

Considerações sobre envelhecimento, memória e atividade física

Considerations about aging, memory and physical activity

GONÇALVES, M.P.; TOMAZ, C.; SANGOI, C. Considerações sobre envelhecimento, memória e atividade física. **R. bras. Ci e Mov.** 2006; 14(1): 101-108.

RESUMO – A atividade física está relacionada a inúmeros benefícios físicos e mentais colaborando para a manutenção da saúde do cérebro, envolvendo mudanças na plasticidade sináptica e influenciando mecanismos de aprendizagem e memória. Após prática de atividade física tem sido observado um incremento na expressão do BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro), sendo este de fundamental importância para manter a sobrevivência e crescimento de muitos subtipos neuronais, surgindo como mediador-chave da eficiência sináptica. Apresentamos neste estudo, uma revisão sobre a influência do exercício físico sobre a memória dos idosos, enfatizando seus benefícios em contrapartida às perdas cognitivas decorrentes do envelhecimento.

PALAVRAS-CHAVE – memória, envelhecimento, atividade física

GONÇALVES, M.P.; TOMAZ, C.; SANGOI, C. Considerations about aging, memory and physical activity. **R. bras. Ci e Mov.** 2006; 14(1): 101-108.

ABSTRACT – Physical activity is related to countless physical and mental benefits collaborating for the maintenance of the health of the brain, involving changes in the synaptic plasticity and influencing learning and memory mechanisms. After practicing physical activity an increment has been observed in the expression of BDNF (brain derived neurotrophic factor), this being of fundamental importance to maintain the survival and growth of many neurons subtypes, appearing as key-mediator of the synaptic efficiency. We present in this study, a revision of the influence of physical exercise on memory in old people, emphasizing their benefits in compensation to the current cognitive losses induced by aging.

KEYWORDS – memory, aging, physical activity

Marisa Pereira Gonçalves¹

Carlos Tomaz²

Cláudio Sangoi³

¹ Doutoranda em Ciências da Saúde – UnB.

² Professor do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde - UNB. Campus Universitário Darcy Ribeiro, Brasília – DF, 70910-900.

³ Neurologista, Professor do Departamento de Morfologia da Universidade Federal de Santa Maria. Campus, Camobi, Santa Maria – RS, 97105-900.

A pesquisa foi realizada no Departamento de Fisioterapia e Reabilitação da Universidade Federal de Santa Maria. Endereço Postal: Faixa de Camobi, Km 09 – Campus Universitário, Santa Maria RS, 97105-900.

Recebimento: 22/08/2005
Aceite: 23/03/2006

Introdução

Encontra-se amplamente descrito na literatura que a inatividade física está relacionada à redução de parâmetros fisiológicos capazes de afetar o estado de saúde e a manutenção da autonomia do idoso e que a atividade física regular promove melhora das capacidades funcionais⁽¹⁾. O declínio na habilidade física e mental freqüentemente associada com o envelhecimento tem implicações sociais e econômicas que afetam a maioria das nações. Conseqüentemente, a manutenção da capacidade funcional e independência do idoso pode ser benéfica tanto ao indivíduo quanto à sociedade. Isto conduz ao propósito de considerar o exercício físico como uma relevante estratégia para melhorar o funcionamento fisiológico na velhice. Este estudo aborda uma revisão a respeito da atividade física destacando sua influência na função cognitiva dos idosos.

Atividade física e envelhecimento

A atividade física atenua o processo natural do envelhecimento, através da manutenção de um estado saudável, possibilitando a normalização da vida do idoso, afastando os fatores de risco comuns à terceira idade e promovendo uma melhor qualidade de vida a estes indivíduos⁽²⁾. A manutenção da saúde do cérebro e plasticidade ao longo da vida deve ser considerada como uma meta importante. Na literatura já está bem evidenciado que o constante desafio intelectual e exercícios físicos podem auxiliar no alcance deste objetivo. Durante a última década, vários estudos em humanos mostraram os benefícios do exercício para a saúde e função do cérebro, particularmente em idosos⁽³⁾. Antunes⁽⁴⁾ realizou um estudo com 50 homens sedentários e saudáveis, de 60 a 75 anos. Metade deles passou a praticar atividade física (uma hora, três vezes por semana) e os demais mantiveram suas atividades normais. Testes físicos e neuropsicológicos realizados antes e após seis meses demonstraram que o grupo praticante de atividade física apresentou aumento da capacidade funcional, melhora em funções cognitivas como a memória, além de benefícios como diminuição da pressão arterial, melhora no desempenho cardíaco, humor, auto-estima e qualidade do sono. O exercício ativa cascatas moleculares e celulares que mantêm a plasticidade do cérebro, promove a vasculari-

