

## **Liikunnan vaikutuksia oppimiskykyyn ja muistiin liittyviin välittäjäaineisiin**

Lääketieteellinen tiedekunta

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Laatija:  
Matias Gustafsson

Ohjaaja:  
Tiina Laitala

30.3.2023  
Turku

Turun yliopiston laaturjärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu  
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Syventävien opintojen kirjallinen työ

**Oppiaine:** Biolääketiede  
**Tekijä:** Matias Gustafsson  
**Otsikko:** Liikunnan vaikutuksia oppimiskykyyn ja muistiin vaikuttaviin välittäjäaineisiin  
**Ohjaaja:** Tiina Laitala  
**Sivumäärä:** 28 sivua  
**Päivämäärä:** 30.3.2023

Muisti ja oppimiskyky ovat monestakin näkökulmasta tärkeitä ominaisuuksia niin perusterveille kuin erilaisten hermostollisten sairauksien kanssa kamppaileville. Hermoston muovautuvuutta lisäävien tekijöiden selvittämisestä olisi selkeää hyötyä esimerkiksi hermovaurioista toipuvien hoidon tehostamisessa tai jopa vääränlaisten tapojen korvaamisessa uusilla halutuilla opeteltavilla tavoilla esimerkiksi addiktioissa tai masennuksessa. Lisäksi ilmeinen etu olisi ikääntyvien muistisairauksien ehkäisyssä ja yleisesti ikääntymisen tuomassa muistin heikkenemisessä. Tässä tutkielmassa selvitetään liikunnan molekyyli-tason vaikutuksia. Lisäksi tutkielmassa käydään läpi eri liikuntamuotojen vaikutusten eroja.

Tämä tutkielma on kirjallisuuskatsaus, joka pohjautuu PubMed tietokannassa julkaistuihin kansainvälisiin julkaisuihin. Lähdeartikkelit valittiin PubMed tietokannasta hakulausekkeella "(\"Exercise\"[Mesh] OR exercise OR physical activity) AND (learning OR \"Learning\"[Mesh] OR \"learning ability\") AND (memory OR \"Memory\"[Mesh]) AND influence" n=322, 31.5.2023. Käytetyt artikkelit sisältävät yksittäisiä tutkimuksia, katsausartikkeleita, systemaattisia katsauksia ja meta-analyyseja.

Liikunnan vaikutukset oppimiskykyyn ja muistiin ovat julkaistun tieteellisen kirjallisuuden perusteella lähes poikkeuksetta positiivisia. Aerobisen liikunnan vaikutukset ovat voimaharjoittelua paremmat ja intensiteetin kannalta keskitason liikunta näyttää olevan hyödyllisintä. Liikunnan oppimisvaikutuksia välittävistä aineista aivojen hermokasvutekijä BDNF on keskeisin, ja muut molekyylit vaikuttavat usein sen välityksellä. Aivoissa keskeisin alue muistin ja oppimisen kannalta on hippokampus, ja liikunta vaikuttaa aivoissa eniten juuri siellä. Jatkotutkimuksia voisi tehdä BDNF suoran annostelun vaikutuksista esimerkiksi muistisairauksien ehkäisyssä, sillä liikunnan suotuisat vaikutukset vaikuttavat välittyvän sen avulla. Yleisesti liikunnan hyödyllisistä vaikutuksista aivojen terveyden kannalta voisi informoida ihmisiä enemmän, koska se ei tällä hetkellä tunnu olevan yleistietoa.

**Avainsanat:** liikunta, oppimiskyky, muisti

## Sisällysluettelo

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Johdanto.....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>2</b> | <b>Lyhenneluettelo .....</b>  | <b>6</b>  |
| <b>3</b> | <b>Muistin perusmekanismit.....</b>   | <b>9</b>  |
| <b>4</b> | <b>Evoluutiivisia syitä liikunnan ja aivotoiminnan väliselle yhteydelle .....</b> | <b>11</b> |
| <b>5</b> | <b>Biologiset mekanismit .....</b>  | <b>12</b> |
| 5.1      | Aivojen hermokasvutekijä (BDNF).....  | 12        |
| 5.1.1    | Molekyylimekanismit.....  | 13        |
| 5.1.2    | BDNF tasoihin vaikuttavia tekijöitä .....   | 14        |
| 5.1.3    | Liikunnan vaikutus.....   | 15        |
| 5.2      | Insuliinin kaltainen hermokasvutekijä (IGF-1).....                                | 16        |
| 5.3      | Katekoliaamiinit .....  | 17        |
| 5.4      | Muut .....  | 18        |
| <b>6</b> | <b>Ei-invasiiviset tutkimukset .....</b>  | <b>20</b> |
| 6.1      | Positroniemissiotomografia (PET) .....  | 20        |
| 6.2      | Elektroenkefalografia (EEG).....  | 21        |
| 6.3      | Magneettikuvaukset.....   | 23        |
| <b>7</b> | <b>Liikuntamuodon vaikutus .....</b>  | <b>25</b> |
| 7.1      | Aerobinen liikunta .....  | 25        |
| 7.2      | Voimaharjoittelu.....   | 26        |
| <b>8</b> | <b>Muita mekanismeja .....</b>  | <b>27</b> |
| <b>9</b> | <b>Yhteenvedo.....</b>  | <b>28</b> |
|          | <b>Lähteet.....</b>   | <b>29</b> |



## 1 Johdanto

Viimeisten vuosien aikana on tutkittu paljon liikunnan vaikutuksia aivoihin ja aivojen toimintaan. Erityisesti muisti ja oppimiskyky ovat olleet monien tutkimuksien kiinnostuksen kohteena esimerkiksi muistisairauksien ehkäisyyn ja hidastamisen kannalta ja myös nuorten oppimiskyvyn parantamisen kannalta. Kasvava määrä tutkimuksia on tuonut esille liikunnan positiivisia vaikutuksia keskushermoston toiminnan edistäjänä ja hermostollisten tautien ilmaantumista ehkäisevänä ja hidastavana tekijänä, sekä muistia ja oppimiskykyä parantavana tekijänä (1–3). Aktiivisen elämäntavan uskotaan hidastavan aivojen iästä johtuvaa surkastumista etenkin alueilla, jotka liittyvät niin kutsuttuun top-down kontrolliin ja kognitiivisiin kykyihin (1).

Lääketieteen näkökulmasta aihe on keskeinen erityisesti muistisairauksien ja kuntoutuksen kannalta. Tämän takia onkin hienoa, että tavallisen iästä johtuvan aivotoiminnan heikkenemisen lisäksi positiivisia tuloksia on osoitettu myös muistisairailla ja hermostollisten tautien hoidossa. Lisäksi on osoitettu, että ne alueet, joihin muistisairaudet eniten vaikuttavat: frontaali, temporaali ja parietaalilohkot ovat myös niitä alueita, joita liikunta eniten säästää (3).

Ensimmäiset tutkimukset aiheesta tehtiinkin juuri ikääntyneiden muistisairauksien ehkäisyyn liittyen (1). Myöhemmin osaksi tutkimuskohteita otettiin myös eläinmallien avulla selville saatavia liikunnan aiheuttamia solu- ja molekyylytason muutoksia. Tällä hetkellä suuri osa tutkimuksista tehdään eläinmalleilla ja aivojen magneettikuvantamisella. Tässä katsauksessa pyrin keskittymään tarkempiin välittäjäainevälitteisiin mekanismeihin, jotka selittävät yhteyttä liikunnan ja kognitiivisten kykyjen välillä. Ihmisillä tehdyistä tutkimuksista selviää suuremman mittakaavan muutoksia kuten kykyjen paranemista ja aivojen aktiivisuuden ja koon kasvua, mutta solu- tai molekyylytasolla tehtäviin mittauksiin on etenkin aikaisemmin tarvittu eläinmalleja aivojen rakenteiden ja hermoratamuutosten selvittämiseksi. Nykyisin elävien ihmisten tutkimiseen käytetään välittäjäaineiden pitoisuuksien PET kuvantamista.

Julkaistuissa tutkimusaineistoissa on selvitetty aivoalueiden tilavuuksien, aktiivisuuden ja välittäjäainepitoisuuksien muutosta liikunnan seurauksena. Lisäksi on vertailtu liikunnallisten ja vähän liikkuvien ihmisten aivotoimintaa keskenään, sekä etenkin ennestään liikkumattomien ikääntyneiden kohdalla tutkittu liikunnan vaikutusta ihmisten omaan aikaisempaan suorituskykyyn liikuntaintervention jälkeen. Tämän katsauksen päätutkimuskysymykset ovat: Minkälainen vaikutus liikunnalla on oppimiseen ja muistiin? Onko liikunnan intensiteetillä merkitystä sen vaikutuksiin muistiin ja oppimiseen? Millä mekanismeilla mahdolliset vaikutukset välittyvät aivoissa?

## 2 Lyhenneluettelo

| Lyhenne | Merkitys  |
|---------|---|
| ACC     | Anterior corpus callosum, suomeksi aivokurkiaisien etuosa.  |
| AMP     | Adenosinemonophosphate, suomeksi Adenosiinimonofosfaatti  |
| AMPA    | $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxatsol-4-propionic acid, suomeksi $\alpha$ -amino-3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsoli-4-propionihappo, joka on AMPA-reseptoria aktivoiva molekyyli. Reseptori on keskeinen mustijäljen muodostuksessa. |
| AMPK    | AMP aktivoitu proteiinikinaasi  |
| APP     | Amyloid precursor protein, suomeksi Amyloidi prekursoriproteiini, eli alzheimerin taudissa vaikuttavan proteiinin esiaste   |
| ATP     | Adenosine triphosphate, suomeksi Adenosiinitrifosfaatti   |
| BDNF    | Brain derived neurotrophic factor, suomeksi aivohermokasvutekijä  |
| CAMKII  | Calcium/Calmodulin dependent proteine kinase 2, suomeksi Ca/Calmoduliini riippuvainen proteiinikinaasi 2  |
| CREB    | cAMP-response element binding protein, eli DNA luentaan liittyvä proteiini  |
| DHA     | Dokosahexaenic acid, suomeksi Dokosaheksaenihappo, eli tietyn tyyppinen omega-3 rasvahappo  |
| EEG     | Electroencephalography, suomeksi Elektroenkefalografia, aivosähkökäyrien tutkimusmenetelmä  |
| ERN     | Error related negativity, suomeksi virheeseen liittyvä negatiivisuus. EEG mittauksissa havaittava virheen havaitsemiseen liittyvä muoto aivosähkökäyrässä   |

|        |   |
|--------|---|
| fMRI   | Functional magnetic resonance imaging, Toiminnallinen magneettikuvantaminen   |
| GABA   | Gamma-amino butyric acid, Gamma-amino voihappo, joka on aivojen välittäjäaine   |
| IGF-1  | Insuline like growth factor 1, Insuliinin kaltainen kasvutekijä 1.  |
| IL-6   | Interleukiini 6, tulehdusta lisäävä sytokiini   |
| LNGFR  | Low Affinity Nerve Growth Factor Receptor, suomeksi matalan kiinnittymishalukkuuden omaava hermokasvutekijäreseptori. |
| LTD    | Long-terme depression. Synapsin vahvuuden pitkäaikainen heikkeneminen.  |
| LTP    | Long-term potentiation. Synapsin vahvuuden pitkäaikainen voimistuminen.   |
| MAPKII | Mitogen activated proteine kinase 2, suomeksi Mitogeeniaktivoitu proteiinikinaasi 2.                                  |
| MeCP2  | methyl CpG binding protein 2, eräs neuronien geenien luentaan vaikuttava proteiini.                                   |
| mRNA   | Messenger RNA, suomeksi lähetti-RNA.  |
| NMDA   | N-methyl-D aspartic acid, suomeksi N-metyyli-D-asparagiinihappo.  |
| NMDA-R | N-metyyli-D-asparagiinihapon reseptori  |
| PET    | Positron emission tomography, Positroniemissiotomografia, ei-invasiivinen kuvantamismenetelmä.                        |
| PGC1   | Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator, esimerkiksi solumetaboliaan vaikuttava molekyyli.       |
| PI3K   | Phosphoinositide 3-kinase, Fosfoinositidi 3-kinaasi, soluviestintään vaikuttava entsyymi.                             |
| PKC    | Proteiinikinaasi C  |
| PP-1   | Proteiinifosfataasi 1   |

|          |  |
|----------|--|
| proBDNF  | BDNF esiaste ja vastavaikuttajamolekyyli   |
| SIRT1    | Sirtuiini 1  |
| SNP      | Single nucleotide polymorphism, eli yhden nukleotidin muutos                       |
| TrkB     | Tropomyosinekinase receptor B, suomeksi Tropomyosiinikinaasireseptori B            |
| tPA      | Tissue-type plasminogen activator, suomeksi kudostyyppi plasminogeeniaktivaattori. |
| UCP-2    | Uncoupling protein 2, poiskykentäproteiini 2                                       |
| Val66Met | Valiini-66-metioniini mutaatio   |
| VEGF     | Vascular endothelial growth factor, suomeksi verisuonikasvutekijä                  |

