

«Ingurunea nolakoa, neurogarapena halakoa»: burmuinetik eratorritako faktore neurotrofikoaren (BDNF) eragina fetu-garaitik nerabezaro arte

*(“How the environment is like, will be the neurodevelopment”:
The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) from
the fetal stage to adolescence)*

Maialen Paniego¹, Aitziber Azurmendi^{1,2,*}, Nerea Lertxundi^{1,2,3}

¹ Psikologia Fakultatea, UPV/EHU

² Biogipuzkoa Health Research Institute, Group of Environmental Epidemiology
and Child Development, 20014 Donostia/San Sebastian, Spain

³ Spanish Consortium for Research on Epidemiology and Public Health (CIBERESP),
Instituto de Salud. Carlos III, 28029 Madrid, Spain

LABURPENA: Neurogarapena haurdunaldiko enbrioi-garaitik hasi eta nerabezaro arte luzatzen den aldaketa-sekuentzia ordenatu, dinamiko eta egokitzaile gisa definitzen da. Aldi horretan zehar, garun-garapena faktore genetikoaren eta ingurunearen eragin eta esperientzien arteko elkarrekintzan gauzatzen da. Badirudi, haurdunaldia eta haurtzarora bezalako etapa kritikoetan gertaturiko esperientziek garunaren egitura eta funtzioa eraldatu dezaketela mekanismo epigenetikoaren bidez, eta, ondorioz, nahasmenduen zaurgarritasunean inpartua izango dutela. Ingurunearen faktoreekiko sentikorra den eta gainera neurogarapenean funtsezko funtzioa betetzen duen faktore neurotrofiko bat burmuinetik eratorritako faktore neurotrofikoak da (BDNF; *brain-derived neurotrophic factor*). Neurogarapena behar bezala gauzatu dadin BDNF-maila egokiak beharrezkoak direnez gero, gerta daitezkeen aldagaitik garun-gune batzuen ezohiko funtzionamendua ekar dezakete, nahasmendu neuropsikiatrikoaren zaurgarritasuna handituz. Lan honen helburua da, beraz, neurogarapenean eragina duten haurdunaldiko, haurtzaroko eta nerabezaroko faktoreak identifikatzea eta BDNFk ingurunearen faktoreen eta neurogarapenearen arteko harremanean duen zeregina azaltzea.

HITZ GAKOAK: Neurogarapena, BDNF, haurdunaldia, haurtzarora, nerabezaroa, epigenetika.

ABSTRACT: Neurodevelopment is defined as an orderly, dynamic and adaptive sequence of changes that begin in the embryonic stage and last, at least, until adolescence. During this period, the evolution of brain development takes place through the interaction between genetic factors and environmental influences. It has been shown that experiences at critical stages, such as pregnancy and childhood, may alter the structure and function of the brain through epigenetic mechanisms, thereby affecting the vulnerability of disorders. A factor that is sensitive to environmental factors and also plays an essential role in neurodevelopment is brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Since adequate levels of BDNF are necessary for proper neurodevelopment, possible changes may lead to the abnormal functioning of certain brain areas, increasing the vulnerability of neuropsychiatric disorders. The aim of this work is therefore to identify the various factors affecting neurodevelopment during pregnancy, childhood and adolescence, and to explain the role of BDNF in the relationship between environmental factors and neurodevelopment.

KEYWORDS: Neurodevelopment, BDNF, pregnancy, childhood, adolescence, epigenetics.

* **Harremanetan jartzeko/Corresponding author:** Aitziber Azurmendi, Oinarritzko psikologi prozesuak eta garapena saila, Psikologia Fakultatea. <https://orcid.org/0000-0001-9833-7872>, aitziber.azurmendi@ehu.es

Nola aipatu/How to cite: Paniego, Maialen; Azurmendi, Aitziber; Lertxundi, Nerea (2025). «Ingurunea nolakoa, neurogarapena halakoa»: burmuinetik eratorritako faktore neurotrofikoaren (BDNF) eragina fetu garaitik nerabezaro arte», *Ekaia*, 47, 2025, 165-186. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.26059>).

Jasoa: otsailak 19, 2024; Onartua: urriak 24, 2024

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © UPV/EHU Press



Lan hau Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-PartekatuBerdin 4.0 Nazioartekoa lizentzia baten mende dago

1. SARRERA

Gizakion garun-garapena haurdunaldiaren hirugarren astean zelula amen bereizketarekin hasten den eta gutxienez nerabezaro arte luzatzen den prozesu dinamiko bat da [1]. Bizitza fetalaren lehen sei hilabeteetan jada garun-egitura orokor bat lortzen da, eragin genetikoek bultzatuta. Haatik, genetikaren pisuak behera egiten du haurdunaldiaren hirugarren hiruhilekoan zehar, eta inguruneko faktoreen eraginak funtsezko garrantzia hartzen du, batez ere jaio aurreko garun-garapenaren azken faseetan eta jaio osteko fase goiztiarrean, non faktore horiek modu esanguratsuan eragiten duten [2]. Badirudi, aldi hauetan gertaturiko esperientziek, besteak beste, garunaren egitura eta funtzioa eraldatu ditzaketela aldaketa epigenetikoaren bidez, eta, ondorioz, nahasmendu psikologikoen zaurgarritasunean inpaktua izango dutela [3].

Zehazki, burmuinetik eratorritako faktore neurotrofiko (BDNF; *Brain-Derived Neurotrophic Factor*) izeneko neurotrofinak funtzio garrantzitsua betetzen du jaio aurretiko eta jaio ondorengo garun-garapen prozesuetan; hala nola neurogenesian, migrazio neuralean eta sinapsien eraketan [4]. BDNF-mailak dinamikoak eta ingurunearekiko sentikorrak direnez [5], haurdunaldiko zein haurtzaroko faktoreek BDNF-mailetan eragiten dituzten aldaketen inguruko ikerketak hainbat izan dira.

Horrenbestez, lan honek hiru helburu nagusi ditu: (1) orain arte ezagutzen diren neurogarapenean eragina duten haurdunaldiko eta haurtzaroko inguruneko faktoreak zehaztea (2), BDNFk garun garapenaren eta aipaturiko faktoreen arteko loturan duen eragina ikustea, eta (3) horrek guztiak haurren neurogarapenean eta ondorengo nahasmendu psikologikoetan izan ditzakeen ondorioen eta etorkizuneko aplikazioen inguruko hausnarketa bultzatzea.

2. NEUROGARAPENAREN OINARRIAK

Giza garuna sistema biologiko guztien artetik konplexuenetarikoa izan arren, azken hamarkadetan zehar ugaztunen garun-garapenaren oinarritzko etapa eta mekanismoak ulertzeko bidean aurrerapen esanguratsuak egin dira. Lan sorta horiek neurogarapena genetikoki antolatua dagoen baina testuinguruarekin elkarrekintzan dagoen prozesu konplexu, dinamiko eta egokitzaileen emaitza gisa ulertzea ahalbidetzen digute [1]. Prozesu horrek, haurdunaldiaren enbrioi-fasean hasiera badu ere, garapenak jaio ondoren ere denbora luzez jarraitzen du, nerabezaro arte gutxienez [6].

2.1. Genetikaren eta ingurunearen arteko erlazioa: erregulazio epigenetikoa

Aurretik azaldutakoaren harira, argi dago, beraz, neurogarapena etengabeko prozesu bat dela, hasiera enbrioi-fasean duen arren, bizitzan zehar

luzatzen dena. Hasiera-faseetan, denbora laburrean aldaketa ugari gertatzen dira, eta horiek beti kode genetiko batek aktibatzen ditu. Hau da, garun-garapena prozesu dinamiko eta arautu bat da, modu sinergiko eta koordinatuan elkarerreragiten duten geneen adierazpenak behar dituen [7]. Herentziaren unitate oinarritzkoena diren geneen adierazpenaren emaitza proteina molekula baten ekoizpena da, eta proteina horiek izango dira, hain zuzen ere, garapen biologikoan parte hartuko duten eragin aktiboak [1].

Neurogarapenak aurrez zehaztutako osagai genetiko bat badu ere, haurdunaldiaren hirugarren hiruhilekoaz geroztik genetikaren pisuak behera egiten du, eta inguruneak inpaktu esanguratsua izango du prozesu horretan. Garun-garapenaren bilakaera, beraz, faktore genetiko/biologikoen eta ingurune eragin eta esperientzien arteko interakzioek gidatzen dute [2].

Egungo ebidentziak adierazi duenez, elkarerreragin hori garun-garapen osoan zehar agertzen diren mekanismo epigenetikoek bidez gertatzen da [7]. Emaitza horiek iradokitzen dutenez, birmoldaketa epigenetikoek plastizitate fenotipikoaren mekanismo gisa jokatzeko dute [8]. Epigenetika, denbora-escala luzeetan zehar, DNAn transmititzen duen informazioa eraldatzen duen prozesua da, adierazpen genetikoen aktibazioaren eta desaktibazioaren bidez [9]. Hau da, mekanismo epigenetikoek gene bakoitzaren adierazpena erregulatzen dute, organismoaren baldintzen eta garapeneko etaparen arabera. Giza garunaren garapen-prozesuan, enbrio- eta fetu-garaitik hasi eta jaio ondorengo garun heldura iritsi arte, geneak modu koordinatuan adierazten dira ingurune faktoreen eraginean. Mekanismo epigenetiko horiek, funtsezko eginkizuna betetzen dute garun-garapena dinamikoki erregulatze eta neurogarapenaren fenotipoa ingurune ezaugarrien bidez modulatzeko. Mekanismo epigenetikoak azken hamarkadetan oso aztertutak izan dira, eta badirudi neurogarapenean sortutako fenotipoek helduaroan eta hurrengo belaunaldietan iraunkorrak diren efektuak ekar ditzaketela [7].