zação do cérebro, a neurogênese, assim como mudanças funcionais na estrutura neuronal⁽³⁾. À medida que aumenta a idade cronológica, as pessoas tornam-se menos ativas e com as alterações psicológicas que acompanham a idade, ocorre uma facilitação da aparição de doenças crônicas, que contribuem para deteriorar o processo de envelhecimento⁽⁵⁾. A atividade física está associada à prevenção de doenças, manutenção do corpo forte e resistente, além da melhoria nas relações sociais devido à convivência em grupo, propiciadas pelo contato com outras pessoas de mesma idade durante o envolvimento com a prática. O exercício é essencial para manter a independência funcional em idosos, mantendo e melhorando a força muscular, coordenação e equilíbrio, reduzindo o risco de quedas e fraturas e a sua prática regular é um meio para melhorar a qualidade de vida à curto e médio prazos⁽⁶⁾. Barnes *et al.*⁽⁷⁾ realizaram um estudo longitudinal com duração de 6 anos, avaliando a aptidão cardiorespiratória e função cognitiva em idosos saudáveis e concluíram que a aptidão cardiorespiratória esta positivamente associada à preservação de função cognitiva protegendo os idosos contra a deficiência cognitiva. Contudo, não somente a aptidão cardiorespiratória é a principal responsável pela condição de autonomia e qualidade de vida para o idoso podendo acrescentar também um eficiente componente muscular e flexibilidade na execução de tarefas do cotidiano. Não se pode pensar atualmente, em prevenir ou minimizar os efeitos do envelhecimento sem que além das medidas gerais de saúde, inclua-se a atividade física⁽⁵⁾. Sendo assim, na literatura disponível existem fortes evidências que a prática de exercícios físicos e particularmente, exercícios que estimulem o incremento da capacidade ventilatória podem ser um fator estimulador do bem estar físico-psico-social para os idosos.

Memória e Exercício

O binômio, memória e exercício, atualmente tende a possuir um papel de destaque nas pesquisas em neurociências. Particularmente, em indivíduos a partir da meia-idade, em razão do aparecimento de doenças degenerativas, mostrando ser crucial a intervenção, sob o aspecto de estimulação comportamental e exercícios, para manuten-

ção da saúde do cérebro. Os mecanismos, pelos quais o exercício produz benefícios no cérebro provavelmente envolvem mudanças na plasticidade sináptica. Recentemente o BDNF (*brain derived neurotrophic factor*, fator neurotrófico derivado do cérebro) emergiu como um modulador crítico na plasticidade sináptica do cérebro adulto. Isto acontece principalmente no hipocampo, uma área do lobo temporal medial vital para o aprendizado e memória. A literatura atual reconhece que os exercícios físicos contribuem para a saúde do indivíduo e função cerebral. A prática regular de exercícios tem como resultado diversas adaptações orgânicas, frente à exigência metabólica durante o estado de atividade corporal aumentado. A prática de exercícios simples e contínuos ativam as cascatas moleculares e celulares que mantêm a plasticidade do cérebro, promove a vascularização do cérebro, neurogênese, função e mudança nas estruturas neuronais⁽³⁾. O exercício em si pode iniciar alterações moleculares no cérebro e influenciar mecanismos de aprendizagem e memória. Estudos mostram que ratos expostos diariamente a corridas aumentaram seu desempenho em vários testes de aprendizagem, inclusive no aprendizado espacial. Comparado aos sujeitos sedentários controle, os ratos que correm produzem mudanças na captação de colina de alta-afinidade (marcador da função colinérgica) no hipocampo e no córtex parietal; aumento da densidade dos receptores muscarínicos; inibição da diminuição da densidade de receptores muscarínicos no hipocampo causados pelo envelhecimento; e aumento da imunoreatividade do hipocampo para selecionar neuropeptídeos. Em poucos dias de corrida voluntária observou-se um aumento da expressão de fatores tróficos no hipocampo, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). O exercício conduz a mudanças no nível de um grande número de cópias de genes muitos dos quais ligados à atividade neuronal, estrutura sináptica e plasticidade neuronal atuando assim na facilitação do aprendizado e desempenho da memória⁽⁸⁾. Os efeitos do exercício físico na função mental foram estudados amplamente desde o princípio do século XX. Porém, alguns resultados contraditórios em pesquisas experimentais levaram os autores a identificar os principais fatores de controle metodológico do estudo, tais como, a natureza da tarefa psicológica