### 3 Muistin perusmekanismit

Katsauksen ymmärtämisen kannalta on keskeistä hahmottaa normaalin muistijäljen syntyminen ja siihen liittyviä molekyylimekanismeja, jotta myöhemmin voidaan keskittyä siihen, miten liikunta vaikuttaa näihin mekanismeihin. Keskeisiä termejä katsauksen kannalta ovat etenkin muisti ja oppimiskyky. Muistin määritellään olevan kykyä tallentaa ja palauttaa aikaisemmin koettuja asioita mieleen joko itsestään tai ärsykkeen laukaisemana. Oppimiskyky puolestaan on kykyä hyödyntää ja käyttää muistia tarvittaessa ja vaatii siten laajempaa ymmärrystä opitusta. Muistia voidaan tarkastella aivojen tasolla, hermojen tasolla ja soluissa tapahtuvien molekulaaristen muutosten tasolla.

Aivojen tasolla muistin muodostumisen kannalta keskeinen alue on hippokampus (aivoturso). Tämä todettiin jo 1950-luvulla, kun epilepsian hoidossa eräältä potilaalta poistettiin hippokampus ja sitä ympäröiviä rakenteita (4). Kyseinen potilas ei operaation jälkeen kyennyt muodostamaan uusia muistoja, mutta hän kykeni palauttamaan mieleen vanhoja muistoja. Tämä osoitti hippokampuksen olevan keskeinen muistojen muodostumisen kannalta, mutta vähemmän tärkeä niiden uudelleen mieleen palauttamisessa. Hippokampuksen poiston jälkeen henkilö kykeni opettelemaan uusia taitoja osoittaen oppimiskyvyn ainakin osittain olevan erillinen muistista. Myös amygdala (mantelitumake), joka vaikuttaa etenkin tunnereaktioissa, on keskeinen muistia vahvistava alue. Tämä ilmenee siten, että tunteita herättävät tapahtumat muistuvat mieleen paremmin ja myös tunteita herättäneiden tapahtumien kanssa samoihin aikoihin harjoitellut asiat on helpompi muistaa (5).

Neuronien tasolla keskeinen käsite on LTP, eli long term potentiation. LTP ilmenee postsynaptisen neuronin jännitteen voimistumisena aikaisempaan suhteutettuna. LTP vaatii toistuvia korkeataajuisia sähköärsykeitä, jotka stimuloivat synapsia aiheuttaen siinä pysyviä muutoksia esimerkiksi postsynaptisen solun pinnalla oleviin reseptorimääriin (6). LTP vaatii N-metyyli-D-aspartaattireseptorien (NMDA-R) aktivoitumista yleensä glutamaatin aiheuttamana, ja LTP ilmenee usein juuri NMDA-reseptoreiden määrän kasvuna. Lisäksi on havaittu LTP:lle vastakkainen reaktio eli LTD (long term depression), jossa synapsin viestiä vahvistava ominaisuus kumoutuu ja hermoradan toiminta heikkenee. Tämä on keskeinen osa unohtamista (7). Liikunnalla ei juurikaan näytä olevan vaikutusta LTD:oon (8). On myös olemassa muita aivoalueesta, neuronityypistä ja aivojen kehitysvaiheesta riippuvia reseptoritason muutoksia, jotka johtavat LTP:oon.

Postsynaptisessa solussa NMDA-reseptorin aktivaatio johtaa CAMKII:n (Ca/Calmoduliini riippuvainen proteiinikinaasi 2) aktivaation kautta MAPKII-viestiketjun (Mitogeeniaktivoitu proteiinikinaasi 2 kaskadi) aktivoitumiseen (10) ja sitä kautta esimerkiksi CREB (cAMP response element-binding protein) -transkriptiotekijän aktivaatioon, joka on keskeinen pitkäaikaisen muistin kannalta geneettisellä tasolla. (1). CaMKII ja PKC (proteiinikinaasi C) fosforyloivat olemassaolevia AMPA-reseptoreita ( $\alpha$ -

amino-3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsoli-4-propionihappo reseptori) lisäten niiden aktiivisuutta (9). CaMKII ja PKC lisäävät myös uusien AMPA reseptorien kuljetusta solukalvolle ja niiden tuotantoa solussa proteiinisynteesin avulla (9). Lisääntynyt AMPA reseptorimäärä voimistaa tulevaa viestiä synapsissa. Oppimiskyvyn ja muistin kannalta AMPA reseptoreilla on keskeinen rooli pitkäkestoisessa muistissa, koska ne ylläpitävät voimistunutta viestireittiä pitkään muistijäljen muodostumisen jälkeen. Näiden muutosten lisäksi on myös todettu solutason muutoksia niin proteiinisynteesissä, kuin geeniekspressiossa (11).

Postsynaptisten muutosten ohessa tapahtuu lähes aina myös presynaptisia muutoksia, joiden seurauksena erittyvien välittäjäaineiden kuten glutamaatin, sekä kalsiumin määrä lisääntyy. Tämän uskotaan tapahtuvan käänteisen viestiketjun avulla, jossa postsynaptisesta solusta siirtyy presynaptiseen soluun molekyyliä, jotka saavat aikaan tapahtumaketjun, joka vahvistaa synapsia (12). Presynaptisessa solussa MAPKII kaskadin vaikutus johtaa esimerkiksi synapsiini-1 aktivaatioon, joka lisää glutamaatin erittymistä seuraavien viestien välityksestä (1).

Muistin syntymisen kannalta keskeisintä ovat NMDA reseptoreiden aktivoitumisen aiheuttamat muutokset soluissa, jotka johtavat LTP:oon, eli hermoviestin voimistumiseen. LTP on tärkeintä etenkin hippokampuksen alueella, missä muistot alun perin syntyvät. Hippokampuksessa mahdollisten hermoratojen muodostumista lisää uusien neuronien muodostuminen eli neurogeneesi, jota aikuisilla nykytiedon mukaan tapahtuu lähinnä hippokampuksen alueella. Hippokampuksessa muodostuukin nuorilla aikuisilla vuorokaudessa noin 700 uutta neuronit, jotka voivat muodostaa uusia hermoratoja (13). Neurogeneesi kuitenkin heikkenee ikääntyessä, jolloin neuroneita katoaa nopeammin kuin uusia muodostuu kantasolujen jakautumiskyvyn laskiessa (13).

#### 4 Evolutiivisia syitä liikunnan ja aivotoiminnan väliselle yhteydelle

Katsauksessaan Gomez-Pinilla ja Hillman esittävät yhden mahdollisen selityksen liikunnan ja kognitiivisten kykyjen, kuten oppimiskyvyn ja muistin, väliselle suhteelle. Aivojen plastisuus, eli kyky mukautua ympäristön antamien ärsykkeiden seurauksena, on hyvin merkittävä toiminto. Biologisen sopeutumisen ja lajien selviytymisen kannalta on ollut keskeistä liikkua niin ravinnon hankinnan, kuin vaaroilta suojautumisen kannalta. Eliöiden kehityksen aikana on aina ollut keskeistä oppia uutta juuri sellaisissa tilanteissa, joissa myös liikuttiin. Erityisesti ympäristön tutkiminen, ravinnon hankinta ja vaaroilta puolustautuminen, ovat toimintoja, joissa tarvitaan sekä liikkumista, että uuden tiedon omaksumiskykyä. Tämä adaptaatio on oletettavasti kehittynyt suhteellisen varhain ja siksi oppimiskyvyn ja liikunnan välinen yhteys havaitaan lähes kaikilla eläinlajeilla (1).

Erityisesti muistin kannalta keskeinen hippokampus on aivoalue, johon liikunta vaikuttaa selvästi sekä rakenteellisesti että toiminnallisesti. Nämä muutokset voidaan havaita niin hiirillä, kuin ihmisilläkin. Myös hypotalamus, joka vastaa suuresta osasta energiametabolian säätelyä elimistössä, muokkautuu liikunnan vaikutuksesta. On esitetty hypoteesi, että hypotalamuksen kognitiivisia osia ohjaavat alueet olisivat kehittyneet osittain energiametabolian tehostamiseksi, jotta energiaa riittäisi monimutkaisempien kognitiivisten kykyjen kehittymistä varten (1).

Tätä teoriaa tukevat tutkimukset siitä, että monet elimistön normaaliin energia-aineenvaihduntaan osallistuvat aineet kuten IGF-1 vaikuttavat myös hermoliitosten muovautuvuuskkyyn (1, 2). Lisäksi näytöt toiseen suuntaan siitä, että BDNF hermokasvutekijän heikentynyt toiminta johtaa hiirillä ylensyönttiin, lihavuuteen ja insuliiniresistenssiin, sitovat keskushermoston normaalitoimintaa energiametaboliaan entistä tiukemmin (1). Hyvän oppimiskyvyn ja metabolisen stressin sietokyvyn välillä on lisäksi esimerkiksi mehiläisillä havaittu olevan vahva yhteys. (14) On myös osoitettu, että BDNF toiminnan estäminen liikuntasuorituksen aikana vaikuttaa haitallisesti muistin ja oppimiskyvyn lisäksi aivojen energiametaboliaan liittyvien aineiden, kuten AMPK, greliinin, UCP2 ja IGF-1, määriin (15).

On siis ollut edullista kehittää mekanismeja, jotka ohjaavat liikkumisen aikana enemmän resursseja muistin ja oppimisen kehittämiseen, jotta yksilön kohdatessa samankaltaisia tilanteita uudelleen, se osaisi toimia tilanteessa aikaisempaa helpommin ja säästää energiaa.

## 5 Biologiset mekanismit

Liikunnan aiheuttamia muistia edistäviä muutoksia välittävät monet molekyylit. Nämä ovat soluissa normaalisti esiintyviä aineita, jotka osallistuvat muistijäljen syntymiseen, mutta joiden määrä lisääntyy joko liikunnan aikana, välittömästi sen jälkeen, tai vähitellen toistuvan liikunnan seurauksena. Liikunta lisää erilaisten viestiketjujen kautta muistijälkien muodostuksen kannalta keskeisten geenien luentaa, proteiinisynteesiä ja proteiinien kuljetusta. Tämän seurauksena esimerkiksi LTP helpottuu tai lisääntyy. Keskeisin liikunnan suotuisia vaikutuksia välittävistä molekyyleistä on tieteellisen kirjallisuuden perusteella BDNF, (brain derived neurotrophic factor). Myös monet muut välittäjäaineet kuten IGF-1 (insulin like growth factor 1), adrenaliini ja noradrenaliini osallistuvat muistin ja oppimiskyvyn säätelyyn liikunnan seurauksena.

