



THE ROLE OF EXERCISE ON COGNITIVE PROCESSES AND NEUROPLASTICITY

UTICAJ VEŽBANJA NA KOGNITIVNE PROCESSE I NEUROPLASTIČNOST

Emilija Đurić¹, Danijel Škrijelj¹, Aleksandra Rašić Marković¹

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za Medicinsku fiziologiju "Rihard Burijan", Beograd, Srbija

Correspondence: allerasic@gmail.com

Abstract

During the process of evolution, human brain has developed an extraordinary characteristic of neuroplasticity, which is the capacity to change its structure and function under the influence of the external environment and experience. Numerous studies and evidence suggest beneficial effects of exercise on the brain and mental health. It is considered that exercise leads to the improvement of cognitive functions, with a particular emphasis on learning and memory. It was also found that exercise reduces the risk of developing dementia, it manifests an antidepressant effect and deflects cognitive decay in aging. This positive outcome is reflected in neurophysiological measures that showed increased prefrontal and temporal gray matter volume, decreased latency and increased amplitude of event related potentials in physically active individuals compared to sedentary controls.

Even though the idea of the beneficial effects on mental health has been present for centuries, only recent studies have identified possible mechanisms that produce a synergistic positive effect. Potential neural mechanism that has been singled out is increased synthesis and release of neurotransmitters and neurotrophins, which then stimulate neurogenesis, angiogenesis and neuroplasticity.

Exercise represents a potential adjuvant therapy in the treatment of neurodegenerative diseases, which not only reduces the cost of treatment, but also contributes to improving the quality of life and improving the mental health of an individual. It is therefore necessary to direct research into understanding the mechanisms by which exercise affects the brain.

Keywords:

exercise,
physical activity,
cognition,
neuroplasticity,
BDNF,
neurogenesis



Sažetak

Tokom procesa evolucije mozak je razvio fantastičnu osobinu, neuroplastičnost, koja predstavlja kapacitet menjanja strukture i funkcije pod uticajem spoljašnje sredine i iskustva. Brojne su studije i dokazi koji ukazuju na povoljan uticaj fizičke aktivnosti i vežbanja na mozak i mentalno zdravlje. Smatra se da vežbanje dovodi do poboljšanja kognitivnih funkcija, sa posebnim akcentom na učenje i pamćenje. Takođe, utvrđeno je da vežbanje smanjuje rizik za razvoj demencije, ispoljava antidepresivni uticaj i odlaže pad kognitivnih funkcija tokom starenja.

Blagotvorni uticaj na poboljšanje kognitivnih funkcija potvrđen je neurofiziološkim ispitivanjima koja su utvrdila povećanje volumena sive mase prefrontalnog i temporalnog režnja, smanjenje latence i povećanje amplitude evociranih potencijala kod fizičkih aktivnih osoba u poređenju sa sedentarnim kontrolama. Iako sama ideja o blagotvornim efektima vežbanja na mentalno zdravlje postoji vekovima, tek nedavno su studije ukazale na moguće mehanizme kojima se sinergistički ostvaruje pozitivan efekat. Kao glavni mehanizam izdvojila se povećana sinteza i oslobađanje neurotransmitera i neurotrofina koji zatim stimulišu neurogenezu, angiogenezu i neuroplastičnost.

Vežbanje predstavlja potencijalnu adjuvantnu terapiju u lečenju neurodegenerativnih oboljenja, koja ne samo da bi smanjila troškove lečenja već i doprinela poboljšanju kvaliteta života i unapređenju mentalnog zdravlja pojedinca. Stoga je neophodno usmeriti istraživanja na rasvetljavanje i razumevanje mehanizama kojima vežbanje utiče na centralni nervni sistem.