e, intensidade e duração do exercício⁽⁹⁾. O exercício também pode ser considerado um fator de estresse e a variabilidade das respostas, envolvidas com esta prática dependem das variáveis mencionadas anteriormente. O treinamento através de exercício ativo, treino específico para a tarefa, métodos ativos e passivos para preservar a extensibilidade do músculo, conduz a reorganização do cérebro e aperfeiçoamento do desempenho funcional⁽¹⁰⁾. Antunes⁽⁴⁾, realizando uma pesquisa em idosos, verificou melhora das funções cognitivas destes indivíduos quando submetidos ao exercício aeróbico. Considerou, assim, algumas hipóteses que poderiam explicar a melhora destas funções como as alterações humorais e hormonais envolvidas com esta prática, ocorrendo em resposta ao exercício, através dos hormônios adrenalina, noradrenalina, ACTH, vasopressina, e os peptídeos opióides como a β -endorfina, considerado um modulador fisiológico da memória. Tais alterações poderiam alterar à longo prazo, a biossíntese dos hormônios ou do metabolismo, atuando principalmente em regiões do hipocampo, amígdala e septo medial e córtex entorrinal (regiões criticamente relacionadas com os processos mnemônicos – aquisição, armazenamento e evocação de informações). As catecolaminas, vasopressina e ACTH são secretadas em proporção a quantidade de estresse com exceção da β -endorfina que é normalmente liberada por experiências emocionais. Desta forma, a autora refere que estas substâncias poderiam, através de mecanismos reflexos, melhorar a consolidação da memória. Uma outra hipótese refere que a melhora do desempenho cognitivo (principalmente no estado de humor) estaria relacionada a efeitos de alterações bioquímicas envolvidas na liberação de serotonina e ativação de receptores específicos⁽¹¹⁾. Durante o exercício físico a distribuição do triptofano, aminoácido precursor da serotonina, seria alterado pela lipólise, visto que uma concentração crescente de ácidos graxos livres no plasma deslocaria o triptofano de seus sítios de ligação da albumina, elevando assim os níveis de triptofano livre, responsável pela síntese de serotonina. Por outro lado, ocorreria um aumento da captação e da oxidação dos aminoácidos de cadeia ramificada pelos músculos que estão sendo submetidos ao exercício e a concentração destes aminoácidos na circulação seria reduzida. Todo este processo estimularia a

capacidade de captação do triptofano livre pelo cérebro e promoveria tanto a síntese como a liberação de serotonina⁽⁴⁾. O triptofano concorreria com os aminoácidos de cadeia ramificada pelo transportador para passar pela barreira hemato-encefálica. Desta forma quanto maior a proporção de triptofano livre em relação aos aminoácidos de cadeia ramificada, maiores seriam seus níveis no sistema nervoso central.

Exercícios e neurotransmissores

Os neurotransmissores são substâncias químicas produzidas nas terminações dos axônios as quais são responsáveis pela transferência de informações entre as células nervosas. Entre os diversos neurotransmissores, o Glutamato, o GABA (ácido gama amino butírico), a dopamina, a noradrenalina, a serotonina e a acetilcolina, são citados por serem considerados os principais neurotransmissores envolvidos com os processos de memória⁽¹²⁾. Alguns estudos apontam que a mudança nos níveis de neurotransmissores afeta o comportamento afetivo e motor, a percepção sensorial e a integração sensório-motora⁽¹³⁾. Entretanto, até pouco tempo atrás, os estudos para examinar os níveis e a liberação de neurotransmissores eram feitos por *tecido homogeneizado*, os quais não indicavam a liberação dinâmica no espaço extracelular como nas sinapses, líquido e plasma. Contudo, novas técnicas como a microdialise e a voltametria foram desenvolvidas, o que permite a observação de resultados menos discrepantes pela mensuração *in vivo* com pequeno trauma tecidual⁽¹¹⁾. Assim, estudos têm demonstrado a atividade dos neurônios e as interações dos neurotransmissores que controlam a expressão do gene BDNF no hipocampo, com o sinal mediado pelo glutamato. Diversos neurotransmissores modulatórios que convergem nos neurônios glutamatérgicos, como Ach, GABA, e monoaminas, poderiam afetar a expressão do BDNF⁽³⁾.