2.2. Ingurune faktoreen eragina neurogarapenean

Ingurunearen eraginez gertatzen diren aipaturiko garun-mailako aldaketak bizi-zikloaren ia edozein puntutan gerta daitezke, arrakasta-maila ezberdinekin bada ere [10]. Izan ere, ingurune faktoreekiko esposizioa garapen-prozesuan zehar jazotzen bada, garun-mailako asaldurak pairatzeko zaurgarritasuna handiagoa izango da, esposizioa garuna garatu ondoren jazotzen bada baino [11]. Hori horrela izanik, ingurune faktoreen inpaktua jasateko aldi kritikoak haurdunaldi aurreko fasea, haurdunaldia eta jaio ondorengo aro goiztiarra dira [7].

Konkretuki, umetoki barneko bizitzan eta haurraren lehen urtean garatzeko bidean dagoen garuna ingurune estimuluekiko erabat zaurgarria da, eta, aldaketa epigenetikoek bidez, garun-egituraren eta funtzionamenduan

aldaketa iraunkorrak eragin ditzaketen ingurumen-faktoreen eraginpean dago. Garun goiztiarraren bolumena, mikroegitura eta konektibitatea ingurune faktore kaltegarrien bidez moldagarria den bezala, litekeena da, halaber, esperientzia goiztiar positiboek haurren neurogarapenari onura egitea [2]. Hortaz, aldi kritikoetan arrisku- eta babes-faktoreak ezberdintzen dira, neurogarapenean duten inpaktu negatibo edo positiboaren arabera.

Horrenbestez, garapen goiztiarreko esperientziek eragin esanguratsua dute garun-funtzioan, eta jokabide-disfuntzioak eta psikopatologia ulertzeko ezinbestekoak diren ezberdintasun indibidualak azaldu ditzakete. Hau da, geneen eta ingurunearen arteko etengabeko interakzioak, hein handi batean, pertsonen desberdintasun indibidualen arteko aldakortasuna azaltzen du [2]. Gainera, badirudi zenbait nahasmendu kliniko (adb., esquizofrenia, dislexia, epilepsia eta espektro autistaren nahasmendua) garapen-prozesuan ontogenia normalarekiko gertatzen diren interferentzien ondorio izan daitezkeela [11].

Egun, ingurune faktore ezberdinek neurogarapenean duten inpaktua ikertzen diharduten ikerketa-lerroak ugariak dira. Alde batetik, haurdunaldian zehar paper garrantzitsua betetzen duten faktore anitz izan dira ikerketen jomuga. Haurdunaldian haurraren garun-garapenaren lehen faseak gertatzen direnez, kontuan izan beharreko etapa nagusi bat da. Horien artean, badirudi haurdun dagoen amaren ezaugarriek haurraren garun-garapenean eragin garrantzitsua izan dezaketela. Gehien ikertu diren faktoreak honako hauek izan dira: amaren gorputz-masa indizea (GMI), elikadura, gogo-aldarte, nahasmendu psikologikoak, droga-kontsumoa eta gurasoen adina. Aipaturiko amaren ezaugarriak ez ezik, haurdunaldiaren beraren ezaugarriek haurraren neurogarapenean izan dezaketen inpaktua ere ikertu izan da. Hala nola haurdunaldiko zailtasunak (preeklampsia, plazentaren hantura, etab.), erditze mota (erditze baginala edo zesarea bidezko erditzea) eta haurraren goiztiartasuna izan dira ikertu diren faktoreetariko batzuk [3].

Bestalde, haurdunaldiko faktoreez gain, garun-garapena nerabezaro arte luzatzen denez, jaio ondorengo hainbat faktoreen eta neurogarapenaren arteko erlazioa ere ikertu izan da. Hala nola ingurumen-faktoreak (toxikoekiko esposizioa, ingurune fisikoa, ingurumen-zarata, bizilekuaren baldintzak, etab.), adin goiztiarreko zailtasunak (abandonua, sexu-abusuak, indarkeriarekiko esposizioa, pobrezia, etab.) eta elikadura izan dira gehien ikertu diren jaio ondorengo gertaerak [2].

3. BURMUINETIK ERATORRITAKO FAKTORE NEUROTROFIKOAK

Burmuinetik eratorritako faktore neurotrofikoa, hazkunde-faktore diren neurotrofinen familiako proteina bat da. Neurotrofinak (BDNF, NGF,

NT-3 eta NT-4), nerbio-sistema zentraleko zein periferikoko neuronen biziraupenean, garapenean eta funtzionamenduan parte hartzen duen proteina talde bat dira. BDNF proteina, izen bera duen 11. kromosoman kokatzen den geneak kodetzen du, eta TrkB (*Tropomyosin receptor kinase B*) hartzailearekiko afinitate altua adierazten du. Konkreteki BDNF ugaztunen nerbio-sistema zentrolean eta zehazki hipokanpoan, garun-azalean, amigdalan eta zerebeloan gehien adierazten den neurotrofina da [12]. Garun helduan faktore neurotrofiko ugariena izan arren, jaio aurreko aldian BDNF-mailak baxuak izaten dira eta jaio ondoren jada maila altuagoak lortzen dira [13]. Proteina horren purifikazioaz geroztik garun-garapenean, fisiologian eta patologian duen eginkizunaren inguruko ebidentzia argia izan da [14].

Hain zuzen ere, BDNFk neurogarapenean funtzio garrantzitsua betetzen du; ama zelula neuralen biziraupen eta desberdintzean, hipokanpoaren neurogenesian, garapen eta desberdintze neuronalean, sinapsien konektibitatean eta eraketan, neuroplastizitatean eta nerbio-sistema heldu zein heldugabearen biziraupenean parte hartuz [15, 16]. Beraz, behar bezalako neurogarapena lortzeko, BDNF-maila egokiak ezinbestekoak ditugu [17].

Garuneko BDNF-mailak aldakorrak direnez gero, badirudi BDNF adierazpenean gerta daitezkeen aldaketek garun-gune batzuen ezohiko funtzionamendua sorraz dezaketela. BDNF-adierazpenaren inguruan azken bolar honetan egin diren ikerketek interes berezia izan dute BDNF genearen erregulazio epigenetikoan. Zehazki, ingurune-faktoreek BDNF genean duten eragina neurtu izan dute, eta, ondorioz, haren adierazpenean aldaketa iraunkorrak eragiten ote dituzten ere bai.

Ildo horretako ikerketek adierazi dutenez, aldaketa epigenetikoak, ingurune-faktoreek gene-adierazpenean aldaketa iraunkorrak eragiten dituzten funtsezko mekanismoak direnak, zenbait nahaste psikiatrikoren agerapenean parte hartzen dute. Hau da, zenbait ingurune-faktorek, batez ere garapenean agertzen direnean, BDNF genean iraunkorrak diren aldaketa epigenetikoak eragiten dituzte, eta horiek BDNFren adierazpena erregulatzen dute, nahasmendu psikiatrikoen zaurgarritasunean inpaktua izanik. Beraz, badirudi normala ez den BDNF proteina-mailak nahasmendu psikiatriko eta neurologikoen garapenean paper garrantzitsua betetzen duela [18].

Gizakietan, BDNF zenbait nahasmendu neuropsikiatrikoren garapenean inplikatur dagoela erakusten duten hainbat ebidentzia argitaratu izan dira azken urteotan. Zehazki, BDNF-maila desorekatuen eta depresioaren [19, 20], eskizofreniaren [21, 22], Alzheimerren gaixotasunaren [23, 24], espektro autistaren nahasmenduaren [25] eta arreta gabezia eta hipe-raktibitatearen nahasmenduaren [13] arteko erlazioak aurkitu dira.

4. HAURDUNALDIKO FAKTOREAK, BDNF-MAILAK ETA NEUROGARAPENA

Azken urteetan egindako ikerketek haurdunaldiak haurraren hazkunde eta garapenean duen garrantzia azpimarratu dute [26]. Bada, jaio aurretiko inguruneko faktore kaltegarriek fetuaren garun-garapen normala eragotz dezakete, eta, bide batez, neurogarapeneko nahasmenduekiko zaurgarritasuna handitu. Jaio aurreko inguruneko faktoreekiko esposizioak garun-egitura eta -funtzioan dituen epe labur eta luzerako ondorioak mekanismo epigenetikoaren bidez erregulatzen direla adierazi du ebidentziak. Animaliekiko ikerketek erakutsi dutenez, estresarekiko, toxikoekiko eta drogekiko esposizioak, besteak beste, garuneko BDNF genean aldaketa epigenetiko iraunkorrak eragiten dituzte. Programazio epigenetikoaren aldaketa horiek neurogarapen- eta portaera-mailako defizitak sorraraz ditzakete haurraren-gan [27].