Ključne reči:

vežbanje,
fizička aktivnost,
kognicija,
neuroplastičnost,
BDNF,
neurogeneza

Uvod

Ideja o blagotvornom uticaju fizičke aktivnosti na mentalno zdravlje potiče još iz antičkog doba. Stih rimskog satiričara Juvenala „*mens sana in corpore sano*” je tokom 19. veka prihvaćen kao moto aristokratskih krugova u Engleskoj kojim je promovisan značaj fizičkog vaspitanja u obrazovanju. Slična izreka se pripisuje antičkom filozofu Talesu: „Srećan je onaj čovek koji ima zdravo telo, vispren um i blagu prirodu”. Godinama unazad, vežbanje i fizička aktivnost su u fokusu brojnih istraživanja. Mnogi istraživači tvrde da vežbanje predstavlja najbolje multimodalno lečenje i nazivaju ga polipilula. U prilog pozitivnom uticaju vežbanja na organizam govore i podaci Svetske zdravstvene organizacije da je sedentarni način života među vodećim faktorima rizika globalnog mortaliteta (1,2).

Fizička aktivnost je definisana kao bilo koje kretanje tela koje nastaje usled aktivnosti skeletnih mišića i čiji je ishod utrošak energije. Vežbanje predstavlja hroničnu planiranu, strukturisanu i repetitivnu mišićnu aktivnost koja ima za cilj poboljšanje fizičke kondicije organizma (1). Sve je više studija koje ukazuju da vežbanje povoljno utiče na normalno funkcionisanje centralnog nervnog sistema (CNS). Rezultati ukazuju da vežbanje ima kapacitet da unapredi mentalno zdravlje i trenutno se ulažu napor da se taj kapacitet iskoristi u cilju usporenja kognitivnog propadanja u starenju, psihijatrijskim i neurološkim poremećajima.

Mozak poseduje fascinantnu kapacitet da menja strukturu i funkciju pod uticajem spoljašnje sredine i iskustva. Ova osobina naziva se neuroplastičnost i omogućava učenje novih veština, konsolidaciju i prizivanje zapamćenih informacija kao i oporavak nakon oštećenja nervnog sistema. Neuroplastičnost je posledica promena na različitim organizacionim nivoima nervnog sistema i

može nastati usled: promene aktivnosti jonskih kanala i sinaptičke aktivnosti, neurogeneze, reorganizacije neuronskih mreža, promene kortikalnih mapa i ponašanja (3). Na primer, asocijativno učenje izaziva promenu oslobađanja neurotransmitera što može da inicira kaskadu neurohemijskih promena koje će dovesti do strukturnih promena – formiranja novih sinapsi ili reorganizacije sinaptičkih veza. Strukturne promene mogu indukovati ekspanziju kortikalnih mapa (4), a to može dovesti do promene perceptivnih sposobnosti koje se ispoljavaju promenom ponašanja (5). Studija je pokazala da intenzivno učenje stranog jezika povećava volumen sive mase hipokampusu i gornjeg temporalnog girusa, što implicira značaj i ulogu ovih regiona u učenju novog jezika (6).

Tokom evolucije, fizička aktivnost je imala vitalnu ulogu u biološkoj adaptaciji i opstanku vrsta, u procesu tokom kog je razvijen mozak savremenog čoveka. Tokom procesa razvoja mozga, eksploracija, odbrana i kognitivne sposobnosti su se tesno integrisale i povezale sa motornom funkcijom, a sve u cilju opstanka. Hipokampus je deo limbičkog sistema koji ima fundamentalnu ulogu u procesima epizodne, deklarativne, prostorne memorije i prostorne orijentacije i jedan je od glavnih regiona koji su pod uticajem fizičke aktivnosti. Dodatno, i drugi delovi mozga poput hipotalamusa su tokom evolucije stekli sposobnost da menjaju kognitivne funkcije, putem uticaja na energetske efikasnost koja je omogućila razvoj većeg i složenijeg mozga (7).