### 5.1 Aivojen hermokasvutekijä (BDNF)

Aivojen hermokasvutekijä (brain derived neurotrophic factor, myöhemmin BDNF), on keskeisin liikunnan vaikutuksia aivoissa välittävistä molekyyleistä. BDNF on BDNF-geenin koodaama proteiini, jonka tehtävä on ylläpitää olemassaolevien neuronien elossaoloa (16), lisätä neurogeneesiä sekä vaikuttaa positiivisesti uusien synapsien muodostukseen (1, 16). Keskushermoston BDNF tuotetaan enimmäkseen neuroneissa (1), mutta sitä tuotetaan perifeerisesti myös verisuonten endoteelisoluissa, T- ja B-soluissa, monosyyteissä ja luurankolihaksissa (17). Muualta tullut BDNF päätyy verenkierron kautta ainakin osittain aivoihin ja välittävää vaikutuksiaan siellä aivoperäisen BDNF tavoin (17). Perifeerisen BDNF-pitoisuuden on havaittu olevan yhteydessä hippokampuksen kokoon (18). Luurankolihasperäinen BDNF vaikuttaa kuitenkin vain paikallisesti lihasten hermopäätteissä (17). Neurogenesin lisääntyminen näkyy etenkin hippokampuksessa, jossa liikunta voi BDNF-välitteisesti lisätä neuronien muodostumista jopa kaksinkertaiseksi lähtötasoon verrattuna (13). Näiden vaikutusten ansiosta BDNF toimii aivojen muovautumiskykyä parantavana tekijänä ja on yhteydessä kykyyn oppia uutta etenkin avaruudellisesta ympäristöstä (1).

BDNF vaikutukset välittyvät pääasiassa sille herkän tyrosiinikinaasireseptori TrkB:n (tropomyosiini reseptori kinaasi B) välityksellä (17). BDNF sitoutuu TrkB:hen solukalvolla, jonka jälkeen TrkB-BDNF -kompleksi siirtyy solun sisälle, missä se aktivoi mm. PI3K viestiketjua (17). TrkB aktivoituminen myös lisää TrkB:n ilmenemistä solukalvolla (17). TrkB:tä ilmentäviä neuroneja löytyy sekä keskus-, että ääreishermostosta, (19) joten BDNF vaikutukset eivät rajoitu vain aivoihin. Kun TrkB:n toiminta estetään, apoptoosien määrä aivoissa moninkertaistuu (16). Tämä kertoo BDNF:n keskeisyydestä normaalin aivotoiminnan ylläpidossa. TrkB:n lisäksi elimistössä on toinen BDNF-herkkä reseptori, LNGFR (low-affinity nerve growth factor receptor), josta käytetään myös nimeä p75 (19). Tällä

reseptorilla tiedetään olevan vaikutuksia myös muihin kasvutekijöihin, vaikka sen vaikutuksia muistin ja oppimiskyvyn kannalta ei vielä juurikaan tunneta (16).

BDNF esiintyy kahdessa muodossa proBDNF ja mBDNF, joista proBDNF on mBDNF:n esiaste. proBDNF toimii valmiin mBDNF molekyylin vastavaikuttajana, joten sillä on päinvastaisia vaikutuksia aivotoimintaan. (20). Lisäksi esiastemolekyylistä pois pilkkoutuvalla osalla on keskeinen merkitys proteiinin kuljetuksen ja erityksen kannalta (20). Muuttumiseen esiasteesta toiminnalliseksi mBDNF:ksi tarvitaan tPA:ta, eli tissue-type plasminogen activator proteiinia (1). tPA katalysoi muun muassa plasminogeenin muuttumista plasmiiniksi (21), mutta sen tiedetään vaikuttavan myös muistin säätelyyn. Kun tPA:n toiminta estettiin rotilla, havaittiin BDNF määrän vähenemistä, TrkB viestinnän vähenemistä sekä kaikkien edellisiin liittyvien viestireittien vähentyneitä aktiivisuutta ja lopulta vähentyneitä LTP:ta (1). tPA toimintaa vaaditaan siis toiminnallisen BDNF synteesiin, BDNF-välitteisen muistin muodostukseen sekä neuronien normaalin elinkelpoisuuden ylläpitämiseen.

Valtaosa elimistön BDNF:stä on verenkierrossa: yli 90 % varastoidaan verihiutaleissa, joista se vapautuu hyytymisprosessien yhteydessä (13). Aivoissa suurimmat BDNF pitoisuudet löytyvät hippokampuksen alueelta (16), mikä onkin ymmärrettävää huomioiden hippokampuksen keskeinen asema muistin muodostuksessa. Etenkin liikunnan aikana ja välittömästi sen jälkeen hippokampuksen BDNF tasot nousevat merkittävästi hiirillä (1). Koska valtaosa BDNF:stä varastoidaan verihiutaleissa, voidaan pitoisuuksia mitata verinäytteistä toisin kuin monia muita keskushermoston metaboliaan keskeisesti vaikuttavia molekyyliä, jotka eivät suodatu veri-aivoesteen läpi perifeeriseen verenkiertoon.

### 5.1.1 Molekyylimekanismit

BDNF, osallistuu tavalliseen muistijäljen syntymiseen TrkB aktivaation kautta, mutta vaatii toimiakseen myös NMDA reseptoreiden aktivoitumista ja tätä seuraavaa solunsisäisen kalsiumpitoisuuden kasvua (22). TrkB aktivaatio saa NMDA-R tavoin ja sille yhteisvaikutteisesti voimistaen aikaan PCK ja CAMKII reittien aktivaatiota (1, 9), mistä seuraa tyypillisiä viestiketjuja, jotka aktivoivat moninaisia vaikutuksia solun sisällä. Nämä vaikutukset ilmenevät esimerkiksi CREB aktivoitumisena (1), AMPA reseptoreiden määrän lisääntymisenä synapsien solukalvolla ja AMPA reseptoreiden toiminnan vahvistumisena (9). Esimerkiksi CREB viestiketju ei toimi ilman BDNF vaikutusta (17). BDNF myös vaikuttaa NMDA reseptorien aktiivisuuteen lisäävästi toimien positiivisena allosteerisena modulaattorina, eli NMDA-reseptoriin aktivoivasti kiinnittyvänä molekyylinä. BDNF sitoutuu NMDA-reseptorissa erilliseen reseptoria aktivoivaan kohtaan ja helpottaa tavallisten NMDA reseptoria aktivoivien molekyylien kiinnittymistä reseptoriin (23). Muista neuroneista tuleviin viesteihin BDNF vaikuttaa ainakin GABAergisten solujen kohdalla, sillä BDNF vähentää GABAergisten solujen

vaikutusta postsynaptisessa solussa (24). GABAerginen viestintä ja aktiivisuus onkin muistia heikentävää (25), joten tätä viestintää vähentävä säätely edistää osaltaan muistin muodostusta. Aiemmin mainittu TrkB välitteinen PKC aktiivisuuden lisääntyminen BDNF:n toimesta johtaa myös lisääntyneeseen synapsien muodostukseen addusiinien välityksellä.

Voidaan siis todeta BDNF viestinnän vaikuttavan edullisesti muihin LTP lisääviin prosesseihin ja lisäävän kaikin tavoin hermorojen vahvistumista.

### 5.1.2 BDNF tasoihin vaikuttavia tekijöitä

Yksi tärkeimmistä BDNF tasoja laskevista tekijöistä on normaali ikääntyminen (18). Hippokampuksen koon tiedetään korreloivan veren BDNF tasojen kanssa (18). Hippokampuksen tiedetään pienenevän ikääntymisen seurauksena (26), ainakin osittain ikääntymisen aiheuttaman neurogeneesin vähenemisen takia (13). Tässä voi olla yksi selittävä tekijä ikääntymisen aiheuttaman hippokampuksen atrofian taustalla. Myös masentuneilla on havaittu keskimääräistä matalampia BDNF tasoja (1), mikä voi osaltaan selittää oppimisvaikeuksia masentuneilla. Hormoneista haitallisimmiksi ovat osoittuneet kortikosteroidit, jotka laskevat BDNF määrää. Tiedämme, että stressi haittaa oppimista ja voi rotilla johtaa jopa hippokampuksen atrofiaan (27).

BDNF geenissä ilmenee useita mutaatioita, joista suuri osa ei juurikaan vaikuta BDNF proteiinin toimintaan. Yhdysvaltalais tutkimuksen mukaan noin 30% amerikkalaisista esiintyy yksi yleisimmistä BDNF laskostumiseen vaikuttavista mutaatioista, Val66Met, josta käytetään myös nimitystä SNP numero rs6265 (20). Tässä mutaatioissa tietty valiini proBDNF proteiinissa on muuttunut metioniiniksi. Koska mutaatio on proBDNF molekyylin poisleikkautuvassa osassa, ei mutaatio vaikuta lopullisen BDNF molekyylin toimintaan (20). Mutaatio kuitenkin vaikuttaa proteiinin kuljetukseen ja pakkausprosessiin niin että valmiin BDNF:n erityis solussa muuttuu. Tyypillinen proBDNF:n laskostuminen mahdollistaa kuljetuksen suurissa vesikkeleissä, joista ne eritettään solun pinnalta sen ulkopuolelle. Erittynyt BDNF kiinnittyy solun pinnalla TrkB reseptoreihin ja saa aikaan LTP:n mahdollistavia viestiketjureaktioita. Val66Met mutaatio estää proteiinin normaalin erityksen, jolloin BDNF kertyy soluihin. Näin tyypillistä pienempi määrä BDNF molekyyliä pääsee edesauttamaan LTP:ta. Val66Met mutaation keskeisiin haittoihin kognitiivisten kykyjen heikkouden lisäksi, kuuluu suurentunut riski skitsofreniaan ja masennukseen. Mutaatio aiheuttaa hippokampuksen koon pienenemistä ja heikentyneitä kognitiivisia kykyjä, kuten oppimiskykyä ja muistia (20).

Val66Met mutaatiosta ei kuitenkaan ole pelkästään haittaa. Tutkimusten mukaan siitä saattaa olla hyötyä traumaattisen aivovamman jälkeisessä aivojen toimintakyvyn säilymisessä. Aivovamman jälkeen

mutaation kantajilla oli muuta väestöä parempi älykkyys, työmuisti ja aivojen prosessointinopeus (20). Syy tähän näyttää löytyvän pienentyneestä proBDNF erityksessä, koska proBDNF toimii tavallisesti BDNF antagonistina eli vastavaikuttajana, joka aiheuttaa aivojen plastisiteetin, eli muovautuvuuden vähenemistä (20). Aivovammoissa proBDNF on nykytytkimusten perusteella eräs keskeinen vaurioiden välittäjä-molekyylä, joten sen vähäisyys saattaa pienentää mutaatiota kantavan aivovammapotilaan oirekuvaa (20).