Garun-garapenean zehar, neurotrofinek eta zehazki BDNFk funtsezko eginkizuna betetzen dutela jakinik, interesgarria litzateke haurdunaldiko faktoreen, fetuaren eta jaioberriaren BDNF-mailen eta neurogarapenaren arteko asoziazioa aztertzea.

4.1. Amaren haurdunaldiko estresa

Haurdunaldian zehar jasandako estresaren ondorioak azaltzen dituzten mekanismoak konplexuak direnez gero, egun argitzeke daude. Haatik, badirudi haurdunaldian zehar bizi-gertaera estresagarriekiko esposizioak haurraren-gan ondorio sakonak dituela, neurogarapeneko nahasmenduak garatzeko arriskua handituz halaber [28]. Areago, BDNFk neurogarapenean betetzen duen funtzio garrantzitsuen ondorioz, ildo horretatik badira zenbait lan BDNF genearen erregulazio epigenetikoa haurdunaldiko estresaren ondorioak azaltzeko mekanismo gisa ikertzen dutenak [27].

Animaliekiko ikerketei dagokienez, Dong eta kideek [29] haurdunaldiaren zazpigarren egunetik hogeita batgarren egunera arteko estresa neurtu zuten saguetan. Emaitzek erakutsi zutenenez, jaio aurretiko estresak hipokanpoan eta garun-azalean BDNF genearen adierazpena murrizten zuen jaio ondoren. Jaio aurretiko estresak eragindako aldaketa molekular hori, gainera, hiperaktibitatearekin eta interakzio sozialeko urritasunarekin erlazionaturik agertu zen, jaio aurreko estresaren ondorio epigenetikoaren eta neurogarapeneko nahasmenduen arteko lotura posible bat azalduz. Hari beretik, Zheng eta kideek [28] frogatu zutenenez, haurdunaldiko amaren estresak haurraren-gan antsietatea eta depresioarekin loturiko jokabideak eragiten ditu saguetan, BDNF genearekin loturiko aldaketa epigenetikoaren ondorioz. Zehazki, jaio aurretiko estresa hipokanpoko BDNFren adierazpen murriztuarekin erlazionaturik zegoela erakutsi zuten emaitzek. St-Cyr

eta McGowan-ek [30] haurdunaldiaren bigarren erdian zeuden saguekin lan egin ondoren, amaren estresak ondorengoengan jokabide-aldaketak eragiten zituela ikusi zuten. Espresuki emeetan, portaera-mailako aldaketa horiek estres-erantzun handiagoekin eta hipokanpoko BDNF adierazpen baxuagoarekin lotu ziren. Boersma eta kideek [31] ere jaio aurretik estresatutako arratoien amigdala eta hipokanpoan BDNF espresio gutxiagotu bat aurkitu zuten, bai eta joera horrek helduaro arte irauten zuela ere.

4.2. Amaren nahasmendu mentalak

Amaren haurdunaldiko ongizate psikologikoak, halaber, epe luzerako ondorioak izan ditzake ondorengo osasun mental zein fisikoan [32]. Prebalentziei erreparatuz, Gregorio Marañon Unibertsitate Ospitale Orokorrak jasotako datuen arabera (2022), haurdun dauden emakumeen %20k nahasmendu psikologikoren bat pairatzen du. Haurdunaldian zehar nahasmendu mentalen bat jasaten duten emakumeen kopurua nabarmena dela eta, honako galdera hau egitea zilegi da: nahasmendu psikologikoek fetuaren hazkunde eta garapenean inpaktu negatiboa al dute?

Bestalde, aurretik aipatu bezala, nahasmendu mentalen eta BDNF-mailen asaldura arteko erlazioak aurkitu dira. Era berean, animaliekiko ikerketek erakutsi dutenez, amaren BDNF neurotrofina garun fetalera heltzen da umetoki-plazentaren hesia gaindituz [33]. Puntu honetan, beraz, bigarren galdera bat planteatu dezakegu: amaren nahasmendu mentalak haurraren neurogarapenean duen inpaktua BDNF adierazpenaren erregulazio bidez azaldu al daiteke?

Galdera horien erantzunean, badirudi amaren haurdunaldiko aldartenahasmenduek fetuaren garun-garapena funtzionalki eta estrukturalki asaldatu dezaketela; arazo emozional, arreta gabezia eta hiperaktibitatea, garapen kognitibo urritasuna eta espektro autistaren nahasmendurako zaurgarritasuna handituz [34].

Harreman hori azaltzen duten mekanismoak egun gehiago ikertzeke dauden arren, badira BDNFren eragina azaltzen dituzten ikerketak. Amaren depresio-nahasmenduari erreparatuz, jaiotzatiko pisu baxuarekin eta haurdunaldiaren iraupen laburrarekin erlazionatu izan dute ikerlanek [35]. BDNFren adierazpenari dagokionez, ikerketa eskas eta emaitza kontraesankorrek lortu dira. Batetik, Sonmez eta kideek [17] lortutako emaitzek adierazi zuten, depresioa pairatzen duten amen haurrek BDNF-maila esanguratsuki baxuagoak dituzte ama osasuntsuen haurrekin konparatuz, neurogarapena oztopatuko lukeen arrazoi bat izanik. Braithwaite eta kideek [32], oster, kontrako emaitzak aurkitu zituzten, jaio aurreko gertaera kaltegarriek heldue azkar bat eragiten dutela arrazoituz. Hari beretik, antsietate orokortuaren nahasmenduaz diagnostikaturiko emakumeekin eginitako ikerketa baten emaitzek adierazi zuten, ama horien haur jaioberrien

BDNF-mailak esanguratsuki baxuagoak ziren ama osasuntsuen haurrekin alderatuta. Gainera, nahasmenduaren iraupena negatiboki erlazionatu zen jaioberrien BDNF-mailekin [15].

4.3. Amaren tabako- eta alkohol-kontsumoa

Haurdun dauden emakumeen substantzia kontsumo prebalentziak esanguratsuak direnez gero (%15ek tabakoa, %8,5ek alkohola eta %5,9k legez kanpoko substantziak kontsumitzen dituzte haurdunaldian zehar) [36], kontsumoak fetuaren garunaren garapenean izan ditzakeen ondorio eta mekanismoen inguruko ikerketak askotarikoak izan dira. Egun, ebidentzia zientifikoak adierazi duenez, haurdunaldian zehar gertatzen den droga-kontsumoa arrisku-faktore garrantzitsutzat jotzen da amaren zein haurraren osasunari begira. Batetik, erditze goiztiarra eta fetu-hazkundearen murrizketa bezalako haurdunaldiko zailtasunak abiaraz ditzake, eta, bestetik, fetuaren garun-egituraren eta -funtzioaren inpaktua izan dezake, haurtzaroan eta helduaroan hainbat ondorio neurokonduktual sorraraziz [37]. Era berean, jaio aurretiko drogekiko esposizioak neurogarapenean duen eragina ulertzeko asmoz, besteak beste, BDNFren rola ikertu izan da garun-garapenean betetzen duen funtsezko paperaren ondorioz.

Tabako-kontsumoa izan da gehien ikertu den faktoreetariko bat, bada, osasun publikoko programa ugari haurdunaldian zehar erretzeak dituen arriskuen inguruan ohartarazi izan duten arren, erretzaile diren emakumeen %25ek soilik uzten diote erretzeari haurdun geratzeari [38]. Badirudi, garun-egiturari dagokionez, jaio aurretiko nikotinarekiko esposizioak garun-hazkundean, garun-gune espezifikoetako bolumenean eta mikroegituraren inpaktua duela [39]. BDNF genearen adierazpenari dagokionez, animalia zein gizakiekin eginiko ikerketa guztiak ildo beretik doaz, haurdunaldian zehar tabakoa kontsumitu duten amen haurrek BDNF-maila baxuagoak zituztela ondorioztatuz [4, 38, 40]. Jokabide-asaldurei dagokionez, BDNF-maila baxuagoak zituzten sagu arrek hiperaktibitatea eta agresibitate-jokabide gehiago azaldu zituzten Yochum eta kideen [38] ikerketa baten arabera.

Haatik, haurdunaldiko alkohol-kontsumoak fetuaren neurogarapenean duen inpaktuaren inguruko bibliografia ere zabala da. Bada, jaio aurretiko alkohol-kontsumoarekiko esposizioak nerbio-sistema zentralerako zelulen ugaritze eta diferentziazioan eragina izan dezakeela adierazi dute zenbait ebidentzia-lerrok [41]. Alkoholak fetuaren garun-garapenean duen inpaktua jaio ondorengo osasun eta gaitasun kognitibo urriarekin eta zenbait jokabide-asaldurarekin lotu izan da, eta badirudi ondorio bortitz horiek helduaro arte irauten dutela. Alkohol-kontsumoaren inpakturik latzenari *fetuaren alkohol-sindromea* deritzo, eta garun-anomaliekin, jaio ondorengo hazkuntza mugatuarekin, aurpegi-dismorfologiarekin eta jokabide- eta kognizio-mailako urritasunekin lotu izan da [42].

Haurdunaldiko amaren alkohol-kontsumoak fetuaren garapen-programazioan eragina duenez gero, badira BDNFren eginkizuna ikertu dutenak. Adibidez, Lees eta kideek [42] haurdunaldiko etanolarekiko esposizioa aztertu zuten sagu-eredu batean. Emaitzek etanolarekiko esposizioa izan zuten saguen hipokanpoan, garun-azalean eta zerebeloan BDNF-maila esanguratsuki baxuagoak azaldu zituzten kontrol-taldearekin alderatuz gero.