Uticaj fizičke aktivnosti na kognitivne funkcije

Kognitivne funkcije predstavljaju mentalne procese koji omogućavaju obradu i prenos informacija koje

nastaju u vidu stimulusa. Kognicija obuhvata mentalne procese opažanja, pažnje, mišljenja, upamćivanja kao i izvršne funkcije (2,8). Brojne studije na pacijentima ukazuju da fizička aktivnost i vežbanje dovode do poboljšanja kognitivnih funkcija, pamćenja i kvaliteta spavanja. Takođe je utvrđeno da vežbanje smanjuje rizik za razvoj demencije, ispoljava antidepresivni uticaj i poboljšava sveukupno mentalno zdravlje. Uticaj vežbanja na kognitivne procese najviše se ispoljio u izvršnim kognitivnim funkcijama kao što su planiranje, praćenje i izvršavanje zadataka (9).

Meta-analiza studija sprovedenih na školskoj deci pokazala je pozitivnu korelaciju između vežbanja, učenja i postignutih rezultata u testovima inteligencije (10). Ispitivanja na studentima pokazala su da akutno intenzivno trčanje, kao i hronični aerobni trening skraćuju reakciono vreme i ubrzavaju učenje nepoznatih reči (11). Pretpostavka je da aerobno vežbanje u detinjstvu može uticati na otpornost mozga u odraslom dobu putem povećanja kognitivne rezerve. Tome u prilog govori prospektivna populaciona studija koje je utvrdila postojanje pozitivne korelacije između fizičke aktivnosti u ranoj mladosti i brzine obrade informacija u starijih muškaraca (12). Rezultati prospektivnih studija na starijoj populaciji su raznovrsni; dok jedne ukazuju da vežbanje ima blagotvorni uticaj na kognitivne sposobnosti, druge nisu uspele da dokažu povezanost vežbanja i usporavanja kognitivnog propadanja (13,14). Bez obzira na dobijene rezultate, primarni nedostatak i ograničenje većine prospektivnih studija je izostanak objektivne procene intenziteta fizičke aktivnosti i korišćenje samoprocene od strane samih ispitanika. Stoga je od posebnog značaja longitudinalna studija u kojoj je mereno trajanje i intenzitet vežbanja, a koja je pokazala da intenzivnije aerobno vežbanje dovodi do poboljšanja kognitivnih i izvršnih funkcija u starijih ispitanika (15).

Poznato je da sa starenjem pamćenje slabi, što se dovodi u vezu sa atrofijom hipokampusa i cerebralnog korteksa (16,17). Prospektivne studije pokazale su da redovno aerobno vežbanje u starijih osoba poboljšava rasuđivanje, verbalnu, prostornu memoriju i reakciono vreme (18,19). Stav da fizička aktivnost poboljšava kognitivne funkcije bez obzira na vrstu, tip i trajanje vežbanja potkrepljen je neurofiziološkim ispitivanjima kao što su elektroencefalogram, funkcionalna magnetna rezonanca i evocirani potencijali. Magnetnom rezonancom je utvrđeno da fizički aktivne starije osobe imaju veći volumen hipokampusa i sive mase prefrontalnog i temporalnog reznja u poređenju sa sedentarnim kontrolama (19,20). Takođe, fizička aktivnost smanjuje latencu i povećava amplitudu evociranih potencijala, što ukazuje na poboljšanu sprovodljivost neurona i kortikalnu aktivaciju (21,22).

U glodara su najčešće korišćeni modeli aerobnog vežbanja dobrovoljno trčanje na točku i prinudno trčanje na pokretnoj traci. Uočeno je da oba modela vežbanja pospešuju rezultate prostorne memorije u testovima vodenog Morisovog lavirinta, zrakastog Y i T lavirinta (23). Trčanje kao model vežbanja poboljšava hipokampalne funkcije kao što su instrumentalno uslovljavanje pasivnim

izbegavanjem, prepoznavanje novog objekta i uslovljavanje strahom (24,25), a takođe utiče na anksiozno ponašanje u uzdignutom krstastom lavirintu (26). U glodara, kao i u ljudi, sposobnost učenja novih zadataka opada sa godinama što se objašnjava smanjenjem broja i jačine sinapsi kao i smanjenjem plastičnosti u hipokampusu i cerebralnom korteksu (27,28). Stariji pacovi koji su bili podvrgnuti vežbanju, pokazali su bolje rezultate u testovima prostorne memorije, dok su stariji mužjaci C57Bl/6 miševa nakon mesec dana dobrovoljne vožnje točka pokazali bolje rezultate u testu Morisovog vodenog lavirinta (22). Značajni rezultati su dobijeni na modelu transgenih miševa za Alchajmerovu bolest, gde je hronično vežbanje započeto 5 meseci pre ispoljavanja bolesti pospešilo učenje u Morisovom vodenom lavirintu i smanjilo akumulaciju β -amiloida u korteksu i hipokampusu (29).