Expressão do gene BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro)

Experiências com animais esclarecem as bases neurofisiológicas através das quais o exercício produz benefícios para a saúde e a função cognitiva. Cotman & Berchtold⁽³⁾ relatam que após o exercício ocorre um aumento no BDNF, molécula que aumenta a sobrevi-

vência neuronal, aumenta a aprendizagem e protege contra o declínio cognitivo. O BDNF regula os níveis de mRNA e de fatores importantes da função neural⁽¹⁴⁾. Os pesquisadores Cotman & Berchtold⁽³⁾ consideraram como hipótese em seu estudo a possibilidade que alguns aspectos beneficiários do exercício ajam diretamente no maquinário molecular do cérebro por si mesmo, ao invés de agirem na saúde em geral (como foi amplamente descrito no início dos anos 90). Para explorar a hipótese os autores elaboraram um protocolo para um estudo com animais (ratos), no qual o exercício foi isolado como a variável principal. Utilizaram a corrida em roda voluntária porque permitiria aos ratos o quanto correr (evitando variáveis confusas associadas ao estresse da corrida forçada). O estudo, segundo os autores foi focado no BDNF porque ele suporta a sobrevivência e crescimento de muitos subtipos neuronais incluindo os neurônios glutamatérgicos. Observaram que diversos dias de corrida voluntária na roda aumentaram os níveis de BDNF e RNAm no hipocampo, uma estrutura altamente plástica que é normalmente associada com uma função cognitiva mais alta ao invés de atividade motora. As mudanças nos níveis do RNAm foram detectadas nos neurônios, particularmente nos do giro dentado, hilus e região CA3. Estas mudanças apareceram em poucos dias tanto em ratos fêmeas como em machos, sendo mantidas mesmo após diversos dias de exercício, e em iguais quantidades de incremento da proteína BDNF. Adicionalmente ao hipocampo, a atividade de corrida aumentou os níveis de BDNF RNAm na coluna espinhal lombar, cerebelo e córtex, exceto no estriatum. Embora outros fatores tróficos, incluindo o fator de crescimento neural (NGF) e o fator de crescimento fibroblástico 2 (FGF2), também foram induzidos no hipocampo em resposta ao exercício, a manutenção de seus níveis foi transitória e menos evidentes do que a do BDNF, sugerindo que o mesmo é um melhor candidato para mediar os exercícios a longo prazo no cérebro.

Na Figura 1 observa-se que o BDNF é transportado anterogradamente e retrogradamente à sinapse, onde ele potencializa a transmissão sináptica, participa na transcrição genética, modifica a morfologia sináptica, e aumenta a resistência do neurônio. O BDNF RNAm e níveis de proteína aumentam em uma atividade dependente.

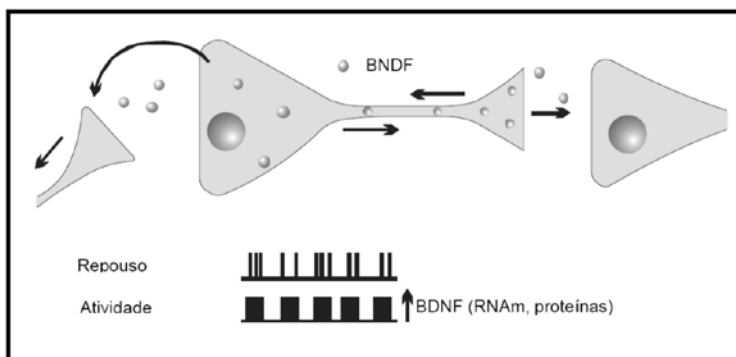


Figura 1. características do BDNF como um candidato a mediar os benefícios do exercício na saúde mental. Adaptado de Cotman & Berchtold ⁽³⁾.