4.4. Amaren elikadura

Amaren haurdunaldiko elikadurak haurraren neurogarapenean betetzen duen papera ikergai garrantzitsua izan zen xx. mendean zehar, eta gaur egun argi esan daiteke amaren elikadurak fetuaren garun-garapenean eta funtzio kognitiboan funtsezko eginkizuna betetzen duela [43, 44, 45]. Badirudi, jaio aurreko aldian eskuratutako mantenugaiek, garunaren oinarritzko egitura funtzionalak hornitzeaz gain, fetuaren garuna mekanismo epigenetikoaren bidez «programatu» dezaketela, neurogarapena baldintzatuz [44].

Zehazki, jaio aurreko neurogarapenean paper garrantzitsua duten hainbat mantenugai identifikatu dira. Adibidez, folatoa (B9 bitamina) funtsezkoa da ama zelula neuralen ekoizpen eta biziraupenerako. Animaliekiko ikerketek adierazi dutenez, folato kantitate desegokiak DNA-metilazioan aldaketak (prozesu epigenetikoak) eragiten dituzte eta garun fetalaren garapena eragozten dute. Gainera, badirudi azido folikoa, folatoaren forma sintetikoa dena, hodi neuralaren akatsak eragozteko eraginkorra dela. Bestalde, mineral ezberdinek jaio aurretiko garun-garapenean ere funtzio esanguratsua betetzen dute. Adibidez, burdina funtsezkoa da garapenean zehar metabolismo energetiko neuronala erregulatze; gabeziak fetuaren hipokanpoaren egituraren eta funtzioan eragina izango du, jaio ondoren horien ikaskuntza eta oroimena kaltetuz. Era berean, iodoa beharrezkoa da garunaren hazkundera eta garapena erregulatzen duten hormona tiroideak sortzeko, jaio aurreko aldiko iodo-gabeziak defizit kognitiboa sustatzen baitu [44].

Badira ebidentziak erakusten dutenak BDNFk mantenugaien eta fetuaren neurogarapenaren arteko lotura gisa funtzionatzen duela. Batetik, gizakietan, amaren gantz-kantitate altuko dietek haurraren hipokanpoan BDNF-mailak gutxiagotzen dituztela aurkitu da, ikasketa-gaitasunean eta oroimen espazialean defizitak sortuz [45]. Bestalde, arratoiekin egindako ikerketa batek erakutsi duenez, amaren gehiegizko fruktosa-kontsumoak BDNF genearen adierazpena gutxiagotzen du kumearen hipokanpoan mekanismo epigenetikoaren bidez [46].

Orain aipaturiko amaren haurdunaldiko elikaduraren eta haurraren neurogarapenaren arteko harremanaz gain, azken urteetan heste-garun ardatzaren inguruko ikerketek ere beren lekua izan dute. Bada, heste-mikrobiotak giza

osasunean funtsezko eginkizuna betetzen du, urdail-hestearen eta nerbio-sistema zentralaren arteko bi noranzkoko komunikazioaren ondorioz. Heste-mikrobiotak neurogarapeneko zenbait prozesutan parte hartzen du, hala nola odol-garun hesiaren eraketan, mielinizazioan, neurogenesian eta mikrogliaren heltzean. Hori horrela izanik, heste-mikrobiotaren garapenean gerta daitezkeen asaldurek eragina izan dezakete neurogarapenean, osasun-arazoak sustatuz [48]. Zehazki, zenbait ikerketak adierazi dutenez, heste-mikrobiotaren osaeran gertatzen diren aldaketek funtsezko zeregina dute gaixotasun neurologikoen etiologian, hala nola espektro autistaren nahasmenduan, Parkinsonen gaixotasunean, Alzheimerren gaixotasunean eta esklerosi anizkoitzean [47].

Al Rubaye eta lankideek [48] beren errebisio-lanean jasotzen duten bezala, umetoki barruko ingurunean bakterioen presentzia dagoela adierazi dute ikerlan ezberdinek; bakterio horiek jaio aurretik jada haurraren mikrobiotan eragina dutela iradokiz. Plazentaren zein odol-fluxuaren bidez, amaren hesteetako bakterioen lekualdatze bat gerta daiteke, eta, ondorioz, fetuan bakterio-espezie ezberdinak aurki daitezke. Garun-garapenerako erabakigarria den aldi honetan zehar, mikrobiota aitzindari egokia ezartzea funtsezkoa da garun-garapenari begira.

Era berean, heste-mikrobiotak BDNF-ekoizpena erregulatzeko gaitasuna duela ikusi izan da. Bada, germen gabeko saguek (mikroorganismo-esposizioa izan ez duten saguak), kontrol-taldearekin alderatuz, hipokanpoan eta garun-azalean BDNF-maila baxuagoak adierazi dituzte, mikrobiotak BDNF-mailen igieran eragina duela baieztatuz [49].

4.5. Amaren toxikoekiko esposizioa

Susperraldian dagoen ebidentziak adierazi duenez, haurdunaldian zehar jasandako toxikoekiko esposizioak, hala nola produktuen sukoitasuna murrizteko erabiltzen diren kimikoek, pestizidek eta plastikozko osagaiek, aldaketa epigenetikoak eragin ditzakete, haurraren neurogarapena baldintzatuz eta, ondorioz, jokabide-mailako urritasunak eraginez [27].

Haurren neurogarapenerako kaltegarria den toxikoetariko bat Bisfenol A (BPA) disruptore endokrinoa da. Animaliekiko ikerketek adierazi dutenez, plastikoen ekoizpenean erabilia den konposatu horrekiko haurdunaldiko esposizioak, hormona tiroidearen funtzioa eteten du, garapen neokortikalean ondorioak eraginez. Zehazki, neuronan ezberdintzea eta migrazioa azkartzen dela frogatu izan da [50]. Bestalde, haurdunaldian zehar jasandako BPArekiko esposizioak neurogenesian aldaketak eragiten ditu, animalia helduetan talamoaren eta garun-azalaren arteko konektibitate eta neuronan kokapen ezohiko bat sortuz [51]. Kundakovic eta kideek [52] arratoiekin egindako ikerketa batean ondorioztatu zuten, amaren haurdunaldiko BPArekiko esposizioak BDNF genearen adierazpena murrizten du ondorengoan hipokanpoan, eta helduaroan ere sumatzen dira ondorio horiek. Haatik, arra-

toi arretan soilik ikusi ziren ondorio kaltegarriak. Animaliekiko ikerketekin bat eginez, Perera eta kideek [53], gizakiekin eginiko ikerketa batean, jaio aurretiko BPArekiko esposizioak BDNF genearen adierazpena gutxiagotzen zuela ondorioztatu zuten. Areago, 3-5 urteko mutiletan, agresibitate-jokabide gehiago eta emozioen erregulazio-zailtasunak antzeman zituzten.

Bisphenol-A neurotoxikoaz gain, metilmerkurioa, zenbait itsaskitan aurki daitekeen konposatua, luze ikertua izan da animalia-ereduetan, fetuaren neurogarapenerako eragin kaltegarriekin erlazionatu izan baita. Haurdunaldiko metilmerkurioarekiko esposizioa umetoki barneko heriotzarekin, garapeneko atzerapenekin eta garun-egitura desantolatuarekin lotu izan da animalietan, eta badirudi emaitza horiek gizakietan aztertutakoarekin bat datozela [54]. Onishchenko eta kideek [55] arratoiekin eginiko azterlan baten arabera, BDNF epigenetikoki desorekatua agertzen da jaio aurretiko metilmerkurioarekiko esposizioaren ondorioz, hipokanpoan BDNF gene-adierazpena murriztuz. Metilmerkurioak BDNF gene-adierazpenean eragiten dituen aldaketez gain, jokabide-mailan ere aldaketak islatu ziren, depresioarekin loturiko jokabideak azaltzen baitzituzten jaio aurretik neurotoxiko horrekiko esposizioa jasan zuten arratoiek.

5. JAIO ONDORENGO FAKTOREAK, BDNF-MAILAK ETA NEUROGARAPENA

Bizitzako lehen urteak etapa kritikotzat jo izan dira, bada, jasandako esperientzia kaltegarriek haurrengan ondorio neurologikoak, jokabidezkoak eta psikologikoak eragiteko arriskua handitzen dutela ikusi izan da [56]. Garatzen ari den garuna ingurune faktoreekiko bereziki zaurgarria da, eta, bizitza goiztiarreko esperientziak garun-plastikotasun handiko aldietan gertatzen direnez, garunaren egitura eta alderdi funtzionalak zehazten dituzte. Beraz, azken mende erdiko ikerketek argi utzi dute ingurune faktore ezberdinek neurogarapenean eragina dutela, eta, are gehiago, efektu horiek bizitzan zehar mantendu daitezkeela [57].

Era berean, BDNF neurotrofikoaren ekintza garun-garapena modu optimoan gauzatzeko ezinbestekoa denez gero, ikerketa ugariaren jomuga izan da; bizitza goiztiarreko esperientzien, garun-erantzunen eta horren isla den jokabidearen arteko harremana ulertzeko [57]. Puntu honetan, beraz, neurogarapenean eragina izan dezaketen haurtzaroko faktoreak eta BDNFk bertan betetzen duen papera aztertzea guztiz funtsezkoa da.