Mehanizmi dejstva

Istraživanja na animalnim modelima potvrdila su da vežbanje može da unapredi i poboljša funkciju mozga i doprinela rasvetljavanju mehanizama kojima fizička aktivnost i vežbanje ostvaruju pozitivne efekte. Kao glavni mehanizmi ističu se stimulacija neurogeneze, angiogeneze i sinaptogeneze, kao i modulacija neurotrofičkih faktora i neurotransmitera (30-32).

Neurotransmiteri

Vežbanje povećava koncentracije noradrenalina i dopamina u mozgu koji zatim utiču na rezultate postignute u kognitivnim testovima. Vožnja točka povećava bazalne nivoe noradrenalina i iRNK njegovog modulatora galanina. Ovo povećanje nije posledica povećanja koncentracije cirkulišućih kateholamina, jer krvno-moždana barijera onemogućava njihov ulazak u mozak. Pokazano je da se tokom i nakon intenzivnog akutnog vežbanja povećava koncentracija dopamina u moždanom stablu i hipotalamusu (33,34). Hronično vežbanje povećava koncentraciju dopamina u hipotalamusu i mezencefalonu, dok se koncentracije u prefrontalnom korteksu, hipokampusu i strijatumu smanjuju (33,35).

Vežbanje aktivira monoaminergički sistem, čime se objašnjava njegovo snažno antidepresivno dejstvo. Studije na životinjama pokazale su da vežbanje povećava koncentraciju serotonina u moždanom stablu, hipokampusu i hipotalamusu (34), verovatno putem stimulacije triptofan hidroksilaze, enzima neophodnog u biosintezi serotonina (36,37). Serotonin igra bitnu ulogu u neurogenezi stimulišanoj vežbanjem i serotonergičkim antidepresivima, a pretpostavka je da se efekat ostvaruje posredstvom neurotrofičkog faktora mozga (BDNF – engl. *brain derived neurotrophic factor*). Prilikom vežbanja povećava se ekspresija BDNF-a aktivacijom serotoninских receptora u zupčastoj vijuzi (GD – lat. *gyrus dentatus*) hipokampusa, povećanjem broja muskarinskih receptora kao i stimulacijom sinteze acetilholina (38,39).

Plastičnost i gustina sinapsi

Pokazano je da vežbanje promoviše dugotrajnu potencijaciju, in vitro na isečcima GD hipokampusa miševa, kao i in vivo na pacovima koji su dobrovoljno vozili točak, ali i onih koji su prinudno trčali na traci (25,40,41). Dugotrajna potencijacija povezana je sa osnaživanjem sinapsi što se ogleda u povećanju gustine i veličine dendritskih spina. Studije su pokazale da trčanje povećava gustinu spina u granularnim ćelijama GD i piramidnim ćelijama CA1 regiona hipokampusa i entorinalnog korteksa (42,43) i ubrzava sazrevanje dendritskih spina u novim neuronima (44).

Neurotrofički faktori

Neurotrofini su polipeptidi koji utiču na proliferaciju, preživljavanje i diferencijaciju neurona. Vežbanje povećava ekspresiju neurotrofičkih faktora kao što su BDNF, faktor rasta nerva (NGF - engl. *nerve growth factor*) i galanina. BDNF je jedan od najzastupljenijih neurotrofina u mozgu i njegova intrahipokampalna aplikacija povećava gustinu sinapsi u kulturama CA1 ćelija, održava dugotrajnu potencijaciju i dovodi do poboljšanja memorije (30). Akutno i hronično vežbanje izazivaju povećanje koncentracije BDNF-a u serumu ljudi i glodara, koje je proporcionalno intenzitetu vežbanja (45). Takođe, vežbanje povećava koncentraciju BDNF-a i ekspresiju BDNF iRNK u hipokampusu, cerebralnom korteksu, cerebelumu i kičmenoj moždini (46,47).

