

EGZERSİZ VE NÖROGENEZ

EXERCISE AND NEUROGENESIS

Mehmet ÜNAL¹ 

¹İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul, Türkiye

ORCID IDs of the authors: M.Ü. 0000-0002-9275-3020

Cite this article as: Unal M. Exercise and neurogenesis. J Ist Faculty Med 2021;84(2):264-8. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0066

ÖZET

Nörojenез, yeni nöronların oluştuğu biyolojik bir süreçtir. Nöral kök hücreler, embriyogenez sırasında, merkezi sinir sistemini oluşturacak olgun nöronlar halinde çoğalır, göç eder ve farklılaşır. Proliferasyonun, farklılaşmanın ve yer değiştirmenin ardından, egzersiz ile dentat gyrusda yeni doğan nöronların hipokampusun sinirsel devrelerine ve bellek konsolidasyonu ve öğrenme için önemli olan beyin bölgelerine yerleştiği kanıtlanmıştır. Egzersiz esnasında ve sonrasında "Egzersiz kaynaklı nörojenезi tetikleyen faktörün", son yayınlarda beyin kaynaklı nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor-BDNF) adlı bir molekül olduğunun ön planda tutulduğu görülmektedir. Nörotrofin ailesinin bir üyesi olan BDNF, proliferasyon, farklılaşma, olgunlaşma ve hayatta kalma dahil olmak üzere nörojenезden sorumlu birçok fonksiyon için hayati öneme sahiptir. BDNF'nin yanı sıra nöroplastisite ve hipokampal nörojenезde İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1), Fibroblast Büyüme Faktörü-2 (FGF-2), Vasküler-Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) gibi sinyal yollarının da etkili olduğu gösterilmiştir. Fiziksel aktivitelerde en fazla etkilenen beyin bölgesi hipokampus bölgesidir. Aerobik egzersizlerin, özellikle de aşırıya kaçmadan yapıldığında, insanların hipokampus boyutunda ve fonksiyonlarında anlamlı artışlara neden olduğu tespit edilmiştir. Egzersizin bir stres haline dönüştürülmemesi önemlidir. Stres hipotalamo-hipofiz-adrenal korteks ekseninde glikokortikoid salınımını artırarak nörojenезi baskılamakta, yeni nöron oluşumuna engel olmaktadır. İstemli yapılan egzersizler bile belirli bir seviyenin üzerinde olursa, tüketici hale geldiğinde yine aynı mekanizma ile nörojenезi engellemektedir. Bu nedenle egzersizin kişiye özel olması ve tükenmeye neden olacak kadar olmaması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Nörojenез, egzersiz, beyin kaynaklı nörotrofik faktör

ABSTRACT

Neurogenesis is a biological process characterized by the formation of new neurons. During embryogenesis, neural stem cells multiply, migrate, and differentiate into mature neurons that will eventually form the central nervous system. After proliferation, differentiation, and displacement, it has been proven that, during exercise, new neurons in the dentate gyrus settle in the neural circuits of the hippocampus and brain areas that are important for memory consolidation and learning. During and after exercise, the triggering factor for exercise-induced neurogenesis is a molecule called brain-derived neurotrophic factor, also known as BDNF in recent publications. Being a member of the neurotrophin family, BDNF is vital for many functions involved in neurogenesis, including proliferation, differentiation, maturation, and survival. Besides BDNF, signal pathways molecules, such as insulin-like growth factor-1 (IGF-1), fibroblast growth factor 2 (FGF-2), and vascular endothelial growth factor (VEGF), have also proven to be effective in neuroplasticity and hippocampal neurogenesis. During physical activities, the most affected brain region is the hippocampus. Aerobic exercises have been found to significantly increase the size and function of the human hippocampus, especially when performed with moderate exercise; it is important to ensure that the exercise is not stressful. Stress suppresses neurogenesis by increasing the release of glucocorticoids in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and thus prevents the formation of new neurons. If voluntary exercise exceeds a certain threshold and become exhaustion, neurogenesis is prevented via the same mechanism. Therefore, it is important that exercise is done according to each person's ability and should not cause exhaustion.

Keywords: Neurogenesis, exercise, brain induced neurotrophic factor (BDNF Protein)

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: mehmet.unal@yeniuyuzil.edu.tr

Başvuru/Submitted: 25.05.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 05.10.2020 •

Son Revizyon/Last Revision Received: 15.10.2020 • **Kabul/Accepted:** 05.11.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 17.03.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

GİRİŞ

Nörobilim alanında son yıllarda büyük bir heyecan yaşanmaktadır. Araştırmalar sonucu elde edilen bulgular yıllardır bir dogma haline gelmiş olan sinir hücreleri yaşam boyu kendini yenilemez bilgisinin tartışılmasına, hatta son yayınlarla beyinde yeni nöronların oluştuğunun ortaya konulması ile bu görüşün rafa kalkmasına neden olmuştur (1). Bu konu ile ilgili farklı araştırmalar; müzik aleti çalmak, müzik dinlemek, zihinsel faaliyetlerde bulunmak gibi egzersiz dışı faktörlerin yanı sıra, özellikle aerobik egzersizlerin belirgin nörojenize yol açabildiğini göstermiştir (2).

