiinireseptorien toimintojen väheneminen tai loppuminen. Oreksiinijärjestelmän fysiologisten vaikutusten osoittaminen lisääntyy jatkuvasti, mikä osoittaa, että oreksiinit ovat keskeinen toimija kehomme monien eri järjestelmien välisissä yhteyksissä (Villano ym., 2022).

Yleisesti valveillaoloa ja riittävää vireystilaa tarvitaan korkeaa motivaatiota vaativaan tekemiseen. Valveillaoloa ja vireystilan säätelyyn osallistuvat järjestelmät ovat tiiviisti yhteydessä oreksiinijärjestelmään (Villano ym., 2022). Oreksiini-A:lla tiedetään olevan myös tärkeä rooli energia-aineenvaihdunnan säätelyssä. Se säätelee luustolihasen glukoosiaineenvaihduntaa VMH:n kautta, jossa esiintyy runsaasti Ox1-reseptoreita. Oreksiinihermosolujen puutos aiheuttaakin myös liikalihavuutta. On havaittu, että narkoleptisilla potilailla ruumiinpaino on lisääntynyt, ja yhdeksi yhteiseksi tekijäksi on esitetty oreksiinihermosolujen puutosta (Shiuchi ym., 2019).

## 6. Yhteenveto

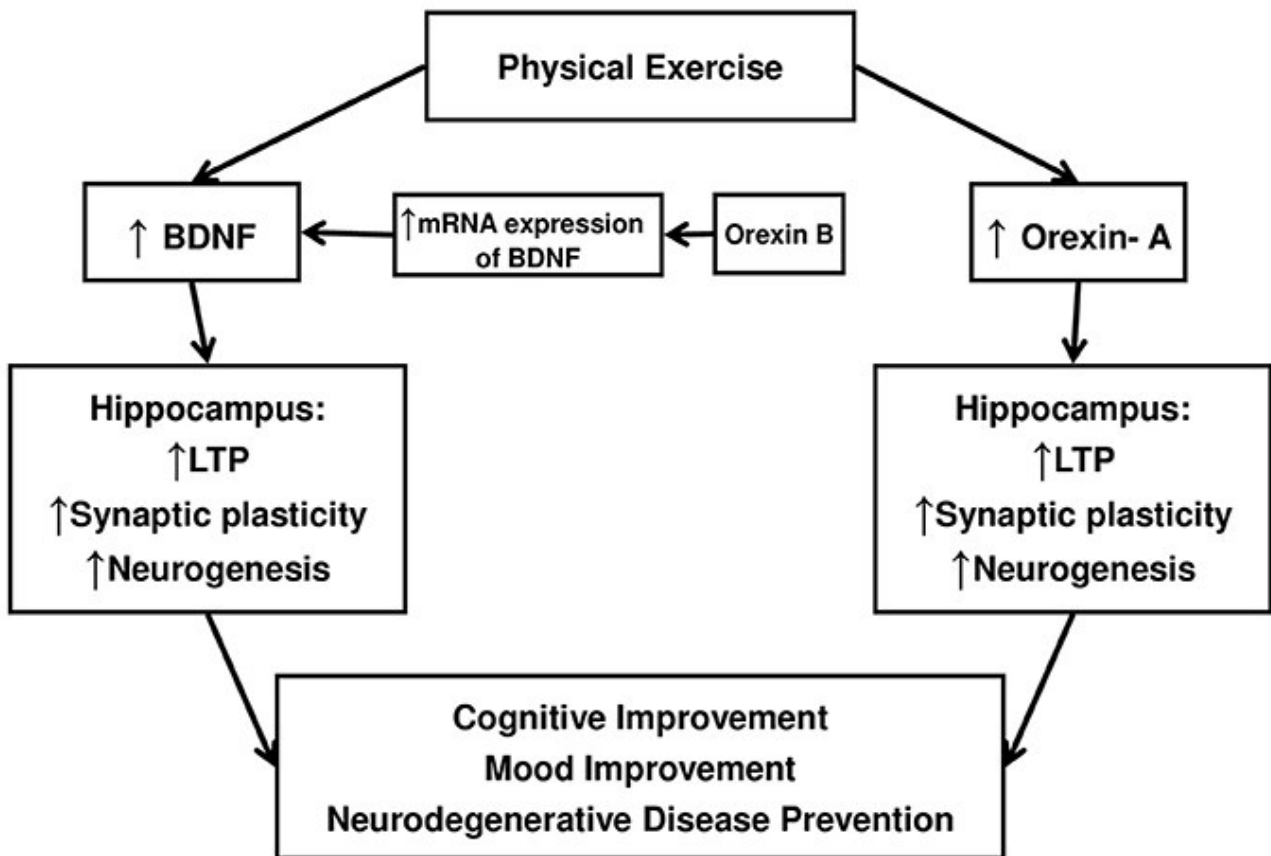
Tämän tutkielman keskeinen havainto on, että liikunta vaikuttaa merkittävästi aivojen rakenteeseen ja toimintaan hippokampuksen alueella. Hippokampus, joka on aivoissa tärkeä osa oppimisen ja muistin kannalta, hyötyy huomattavasti liikunnasta monin eri tavoin. Liikunta lisää hippokampuksen neurogeneesiä, syntymistä ja parantaa synaptista plastisuutta. Tämä kaikki edistää oppimista ja muistin toimintaa.