Vežbanje modulira aktivnost intracelularnih sekundarnih glasnika, kalcijum-kalmodulin kinaze II i mitogen aktivirajuće protein kinaze, što u krajnjem ishodu utiče na sintezu i funkciju proteina koji se vezuje za elemente koji odgovaraju na cAMP (CREB). Na ekspresiju BDNF-a pozitivno dejstvo imaju serotonin i acetilholin, ali i mitohondrijski protein UCP2 koji se aktivira prilikom vežbanja i ne samo da moduliše stvaranje BDNF-a, već i njegove signalne puteve (48). BDNF potencira sinaptičku transmisiju, učestvuje u transkripciji gena, povećava otpornost neurona, što ga čini ključnim akterom u događajima kojima vežbanje stimuliše neuronsku plastičnost i poboljšava učenje i pamćenje. Tome u prilog govori nalaz da jednonedeljno vežbanje na traci za trčanje povećava koncentraciju BDNF-a u hipokampusu i poboljšava prostornu memoriju u pacova, dok blokada hipokampalnih TrkB receptora sprečava poboljšanje prostorne memorije (46,49).

Meta-analize su utvrdile korelaciju između niske koncentracije serumskog BDNF-a i pojave depresije, bipolarnih poremećaja i shizofrenije. Kritična uloga BDNF-a u patogenezi neuropsihijatrijskih poremećaja odražava se i u činjenici da neki lekovi poput antidepresiva i antipsihotika povećavaju koncentraciju BDNF u serumu (50). Za humanu populaciju važno je napomenuti značaj alelskih polimorfizama BDNF-a, među kojima je najbolje proučen Val66Met polimorfizam. Nosioци ove mutacije imaju smanjenu kognitivnu funkciju, lošije pamćenje, smanjenu neuroplastičnost i povećan rizik oboljevanja

od shizofrenije (30). Smatra se da ovaj relativno učestali polimorfizam narušava pakovanje u vezikule i egzocitozu BDNF-a u sinapsama (31).

Neurogeneza

Adultna neurogeneza se izdvojila kao najčešća strukturna promena koja nastaje u glodara pri vežbanju (40). Neurogeneza predstavlja proces stvaranja novih neurona iz nervnih progenitorskih ćelija i najintenzivnija je tokom prenatalnog perioda. Danas se zna da je adultna neurogeneza moguća i da se novi neuroni mogu stvarati u pojedinim delovima mozga, što je dokazano na animalnim modelima, ali i kod ljudi. Adultna neurogeneza sisara se prevashodno odvija u dva regiona: subgranularnoj zoni GD hipokampusa i subventrikularnoj zoni koja okružuje lateralne komore (51). Intenzivna adultna neurogeneza u hipokampusu dovodi se u vezu sa važnim ulogama hipokampusa u kognitivnim funkcijama poput učenja prostorne orijentacije i prostornog pamćenja, kao i u kontroli emocija i ponašanja (5,52). Koristeći markere genske ekspresije pokazano je da prilikom procesa učenja dolazi do aktivacije novih ćelija, dok ablacija novostvorenih ćelija dovodi do deficita prostorne memorije (53,54). Smatra se da je vežbanje jedan od najjačih neurogenih stimulusa: trčanje na točku povećava produkciju i preživljavanje novih neurona u GD glodara (23). Zanimljivo je da se efekat trčanja na neurogenezu ispoljava brzo, i uočljiv je nakon 3 dana, a održava se tokom čitavog života glodara.