### 5.1.3 Liikunnan vaikutus

Liikunnan tiedetään lisäävän kognitiivisia kykyjä ja BDNF tasoja seerumissa (1, 22) ja hippokampuksessa (1). BDNF määrä on yhteydessä ainakin hippokampuksen tilavuuteen ja synapsien muovautuvuuteen ja liikunnalla on pitkällä aikavälillä osoitettu olevan BDNF perustasoja nostava ja hippokampuksen tilavuutta lisäävä vaikutus (1). Ilman BDNF toimintaa liikunnalla ei näytä olevan vaikutusta oppimiskykyyn tai muistiin (13). Tämä ei kuitenkaan tarkoita, etteikö muita mekanismeja liikunnan vaikutuksille olisi, vaan enemmänkin, että BDNF on keskeisin ja vahvin mekanismi, joka on myös yhteydessä kaikkiin muihin viestireitteihin. Liikunnan aikaansaamaa LTP määrän lisäystä voidaan hiirillä simuloida annostelemalla niille samankaltainen määrä BDNF:ää, mitä liikunta aiheuttaisi (13).

Akuuttien vaikutusten lisäksi liikunta vaikuttaa myös BDNF synteisiin sekä epigeneettisesti että geenien luunnan tasolla (1). Epigeneettisellä tasolla liikunnan on todettu avaavan kromatiinia BDNF geenin lähetyvillä asetyloimalla histoneita geenin promoottorialueella (1). Yksi BDNF geenin luentaa haittaava proteiini on PP1, eli proteiinifosfataasi 1, joka defosforyloi histoneita BDNF geenin alueella ja siten tiivistää kromatiinia ja vaikeuttaa geenin luentaa (18). Liikunta vähentää PP1 ilmenemistä hippokampuksen alueella, lisäten siten myös BDNF geenin luentaa. Tämän lisäksi BDNF geenin promoottorialueella esiintyy geeniekspressiota vähentävä methyl-CpG-binding protein 2 eli MeCP2, jonka määrää liikunta vähentää demetylaation kautta (1). MeCP2 on promoottorialueeseen metyloituneessa muodossaan kiinnittyvä proteiini, joka estää BDNF geenin luentaa (18).

Liikunnan vaikutus MeCP2 määrän vähenemiseen promoottorialueella välittyy SIRT1 proteiinin kautta, jonka määrä niin soluissa kuin veressä kasvaa liikunnan seurauksena (18). SIRT1 eli sirtuini 1 on MeCP2 proteiinia deasetyloiva proteiini, joka lisää MeCP2 proteiinin irtoamistaipumusta BDNF geenin promoottorialueesta (18). Ilman SIRT1 proteiinia liikunnan vaikutus BDNF määrän lisääntymiseen estyy (18). Silti itse irtoaminen promoottorialueesta tapahtuu MeCP2 proteiinilla kalsiumin sisäänvirtauksen aiheuttaman depolarisaation johdosta, joka saa aikaan MeCP2 proteiinin fosforylaation, mikä johtaa proteiinin irtoamiseen (18). Mielenkiintoista on, että juuri BDNF geenin promoottorialueen metylaatio ja geenin supressio epigeneettisesti on hiirillä ollut yhteydessä masentuneeseen käytökseen (1). Epigeneettinen säätely voisi siis selittää miksi masentuneilla on

keskimääräistä pienemmät BDNF pitoisuudet veressä Aihe vaatii kuitenkin tarkempia tutkimuksia. Lisäksi epigeneettiset muutokset saavat aikaan muutosten pitkäaikaisen säilymisen yksilön aivotoiminnassa ja muutosten periytymisen jälkeläisille seuraavissa sukupolvissa (18).

Kuten aikaisemmin todettiin, hippokampus on aivoissa merkittävä BDNF esiintymispaikka etenkin välittömästi liikunnan jälkeen ja sen aikana. Tämän lisäksi on havaittu, että säännöllinen liikunta lisää BDNF määrää hippokampuksessa myös perustason nousuna liikuntasuoritusten välisinä aikoina (1). BDNF tasot pysyvät koholla säännöllisen liikunnan jälkeen jopa kuukauden ennen kuin ne palaavat sedentaaristen, eli vain vähän liikkuvien yksilöiden tasolle (1,22). Aikaisemmin harjoitelleilla ihmisillä tasot nousevat nopeammin takaisin huippupitoisuuteen kuin harjoittelemattomilla ensimmäisen liikuntasuorituksen jälkeen (1, 22). BDNF tasojen säilymistä esiintyy kuitenkin jo lyhytaikaisen säännöllisen liikunnan jälkeen ja geenien ilmenemisen ja proteiinitasojen lisääntyminen näkyy rotilla vielä 2 viikkoa liikunnan lopettamisen jälkeen (13).

Suurien BDNF määriä lisäävien muutosten lisäksi liikunta lisää esimerkiksi TrkB reseptoreiden määrää (17) ja tPA pitoisuutta (1). tPA lisääntyminen tapahtuu geenien luennan kiihtymisen seurauksena ja tPA geenistä esiintyy useita esiintymismuotoja. Näiden välillä ei kuitenkaan esiinny eroja liikunnan vaikutusten suhteen (21).

Muutosten periytyvyyttä on tutkittu hiirten poikasilla, joiden emot liikkuvat raskauden aikana. Poikasilla todettiin korkeammat hippokampuksen BDNF tasot kuin sellaisilla hiirillä, joiden emot eivät liikkuneet. Vaikutukset havaittiin myös oppimistehtävissä (28). Osittain tätä voi selittää liikunnan istukkaa kasvattava vaikutus, koska istukka lienee merkittävä sikiön hermokasvutekijöiden syntypaikka (29). Kasvutekijät myös läpäisevät istukan jossain määrin (28).

## **5.2 Insuliinin kaltainen hermokasvutekijä (IGF-1)**

IGF-1, eli insuliinin kaltainen kasvutekijä, on keskeinen välittäjäaine elimistön yleisessä metaboliassa, kuten veren rasva-aineenvaihdunnan säätelyssä, kasvuhormonivaikutusten välityksessä ja insuliinin toiminnassa (30). Lisäksi sillä on vaikutuksia hermostossa synapsitasolla (1), missä se osallistuu BDNF viestintään (1). Vaikutus hermostossa on niin merkittävä, että IGF-1 puutos johtaa heikentyneeseen muistiin ja LTP heikentymiseen (31). Liikunta lisää IGF-1 erittymistä maksasta perifeeriseen verenkiertoon (1, 32). Perifeerinen IGF on tärkeä verisuonten muodostuksen kannalta myös aivoissa, koska IGF-1 läpäisee veriaivoesteen (13). IGF-1 läpäisee myös istukan ja edistää sikiön hippokampuksen kasvua muiden vaikutustensa ohella (1). IGF-1 merkityksestä liikunnan vaikutusten

välittäjänä kertoo lisäksi se, että suurin osa geeneistä, joiden aktiivisuutta liikunta lisää aivoissa, liittyy joko BDNF tai IGF viestinvälitysketjuihin (33).

IGF-1 on keskeinen BDNF toiminnan kannalta ja sen estäminen haittaa BDNF toimintaa yleisesti (1) ja estää myös BDNF määrän lisääntymisen liikunnan aikana (13). Vaikutusmekanismi liittyy IGF-1 ja BDNF yhteisiin viestireitteihin, sillä sekä IGF-1 että BDNF osallistuvat CAMKII ja MAPKII viestireittien aktivoimiseen. Säättely tapahtuu hippokampuksessa niin kohdesolun tasolla kuin solunsisäisenä säätelynä soluissa itsessään. Lisäksi IGF-1 vaikuttaa BDNF tasojen säätelyyn mahdollisesti pro-BDNF tasolla (1). BDNF toiminnan estäminen estää IGF-1 lisääntymistä hippokampuksessa (13), eli IGF-1 ja BDNF vaikuttavat toisiinsa voimistavasti ja ovat välttämättömiä toistensa vaikutusten välittymisen kannalta.

### 5.3 Katekoliamiinit

Keskushermoston kiihdyttäminen vaikuttaa olevan muistin ja oppimiskyvyn kannalta hyödyllistä. Esimerkiksi erilaisten stimulanttien anto rottien aivoihin johtaa niillä parempiin suorituksiin oppimistehtävissä (25), kun taas esimerkiksi GABAergiset keskushermostoa hillitsevät aineet haittaavat oppimista (25). Myös katekoliamiinien, kuten adrenaliinin, noradrenaliinin ja dopamiinin positiivisille vaikutuksille muistin muodostumisessa on laajaa näyttöä (25). Adrenaliinia erittyy elimistöön erityisen paljon tunneperäisten reaktioiden aikana (34) ja tunteita herättäneiden tapahtumien aikaiset muistot jäävät mieleen huomattavasti paremmin kuin muuten (5). Tunteiden lisäksi myös intensiivisellä liikunnalla on adrenaliinin erityistä lisäävä vaikutus (34).

Katekoliamiinien pitkäkestoista muistia parantavat ominaisuudet välittyvät amygdalassa, joka vaikuttaa muistijäljen vahvistumiseen pitkäkestoisissa muistissa (5). PET-kuvauksissa, eli Positroniemissiotomografiakuvauksissa on havaittu amygdalan aktivoitumisen videon katselun seurauksena parantavan muistia 3 viikkoa videokatselun jälkeen, mutta ei välittömästi tutkittuna (35). Havaittu vaikutus ei pääosin ollut seurausta suorasta amygdalan stimulaatiosta, koska katekoliamiinit eivät läpäise veriaivoestettä (5, 25). Sen sijaan on esitetty, että vaikutus välittyi vagushermon perifeeristen adrenergisten beetareseptoreiden kautta (25) ja distaalisen vagushermon stimulaatio koetilanteessa paransi muistia rotilla (5). Huomionarvoista on, että adrenaliinin muistia parantavat vaikutukset saadaan kumottua sotalolilla, joka on veri-aivoestettä läpäisemätön beetasalpaaja (36).

Vagushermon välityksellä toimivan muistin parantumisen lisäksi adrenaliinilla on muutamia muita mahdollisia muistia parantavia ominaisuuksia. Adrenaliini lisää maksassa tapahtuvaa glykogenolyysia, mikä lisää veren glukoosipitoisuutta ja glukoosin tiedetään akuutisti parantavan muistia (37). Tämän vaikutuksen suuruus ei kuitenkaan voi olla kovin merkittävä, koska toisin kuin pitkäkestoisen muistin

kohdalla, adrenaliini itse asiassa haittaa työmuistia (25). Kolmas mahdollinen muistia lisäävä reitti löytyy amygdalasta itsestään. Adrenaliinia nimittäin erittyy suoraan amygdalasta (38) ja sekä adrenaliinin että noradrenaliinin esiintyminen amygdalassa lisää tunneperäistä muistijäljen vahvistumista pitkäkestoisen muistin synnyssä (39). Rotilla on havaittu, että adrenaliinin anto suoraan basolateraaliseen amygdalaan edistää pitkäaikaista muistia ja noradrenaliini puolestaan ehkäisee muistin heikkenemistä (25). Amygdalassa alfa-1 ja beetareseptoreiden aktivoituminen vaikuttaa ainakin GABA- ja opioidi-neuronien toimintaa hillitsevästi (25), jotka molemmat haittaavat oppimista (25, 40).