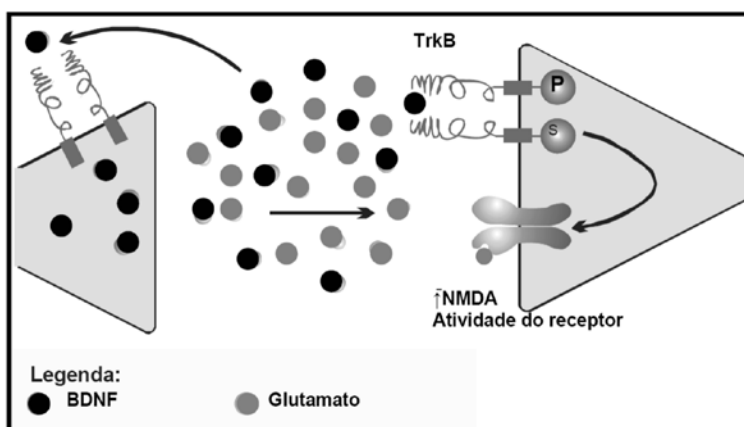


Figura 2. Ação do BDNF. Adaptado de Cotman & Berchtold ⁽³⁾.

Na Figura 2, o BDNF liberado se liga ao seu receptor (TrkB) pré-sinápticamente para modificar a liberação de transmissão e pós-sinápticamente para modificar a sensibilidade, por exemplo, através da interação com os receptores NMDA. Em pesquisas com humanos também já foi observado que o exercício e a estimulação comportamental podem manter ou melhorar a plasticidade cerebral aumentando a expressão do gene BDNF, sendo que a aprendizagem pode também ser facilitada por este mecanismo⁽³⁾. Este surgiu como mediador chave da eficiência sináptica, conectividade do neurônio e plasticidade de uso-dependente. Nielsen & Nybo ⁽¹⁵⁾ referem ser o BDNF um modulador crucial de plasticidade sináptica e um predictor da eficácia do aprendizado. Os autores avaliaram a capacidade que o exercício voluntário possui em interagir com os efeitos da dieta ao nível molecular, observando que dieta rica em gordura total reduz níveis de BDNF no hipocampo. Grupos de animais (ratos), foram submetidos a uma dieta altamente gordurosa e a exercícios de corrida durante dois meses, e foi con-

statado ao término do período que o exercício impediu a diminuição do BDNF, prevenindo o déficit de aprendizagem induzido pela dieta. Uma investigação realizada no hipocampo de ratos velhos, submetidos a tratamento antidepressivo e exercícios físicos demonstrou que estes são responsivos ao tratamento associado aos exercícios com um incremento evidente nos níveis de BDNF⁽¹⁶⁾. Embora os mecanismos que envolvem atividade-dependente, no Sistema Nervoso Central sejam alvo de grandes estudos demonstrando o incremento da expressão do gene BDNF no cérebro, em pesquisas atuais, observam-se dados importantes dos mecanismos de controle periférico, tais como o estrogênio, a corticosterona e o fator de crescimento-1 "insulin-like" (IGF-1) ⁽³⁾. Baixos níveis de estrogênio (encontrados em mulheres pós-menopausa) comprometem a função dos neurônios, sobrevivência e sinaptogênese (observado em modelos animais), e diminuem a disponibilidade de BDNF no hipocampo, correlacionando-se a uma diminuição no desempenho cognitivo. Outra condição que pode diminuir a

disponibilidade de BDNF no hipocampo é a exposição prolongada aos hormônios do estresse (corticosteróides), sendo prejudicial à saúde e sobrevivência de neurônios. A diminuição de BDNF produz um déficit na potenciação sináptica de longa duração (*long-term potentiation* – LTP), interferindo negativamente na consolidação da memória. Adlard & Cotman⁽¹⁷⁾ testaram a hipótese de que o exercício pode impedir uma redução de BDNF no hipocampo, causada através da imobilização aguda por meio do incremento de corticosteróides. Para determinar se a redução poderia ser evitada, os animais foram submetidos a exercício três semanas antes da imobilização forçada. Os resultados demonstraram que o exercício físico impediu os efeitos negativos da imobilização e níveis altos de corticosteróides. O IGF-1, um fator de crescimento relacionado a pró-insulina, é um importante fator na sobrevivência dos neurônios e oligodendrócitos participando no crescimento dos neurônios e sua diferenciação no cérebro. Além disto, o IGF-1 pode ser o mediador da regulação do gene BDNF, neurogênese e habilidade nos exercícios para proteger o cérebro de lesões. Após o exercício os níveis de IGF-1 aumentam na periferia e