Kardiovaskularni sistem i faktori rasta

Fizička aktivnost pospešuje cerebralni protok krvi i jedan je od ključnih faktora u poboljšanju stanja malih krvnih sudova mozga. Studije na glodarima ukazuju da vežbanje poboljšava vaskularnu perfuziju i angiogenezu prevashodno u motornom korteksu kao i ekspresiju faktora rasta endotela (VEGF - engl. *vascular endothelial growth factor*) i insulinu sličnog faktora rasta (IGF-I, engl. *insulin like growth factor*) (30,55). Utvrđeno je da se nakon vežbanja povećavaju serumske koncentracije VEGF i IGF-I i hipokampalna ekspresija gena za IGF-I, dok blokiranje VEGF i IGF-I na periferiji inhibira vežbanjem stimulisanu neurogenezu u hipokampusu (56,57). Iako angiogeneza i neurogeneza pokazuju tesnu povezanost, još uvek nije razjašnjeno da li je za neurogenezu potrebna angiogeneza, te su stoga neophodna dalja istraživanja da bismo razumeli bolje ovu vezu (58).

Neophodno je dokučiti sve pojedinačne mehanizme kojima vežbanje utiče na CNS i potom ih posmatrati u celini uzimajući u obzir kompleksne interakcije sa drugim faktorima životnog stila. Bez obzira na konsenzus da vežbanje utiče blagotvorno na mozak i mentalno zdravlje i dalje nije poznato koji tip, trajanje i učestalost vežbanja su najdelotvorniji.

Globalni trend porasta broja starih i posledični porast prevalencije neurodegenerativnih oboljenja, nameće potrebu za ispitivanjem novih načina prevencije i lečenja

oboljenja CNS-a. Sve je više dokaza da redovno vežbanje poboljšava kognitivne funkcije i usporava kognitivni pad kod starih. Smatra se da vežbanje može redukovati simptome i usporiti progresiju neuroloških poremećaja kao što su depresija, demencija i Parkinsonova bolest. Stoga vežbanje predstavlja potencijalnu adjuvantnu terapiju koja ne samo da bi smanjila troškove lečenja već i doprinela poboljšanju kvaliteta života i unapređenju mentalnog zdravlja pojedinca.