Liikunnan vaikutukset katekoliamiiniin tuottoon ovat hyvinkin erilaisia ajasta ja liikunnan intensiteetistä riippuen. Säännöllinen liikunta laskee adrenaliinin perustaso veressä (40), kun taas akuutti liikunta saattaa nostaa tasoa hetkellisesti (34). Akuutin liikunnan vaikutuksissa on kuitenkin suuriakin eroja, sillä matalan tai keskitason intensiteetin liikunta ei lisäävää adrenaliinin eritystä, mutta vähentää silti sen puhdistumaa nostaa veren adrenaliinipitoisuutta hyvin maltillisesti (40). Korkean intensiteetin liikunta puolestaan lisää adrenaliinin ja noradrenaliinin eritystä sitä enemmän, mitä parempi aerobinen suorituskyky tutkittavalla oli (34). Lisäksi liikunnan aikana saattaa erittyä beeta-endorfiinia, joka opioidireseptoreita aktivoivana aineena haittaa oppimista (41). Nämä beeta-endorfiinien haittaavat vaikutukset adrenaliini joutuu kumoamaan, ennen kuin sillä voi olla muistin kannalta hyödyllisiä vaikutuksia. Näiden tietojen valossa ainoastaan korkean intensiteetin liikunta saattaa saada aikaan katekoliamiini välitteistä muistin paranemista, mutta vaikutus on oletettavasti silloinkin maltillinen.

#### 5.4 Muut

VEGF on keskeinen hippokampuksen neurogeneesissä ja VEGF pitoisuuksien ja aivojen verisuonituksen on todettu olevan yhteydessä kognitiivisiin kykyihin. (42) Kuten aiemmin todettiin, neurogeneesiä tapahtuu nykytiedon valossa lähes ainoastaan hippokampuksen zona subgranulariksessa (13), ja sielläkin vain paikallisen mikroverisuoniston lähetyvillä siten, että uudet neuronit muodostuvat verisuonten välittömässä läheisyydessä (13). Uusien verisuonten muodostuminen saattaa kasvattaa uusien solujen syntymiselle potentiaalisia alueita. Lisäksi lisääntynyt verisuonten määrä helpottaa uusien solujen kulkeutumista kohteisiinsa (43). Aerobisen liikunnan on todettu lisäävän VEGF määrää periferian lisäksi myös hippokampuksessa (32). On osoitettu, että kun VEGF toiminta estetään liikunnan aikana, ei neurogeneesi lisääntynyt liikunnan seurauksena niin kuin se lisääntyisi normaalissa tilanteessa (13). Angiogeneesin lisääntyminen ei kuitenkaan ole ainoa neurogeneesiin vaikuttava tekijä eikä se ole suoraan yhteydessä neurogeneesin määrään (13). Keskeisin neurogeneesiä lisäävä vaikutus vaikuttaisi siis olevan neurogeneesille potentiaalisten alueiden lisääntyminen, jota puolestaan lisäävät monet muut mekanismit, kuten BDNF.

Liikunnan vaikutuksesta verenkiertoon päätyy etenkin lihasperäisiä mikro-RNA molekyyliä, mutta myös muiden elinten tuottamia miRNA:ita ja proteiineja. Näitä mikro-RNA:ita ja proteiineja kutsutaan

yleisesti ekserkiineiksi, kun niitä erittyy liikunnan vaikutuksesta ja niillä on vaikutuksia muualla elimistössä (17). Monet näistä ekserkiineistä voivat vaikuttaa myös aivojen toimintaan IGF-1, PI3K, AKT ja AMPK, SIRT1, PGC1alfa viestireittien välityksellä jos ekserkiinit läpäisevät veri-aivoesteen. Näiden viestireittien vaikutukset ovat neuroprotektiivisia, eli solujen selviämistä lisääviä ja neurogenetiivisiä, eli hermoja kasvattavia (17). Veressä kiertävät miRNA:t kulkevat eksomeissa ja sitoutuneena lipoproteiineihin ja ne vaikuttavat epigeneettisesti solujen tumassa (18).

Eräs ekserkiini on katepsiini B, jota tuotetaan lihaksissa. Katepsiini B vaikutus lisää BDNF geenin luentaa, mutta sen yliekspressio on osallisena monissa syövässä (17). Toinen veressä kiertävä aivoissa vaikuttava molekyyli, jota erittyy liikunnan aikana on IL-6, eli interleukiini 6. Sitä erittyy vain hyvin pitkäkestoisessa liikunnassa ja palautumisvaiheessa liikunnan jälkeen (17). IL-6 on tulehdusta lisäävänä sytokiinina neuroneille pitkäkestoisessa altistuksessa haitallinen, mutta lyhytkestoisena vaikutus on neuronien aineenvaihduntaa parantava ja siten solujen selviämistä tukevaa (17). Liikunnan aivoterveysteen liittyviä vaikutuksia on toistaiseksi tutkittu hyvin vähän. Nykytiedon valossa keskeisiä miRNA ekserkiinejä ovat miR-132 ja miR-223, joita jo kertaliikunta lisää (18). Näiden ekserkiinien vaikutus on neuroneja elossapitävä ja kehitystä lisäävä (18). Liikunta vähentää kiertävän miR-146a määrää veressä (18). Tämä miRNA on yhteyksissä moneen muistisairauteen (18).

Aivoissa erittyvistä aineista yksi merkittävimmistä on SIRT1, eli sirtuiini 1. Liikunta lisää SIRT1 määrää aivoissa (18) ja SIRT1 esiintyy kaikkialla aivoissa ja sillä on monia substraatteja, joiden kanssa se vuorovaikuttaa (17). SIRT1 vaikutukset ovat hermostoa ylläpitäviä ja voimistavia usean viestireitin välityksellä (17). SIRT1 lisää BDNF määrää sekä deasetyloimalla BDNF geenissä olevaa MeCP2 proteiinia (18) että lisäämällä PGC1-alfa ilmenemistä. PGC1-alfa on neuroprotektiivinen molekyyli, jonka pääasiallinen tehtävä on oksidatiivisen stressin vähentäminen happidadikaaleja hajottamalla (17). Lisäksi se vaikuttaa positiivisesti BDNF määrään (17). Aivoissa on lisäksi solunsisäinen molekyyli AMPK, eli AMPK aktivoitu proteiinikinaasi, joka vaikuttaa aineenvaihduntaan. AMPK tunnistaa AMP määrää ja AMP/ATP suhdetta ja saa aikaan katabolisia reaktioita (17). Korkean intensiteetin aerobinen liikunta saa aikaan AMPK aktivoitumista aivoissa, mikä vähentää sfingomyeliinin käyttöä ja vaikuttaa suotuisasti APP, eli amyloidin prekursoriproteiinin jakautumiseen (17). Nämä muutokset ehkäisevät Alzheimerin taudin riskiä sillä APP yliaktivaatio on yksi taudin keskeisimpiä tapahtumaketjuja.

## 6 Ei-invasiiviset tutkimukset

Ihmisillä neuroplastisuutta, eli hermoston muovautuvuutta, ei voida arvioida avaamalla aivoja, joten sitä on tutkittava muilla menetelmillä. Tällöin kuvantamisesta on hyötyä, koska kognitiivisten tehtävien teossa paraneminen ilmenee myös erilaisina muutoksina kyseiseen tehtävään liittyvissä neuroniverkoissa, niiden aktiivisuudessa. Näitä muutoksia voidaan mitata esimerkiksi PET- ja toiminnallisilla magneettikuvantamismenetelmillä, sekä EEG sähkömittauksilla. Eri menetelmillä voidaan saada selville muutoksia aktiivisuuksissa, aineiden pitoisuuksissa, verenkierrossa ja aivoalueiden tilavuuksien muutoksissa. Kuvantamisen ansiosta on saatu selville esimerkiksi jo varsin nuorten terveiden aikuisten aivoalueiden tilavuuksien pienenevän ikääntymisen seurauksena (3).

### 6.1 Positroniemissiotomografia (PET)

PET kuvantaminen on menetelmä, jossa hyödynnetään lyhytikäisten radionuklidien hajoamisia. Tutkittavan alueen aktiivisuutta voidaan tutkia hyödyntämällä lyhyen puoliintumisajan omaavilla radioisotoopeilla leimattuja merkkiaineita, joiden hajotessa niistä lähtee vastakkaisiin suuntiin positronit, jotka voidaan havaita PET-laitteella. Metabolisesti aktiiviset solut käyttävät tavallista enemmän esimerkiksi happea tai glukoosia, joita PET-merkkiaineena yleisimmin käytetään. Eläinkokeissa on tutkimuksissa käytössä myös kohdennettua soluunottoa hyödyntäviä merkkiaineita ja molekyyliarakenteita. Radioleimattu merkkiaine kulkeutuu soluihin ja saa ne solut näkymään PET-kuvissa. Aivoja kuvattaessa merkkiaineen on läpäistävä veri-aivoeste ja päästävä kohteeseensa, jossa se joko osallistuu solun aineenvaihduntaan tai kiinnittyy kohdereseptoriinsa. PET-kuvantamisella voidaan mitata esimerkiksi reseptorien määrää, tai tietyn aineen kulkeutumista ja kertymistä elimistössä.

Metabolisen aktiivisuuden seuraamiseksi PET-tutkimuksissa on saatu selville kertaliikunnan aiheuttavan aineenvaihdunnan lisääntymistä keskushermostossa caudatuksessa, putamenissa, capsula externassa ja internassa, pikkuaivojen syvässä valkeassa aineessa, primaarilla kuuloaivokuorella, aivokurkiaisien forceps major alueella, inferiorisen colliculuksen alueella ja subiculumin läheisyydessä hiirillä (44). Näiden alueiden tiedetään vastaavan kuulosta, muistista, motorisista toiminnoista ja motivaatiotekijöistä (44). Kuulo, motoriikka ja motivaatio, ovat selkeitä liikkumisen onnistumisen, jaksamisen ja koordinaation kannalta ja muistialueiden aineenvaihdunnan lisääntyminen tukee hyvin jo muilla menetelmillä ilmennettyä yhteyttä liikunnan ja muistin välillä.

Aivojen osalta PET tutkimuksia tehdään usein metabolian tutkimiseksi, mutta mielenkiintoista liikunnan kannalta on myös reseptoriaktiivisuus. Kuten aikaisemmin on todettu BDNF sitoutuu solun pinnalla TrkB reseptoriin, joten sen ilmeneminen on BDNF vaikutusten ilmenemisen kannalta oleellinen. Muitaisairauden omaavilla on kuvattu PET menetelmän avulla muuta väestöä alhaisemmat Trk

reseptorimäärät (45). TrkB matalat määrät ovatkin yhteydessä esimerkiksi Amyloidi-betan synteesin lisääntymiseen, mikä liittyy Alzheimersin taudin patogeneesiin. Kuten aikaisemmin on mainittu, BDNF lisää TrkB ilmentymistä ja BDNF määrät lisääntyvät liikkussa, joten liikunta voi välillisesti vaikuttaa positiivisesti TrkB ilmenemiseen.

## 6.2 Elektroenkefalografia (EEG)

Elektroenkefalografia on kuvantamismenetelmä, jonka avulla voidaan tutkia aivokuoren pinnallisten neuronien aktivoitumisia (2). Aktivoitumisista piirtyvän kuvaajan amplitudi kuvaa viestin voimakkuutta ja sen avulla voidaan arvioida hermorojen vahvuuksia ja niissä todettuja muutoksia (2). Muutosten mittaamiseen käytetään reaktioita erilaisiin stimuluksiin. Näiden reaktioiden muodostamia kuvaajien tiettyjä muotoja kutsutaan nimellä ”event related potential” (ERP) (2). ERP:t kuvaavat herätevasteita, jotka ovat tahdosta riippumattomia (2). Näissä vasteissa suuri joukko neuroneja aktivoituu synkronisesti aiheuttaen tyypillisen kuvaajan muodon, joka voidaan havaita, kun sama stimulus ja mittaus toistetaan kymmeniä kertoja ja lasketaan kuvaajien keskimääräinen muoto (2). ERP:ssä on useita komponentteja, joista ”error related negativity” (ERN) on muistin kannalta keskeisin, sillä se liittyy virheen jälkeiseen käytöksen muutokseen vastaavan stimuluksen toistuessa, mitä voidaan pitää virheestä oppimisena (1). ERN sijoittuu aivoissa pihtipoimun etualueelle (ACC, anterior cingulate cortex) (1). ACC on alue, joka on kytköksissä käytökseen liittyvään sisäiseen konfliktiin ja sen tehtävänä on sopeuttaa huomiota sääteleviä prosesseja tilanteen vaatimustason mukaan (35).