no cérebro. Supõe-se que o IGF-1 periférico participa no efeito de neuroproteção do exercício. Acredita-se que o IGF-1 periférico inicia cascatas de fator de crescimento no cérebro que podem alterar o curso dos mecanismos de plasticidade⁽³⁾. O exercício também pode reduzir a lesão cerebral de acordo com estudos realizados em ratos sujeitos a oclusão da artéria cerebral média⁽¹⁸⁾. Foi concluído que a redução da lesão após exercício pode ser atribuída a angiogênese e ao aumento de fatores neurotróficos (NGF-fator de crescimento do nervo e BDNF). Smith & Zigmond⁽¹⁹⁾ sugerem que a atividade motora pode restabelecer um dano cerebral e que o exercício físico protege o cérebro contra uma variedade de condições neurodegenerativas. O exercício conduz ao aumento do nível de cálcio sendo este transportado no cérebro. Isto aumentaria a síntese de dopamina do cérebro, levando a possibilidade de que alguns sintomas de doenças de Parkinson ou demência senil poderiam ser aliviados através do exercício⁽²⁰⁾. Assim, o aumento dos níveis BDNF no hipocampo direcionados pelo exercício é controlado pela atividade dos neurônios, dos neurotransmissores e interações com fatores periféricos, incluindo o estrogênio, corticosterona e possivelmente o IGF-1.

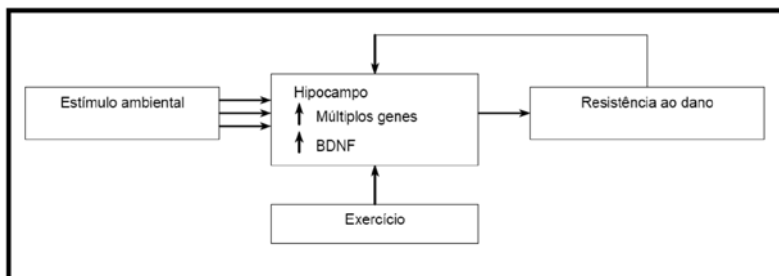


Figura 3. Mecanismos pelos quais, a corrida voluntária conduz o cérebro a representar a informação significativa a partir do meio ambiente. Adaptado de Cotman & Berchtold⁽³⁾.

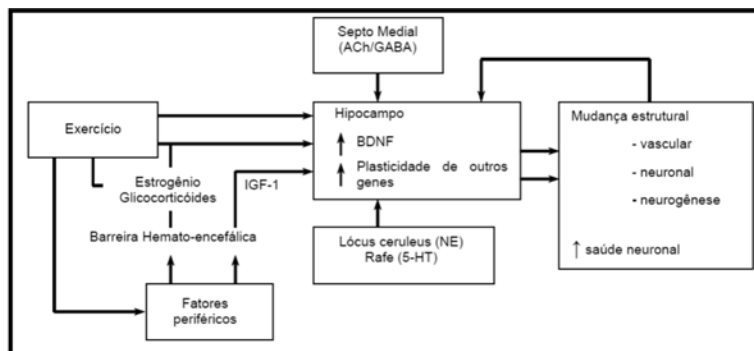


Figura 4. O envolvimento do BDNF no aumento da representação da informação e resistência neural mediado pelo exercício. Adaptado de Cotman & Berchtold⁽³⁾.

Na Figura 3 observa-se que o exercício pode agir como uma ponte que leva o hipocampo a responder à estimulação do meio ambiente, enquanto assegura a viabilidade dos neurônios resistirem ao dano. Estas respostas levam a um fortalecimento do cérebro de um modo uso-dependente.

A Figura 4 demonstra que o aumento da representação da informação e resistência neural mediado pelo exercício pode envolver fatores como o BDNF. Fatores múltiplos controlam a expressão do BDNF no hipocampo. Este é expressado nos neurônios glutamatérgicos e seus níveis são modulados pela atividade neural e *input* de neurotransmissores a partir do septo medial, rafe e lócus ceruleus. As mudanças do gene BDNF dependente do exercício são moduladas pelos *inputs* combinados de ACh e GABA, noradrenalina (NE) e fatores periféricos. A expressão do gene também é dependente do estado do hormônio

esteróide (estrogênio e corticosterona) e do fator de crescimento (IGF-1) no cérebro.