Literatura

1. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 1985 Apr;100(2):126–31.
2. Davis CL, Lambourne K. Exercise and Cognition in Children. In: *Exercise and Cognitive Function.* Wiley-Blackwell; 2009, p. 249–67.
3. Bavelier, D., Neville, H.J., 2002. Cross-modal plasticity: where and how? *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 443–452.
4. Weinberger NM. Specific long-term memory traces in primary auditory cortex. *Nat Rev Neurosci.* 2004 Apr;5(4):279–90.
5. Hötting K, Röder B. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013 Nov;37(9 Pt B):2243–57.
6. Mårtensson J, Eriksson J, Bodammer NC, Lindgren M, Johansson M, Nyberg L, et al. Growth of language-related brain areas after foreign language learning. *Neuroimage.* 2012 Oct 15;63(1):240–4.
7. Gomez-Pinilla F, Hillman C. The influence of exercise on cognitive abilities. *Compr Physiol.* 2013 Jan;3(1):403–28.
8. Gorelick PB, Furie KL, Iadecola C, Smith EE, Waddy SP, Lloyd-Jones DM, et al. Defining Optimal Brain Health in Adults: A Presidential Advisory From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2017;48(10):e284–303.
9. Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2008 Jan;9(1):58–65.
10. Sibley BA, Etnier JL. The relationship between physical activity and cognition in children: a metaanalysis. *Pediatric Exercise Science* 2003;15:243–256.
11. Winter B, Breitenstein C, Mooren FC, Voelker K, Fobker M, Lechtermann A, et al. High impact running improves learning. *Neurobiol Learn Mem.* 2007 May;87(4):597–609.
12. Dik M, Deeg DJH, Visser M, Jonker C. Early life physical activity and cognition at old age. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2003 Aug;25(5):643–53.
13. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med.* 2003 Jun 19;348(25):2508–16.
14. Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, Masunari N, Mimori Y, Suzuki G. Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Am Geriatr Soc.* 2003 Mar;51(3):410–4.
15. Barnes DE, Yaffe K, Satariano WA, Tager IB. A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2003 Apr;51(4):459–65.
16. Golomb J, Kluger A, de Leon MJ, Ferris SH, Mittelman M, Cohen J, et al. Hippocampal formation size predicts declining memory performance in normal aging. *Neurology.* 1996 Sep;47(3):810–3.
17. Gazzaley A, Clapp W, Kelley J, McEvoy K, Knight RT, D'Esposito M. Age-related top-down suppression deficit in the early stages of cortical visual memory processing. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008 Sep 2;105(35):13122–6.
18. Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky K. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Arch Intern Med.* 2001 Jul 23;161(14):1703–8.
19. Hamilton GF, Rhodes JS. Exercise Regulation of Cognitive Function and Neuroplasticity in the Healthy and Diseased Brain. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;135:381–406. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.07.004.
20. Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N, Webb AG, Cohen NJ, McAuley E, et al. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003 Feb;58(2):176–80.
21. Hillman CH, Belopolsky AV, Snook EM, Kramer AF, McAuley E. Physical activity and executive control: implications for increased cognitive health during older adulthood. *Res Q Exerc Sport.* 2004 Jun;75(2):176–85.
22. van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci.* 2005 Sep 21;25(38):8680–5.
23. van Praag H. Neurogenesis and exercise: past and future directions. *Neuromolecular Med.* 2008;10(2):128–40.
24. Liu Y-F, Chen H, Yu L, Kuo Y-M, Wu F-S, Chuang J-I, et al. Upregulation of hippocampal TrkB and synaptotagmin is involved in treadmill exercise-enhanced aversive memory in mice. *Neurobiol Learn Mem.* 2008 Jul;90(1):81–9.
25. O'Callaghan RM, Ohle R, Kelly AM. The effects of forced exercise on hippocampal plasticity in the rat: A comparison of LTP, spatial- and non-spatial learning. *Behav Brain Res.* 2007 Jan 25;176(2):362–6.
26. Greenwood BN, Foley TE, Day HEW, Campisi J, Hammack SH, Campeau S, et al. Freewheel running prevents learned helplessness/behavioral depression: role of dorsal raphe serotonergic neurons. *J Neurosci.* 2003 Apr 1;23(7):2889–98.
27. Barnes CA. Normal aging: regionally specific changes in hippocampal synaptic transmission. *Trends Neurosci.* 1994 Jan;17(1):13–8.
28. Chen KS, Masliah E, Mallory M, Gage FH. Synaptic