5.1. Haurtzaro goiztiarreko estresa

Ikerketa-lerro horretan egin diren azterlanen arabera, haurtzaro goiztiarreko estresak edota traumapasarteek, hala nola abusu fisiko, emozional,

sexual eta abandonuak, banakoen osasunean epe luzerako ondorio kaltegarriak dakartza berekin [58]. Zorigaitzoko pasarte horiek egitura eta funtzio neuronala arriskuan jartzen dute, eta, horren haritik, urritasun kognitiboa edota eskizofrenia, depresio nagusiko nahasmendua eta nahasmendu bipolarra bezalako nahasmendu psikiatrikoak garatzeko zaurgarritasuna handitzen dutela ikusi izan da [59]. Are gehiago, mekanismo epigenetikoak bizitzako lehen urteetan jasandako bizipen arriskutsu horien ondorioetan inplikatura daudela erakutsi du ebidentziak. Badirudi BDNF genearen erregulazioan gerta daitezkeen disrupzioek funtsezko rola betetzen dutela haurtzaro goiztiarreko estresak neurogarapenean eragiten dituen ondorioetan; programazio neural goiztiarrean eta helduaroko garun-osasunean betetzen duen funtzioagatik, hain zuzen ere [60].

Haatik, haurtzaro goiztiarreko estresaren eta BDNFren arteko harremana hainbat faktoreen eraginpean dagoela kontuan izatea komenigarria da. Bada, garapen-uneak, estres-faktorearen iraupen eta larritasunak, ikeritutako garun-guneak, sexuak eta aurrekari genetikoek baldintzatzen dituzte ikerketa-lerro horretan egin diren azterlanak [61]. Hala ere, haurtzaro goiztiarreko estresa jasateak BDNF-maila gutxiagotuak eragiten dituela ondorioztatu dute animaliekiko ikerketa gehienek [62, 63].

5.2. Elikadura

Aurrez esan bezala, garapenean zehar elikadura egoki bat bermatzea neurogarapen osasuntsurako funtsezko alderdia da. Haurdunaldian ez ezik, jaio ondorengo lehen urteetan ere nutrizioak paper garrantzitsua betetzen du garun-garapenean, eta epe luzerako ondorioak izan ditzake banakoen osasun mentalean [64].

Alde batetik, edoskitzearen eta haurraren neurogarapenaren arteko harremana luze ikertu da, ebidentziak amaren esneak haurren garapenean dituen onurak azpimarratu baititu [65]. Nassar eta kideek eginiko ikerketa baten arabera [66], edoskitzearen bidez elikatutako haurrek BDNF-maila esanguratsuki altuagoekin eta BSID-II (haurren garapenaren Bayley eskala) emaitza altuagoekin positiboki korrelazionatu ziren, edoskitzeak garapen kognitiboan dituen onurak BDNF-mailen ondorioz azaldu daitezkeela iradokiz.

Bestalde, aurretik aipatua izan den heste-garun ardatzaren bi noranzkoko komunikazioak jaio ondoren ere neurogarapenean eragin garrantzitsua izan dezakeela uste da. Bada, heste-mikrobiotaren osaerako aldaketa esanguratsuenak jaio ondoren gertatzen dira. Haurren heste-mikrobiotaren osaeran, faktore ugariak parte hartzen dute; zehazki, erditze modua eta edoskitzea edo formula bidezko elikadura dira haurraren mikrobiota baldintzatzen duten jaio ondorengo lehen faktoreak. Alde batetik, erditze baginalaz jaiotzen diren haurren mikrobiota amaren baginako eta gorotzetako bakte-

rioe kolonizatzen dute; aldiz, zesarea bidez jaiotzen diren haurren mikrobiotan larruazaleko eta ospitaleko ingurugiroko bakterioak aurkitzen dira. Bestalde, garatzen ari den mikrobiotaren osaera zehatza aldatu egiten da, haurra amaren esneaz edo formula bidezko esneaz elikatu den. Badirudi, formula-esneaz elikatuak izan diren haurrek mikrobiota aberatsagoa dutela, eta amaren esneaz elikatuak izan direnek, aldiz, mikrobiota-patroi egonkorragoa dutela. Haatik, gertaera horiek haurren garun-garapenean dituzten inplikazioak egun ikertzeke daude [67, 68].

5.3. Nerabeen alkohol-kontsumoa

Nerabeen alkohol-kontsumoari dagokionez, ESTUDES (Encuesta sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias en España, 2021) txostenak argitaratutako datuen arabera, lehen alkohol kontsumoa batez beste 14 urterekin izaten da. Kontuan izanik garun-garapenak bere horretan jarraitzen duela nerabezaroan zehar, axoien heldzea, mielinizazioa, inausketa sinaptikoa eta garun-azaleko materia grisaren bolumenaren murrizketa bezalako prozesuen bidez [69], honako galderari erantzuna egitea zilegi da: nerabezaroko alkohol-kontsumoak garun-garapena oztapa al dezake?

Badirudi, nerabezaroan zehar *binge drinking* (denbora-tarte gutxian alkohol-kontsumo handia egitea) moduko alkohol-kontsumoa izan duten gizaki helduek garun-azal prefrontaleko materia gris eta zuriaren bolumen txikiagoak dituztela kontrol-taldearekin alderatuz. Gainera, ikuspegi funtzional batetik, garun-azal prefrontalaren eta gorputz estriatuaren arteko konexioa murrizten dela ere ikusi izan da. Kognitiboki, garun-garapenaren azken fase horretan izandako alkohol-kontsumoak arretan, ikaskuntzan, funtzio bisuoespazialean eta hitzezko eta hitzik gabeko trebetasunetan urritasunak eragiten dituela ere frogatu izan da [69].

Bestalde, hainbat ikerketak ondorioztatu dutenez, nerabezaroko alkohol-kontsumoa BDNF-mailetan aldaketak sortzeko arrisku-faktorea izan daiteke. Animaliekiko ikerketei dagokionez, Briones eta Woods-ek [70] eta Sampedro-Piquero eta kideek [71] adierazi dutenez, nerabezaroan zehar etanolarekiko esposizioa izan zuten arratoiek BDNF-maila baxuagoak zituzten. Gizakiekin eginiko ikerketak ere lerro berean doaz; adibidez, Miguez eta kideen [72] ikerketa baten arabera, alkohol-kontsumoa 15 urteak baino lehen hasten zuten nerabeek BDNF-maila baxuagoak azaltzen zituzten gainerakoekin alderatuta.

5.4. Jarduera fisikoa

Jarduera fisikoa funtsezkoa izan da gure espeziearen historiaren zati handi batean, gure fisiologia eboluzioan zehar moldatuz halaber. Haatik, azken urteetan, sedentarismoak izan duen gorakadaren ondorioz, kirolak

osasun mentalean duen eragina aztertzea zilegi da. Bada, ebidentziak adierazi duenez, jarduera fisikoak haurren garun-funtzioan onurak izan ditzake, hala nola oroimen- eta arreta-gaitasuna handituz [73]. Garun-garapenari dagokionez, kirola egiteak hipokanpoko neurogenesia areagotzen duela eta astrozitoen ugaritzean, tamainan eta funtzioan ere eragina duela frogatu izan da animalia-ereduetan [74].

Garrantzitsua da aipatzea, orobat, jarduera fisikoak eragindako aldaketa epigenetikoek garunaren plastizitatea, neurogenesia eta funtzioa baldintzatu ditzakeela epe luzera ere. Zehazki, BDNFk, neuroplastizitatean, neurogenesian eta neuronen biziraupenean duen funtzioagatik, kirolaren eta BDNFren bidez gertatzen diren aldaketa epigenetikoaren inguruko harremana aztertu duten ikerketak ugariak izan dira. Gaur egun, BDNFren eta jarduera fisikoaren inguruan argitaratu izan diren ikerketek adierazi duteenez, ariketa fisikoa BDNFren gorakadarekin erlazionatzen da, bai animalia-ereduetan eta bai gizakietan [75, 76, 77].

6. APLIKAZIOAK

Neurogarapenean inpaktua duten ingurune faktore kaltegarri eta onuragarrien, aldi kritikoen eta horien ondorioen ezagutzak garai konkretu horietan prebentzioan eta osasunaren sustatzean lan egitea bermatzen digu, neurogarapeneko nahasmenduekiko zaurgarritasuna jaisteko eta osasun mentala sustatzeko helburuarekin. Bada, neurogarapeneko prozesuetan ager daitezkeen asaldurak, funtzionalki edo estrukturalki haurtzaroan beranduago hautematen direnez, faktore zehatz horien identifikazioaren ondorioz, neurogarapeneko denboraldi sentikor horretan abiaraz daitezkeen esku-hartze berrien garrantzia azpimarragarria da. Bestalde, BDNF aurretik aztertutako faktoreek epigenetikoki erregula dezaketela eta hainbat nahasmendu neuropsikiatrikotan inplikaturik dagoela jakiteak ere garrantzi handia du jardun praktikoan. Zehazki, portaera ezegokitzaila agertu aurretik identifika daitezkeen biomarkatzailen baten ezagutzak arriskuan dauden haurrak lehenago identifikatzeko eta esku-hartze goiztiarrago bat aurrera eramateko aukera ematen du.