Herätevasteita on kahdenlaisia. Tavallisimmin EEG-tutkimuksissa tutkitaan ulkoisia herätevasteita, joissa ulkoinen ärsyke stimuloi aistinelintä aiheuttaen tietyn tyyppisen hermoimpulssin tietyllä aivoalueella (1). Tämän tyyppisiä herätevasteita on helppo mitata toistuvasti useita kertoja, jotta saadaan laskettua keskiarvokuvaaja vasteelle. Kognitiivisia kykyjä mitattaessa käytetään kuitenkin hieman erilaista herätevaste mittaustapaa, koska tutkittava stimulus on sisäinen (1). Näissä tutkimuksissa havaitaan siksi 2 herätevastekomponenttia (1). Ensimmäinen komponentti on perinteisen herätevasteen kaltainen, jossa ulkoinen ärsyke on saanut aikaan kyseisen vasteen, mutta toisen aiheuttajana on aivojen sisäinen systeemi (1). Esimerkiksi virheen tekemisestä syntyy ensin vaste itse tehtävälle ja sitten toinen vaste virheen ymmärtämiselle (1).

Tehdessä virhe syntyy moniosainen vaste, jossa on yksi korkea huippu ja yksi laakso, joka seuraa huippua. Huippua kutsutaan nimellä ERN (error related negativity). Tämä huippu syntyy ainoastaan, kun tekee virheen ja muuten kuvaajassa ilmenee pelkkä laakso (1). Huipun sijainti aivoissa on paikannettu dorsaalisen ACC alueelle (1), jossa tämä tulkitaan sisäisenä konfliktina (35), eli ristiriitana omien ajatusten välillä. Virheen ja ERN aktivoitumisen seurauksena vastausnopeus seuraaviin

kysymyksiin hidastuu, koska aivojen säätelymekanismit pyrkivät huolellisempaan työskentelyyn virheiden jälkeen (1). Tavoitteena mekanismilla on välttyä tulevilta virheiltiltä, jottei ajauduttaisi yleisesti huonompaan tilanteeseen (1).

Liikunnan vaikutukset ERN muotoon ja sitä seuraavaan virheestä johtuvaan hidastumiseen riippuvat annetusta tehtävänannosta (1). Kun tehtävänantona oli vastata kysymyksiin mahdollisimman nopeasti, oli liikkuvilla tutkittavilla matalampi amplitudi ERN kuvaajassa kuin liikkumattomilla (1). Tämä viittaa siihen, että liikkuvilla dorsaalisen ACC aktivoituminen oli vähäisempää (1). Samaa vähäisempää aktiivisuutta ACC alueella liikkuvilla havaittiin myös fMRI kuvantamisilla (35). Liikkuvilla ei kuitenkaan havaittu pienempää virheiden jälkeistä hidastumista tehtävien teossa, vaan päinvastoin, hidastuminen oli suurempaa (1). Tämä viittaa siihen, että pienemmällä ACC aktivoitumisella (vähemmän aktivoituneita neuroneja) saatiin aikaan suurempi vaste (enemmän hidastumista) enemmän liikkuvilla, eli heidän hemorotansa olivat vahvempia kuin liikkumattomilla (1). Kun taas tehtävänanto oli tehdä mahdollisimman huolellista työtä välittämättä aikapaineesta, oli liikkuvien koehenkilöiden ERN amplitudi kontrolliryhmää suurempi. (1) Virheen jälkeinen hidastuminen oli lisäksi vielä entistäkin suurempi (1). Erot liikkuvien ja liikkumattomien hidastumiset tehtävänteossa kasvoivat siis entisestään. Tämä viittaa siihen, että liikunta lisää aivojen kykyä sopeutua eri tilanteisiin, tilanteen vaatimusten mukaisesti, mikä kuvastaa korkeampaa ”top-down kontrollia”, eli aivojen alkeellisempien toimintojen parempaa ohjattavuutta kehittyneempien toimintojen seurauksena ja suurempaa joustavuutta olemassaolevien resurssien jakamiseen tarpeen vaatimiin kohteisiin (1). Enemmän liikkuvat siis kykenivät alitajuisesti vaikuttamaan enemmän siihen kuinka suuri osa ACC alueen ERN vastaavista neuroneista aktivoitui riippuen tilanteen vaatimustasosta. Riippumatta tehtävän tavoitteesta liikkuvilla oli voimakkaammat reaktiot virheisiin pienemmällä määrällä hermoaktivaatiota. Liikkuvilla yhden neuronin aktivoituminen siis johtaa liikkumattomia suurempaan vasteeseen. Näin ollen liikunta edistää virheestä oppimista tietyn tyypissä tehtävissä.

Ärsyke-vaste yhteyttä voidaan tutkia amplitudin lisäksi latenssin kannalta. Tämä mittaa sitä, kuinka nopeasti informaatio käsitellään aivoissa. Noin 300ms kohdalla stimuluksesta havaitaan niin kutsuttu P3 aalto. Ikääntyneillä koehenkilöillä liikunta vähensi P3 aallon latenssia päättelyä vaativissa tehtävissä. Tämä viittaa parantuneeseen prosessointinopeuteen. Samanlaista paranemista ei kuitenkaan havaittu nuoremmilla koehenkilöillä, joilla tosin oli lähtökohtana lyhyempi latenssiaika kuin vanhemmilla koehenkilöillä (1). Voimaharjoittelu lyhentää lisäksi latenssia myös muissa ERP komponenteissa eri puolilla aivoja (2) viitaten liikunta parantavan prosessointinopeutta aivoissa yleisesti. Vaikka päättelykyvyn nopeutuminen ei suoraan vaikutakaan muistiin tai oppimiskykyyn, saattaa se tehostaa ymmärtämistä ja siten mahdollisesti liittyä oppimiseen.

### 6.3 Magneettikuvaukset

Toiminnallisen magneettikuvauksen (fMRI) hyötyihin liikunnan ja muistin mittaamisen kannalta kuuluu se, että mittaukset voidaan tehdä suoritusten aikana. Menetelmällä saadaan selville eri aivoalueiden aktiivisuuksien muutoksia, esimerkiksi liikuntasuorituksen aikana, tai samalla kun tutkittava suorittaa muistitehtäviä. Näin voidaan mitata akuutteja vaikutuksia aivoissa eri olosuhteissa. fMRI tarjoaa lisäksi keinon ymmärtää avaruudellisesti etäisten aivoalueiden yhteistyötä niiden ajallisen yhteistoiminnan välityksellä (1). Tämän kaltaisten funktionaalisten yhteyksien on havaittu olevan yhteydessä kognitiivisiin kykyihin ja esimerkiksi muistiin ikääntyneillä tehdyissä tutkimuksissa (1).

Säännöllisen liikunnan seurauksena useiden alueiden aktiivisuus aivoissa vaikuttaa lisääntyvän. Esimerkiksi voimaharjoittelun on havaittu lisäävän kognitiivisista kyvyistä vastaavien alueiden aktiivisuutta verenkierron lisääntymisen perusteella (2). Kolmen kuukauden säännöllinen liikunta lisäsi aktiivisuutta esimerkiksi gyrus dentatusissa ja samaan aikaan havaittiin kognitiivisten kykyjen paranemista (13). Veren virtauksen lisäksi havaittiin myös uusien suonien muodostusta ja veriaivoesteen läpäisevyyden paranemista liikunnan seurauksena (13). Toisessa tutkimuksessa havaittiin 12 kuukauden säännöllisen voimaharjoittelun seurauksena anteriorisen vasemman gyrus temporaliksen keskialueen, vasemman anteriorisen insulan ja lateraalisen cortex frontalis orbitaliksen verenkierron paranemista ja samanaikaista kognitiivisten kykyjen paranemista 65-75-vuotiailla (46). Maksimaalisen hapenottokyvyn mukaan todetun hyväkuntoisuuden ja kestävyyskuntoa kehittävän liikunnan havaittiin lisäävän aktiivisuutta gyrus frontalis keskellä ja cortex parietalisen superiorisessa osassa, kun taas aktiivisuus rostraalisen ACC alueella oli pienempää koehenkilöillä, joiden maksimaalinen hapenottokyky ( $VO_2max$ ) oli parempi (35). Alueet liittyvät huomion kontrollointiin ja inhibitorisiin toimintoihin ja kyseiset muutokset viittaavat niiden lisääntyneeseen toimintaan (35), kun vielä muistetaan aikaisemmin mainitut tiedot ACC aktiivisuuden muutoksista aktiivisuuteen (1).

Hiirillä tehdyissä liikunnan aikaisissa mittauksissa havaittiin lisäksi akuutin liikunnan lisäävän hippokampuksen verenkiertoa enemmän kuin muiden alueiden verenkiertoa aivoissa (47). Alueiden, joiden verenkierto oli liikunnan aikana erityisesti lisääntynyt, havaittiin myöhemmin olevan uliikkumattomiin hiiriin verrattuna suurempia, kun aivot avattiin ja niissä oli enemmän neuroneja (47). Myös ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa havaittiin hippokampuksen verenkierron lisääntymistä (1).

Magneettikuvauksissa on havaittu liikkuvien ihmisten hippokampusten olevan suurempia kuin sellaisten, joiden aerobinen suorituskyky on fyysisesti heikompi (1). Tämän on havaittu ainakin osittain selittävän aerobisesti paremman suorituskyvyn omaavien parempaa avaruudellista muistia, sitä vaativissa tehtävissä (1). Lisäksi säännöllisen vuosia kestäneen aerobisen liikunnan on osoitettu lisäävän aivoissa kaudaltaan sekä valkean, että harmaan aineksen määrää ikääntyneillä (3). Erityisen

mielenkiintoista tästä tekee ikääntymisen tuoman normaalin hippokampuksen pienenemisen (26) ehkäisy potentiaali. Hippokampuksen normaalin pienenemisen tiedetään nimittäin olevan yhteydessä kognitiivisten kykyjen heikkenemiseen (20). Voisi siis olla mahdollista, että parempi aerobinen suorituskyky ja etenkin maksimaalinen hapenotto kyky vähintään hidastaisi kognitiivisten kykyjen heikkenemistä ikääntyessä.