- loss in cognitively impaired aged rats is ameliorated by chronic human nerve growth factor infusion. *Neuroscience*. 1995 Sep;68(1):19–27.
29. Adlard PA, Perreau VM, Pop V, Cotman CW. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2005 Apr 27;25(17):4217–21.
30. Phillips C, Baktir MA, Srivatsan M, Salehi A. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. *Front Cell Neurosci*. 2014;8:170.
31. Hopkins ME, Davis FC, Vantighem MR, Whalen PJ, Bucci DJ. Differential effects of acute and regular physical exercise on cognition and affect. *Neuroscience*. 2012 Jul 26;215:59–68.
32. Dietrich MO, Andrews ZB, Horvath TL. Exercise-induced synaptogenesis in the hippocampus is dependent on UCP2-regulated mitochondrial adaptation. *J Neurosci*. 2008 Oct 15;28(42):10766–71.
33. Meeusen R. Exercise, nutrition and the brain. *Sports Med*. 2014 May;44 Suppl 1:S47–56.
34. Meeusen R, Piacentini ME, Van Den Eynde S, Magnus L, De Meirleir K. Exercise performance is not influenced by a 5-HT reuptake inhibitor. *Int J Sports Med*. 2001 Jul;22(5):329–36.
35. Meeusen R, Smolders I, Sarre S, de Meirleir K, Keizer H, Serneels M, et al. Endurance training effects on neurotransmitter release in rat striatum: an in vivo microdialysis study. *Acta Physiol Scand*. 1997 Apr;159(4):335–41.
36. Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, Khatri P, Doraiswamy M, Moore K, et al. Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med*. 2000 Oct;62(5):633–8.
37. Chaouloff F. Physical exercise and brain monoamines: a review. *Acta Physiol Scand*. 1989 Sep;137(1):1–13.
38. Klempin F, Beis D, Mosienko V, Kempermann G, Bader M, Alenina N. Serotonin is required for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *J Neurosci*. 2013 May 8;33(19):8270–5.
39. Lista I, Sorrentino G. Biological mechanisms of physical activity in preventing cognitive decline. *Cell Mol Neurobiol*. 2010 May;30(4):493–503.
40. Van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Nov 9;96(23):13427–31.
41. Farmer J, Zhao X, van Praag H, Wodtke K, Gage FH, Christie BR. Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague-Dawley rats in vivo. *Neuroscience*. 2004;124(1):71–9.
42. Stranahan AM, Khalil D, Gould E. Running induces widespread structural alterations in the hippocampus and entorhinal cortex. *Hippocampus*. 2007;17(11):1017–22.
43. Redila VA, Christie BR. Exercise-induced changes in dendritic structure and complexity in the adult hippocampal dentate gyrus. *Neuroscience*. 2006;137(4):1299–307.
44. Zhao C, Teng EM, Summers RG, Ming G-L, Gage FH. Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. *J Neurosci*. 2006 Jan 4;26(1):3–11.
45. Ferris LT, Williams JS, Shen C-L. The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Med Sci Sports Exerc*. 2007 Apr;39(4):728–34.
46. Vaynman S, Gomez-Pinilla F. License to run: exercise impacts functional plasticity in the intact and injured central nervous system by using neurotrophins. *Neurorehabil Neural Repair*. 2005 Dec;19(4):283–95.
47. Neeper SA, Gómez-Pinilla F, Choi J, Cotman CW. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res*. 1996 Jul 8;726(1–2):49–56.
48. Dishman RK, Berthoud H-R, Booth FW, Cotman CW, Edgerton VR, Fleshner MR, et al. *Neurobiology of exercise*. Obesity (Silver Spring). 2006 Mar;14(3):345–56.
49. Griffin ÉW, Mullally S, Foley C, Warmington SA, O'Mara SM, Kelly AM. Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiol Behav*. 2011 Oct 24;104(5):934–41.
50. Fernandes BS, Berk M, Turck CW, Steiner J, Gonçalves C-A. Decreased peripheral brain-derived neurotrophic factor levels are a biomarker of disease activity in major psychiatric disorders: a comparative meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2014 Jul;19(7):750–1.
51. Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron*. 2011 May 26;70(4):687–702.
52. Ladrón de Guevara-Miranda D., et al. Long-lasting memory deficits in mice withdrawn from cocaine are concomitant with neuroadaptations in hippocampal basal activity, GABAergic interneurons and adult neurogenesis. *Dis Model Mech*. 2017 ;10(3):323–336.
53. Kee N, Teixeira CM, Wang AH, Frankland PW. Preferential incorporation of adult-generated granule cells into spatial memory networks in the dentate gyrus. *Nat Neurosci*. 2007 Mar;10(3):355–62.
54. Imayoshi I, Sakamoto M, Ohtsuka T, Takao K, Miyakawa T, Yamaguchi M, et al. Roles of continuous neurogenesis in the structural and functional integrity of the adult forebrain. *Nat Neurosci*. 2008 Oct;11(10):1153–61.
55. Cotman CW, Berchtold NC, Christie L-A. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in Neurosciences*. 2007 Sep 1;30(9):464–72.
56. Trejo JL, Carro E, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci*. 2001 Mar 1;21(5):1628–34.

57. Fabel K, Fabel K, Tam B, Kaufer D, Baiker A, Simmons N, et al. VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci.* 2003 Nov;18(10):2803–12.
58. Van Praag H. Exercise and the brain: something to chew on. *Trends Neurosci.* 2009 May;32(5):283–90.