7. ONDORIOAK ETA EZTABAIDA

Neurogarapena, beraz, faktore genetiko eta ingurune faktoreen arteko interakzio bat dela baieztatu daiteke. Bada, garun-garapenerako aldi kritiko diren haurdunaldia eta haurtzaroan zehar, ingurune faktoreek neurogarapenean inpaktu esanguratsua izan dezakete, epe luzera begira ondorioak ekarri eta nahaste neuropsikiatrikoak garatzeko zaurgarritasuna handituz. Lanaren lehen helburuari dagokionez, ebidentziak adierazi duenez, haurdu-

naldiko faktoreen artetik, amaren haurdunaldiko estresa, nahasmendu mentalak, elikadura, toxikoekiko esposizioa eta tabako- eta alkohol-kontsumoa dira haurraren garun-garapenean negatiboki eragin dezaketen faktoreetarikoz batzuk. Bestalde, haurtzaroari eta nerabezaroari dagokienez, haurtzaro goiztiarreko estresak, elikadurak, nerabezaroako alkohol-kontsumoak eta kirolak neurogarapenean esanguratsuki eragiten dutela frogatu izan da.

Bigarren helburuari helduz, BDNFren eraginari dagokionez, neurogarapenean betetzen duen ezinbesteko funtzioagatik, luze ikertua izan da ingurunezko faktoreen eta neurogarapenaren arteko erlazioaren bitartekari gisa. Badirudi, BDNF-mailak ingurunezko faktoreek epigenetikoki erregulatzen ditzaizketela, eta, beraz, garun-mailako ondorioak sorraz ditzaketela, neurogarapena oztopatuz edota aldatuta positiboak eraginez. Gainera, BDNF genearen adierazpen-maila desorekatuak, nahasmendu neuropsikiatriko ezberdinen garapenean inplikaturik daudela ere frogatu izan da. Hala nola, depresioa, eskizofrenia, Alzheimerren gaixotasuna, espektro autistaren nahasmendua eta arreta-gabezia eta hiperaktibitatearen nahasmenduaren eta BDNF-mailen arteko erlazioa aurkitu izan dute.

Hasieran planteatutako helburuei jarraituz, lan honek neurogarapenean eragina duten faktoreen ezagutzari ekarpena egiten dio, eta, beraz, osasunaren sustapenerako eta neurogarapenezko asaldura eta nahasteen etiologia, prebentzio eta interbentziorako funtsezkoak diren faktore eta mekanismoak lantzen dira. Ildo horretatik, etorkizuneko ikerketak beharrezkoak dira hutsuneak betetzeko, hala nola neurogarapenean eragina duten faktore berriak mahai gainean jartzeko, aztertu izan diren faktoreen funtzionamendua hobeto ulertzeko, BDNFren erregulazio epigenetikoaren inguruko emaitza sendoagoak lortzeko eta BDNFren eragina animaliekin ikerketetan ez ezik, gizakiekikoetan ere aztertzeko. Haatik, ebidentziak jada adierazi du neurogarapena faktore genetikoek ez ezik, ingurunezko faktoreek ere baldintzatzen dutela, eta gertakari eta esperientzia goiztiar horiek epe luzearako ondorioak izan ditzaketela banakoen osasun mentalean eta nahasmenduen garapenean.

8. BIBLIOGRAFIA

- [1] STILES, J. eta JERNIGAN, T.L. 2010. «The basics of brain development». *Neuropsychology Review*, **20**(4), 327-348. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9148-4>
- [2] FÖRSTER, J. eta LÓPEZ, I. (2022). «Human neurodevelopment: A continuous change process of an open and context-sensitive system». *Revista Médica Clínica Las Condes*, **33**(4), 338-346. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2022.06.001>
- [3] MIGUEL, P.M., PEREIRA, L.O., SILVEIRA, P.P. eta MEANEY, M.J. (2019). «Early environmental influences on the development of children's brain structure and function». *Developmental Medicine and Child Neurology*, **61**(10), 1127-1133. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14182>

- [4] GHASSABIAN, A., SUNDARAM, R., CHAHAL, N., MCLAIN, A.C., BELL, E., LAWRENCE, D.A. eta YEUNG, E.H. (2017). «Determinants of neonatal brain-derived neurotrophic factor and association with child development». *Development and Psychopathology*, **29(4)**, 1499-1511. <https://doi.org/10.1017/S0954579417000414>
- [5] GRAY, J.D., MILNER, T.A. eta MCEWEN, B.S. (2013). «Dynamic plasticity: The role of glucocorticoids, brain-derived neurotrophic factor and other trophic factors». *Neuroscience*, **239**, 214-227. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.08.034>
- [6] JOHNSON, S.B., BLUM, R.W. eta GIEDD, J. (2009). «Adolescent Maturity and the Brain: The Promise and Pitfalls of Neuroscience Research in Adolescent Health Policy». *Journal of Adolescent Health*, **45(3)**, 216-221. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2009.05.016>
- [7] LEGÜE, M. (2022). «Relevance of epigenetic mechanisms during normal neurodevelopment and consequences of their alterations». *Revista Médica Clínica Las Condes*, **33(4)**, 347-357. <https://doi.org/10.1016/j.rm-clc.2022.07.001>
- [8] BAGOT, R.C. eta MEANEY, M.J. (2010). «Epigenetics and the biological basis of gene × environment interactions». *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, **49(8)**, 752-771. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.06.001>
- [9] MENG, S., ZHOU, H., FENG, Z., XU, Z., TANG, Y. eta WU, M. (2019). «Epigenetics in neurodevelopment: Emerging role of circular RNA». *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **13**, 327. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00327>
- [10] ISMAIL, F.Y., FATEMI, A. eta JOHNSTON, M.V. (2017). «Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain». *European Journal of Paediatric Neurology*, **21(1)**, 23-48. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.07.007>
- [11] RICE, D. eta BARONE JR, S. (2000). «Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models». *Environmental health perspectives*, **108(3)**, 511-533.
- [12] SAHAY, A., KALE, A. eta JOSHI, S. (2020). «Role of neurotrophins in pregnancy and offspring brain development». *Neuropeptides*, **83**, 102075. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2020.102075>
- [13] LIU, D.Y., SHEN, X.M., YUAN, F.F., GUO, O.Y., ZHONG, Y., CHEN, J.G., ZHU, L.Q. eta WU, J. (2015). «The Physiology of BDNF and Its Relationship with ADHD». *Molecular Neurobiology*, **52(3)**, 1467-1476. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8956-6>
- [14] BALARATNASINGAM, S. eta JANCA, A. (2012). «Brain Derived Neurotrophic Factor: A novel neurotrophin involved in psychiatric and neurological disorders». *Pharmacology and Therapeutics*, **134(1)**, 116-124. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.01.006>
- [15] UGUZ, F., SONMEZ, E.O., SAHINGOZ, M., GOKMEN, Z., BASARAN, M., GEZGINC, K., SONMEZ, G., KAYA, N., ERDEM, S.S., CICEKLER, H. eta TASYUREK, E. (2013). «Maternal generalized anxiety disorder during pregnancy and fe-

- tal brain development: A comparative study on cord blood brain-derived neurotrophic factor levels». *Journal of Psychosomatic Research*, **75**(4), 346–350. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.04.010>
- [16] YEOM, C.W., PARK, Y.J., CHOI, S.W. eta BHANG, S.Y. (2016). «Association of peripheral BDNF level with cognition, attention and behavior in preschool children». *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, **10**(1). <https://doi.org/10.1186/s13034-016-0097-4>
- [17] SONMEZ, E.O., UGUZ, F., SAHINGOZ, M., SONMEZ, G., KAYA, N., CAMKURT, M.A., GOKMEN, Z., BASARAN, M., GEZGINC, K., ERDEM, S.S., DULGER, H.H. eta TASYUREK, E. (2019). «Effect of maternal depression on brain-derived neurotrophic factor levels in fetal cord blood». *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, **17**(2), 308-313. <https://doi.org/10.9758/cpn.2019.17.2.308>
- [18] BOULLE, F., VAN DEN HOVE, D.L.A., JAKOB, S.B., RUTTEN, B.P., HAMON, M., VAN OS, J., LESCH, K.P., LANFUMEY, L., STEINBUSCH, H.W. eta KENIS, G. (2012). «Epigenetic regulation of the BDNF gene: Implications for psychiatric disorders». *Molecular Psychiatry*, **17**(6), 584-596. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.107>
- [19] LEE, B.H. eta KIM, Y.K. (2009). «Reduced platelet BDNF level in patients with major depression». *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **33**(5), 849-853. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.04.002>
- [20] SÖZERI-VARMA, G., ENLI, Y., AYDIN, E., TOKERURGULU, T., ALACAM, H. eta KALKANOGUZHANOGLU, N. (2012). «Relationship between serum BDNF levels and cognitive functions, cortisol levels in depressive disorder?». *Journal of Mood Disorders*, **2**(2), 58. <https://doi.org/10.5455/jmood.20120619051904>
- [21] GRATACÒS, M., GONZÁLEZ, J.R., MERCADER, J.M., DE CID, R., URRETA-VIZCAYA, M. eta ESTIVILL, X. (2007). «Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met and Psychiatric Disorders: Meta-Analysis of Case-Control Studies Confirm Association to Substance-Related Disorders, Eating Disorders, and Schizophrenia». *Biological Psychiatry*, **61**(7), 911-922. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.08.025>
- [22] HAN, M. eta DENG, C. (2020). «BDNF as a pharmacogenetic target for antipsychotic treatment of schizophrenia». *Neuroscience Letters*, **726**, 133870
- [23] LASKE, C., STRANSKY, E., LEYHE, T., ESCHWEILER, G.W., WITTORF, A., RICHARTZ, E., BARTELS, M., BUCHKREMER, G. eta SCHOTT, K. (2006). «Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease». *Journal of Neural Transmission*, **113**(9), 1217-1224. <https://doi.org/10.1007/s00702-005-0397-y>
- [24] TAPIA-ARANCIBIA, L., ALIAGA, E., SILHOL, M. eta ARANCIBIA, S. (2008). «New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease». *Brain Research Reviews*, **59**(1), 201-220. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.07.007>