Egzersiz sağlığımız üzerindeki olumlu etkileri sayısız çalışma ile ortaya konulmuştur. Kardiyovasküler hastalıklardan, diyabeti önlemeye, obeziteden bağımsızlık sistemini güçlendirmeye kadar bir çok alanda oldukça önemli etkileri bulunmaktadır (3). Hatta egzersiz kronik hastalıklara gidile engel olabildiği gibi, oluşmuş olan kronik hastalığın kötüye gidişini geciktirmekte, şiddetinin azalmasına neden olmaktadır. Egzersiz, fiziksel dayanıklılığı artırma, yaşam süresini ve kalitesini artırma gibi önemli bir potansiyele sahiptir. Aynı zamanda çeşitli fiziksel rahatsızlıklar için profilaktik ve iyileştirici önlem olarak kullanılmaktadır (4, 5).

Belki de egzersizin arkasındaki en büyük gizem sinir rejenerasyonu, kortikal plastisite ve bilişsel güçlendirme ile ilgilidir (6). Yeni oluşan nöronların özellikle Hipokampus bölgesinde ve Dentat Girus bölgesinde olması, unutkanlığın, demansın da bu bölgeden başladığı düşünüldüğünde oldukça heyecan vericidir.

Egzersiz ve nörojeniz

Nörobilim alanındaki genel görüş nöronal gelişimin özellikle 8-9 yaşlarına kadar hızla, 18 yaşına kadar daha yaş devam ettiği ve bundan sonra yeni nöron oluşmadığı şeklindedir. Bu paradigma nihayet 20. yüzyılın ikinci yarısında kemirgenlerin (7), primatların (8) ve insanların (9) beyinlerinde olgun nöronların keşfine olanak tanıyan yeni yöntem ve tekniklerin ortaya çıkması ile değişmiştir. Bu beklenmedik sonuç (dogma) beyindeki nöronların sayısının doğumdan sonra durağan kaldığına ve sadece sayıların azalması olasılığının ortaya çıktığına inanıldığı bir zamanda ortaya çıkmıştır. Son yıllarda nörobilim alanındaki en önemli gelişmelerden biri (özellikle nöral rejenerasyon ve plastisite ile ilgili olarak), koşu egzersizlerinin farelerin dentat giruslarında nörojenizi harekete geçirdiklerinin ilk kez kanıtlanması ile olmuştur (10-12).

Nörojeniz, yeni nöronların oluştuğu biyolojik bir süreçtir (13). Nöral kök hücreler, embriyogenez sırasında, merkezi sinir sistemini oluşturacak olgun nöronlar halinde çoğalır, göç eder ve farklılaşır (14). Proliferasyonun, farklılaşmanın ve yer değiştirmenin ardından, egzersiz ile dentat girusda yeni doğan nöronların hipokampusun sinirsel devrelerine ve bellek konsolidasyonu ve öğrenme için önemli olan beyin bölgelerine yerleştiği kanıtlanmıştır (15).

Egzersiz esnasında insan beyinde sadece üç farklı ve spesifik nörojenik alanda nörojeniz oluştuğu ortaya çıkmıştır (16): Hipokampal oluşum (HF), lateral ventriküllerin subventriküler bölgesi (SVZ) ve striatum.

Egzersiz esnasında ve sonrasında "Egzersiz kaynaklı nörojenizi tetikleyen nedir?" Bu soru hala tam olarak açıklanamamış olmasına rağmen son zamanlarda yayınlanan makaleler beyin kaynaklı nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor-BDNF) adlı bir molekülü ön planda tutmaktadır (17, 18). Nörotrofin ailesinin bir üyesi olan BDNF, proliferasyon, farklılaşma, olgunlaşma ve hayatta kalma dahil olmak üzere nörojenizden sorumlu birçok fonksiyon için hayati öneme sahiptir. BDNF'nin yanı sıra nöroplastisite ve hipokampal nörojenizde İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1), Fibroblast Büyüme Faktörü-2 (FGF-2), Vasküler-Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) gibi sinyal yollarının da etkili olduğu gösterilmiştir (19).

Ergenlerde egzersiz yoğunluğunun ve BDNF'nin bellek üzerindeki etkilerini incelemek için yapılmış olan bir çalışmada (20), 12 haftalık egzersiz sonucunda, beyin dokusu oksijenasyonu ve beslenmesinde artışlar, BDNF'deki artışlar ve bellekte gelişmeler olduğunu ortaya konulmuştur.