BDNF on keskeinen tekijä, kun tarkastellaan liikunnan positiivisia vaikutuksia aivoihin. BDNF edistää esimerkiksi hermosolujen kasvua ja plastisuutta. Liikunnan on havaittu lisäävän BDNF:n ilmentymistä, mikä puolestaan parantaa hippokampuksen toimintoja ja suojaa ikääntymisen aiheuttamilta muutoksilta (Chieffi, Messina, ym., 2017).

Oreksiini-A on hypotalamuksen tuottama neuropeptidi, jolla on myös merkittävä rooli aivojen hyvinvoinnissa. Liikunta lisää oreksiini-A:n eritystä, mikä puolestaan parantaa esimerkiksi leptiiniherkkyyttä ja edistää energia-aineenvaihduntaa. Oreksiini-A vaikuttaa suotuisasti BDNF:n

tapaan myös hippokampuksen toimintaan lisäämällä neurogeneesiä ja synaptista plastisuutta (Chieffi, Carotenuto, ym., 2017).

Kuvassa 6 on havainnollistettu, kuinka fyysinen harjoittelu lisää sekä BDNF:n että oreksiini-A:n ilmentymistä, mikä puolestaan johtaa parantuneeseen synaptiseen plastisuuteen, lisääntyneeseen neurogeneesiin ja LTP:n parantumiseen hippokampuksessa. Nämä muutokset taas edistävät kognition ja mielialan parantumista ja ehkäisee esimerkiksi neurodegeneratiivisia sairauksia.



**Kuva 6.** Kaavio Orexin-A:n ja BDNF:n vaikutuksista liikunnan tuomiin kognitiivisiin ja mielialaa kohentaviin hyötyihin (Chieffi, Messina, ym., 2017).

Useat aiheeseen liittyvät kysymykset ovat kuitenkin vielä vailla vastausta. Esimerkiksi, miten oreksiini-A ja BDNF vaikuttavat toistensa tasoihin ja toimintaan? Voiko oreksiini-A:n antaminen lisätä BDNF:n tuotantoa ja tehostaa sen vaikutuksia neurogeneesiin ja synaptiseen plastisuuteen? Näihin ja muihin aiheeseen liittyviin kysymyksiin tarvitaan vielä lisätutkimusta (Chieffi, Messina, ym., 2017).