- [25] RICCI, S., BUSINARO, R., IPPOLITI, F., LO VASCO, V.R., MASSONI, F., ONOFRI, E., TROILI, G.M., PONTECORVI, V., MORELLI, M., RAPP RICCIARDI, M. eta ARCHER, T. (2013). «Altered cytokine and BDNF levels in autism spectrum disorder». *Neurotoxicity Research*, **24**(4), 491-501. <https://doi.org/10.1007/s12640-013-9393-4>
- [26] BADIHIAN, N., DANIALI, S.S. eta KELISHADI, R. (2020). Transcriptional and epigenetic changes of brain derived neurotrophic factor following prenatal stress: A systematic review of animal studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **117**, 211-231. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.12.018>
- [27] KUNDAKOVIC, M. eta JARIC, I. (2017). The epigenetic link between prenatal adverse environments and neurodevelopmental disorders. *Genes*, **8**(3), 104. <https://doi.org/10.3390/genes8030104>
- [28] ZHENG, Y., FAN, W., ZHANG, X. eta DONG, E. (2016). Gestational stress induces depressive-like and anxiety-like phenotypes through epigenetic regulation of BDNF expression in offspring hippocampus. *Epigenetics*, **11**(2), 150-162. <https://doi.org/10.1080/15592294.2016.1146850>
- [29] DONG, E., DZITOYEVA, S.G., MATRISCIANO, F., TUENTING, P., GRAYSON, D.R. eta GUIDOTTI, A. (2015). Brain-derived neurotrophic factor epigenetic modifications associated with schizophrenia-like phenotype induced by prenatal stress in mice. *Biological Psychiatry*, **77**(6), 589-596. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.08.012>
- [30] ST-CYR, S. eta MCGOWAN, P.O. (2015). Programming of stress-related behavior and epigenetic neural gene regulation in mice offspring through maternal exposure to predator odor. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, **9**, 145. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00145>
- [31] BOERSMA, G.J., LEE, R.S., CORDNER, Z.A., EWALD, E.R., PURCELL, R.H., MOGHADAM, A.A. eta TAMASHIRO, K.L. (2014). (2014). Prenatal stress decreases Bdnf expression and increases methylation of Bdnf exon IV in rats. *Epigenetics*, **9**(3), 437-447. <https://doi.org/10.4161/epi.27558>
- [32] BRAITHWAITE, E.C., KUNDAKOVIC, M., RAMCHANDANI, P.G., MURPHY, S.E. eta CHAMPAGNE, F.A. (2015). Maternal prenatal depressive symptoms predict infant NR3C1 1F and BDNF IV DNA methylation. *Epigenetics*, **10**(5), 408-417. <https://doi.org/10.1080/15592294.2015.1039221>
- [33] KODOMARI, I., WADA, E., NAKAMURA, S. eta WADA, K. (2009). Maternal supply of BDNF to mouse fetal brain through the placenta. *Neurochemistry International*, **54**(2), 95-98. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2008.11.005>
- [34] AMGALAN, A., ANDESCAVAGE, N. eta LIMPEROPOULOS, C. (2021). Prenatal origins of neuropsychiatric diseases. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, **110**(6), 1741-1749. <https://doi.org/10.1111/apa.15766>
- [35] GHIMIRE, U., PAPABATHINI, S.S., KAWUKI, K., OBORE, N. eta MUSA, T.H. (2021). Depression during pregnancy and the risk of low birth weight, pre-term birth and intrauterine growth restriction-an updated meta-analysis. *Early Human Development*, **152**, 105243. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.105243>

- [36] MARANGONI, S.R., GAVIOLI, A., DIAS, L.E. eta DE OLIVEIRA, M.L.F. (2022). Consumption of drugs of abuse during pregnancy analyzed by means of the opportunistic screening method. *Cogitare Enfermagem*, **27**. <https://doi.org/10.5380/ce.v27i0.79282>
- [37] CARMONA, R., LÓPEZ, N., BARRIGÓN, M.L., RUIZ, C., MENÉNDEZ, I., SÁNCHEZ, M. eta BACA-GARCÍA, E. (2022). Salud mental, abuso de sustancias y trastornos duales en el embarazo: Tasas de prevalencia y tratamiento en un país desarrollado. *Adicciones*, **34(4)**, 299-308.
- [38] YOCHUM, E., DOHERTY-LYON, S., HOFFMAN, C., HOSSAIN, M.M., ZELIKOFF, J.T. eta RICHARDSON, J.R. (2014). Prenatal cigarette smoke exposure causes hyperactivity and aggressive behavior: Role of altered catecholamines and BDNF. *Experimental Neurology*, **254**, 145-152. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.01.016>
- [39] EKBLAD, M., KORKEILA, J. eta LEHTONEN, L. (2015). Smoking during pregnancy affects foetal brain development. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, **104(1)**, 12-18. <https://doi.org/10.1111/apa.12791>
- [40] TOLEDO-RODRIGUEZ, M., LOTFIPOUR, S., LEONARD, G., PERRON, M., RICHER, L., VEILLETTE, S., PAUSOVA, Z. eta PAUS, T. (2010). Maternal smoking during pregnancy is associated with epigenetic modifications of the brain-derived neurotrophic factor-6 exon in adolescent offspring. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, **153(7)**, 1350-1354. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31109>
- [41] FIORE, M., LAVIOLA, G., ALOE, L., DI FAUSTO, V., MANCINELLI, R. eta CEC-CANTI, M. (2009). Early exposure to ethanol but not red wine at the same alcohol concentration induces behavioral and brain neurotrophin alterations in young and adult mice. *NeuroToxicology*, **30(1)**, 59-71. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2008.11.009>
- [42] LEES, B., MEWTON, L. JACOBUS, J., VALADEZ, E.A., STAPINSKI, L.A., TEES-SON, M., TAPERT, S.F. eta SQUEGLIA, L.M. (2020). Association of Prenatal Alcohol Exposure with Psychological, Behavioral, and Neurodevelopmental Outcomes in Children from the Adolescent Brain Cognitive Development Study. *American Journal of Psychiatry*, **177(11)**, 1060-1072. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20010086>
- [43] FREITAS-VILELA, A.A., PEARSON, R.M., EMMETT, P., HERON, J., SMITH, A.D.A.C., EMOND, A., HIBBELN, J.R., CASTRO, M.B.T. eta KAC, G. (2018). Maternal dietary patterns during pregnancy and intelligence quotients in the offspring at 8 years of age: Findings from the ALSPAC cohort. *Maternal and Child Nutrition*, **14(1)**. <https://doi.org/10.1111/mcn.12431>
- [44] LI, M., FRANCIS, E., HINKLE, S.N., AJJARAPU, A.S. eta ZHANG, C. (2019). Preconception and prenatal nutrition and neurodevelopmental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, **11(7)**, 1628. <https://doi.org/10.3390/nu11071628>
- [45] CORTÉS-ALBORNOZ, M.C., GARCÍA-GUÁQUETA, D.P., VELEZ-VAN-MEERBEKE, A. eta TALERO-GUTIÉRREZ, C. (2021). Maternal nutrition and neurodevelo-