## 7 Liikuntamuodon vaikutus

### 7.1 Aerobinen liikunta

Aerobisen liikunnan määritellään olevan pitkäkestoista, toistuvaa liikkumista, jonka aikana elimistön hapentarve ja veressä kiertävän hapen määrä ovat suurentuneet (2). Aerobisen liikunnan on havaittu lisäävän akuutisti useiden hermoston kasvua lisäävien tekijöiden, kuten BDNF, IGF-1 ja VEGF, määriä veressä (32). Näistä etenkin BDNF tasot pysyvät aikaisempaa korkeampina myös liikuntasuoritusten välissä säännöllisen liikunnan seurauksena (1, 13, 22). Aerobisen liikunnan tiedetään vieläpä lisäävän BDNF erityistä huomattavasti enemmän kuin voimaharjoittelun (2). Yleisesti aerobisen liikunnan voi sanoa olevan aivoille lähes kaikkea toimintaa tehostavaa, sillä se lisää synapsien muodostusta, neuronien, gliasolujen ja verisuonten kasvua, neuronien aktiivisuutta, aivojen verenkiertoa, kasvattaa aivojen tilavuutta ja parantaa kognitiivisia kykyjä (2). Lisäksi liikunnan tiedetään hiirillä olevan yksi voimakkaimmista hermoston kasvua lisäävistä tekijöistä (48) ja ainakin luonnollisista interventioista on vaikeaa löytää aivojen kannalta parempaa toimintaa. Muistin kannalta selvää on, että säännöllinen aerobinen liikunta on hyödyllistä, kuten eräs meta-analyysi (49) osoittaa työmuistin osalta ja toinen katsaus (50) osoittaa pitkäkestoisen muistin kannalta. Selkeää yhteyttä kertaliikuntasuorituksen ja työmuistin paranemisen välille ei kuitenkaan ole osoitettu (49). Pitkäkestoisen muistin kannalta jo kertaliikunta vaikuttaisi olevan hyödyksi (50).

Muistin parantamisen lisäksi aerobinen liikunta vaikuttaisi olevan toimiva keino joidenkin neurologisten ja kognitiivisten sairauksien ehkäisyssä ja etenemisen hidastumisessa. Lisäksi aerobinen liikunta voi auttaa kuntoutuksessa, koska se edistää aivoja oppimaan uusia ajatusmalleja ja voi edistää toivottujen hermoratojen voimistumista (2). Liikunnan hyödyllisistä vaikutuksista on osoituksia ainakin aivohalvauksen, MS-taudin ja masennuksen hoidossa (2).

Aerobisen liikunnan intensiteetti näyttää vaikuttavan eri mekanismeihin hyvin eri tavoin. fMRI-tutkimuksissa on todettu neurogeneesin olevan suurinta keskikovan intensiteetin aerobisen liikunnan seurauksena (13), etenkin täysin erilaistuneiden neuronien määrä vaikuttaisi olevan suurin tällä intensiteetillä (13) Erään tutkimuksen mukaan keskikovan intensiteetin liikunta paransi työmuistia jo kertasuorituksen jälkeen siten, että mitä paremmassa fyysisessä kunnossa tutkittava oli, sitä suurempi työmuistin paraneminen sanallisten muistamistehtävissä havaittiin (51). Tämä tulos on ristiriidassa aikaisemmin mainitsemani meta-analyysin kanssa (49), jossa mainittiin, että eri liikuntamuotoja tai koehenkilön aerobista suorituskykyä ei ollut eritelty. On siis mahdollista, että etenkin aerobisesti hyväkuntoisilla keskitason intensiteetin liikunta saattaisi olla hyödyllistä muistin kannalta jo kerta-

Commented [MG1]: mikä

Adrenaliinin erityksen ja sitä kautta amygdalan aktivoitumisen aiheuttaman pitkäkestoisen muistin edistäminen vaatii kuitenkin kovaa intensiteettiä (34). Aerobisissa testeissä maksimaalisen hapenottokyvyn mukaan laskettuna parempikuntoisilla tutkittavilla vaikutukset ovat heikompiakuntoisia suuremmat, sillä adrenaliinin erityksessä riippuu intensiteetin lisäksi tutkittavan fyysisestä kuntotasosta siten, että mitä parempi maksimaalinen hapenottokyky tutkittavalla oli ja mitä kovempi intensiteetti sykkeeseen perusteella mitattuna, sitä enemmän erittyi adrenaliinia (34). Matalan tai keskitason intensiteetin liikunta ei vaikuttaisi lisäävän adrenaliinin eritystä, eikä siten vaikuta myöskään muistiin tämän mekanismin välityksellä (61).

Yleinen yhtäläisyys lähes kaikessa julkaistussa tutkimuskirjallisuudessa on se, että mitä parempi hapenottokyky tutkittavalla on, sitä suuremmat hyödylliset vaikutukset kertaliikunta aiheuttaa riippumatta vaikutusmekanismista ja sitä paremmat oppimiskyvyt ovat jo lähtökohtaisesti. Tämä tukee säännöllisen aerobisen liikunnan hyödyllisyyttä muistia parantavana tekijänä.

## 7.2 Voimaharjoittelu

Voimaharjoittelulla tarkoitetaan liikuntaa, jossa lihakset tekevät työtä ulkoista voimaa vastaan (2). Ulkoinen voima voi olla esimerkiksi oman kehonpainon, painojen tai kuminauhojen aiheuttama. Voimaharjoittelun vaikutukset muistiin ja oppimiskykyyn vaikuttavat olevan aerobista liikuntaa vähäisemmät (1, 2, 3, 52, 53). Joidenkin lähteiden mukaan akuutti voimaharjoittelu saattaa jopa olla muistille haitallista (52). Tämän tutkimuksen mukaan intensiivistä voimaharjoittelua tehnyt ryhmä suoriutui kaikista muistitehtävistä kontrolliryhmää huonommin (52). Akuutti aerobinen liikunta lisää BDNF tuotantoa voimaharjoittelua enemmän (2). Usean vuoden säännöllinen voimaharjoittelu ei näytä lisäävän kortikospinaalista aktiivisuutta harjoittelemattomiin verrattuna (53) eikä voimaharjoittelun ole osoitettu lisäävän aivojen tilavuutta tai neuronien määrää (3). Voimaharjoittelun hyödyllisimmät vaikutukset vaikuttavat olevan IGF-1 määrän lisääntyminen, mikä on aerobista liikuntaa suurempaa (54). Nämä vaikutukset eivät kuitenkaan näytä riittävän edistämään etenkin työmuistia. Yleisesti voidaan todeta, että aerobinen liikunta on aivojen kannalta hyödyllisempää kuin voimaharjoittelu.

## 8 Muita mekanismeja

Liikunnan vaikutukset muistiin ja oppimiskykyyn voivat suorien mekanismien lisäksi välittyä myös epäsuorasti. Esimerkiksi unen laadun parantaminen tai yleisen energia-aineenvaihdunnan muuttuminen voivat edistää oppimiskykyä ja muistia. Muilla mekanismeilla voi myös olla myötävaikuttavia ominaisuuksia, jolloin vaikutukset kasaantuvat edistämään toimintaa enemmän kuin yksittäinen muuttuja. Liikunta vaikuttaa ainakin uneen edullisesti, (2) mikä on myös oppimiskyvyn kannalta suotuisaa. Ruuan osalta puolestaan tiedetään ainakin polyfenoleiden ja DHA:n, eli dokosaheksaeenihapon (22:6n-3) vaikuttavan hermoston toimintaan liikunnan vaikutusten lisäksi (2). Länsimainen ruokavalio vähentää esimerkiksi BDNF tuotantoa muuhun ruokavalioon verrattuna, mutta liikkumalla voidaan kompensoida vähenemistä (2).

## 9 Yhteenveto

Tieteellisen kirjallisuuden perusteella liikunnalla ja erityisesti aerobisella liikunnalla on osoitettu positiivisia vaikutuksia muistiin ja oppimiskykyyn. Parasta muistin kannalta on säännöllinen kestävyyttä ja hapenottoa kehittävä liikunta, koska hyvä aerobinen kunto lisää useimpien hyödyllisten muutosten vaikutusta ja parantaa siten jokaisen yksittäisen liikuntasuorituksen vaikutusta. Muistin ja oppimiskyvyn kehittymistä ilmenee kaikenikäisillä, eikä liikunta ainoastaan ehkäise esimerkiksi ikääntymisen tuomaa aivojen toiminnan heikkenemistä. Liikunta edistää myös palautumista ja kasvua. Parhaat vaikutukset liikunnalla on todettu olevan ikääntyessä heikentyviin ja muistin kannalta keskeisiin aivoalueisiin, kuten hippokampukseen. Liikuntaa kannattaa siis suosia erityisesti ikääntyneiden aivotuomien heikkenemistä ehkäisevänä toimenpiteenä tai oppimiskykyä vaativien ongelmien ehkäisyssä ja niistä paranemisessa.

Liikunnan oppimiskykyä ja muistia parantavien vaikutusten keskeisin välittäjäaine on kirjallisuuden mukaan BDNF. Suoran BDNF-annostelun tutkiminen muistisairauksien ehkäisyssä tai muiden hermoston sairauksien hoidossa voisi täten olla tulevaisuuden tutkimuskohde. BDNF-viestintään osallistuu lisäksi varsinkin IGF-1, jonka vaikutukset kuitenkin vaativat juuri BDNF-toiminnan. Muita oppimiskykyä ja muistia vaikuttavia aineita ovat esimerkiksi adrenaliini ja VEGF, mutta näiden rooli on etenkin BDNF-vaikutusta vähäisempi. Lisäksi liikunta parantaa unen laatua, minkä on osoitettu edistävän muistia ja oppimiskykyä.

Liikunnan intensiteetin osalta edullisinta on pyrkiä kuormittavuudeltaan keskitason aerobiseen liikuntaan, jolla on suurin vaikutus neurogeneesiin. Toisaalta kaikenlainen liikunta on liikkumattomuutta parempi vaihtoehto ja aikaisemmasta liikkumishistoriasta on osoitettu olevan hyötyä myöhemmässä elämässä. Voimaharjoittelun vaikutukset etenkin työmuistiin eivät näytä olevan yhtä suotuisia kuin aerobisen liikunnan.

Liikunnalla on merkitystä sekä ehkäisevänä, hidastavana, että jopa hoitavana menetelmänä monissa hermostollisissa sairauksissa, kuten masennuksessa, aivovaurioissa ja muistisairauksissa. Kansanterveydellisestä näkökulmasta liikunnan lisääminen olisi siten erinomainen terveyttä edistävä muutos. Liikuntaa kannattaisi lisätä etenkin kaikkein vähiten liikkuville, joille lisäyksestä on suurin hyöty.

## Lähteet

1. Gomez-Pinilla F, Hillman C. The influence of exercise on cognitive abilities. *Compr Physiol*. 2013 Jan;3(1):403-28. doi: 10.1002/cphy.c110063. PMID: 23720292; PMCID: PMC3951958.
2. Pickersgill JW, Turco CV, Ramdeo K, Rehsi RS, Foglia SD, Nelson AJ. The Combined Influences of Exercise, Diet and Sleep on Neuroplasticity. *Front Psychol*. 2022 Apr 26;13:831819. doi: 10.3389/fpsyg.2022.831819. PMID: 35558719; PMCID: PMC9090458
3. Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N, Webb AG, Cohen NJ, McAuley E, Kramer AF. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58:176–180.
4. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20: 11–21.
5. Daniel Osorio-Gómez, Federico Bermúdez-Rattoni, Kioko R. Guzmán-Ramos, Cortical neurochemical signaling of gustatory stimuli and their visceral consequences during the acquisition and consolidation of taste aversion memory, *Neurobiology of Learning and Memory*, 181, (107437), (2021).
6. Bliss T, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol (Lond)* 1973;232:331–56. ja Goelet P, Castellucci VF, Schacher S, Kandel ER. the long and short of long-term memory – a molecular framework. *Nature* 1986;322:419–22
7. Bear MF, Malenka RC. Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Curr Opin Neurobiol*. 1994 Jun;4(3):389-99. doi: 10.1016/0959-4388(94)90101-5. PMID: 7919934.
8. Vasuta C, Caunt C, James R, Samadi S, Schibuk E, Kannangara T, Titterness AK, Christie BR. Effects of exercise on NMDA receptor subunit contributions to bidirectional synaptic plasticity in the mouse dentate gyrus. *Hippocampus*. 2007;17:1201–1208.
9. Malenka RC, Bear MF (September 2004). "LTP and LTD: an embarrassment of riches". *Neuron*. 44 (1): 5–21. doi:10.1016/j.neuron.2004.09.012. PMID 15450156. S2CID 79844
10. Fukunaga K, Muller D, Miyamoto E. CaM kinase II in long-term potentiation. *Neurochem Int*. 1996;28:343–358.
11. Kelleher RJ, Govindarajan A, Tonegawa S (September 2004). "Translational regulatory mechanisms in persistent forms of synaptic plasticity". *Neuron*. 44 (1): 59–73. doi:10.1016/j.neuron.2004.09.013. PMID 15450160. S2CID 1511103.
12. Emptage NJ, Reid CA, Fine A, Bliss TV (June 2003). "Optical quantal analysis reveals a presynaptic component of LTP at hippocampal Schaffer-associational synapses". *Neuron*. 38 (5): 797–804. doi:10.1016/S0896-6273(03)00325-8. PMID 12797963. S2CID 13629691
13. Baek SS. Role of exercise on the brain. *J Exerc Rehabil*. 2016 Oct 31;12(5):380-385. doi: 10.12965/jer.1632808.404. PMID: 27807514; PMCID: PMC5091051.