## 7. Kirjallisuusviitteet

- Anand, K., & Dhikav, V. (2012). Hippocampus in health and disease: An overview. *Annals of Indian Academy of Neurology*, *15*(4), 239. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.104323>
- Bathina, S., & Das, U. N. (2015). Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Archives of Medical Science*, *6*, 1164–1178. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.56342>
- Benarroch, E. E. (2015). Brain-derived neurotrophic factor. *Neurology*, *84*(16), 1693–1704. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001507>
- Björkholm, C., & Monteggia, L. M. (2016). BDNF – a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*, *102*, 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.10.034>
- Brigadski, T., & Leßmann, V. (2020). The physiology of regulated BDNF release. *Cell and Tissue Research*, *382*(1), 15–45. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03253-2>
- Chauhan, P., Jethwa, K., Rathawa, A., Chauhan, G., & Mehra, S. (2021). The Anatomy of the Hippocampus. Teoksessa *Cerebral Ischemia* (ss. 17–30). Exon Publications. <https://doi.org/10.36255/exonpublications.cerebralischemia.2021.hippocampus>
- Chen, X., Chen, L., & Du, Y. (2017). Orexin-A increases the firing activity of hippocampal CA1 neurons through orexin-1 receptors. *Journal of Neuroscience Research*, *95*(7), 1415–1426. <https://doi.org/10.1002/jnr.23975>
- Chieffi, S., Carotenuto, M., Monda, V., Valenzano, A., Villano, I., Precenzano, F., Tafuri, D., Salerno, M., Filippi, N., Nuccio, F., Ruberto, M., De Luca, V., Cipolloni, L., Cibelli, G., Mollica, M. P., Iacono, D., Nigro, E., Monda, M., Messina, G., & Messina, A. (2017). Orexin System: The Key for a Healthy Life. *Frontiers in Physiology*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00357>
- Chieffi, S., Messina, G., Villano, I., Messina, A., Esposito, M., Monda, V., Valenzano, A., Moscatelli, F., Esposito, T., Carotenuto, M., Viggiano, A., Cibelli, G., & Monda, M. (2017). Exercise Influence on Hippocampal Function: Possible Involvement of Orexin-A. *Frontiers in Physiology*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00085>
- Erickson, K. I., Miller, D. L., & Roecklein, K. A. (2012). The Aging Hippocampus. *The Neuroscientist*, *18*(1), 82–97. <https://doi.org/10.1177/1073858410397054>

- 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. <https://doi.org/10.1038/3305>
- Ghanbarzadeh, M., Taheri, A., & Heyat, F. (2016). Molecular Structure and Response of the Brain-Derived Neurotropic Factor (BDNF) to Exercise. *Annals of Military and Health Sciences Research*, 14(4). <https://doi.org/10.5812/amh.59774>
- Giovanni Di Bernardo, G. M. (2014). Brief Exercise Enhances Blood Hypocretin-1 in Sedentary Men. *Journal of Sports Medicine & Doping Studies*, 04(05). <https://doi.org/10.4172/2161-0673.1000149>
- Jack, C. R., Wiste, H. J., Vemuri, P., Weigand, S. D., Senjem, M. L., Zeng, G., Bernstein, M. A., Gunter, J. L., Pankratz, V. S., Aisen, P. S., Weiner, M. W., Petersen, R. C., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., & Knopman, D. S. (2010). Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*, 133(11), 3336–3348. <https://doi.org/10.1093/brain/awq277>
- Jonas, P., & Lisman, J. (2014). Structure, function, and plasticity of hippocampal dentate gyrus microcircuits. *Frontiers in Neural Circuits*, 8. <https://doi.org/10.3389/fncir.2014.00107>
- Kowiański, P., Lietzau, G., Czuba, E., Waśkow, M., Steliga, A., & Moryś, J. (2018). BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cellular and molecular neurobiology*, 38(3), 579–593. <https://doi.org/10.1007/s10571-017-0510-4>
- Leal, G., Bramham, C. R., & Duarte, C. B. (2017). *BDNF and Hippocampal Synaptic Plasticity* (ss. 153–195). <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2016.10.004>
- Numakawa, T., Suzuki, S., Kumamaru, E., Adachi, N., Richards, M., & Kunugi, H. (2010). BDNF function and intracellular signaling in neurons. *Histology and histopathology*, 25(2), 237–258. <https://doi.org/10.14670/HH-25.237>
- Partinen, M. (2019). Oreksiiniantagonistit – uusia lääkkeitä unettomuuden hoitoon. *Duodecim*, 135(8), 710–711. <https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo14886.pdf>
- Pedersen, B. K. (2019). Physical activity and muscle–brain crosstalk. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(7), 383–392. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0174-x>
- Pereira, A. C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M., Sosunov, A. A., Hen, R., McKhann, G. M., Sloan, R., Gage, F. H., Brown, T. R., & Small, S. A. (2007). An *in vivo* correlate of exercise-

- induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(13), 5638–5643. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611721104>
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., Dahle, C., Gerstorf, D., & Acker, J. D. (2005). Regional Brain Changes in Aging Healthy Adults: General Trends, Individual Differences and Modifiers. *Cerebral Cortex*, *15*(11), 1676–1689. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi044>
- Scammell, T. E., & Winrow, C. J. (2011). Orexin Receptors: Pharmacology and Therapeutic Opportunities. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *51*(1), 243–266. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010510-100528>
- Shirayama, Y., Chen, A. C.-H., Nakagawa, S., Russell, D. S., & Duman, R. S. (2002). Brain-Derived Neurotrophic Factor Produces Antidepressant Effects in Behavioral Models of Depression. *The Journal of Neuroscience*, *22*(8), 3251–3261. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-08-03251.2002>
- Shiuchi, T., Miyatake, Y., Otsuka, A., Chikahisa, S., Sakaue, H., & Séi, H. (2019). Role of orexin in exercise-induced leptin sensitivity in the mediobasal hypothalamus of mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *514*(1), 166–172. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.04.145>
- Sil'kis, I. G. (2013). Possible Mechanisms for the Effects of Orexin on Hippocampal Functioning and Spatial Learning (analytical review). *Neuroscience and Behavioral Physiology*, *43*(9), 1049–1057. <https://doi.org/10.1007/s11055-013-9849-2>
- Spalding, K. L., Bergmann, O., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Huttner, H. B., Boström, E., Westerlund, I., Vial, C., Buchholz, B. A., Possnert, G., Mash, D. C., Druid, H., & Frisén, J. (2013). Dynamics of Hippocampal Neurogenesis in Adult Humans. *Cell*, *153*(6), 1219–1227. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.002>
- Stillman, C. M., Esteban-Cornejo, I., Brown, B., Bender, C. M., & Erickson, K. I. (2020). Effects of Exercise on Brain and Cognition Across Age Groups and Health States. *Trends in Neurosciences*, *43*(7), 533–543. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.04.010>
- van Praag, H., Shubert, T., Zhao, C., & Gage, F. H. (2005). Exercise Enhances Learning and Hippocampal Neurogenesis in Aged Mice. *The Journal of Neuroscience*, *25*(38), 8680–8685. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1731-05.2005>

- Villano, I., La Marra, M., Di Maio, G., Monda, V., Chieffi, S., Guatteo, E., Messina, G., Moscatelli, F., Monda, M., & Messina, A. (2022). Physiological Role of Orexinergic System for Health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *19*(14), 8353. <https://doi.org/10.3390/ijerph19148353>
- von Bohlen und Halbach, O. (2010). Involvement of BDNF in age-dependent alterations in the hippocampus. *Frontiers in Aging Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2010.00036>
- Voss, M. W., Vivar, C., Kramer, A. F., & van Praag, H. (2013). Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends in Cognitive Sciences*, *17*(10), 525–544. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.08.001>
- Yamada, N., Katsuura, G., Tatsuno, I., Kawahara, S., Ebihara, K., Saito, Y., & Nakao, K. (2009). Orexins increase mRNA expressions of neurotrophin-3 in rat primary cortical neuron cultures. *Neuroscience Letters*, *450*(2), 132–135. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.11.028>