- pment: A scoping review. *Nutrients* **13(10)**, 3530. <https://doi.org/10.3390/nu13103530>
- [46] YAMAZAKI, M., YAMADA, H., MUNETSUNA, E., ISHIKAWA, H., MIZUNO, G., MUKUDA, T., MOURI, A., NABESHIMA, T., SAITO, K., SUZUKI, K., HASHIMOTO, S. eta OHASHI, K. (2018). Excess maternal fructose consumption impairs hippocampal function in offspring via epigenetic modification of BDNF promoter. *FASEB Journal*, **32(5)**, 2549-2562. <https://doi.org/10.1096/fj.201700783RR>
- [47] NANDWANA, V., NANDWANA, N.K., DAS, Y., SAITO, M., PANDA, T., DAS, S., ALMAGUEL, F., HOSMANE, N.S. eta DAS, B.C. (2022). The Role of Microbiome in Brain Development and Neurodegenerative Diseases. *Molecules*, **27(11)**. <https://doi.org/10.3390/molecules27113402>
- [48] AL RUBAYE, H., ADAMSON, C.C. eta JADAVJI, N.M. (2021). The role of maternal diet on offspring gut microbiota development: A review. *Journal of Neuroscience Research*, **99(1)**, 284-293. <https://doi.org/10.1002/jnr.24605>
- [49] MAQSOOD, R. eta STONE, T.W. (2016). The Gut-Brain Axis, BDNF, NMDA and CNS Disorders. *Neurochemical Research*, **41(11)**, 2819-2835. <https://doi.org/10.1007/s11064-016-2039-1>
- [50] NAKAMURA, K., ITOH, K., YAOI, T., FUJIWARA, Y., SUGIMOTO, T. eta FUSHIKI, S. (2006). Murine neocortical histogenesis is perturbed by prenatal exposure to low doses of bisphenol A. *Journal of Neuroscience Research*, **84(6)**, 1197-1205. <https://doi.org/10.1002/jnr.21020>
- [51] NAKAMURA, K., ITOH, K., SUGIMOTO, T. eta FUSHIKI, S. (2007). Prenatal exposure to bisphenol A affects adult murine neocortical structure. *Neuroscience Letters*, **420(2)**, 100-105. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.02.093>
- [52] KUNDAKOVIC, M., GUDSNUK, K., HERBSTMAN, J. B., TANG, D., PERERA, F. P. eta CHAMPAGNE, F. A. (2015). DNA methylation of BDNF as a biomarker of early-life adversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **112(22)**, 6807-6813. <https://doi.org/10.1073/pnas.1408355111>
- [53] PERERA, F., VISHNEVETSKY, J., HERBSTMAN, J. B., CALAFAT, A. M., XIONG, W., RAUH, V. eta WANG, S. (2012). Prenatal bisphenol a exposure and child behavior in an innercity cohort. *Environmental Health Perspectives*, **120(8)**, 1190-1194. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104492>
- [54] JOHANSSON, C., CASTOLDI, A. F., ONISHCHENKO, N., MANZO, L., VAHTER, M. eta CECCATELLI, S. (2007). Neurobehavioural and molecular changes induced by methylmercury exposure during development. *Neurotoxicity research*, **11**, 241-260.
- [55] ONISHCHENKO, N., KARPOVA, N., SABRI, F., CASTRÉN, E. eta CECCATELLI, S. (2008). Long-lasting depression-like behavior and epigenetic changes of BDNF gene expression induced by perinatal exposure to methylmercury. *Journal of Neurochemistry*, **106(3)**, 1378-1387. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05484.x>
- [56] NELSON, C. A. eta GABARD-DURNAM, L. J. (2020). Early Adversity and Critical Periods: Neurodevelopmental Consequences of Violating the Expect-

- table Environment. *Trends in Neurosciences*, **43(3)**, 133-143. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.01.002>
- [57] ROTH, T. L. eta SWEATT, J. D. (2011). Epigenetic marking of the BDNF gene by early-life adverse experiences. *Hormones and Behavior*, **59(3)**, 315-320. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.05.005>
- [58] ZHOU, A., ANCELIN, M.-L., RITCHIE, K. eta RYAN, J. (2023). Childhood adverse events and BDNF promoter methylation in later-life. *Frontiers in Psychiatry*, **14**. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1108485>
- [59] FACHIM, H. A., CORSI-ZUELLI, F., LOUREIRO, C. M., IAMJAN, S., SHUHAMA, R., JOCA, S., MENEZES, P. R., HEALD, A., LOUZADA-JUNIOR, P., DALTON, C. F., DEL-BEN, C. M. eta REYNOLDS, G. P. (2021). Early-life stress effects on BDNF DNA methylation in first-episode psychosis and in rats reared in isolation. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **108**, 110188. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110188>
- [60] CAMPBELL, T. S., DONOGHUE, K. M., GHOSH, U., NELSON, C. M. eta ROTH, T. L. (2022). Early Life Stress Affects Bdnf Regulation: A Role for Exercise Interventions. *International Journal of Molecular Sciences*, **23(19)**, 11729. <https://doi.org/10.3390/ijms231911729>
- [61] BONDAR, N. P. eta MERKULOVA, T. I. (2016). Brain-derived neurotrophic factor and early-life stress: Multifaceted interplay. *Journal of Biosciences*, **41(4)**, 751-758. <https://doi.org/10.1007/s12038-016-9648-3>
- [62] ROTH, T. L., LUBIN, F. D., FUNK, A. J. eta SWEATT, J. D. (2009). Lasting Epigenetic Influence of Early-Life Adversity on the BDNF Gene. *Biological Psychiatry*, **65(9)**, 760-769. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.028>
- [63] XUE, X., SHAO, S., WANG, W. eta SHAO, F. (2013). Maternal separation induces alterations in reversal learning and brain-derived neurotrophic factor expression in adult rats. *Neuropsychobiology*, **68(4)**, 243-249.
- [64] COHEN KKADOSH, K., MUHARDI, L., PARIKH, P., BASSO, M., MOHAMED, H. J. J., PRAWITASARI, T., SAMUEL, F., MA, G. eta GEURTS, J. M. W. (2021). Nutritional support of neurodevelopment and cognitive function in infants and young children-an update and novel insights. *Nutrients*, **13(1)**, 199. <https://doi.org/10.3390/nu13010199>
- [65] BELFORT, M. B. (2017). The Science of Breastfeeding and Brain Development. *Breastfeeding Medicine*, **12(8)**, 459-461. <https://doi.org/10.1089/bfm.2017.0122>
- [66] NASSAR, M. F., YOUNIS, N. T., EL-ARAB, S. E. eta FAWZI, F. A. (2011). Neuro-developmental outcome and brain-derived neurotrophic factor level in relation to feeding practice in early infancy. *Maternal and Child Nutrition*, **7(2)**, 188-197. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8709.2010.00252.x>
- [67] BORRE, Y. E., O'KEEFFE, G. W., CLARKE, G., STANTON, C., DINAN, T. G. eta CRYAN, J. F. (2014). Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends in molecular medicine*, **20(9)**, 509-518. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.05.002>

- [68] ILIODROMITI, Z., TRIANTAFYLLOU, A. R., TSAOUSI, M., POULIAKIS, A., PETROULOU, C., SOKOU, R., VOLAKI, P., BOUTSIKOU, T. eta IACOVIDOU, N. (2023). Gut Microbiome and Neurodevelopmental Disorders: A Link Yet to Be Disclosed. *Microorganisms*, **11**(2), 487. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020487>
- [69] SALMANZADEH, H., AHMADI-SOLEIMANI, S. M., PACHENARI, N., AZADI, M., HALLIWELL, R. F., RUBINO, T. eta AZIZI, H. (2020). Adolescent drug exposure: A review of evidence for the development of persistent changes in brain function. *Brain Research Bulletin*, **156**, 105-117. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.01.007>
- [70] BRIONES, T. L. eta WOODS, J. (2013). Chronic binge-like alcohol consumption in adolescence causes depression-like symptoms possibly mediated by the effects of BDNF on neurogenesis. *Neuroscience*, **254**, 324-334. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.09.031>
- [71] SAMPEDRO-PIQUERO, P., MORENO-FERNÁNDEZ, R. D., BEGEGA, A., LÓPEZ, M. eta SANTÍN, L. J. (2022). Long-term consequences of alcohol use in early adolescent mice: Focus on neuroadaptations in GR, CRF and BDNF. *Addiction Biology*, **27**(2). <https://doi.org/10.1111/adb.13158>
- [72] MIGUEZ, M. J., BUENO, D., ESPINOZA, L., CHAN, W. eta PEREZ, C. (2020). Among Adolescents, BDNF and Pro-BDNF Lasting Changes with Alcohol Use Are Stage Specific. *Neural Plasticity*, **2020**. <https://doi.org/10.1155/2020/3937627>
- [73] NIEDERER, I., KRIEMLER, S., GUT, J., HARTMANN, T., SHINDLER, C., BARRAL, J. eta PUDER, J. J. (2011). Relationship of aerobic fitness and motor skills with memory and attention in preschoolers (Ballabeina): A cross-sectional and longitudinal study. *BMC Pediatrics*, **11**(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-11-34>
- [74] DI LIEGRO, C. M., SCHIERA, G., PROIA, P. eta DI LIEGRO, I. (2019). Physical activity and brain health. *Genes*, **10**(9), 720. <https://doi.org/10.3390/genes10090720>
- [75] GOMEZ-PINILLA, F., ZHUANG, Y., FENG, J., YING, Z. eta FAN, G. (2011). Exercise impacts brain-derived neurotrophic factor plasticity by engaging mechanisms of epigenetic regulation. *European Journal of Neuroscience*, **33**(3), 383-390. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07508.x>
- [76] IERACI, A., MALLEI, A., MUSAZZI, L. eta POPOLI, M. (2015). Physical exercise and acute restraint stress differentially modulate hippocampal brain-derived neurotrophic factor transcripts and epigenetic mechanisms in mice. *Hippocampus*, **25**(11), 1380-1392. <https://doi.org/10.1002/hipo.22458>
- [77] DINOFF, A., HERRMANN, N., SWARDFAGER, W. eta LANCTOT, K. L. (2017). The effect of acute exercise on blood concentrations of brain-derived neurotrophic factor in healthy adults: a meta-analysis. *European Journal of Neuroscience*, **46**(1), 1635-1646.