Considerações finais

O organismo humano, com o avançar da idade entra em lento processo de degeneração, acarretando a perda gradual da capacidade funcional podendo levar o idoso à incapacidade para realizar as atividades de vida diária, ocorrendo perdas no domínio cognitivo e disfunções físicas as quais contribuem para a redução da sua independência. Importante salientar alterações visuais, auditivas, distúrbios de humor, prejuízos cognitivos, principalmente deficiências de memória. O exercício voluntário, por sua vez, pode aumentar os níveis no cérebro do fator neurotrófico BDNF e outros fatores de crescimento estimulando assim a neurogênese, aumentando a resistência do cérebro a injúrias, melhorando o desempenho neurocognitivo.

Referências Bibliográficas

1. NIH Consensus Conference. Physical Activity and Cardiovascular Health. *Jama*. 1996; 276:241-246.
2. Meirelles ME. Atividade Física na Terceira Idade: uma abordagem sistêmica. Rio de Janeiro: Sprint, 1997.
3. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: A behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Neuroscience*. 2002; 25: 295-301.
4. Antunes HKM. A influência do exercício físico aeróbico em funções cognitivas e viscosidade do sangue de idosos normais. São Paulo; 2003. [Dissertação de Mestrado - Escola Paulista de Medicina]
5. Matsudo SM, Matsudo VKR, Barros Neto TL. Impacto do envelhecimento nas variáveis antropométricas, neuromotoras e metabólicas da aptidão física. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*. 2000; 8: 21-32.
6. Duarte CP, Santos CL, Gonçalves AK. A concepção de pessoas de meia-idade sobre saúde, envelhecimento e atividade física como motivação para comportamentos ativos. *Revista Brasileira de Ciências do Esporte*. 2002; 23: 35-48.
7. Barnes DE, Yaffe K, Satariano WA, Tager IB. A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. [Journal of the American Geriatrics Society](#). 2003 april; 51:459-65.
8. Tong L, Shen H, Perreau VM, Balazs R, Cotman CW. Effects of exercise on gene – expression profile in the rat hippocampus. *Neurobiology of disease*. 2001 december 6; 8: 1046-56.
9. Brisswalter J, Collardeau M, René, A. Effects of acute Physical exercise characteristics on cognitive performance. *Sports Medicine*. 2002; 32:555-66.
10. Shepherd RB. Exercise and training to optimize functional motor performance in stroke: driving neural reorganization? *Neural Plasticity*. 2001; 8:121-9.
11. Meeusen R, De Meirleir K. Exercise and brain neurotransmission. *Sports Medicine*. 1995; 20: 160-88.
12. Izquierdo I. Memória. Porto Alegre: Artmed, 2002.
13. Cotman CW, Engesser C. Exercises enhances and protects brain function. *Exercise & Sport Sciences Reviews*. 2002; 30: 75-9.
14. Vaynman S, Ying Z, Gómez P. Interplay between brain derived neurotrophic factor and signal transduction modulators in the regulation of the effects of exercise on synaptic-plasticity. *Neuroscience*. 2003; 122: 647-57.
15. Nielsen B, Nybo L. Cerebral changes during exercise in the heat. *Sports Medicine*. 2003; 33:1-11.
16. Garza AA, Há TG, Garcia C, Chen MJ, Russo-Neustadt AA. Exercise, antidepressant treatment, and BDNF mRNA expression in the aging brain. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2004; 77: 209-20.

17. Adlard PA, Cotman CW. Voluntary exercise protects against stress-induced decreases in brain-derived neurotrophic factor protein expression. *Neuroscience*. 2004; 124: 985-92.
18. Ding Y, Li J, Luan X, Ding YH, Lai Q, Rafols JA, *et al.* Exercise pre-conditioning reduces brain damage in ischemic rats that may be associated with regional angiogenesis and cellular over expression of neurotrophin. *Neuroscience*. 2004; 124: 583-91.
19. Smith AD, Zigmond MJ. Can the brain be protected through exercise? Lessons from an animal model of Parkinsonism. *Experimental Neurology*. 2003 November 1; 184:31-9.
20. Sutoo D, Akiyama K. Regulation of brain function by exercise. *Neurobiology of Disease*. 2003 June 1; 13: 1-14.