14. Amdam GV, Fennern E, Baker N, Rascón B. Honeybee associative learning performance and metabolic stress resilience are positively associated. *PLoS One*. 2010 Mar 17;5(3):e9740. doi: 10.1371/journal.pone.0009740. PMID: 20305818; PMCID: PMC2840029.
15. Gomez-Pinilla F, Vaynman S, Ying Z. Brain-derived neurotrophic factor functions as a metabotrophin to mediate the effects of exercise on cognition. *Eur J Neurosci*. 2008;28:2278–2287.
16. Bartkowska K, Paquin A, Gauthier AS, Kaplan DR, Miller FD (December 2007). "Trk signaling regulates neural precursor cell proliferation and differentiation during cortical development". *Development*. 134 (24): 4369–80. doi:10.1242/dev.008227. PMID 18003743.
17. Reddy I, Yadav Y, Dey CS. Cellular and Molecular Regulation of Exercise-A Neuronal Perspective. *Cell Mol Neurobiol*. 2023 May;43(4):1551-1571. doi: 10.1007/s10571-022-01272-x. Epub 2022 Aug 20. PMID: 35986789.
18. Fernandes J, Arida RM, Gomez-Pinilla F. Physical exercise as an epigenetic modulator of brain plasticity and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Sep;80:443-456. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.06.012. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28666827; PMCID: PMC5705447.
19. Patapoutian A, Reichardt LF (June 2001). "Trk receptors: mediators of neurotrophin action". *Current Opinion in Neurobiology*. 11 (3): 272–80. doi:10.1016/S0959-4388(00)00208-7. PMID 11399424. S2CID 8000523.
20. Finan JD, Udani SV, Patel V, Bailes JE. The Influence of the Val66Met Polymorphism of Brain-Derived Neurotrophic Factor on Neurological Function after Traumatic Brain Injury. *J Alzheimers Dis*. 2018;65(4):1055-1064. doi: 10.3233/JAD-180585. PMID: 30149456; PMCID: PMC6348870
21. Coughlin AM, Nagelkirk PR, Cooper JA, Paton CM, Friderici KH, Wingerd BA, Pivarnik JM, Womack CJ. The Influence of Tissue Plasminogen Activator I/D Polymorphism on the tPA Response to Exercise. *Int J Exerc Sci*. 2018 Oct 1;11(3):1136-1144. PMID: 30338017; PMCID: PMC6179433.
22. Berchtold NC, Chinn G, Chou M, Kessler JP, Cotman CW. Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus. *Neuroscience*. 2005;133:853–861.
23. Slack SE, Pezet S, McMahon SB, Thompson SW, Malcangio M (October 2004). "Brain-derived neurotrophic factor induces NMDA receptor subunit one phosphorylation via ERK and PKC in the rat spinal cord". *The European Journal of Neuroscience*. 20 (7): 1769–78.
24. Henneberger C, Jüttner R, Rothe T, Grantyn R (August 2002). "Postsynaptic action of BDNF on GABAergic synaptic transmission in the superficial layers of the mouse superior colliculus". *Journal of Neurophysiology*. 88 (2): 595–603. doi:10.1152/jn.2002.88.2.595. PMID 12163512. S2CID 9287511.

25. Roozendaal B, McGaugh JL. Memory modulation. *Behav Neurosci*. 2011 Dec;125(6):797-824. doi: 10.1037/a0026187. PMID: 22122145; PMCID: PMC3236701.
26. Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Hu L, Morris KS, White SM, Wójcicki TR, McAuley E, Kramer AF. Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus*. 2009;19:1030–1039.
27. Warner-Schmidt JL, Duman RS (2006). "Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment". *Hippocampus*. 16 (3): 239–49. doi:10.1002/hipo.20156. PMID 16425236. S2CID 13852671
28. Parnpiansil P, Jutapakdeegul N, Chentanez T, Kotchabhakdi N. Exercise during pregnancy increases hippocampal brain-derived neurotrophic factor mRNA expression and spatial learning in neonatal rat pup. *Neurosci Lett*. 2003;352:45–48
29. Uchida S, Inanaga Y, Kobayashi M, Hurukawa S, Araie M, Sakuragawa N. Neurotrophic function of conditioned medium from human amniotic epithelial cells. *J Neurosci Res*. 2000;62:585–590.
30. Guler H-P, Zapf J, Froesch E R: Short-term metabolic effects of recombinant human insulin-like growth factor in healthy adults. *N Engl J Med* 317: 137–140, 1987
31. Trejo JL, Piriz J, Llorens-Martin MV, Fernandez AM, Bolós M, LeRoith D, Nuñez A, Torres-Aleman I. Central actions of liver-derived insulin-like growth factor I underlying its pro-cognitive effects. *Mol Psychiatry*. 2007;12:1118–1128.
32. Cotman C. W., Berchtold N. C., Christie L. A. (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci*. 30 464–472. 10.1016/j.tins.2007.06.011
33. Ding Q, Vaynman S, Akhavan M, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function. *Neuroscience*. 2006;140:823–833.
34. Zouhal H, Jacob C, Delamarche P, Gratas-Delamarche A. Catecholamines and the effects of exercise, training and gender. *Sports Med*. 2008;38(5):401-23. doi: 10.2165/00007256-200838050-00004. PMID: 18416594.
35. Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, Scalf P, McAuley E, Cohen NJ, Webb A, Jerome GJ, Marquez DX, Elavsky S. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:3316–3321
36. Introini-Collison IB, Saghafi D, Novack G, McGaugh JL. Memory-enhancing effects of posttraining dipivefrin and epinephrine: involvement of peripheral and central adrenergic receptors. *Brain Research*. 1992;572:81–86.
37. Benton D, Owens DS. Blood glucose and human memory. *Psychopharmacology (Berl)*. 1993;113(1):83-8. doi: 10.1007/BF02244338. PMID: 7862833.

38. Galvez R, Mesches M, McGaugh JL. Norepinephrine release in the amygdala in response to footshock stimulation. *Neurobiology of Learning and Memory*. 1996;66:253–257. ja vaguksen stimulointi lisää eritystä
39. James L. McGaugh (June 2013). “Making lasting memories: Remembering the significant” University of California, Irvine, CA doi: [10.1073 pnas 1301209110](https://doi.org/10.1073/pnas.1301209110)
40. McGaugh JL, Roozendaal B. Drug enhancement of memory consolidation: historical perspective and neurobiological implications. *Psychopharmacology (Berlin)* 2009;202:3–14.
41. Quirarte GL, Galvez R, Roozendaal B, McGaugh JL. Norepinephrine release in the amygdala in response to footshock and opioid peptidergic drugs. *Brain Research*. 1998;808:134–140.
42. DA, Rhodes JS. Functional analysis of neurovascular adaptations to exercise in the dentate gyrus of young adult mice associated with cognitive gain. *Hippocampus*. 2009;19:937–950.
43. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev*. 1997;18:4–25.
44. Hanna C, Hamilton J, Arnavut E, Blum K, Thanos PK. Brain Mapping the Effects of Chronic Aerobic Exercise in the Rat Brain Using FDG PET. *J Pers Med*. 2022 May 25;12(6):860. doi: 10.3390/jpm12060860. PMID: 35743644; PMCID: PMC9224807.
45. Bailey, Justin & Kaiser, Lena & Lindner, Simon & Wuest, Melinda & Thiel, Alexander & Soucy, Jean-Paul & Rosa, Pedro & Scott, Peter & Unterrainer, Marcus & Kaplan, David & Wängler, Carmen & Wängler, Björn & Bartenstein, Peter & Bernard-Gauthier, Vadim & Schirmacher, Ralf. (2019). First-in-Human Brain Imaging of [18F]TRACK, a PET tracer for Tropomyosin Receptor Kinases. *ACS Chemical Neuroscience*. 10. 10.1021/acschemneuro.9b00144..
46. Liu-Ambrose T., Nagamatsu L. S., Voss M. W., Khan K. M., Handy T. C. (2011). Resistance training and functional plasticity of the aging brain: a 12-month randomized controlled trial. *Neurobiol. Aging* 33 1690–1698. 10.1016/j.neurobiolaging.2011.05.010
47. Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, Sosunov AA, Hen R, McKhann GM, Sloan R, Gage FH, Brown TR, Small SA. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:5638–5643.
48. Itoh T, Imano M, Nishida S, Tsubaki M, Hashimoto S, Ito A, Satou T. Exercise increases neural stem cell proliferation surrounding the area of damage following rat traumatic brain injury. *J Neural Transm*. 2011;118:193–202.
49. Rathore A, Lom B. The effects of chronic and acute physical activity on working memory performance in healthy participants: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Syst Rev*. 2017 Jun 30;6(1):124. doi: 10.1186/s13643-017-0514-7. PMID: 28666470; PMCID: PMC5493123.
50. Loprinzi PD, Harris F, McRaney K, Chism M, Deming R, Jones T, Zou L, Tan M. Effects of Acute Exercise and Learning Strategy Implementation on Memory Function. *Medicina*

- (Kaunas). 2019 Sep 5;55(9):568. doi: 10.3390/medicina55090568. PMID: 31491932; PMCID: PMC6780730.
51. Loprinzi PD, Roig M, Tomporowski PD, Javadi AH, Kelemen WL. Effects of acute exercise on memory: Considerations of exercise intensity, post-exercise recovery period and aerobic endurance. *Mem Cognit.* 2023 May;51(4):1011-1026. doi: 10.3758/s13421-022-01373-4. Epub 2022 Nov 18. PMID: 36401115; PMCID: PMC9676734.
  52. Del Olmo M. F., Reimunde P., Viana O., Acero R. M., Cudeiro J. (2006). Chronic neural adaptation induced by long-term resistance training in humans. *Eur. J Appl. Physiol.* 96 722–728. 10.1007/s00421-006-0153-5
  53. Loprinzi PD, Green D, Wages S, Cheke LG, Jones T. Experimental Effects of Acute High-Intensity Resistance Exercise on Episodic Memory Function: Consideration for Post-Exercise Recovery Period. *J Lifestyle Med.* 2020 Jan 31;10(1):7-20. doi: 10.15280/jlm.2020.10.1.7. PMID: 32328444; PMCID: PMC7171060.
  54. Loprinzi P. D., Moore D., Loenneke J. P. (2020). Does aerobic and resistance exercise influence episodic memory through unique mechanisms? *Brain Sci.* 10:913. 10.3390/brainsci10120913