Yeni bir meta-analiz, akut egzersize yanıt olarak egzersiz yoğunluğu ve periferik BDNF konsantrasyonları arasında bir doz-etki ilişkisini göstermektedir (21). Jeon ve Ha'nın çalışmaları da bu sonucu desteklemektedir. Jeon ve Ha (20) yaptıkları bir çalışmada, çeşitli yoğunluklardaki aerobik egzersizlerin serum BDNF, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), kortizol düzeyleri ve ergenlerin çalışma belleği üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçlamıştır. Araştırmacılar, erkek ortaokul öğrencilerinden (n=40) oluşan bir örneklem oluşturmuşlardır. Katılımcılara haftada dört seans, 12 haftalık bir koşu bandı aerobik egzersiz programı verilmiştir. Katılımcılar yüksek yoğunlukta (YY, %70 oksijen tüketimi (VO₂)), orta yoğunlukta (OY, %55 VO₂), düşük yoğunlukta (DY, VO₂'nin %40'ı) ve kontrol grubu (KG) olarak rastgele seçilmiş dört gruba ayrılmıştır. On iki hafta devam eden egzersiz programlarının ardından alınan kan örnekleri, egzersizlere başlamadan önce alınan kan örnekleri ile karşılaştırıldığında antrenmanlardan sonra BDNF'nin, DY ve KG'da bir değişiklik olmadığını (p>0,05), OY (p<0,05) ve YY (p<0,01) gruplarında artışlar olduğu gösterilmiştir. İlginç bir şekilde, sadece YY ve KG'de IGF-1'de artışlar olmuş, ancak OY veya DY'de herhangi bir artışa rastlanmamıştır. Benzer bulgular, kortizol düzeylerindeki düzelmeler için gözlemlenmiştir. Ön-teste göre karşılaştırıldığında YY grubunda anlamlı azalmalar (p<0,05) tespit edilmiştir. Ayrıca bellekdeki gelişmeleri değerlendirmek için Wechsler Intelligence Scale'in (K-WISC-111) Kore versiyonu kullanılarak yapılan değerlendirmelerde, YY grubundaki katılımcıların bellek gelişmeleri, OY, DY veya KG ile kıyaslandığında anlamlı (p<0,01) ölçüde gelişme kaydettiği görülmüştür.

BDNF artışlarının büyüklüğü, Jeon ve Ha'nın çalışmasında gösterildiği gibi düzenli egzersiz programı ile daha da güçlendirilebilir. Ayrıca, Jeon ve Ha'nın (20) çalışması, kronik aerobik egzersizin bilişsel ve motor becerilerinde gelişim sağladığını ifade eden çalışmalar ile paraleldir (22).

Chapman ve ark. (22) fiziksel aktivite ve bilişsel eğitimin beyin kan akımı ve hafıza üzerine etkilerini göstermek için yapmış oldukları çalışmalarında, katılımcıları iki gruba ayırmışlar. Katılımcılar 12 hafta süreyle, haftada üç saat, 1. grup fiziksel aktiviteye, 2. grup bilişsel eğitime tabii tutulmuştur. On iki haftanın başlangıcında, eğitim sırasında ve eğitim sonrasında MRG ve fizyolojik ölçümler yapılmış, bilişsel eğitim grubunda beyin fonksiyonlarının düzelmesi ve beyin bölgelerindeki beyin kan akımının artmış olduğu, fiziksel egzersiz grubunda ise daha fazla hafıza gelişimi gözlemlendiği rapor edilmiştir. İki tür eğitim arasındaki bu belirgin fayda, beyin sağlığını güçlendirmek için kombine egzersizlerin daha iyi bir sonuçlar verebileceğini göstermiştir.

Uzun süreli egzersiz eğitiminin bilişsel fonksiyonun iyileştirilmesindeki etkililiği üzerine gerçekleştirilen bir çalışmada, 6 aylık koşu bandı, beden eğitimi ve aerobik egzersizlerin, bilişsel gerileme olan kişilerde bilişsel işlevleri geliştirdiğini göstermektedir (23).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor-BDNF) ve egzersiz yoğunluğunun ergenlik dönemi beyinde bellek gelişimi üzerinde sinerjistik etkisi mevcuttur (24). BDNF'in pozitif nöroendokrinolojik etkileri ve sinaptik plastisite aracı olma rolünün altı çizilmektedir (25). Yüksek yoğunluklu kronik aerobik egzersizler ergenlerin çalışan belleğinde nasıl bir iyileşmeye yol açabileceğini etkin bir şekilde vurgulamaktadır. Daha özel olarak, bu çalışma, egzersizin kritik bir gelişim döneminde (ergenlik) belleği iyileştirebileceğini ve yaşlanma sırasında yaşla ilgili bilişsel gerilemeyi daha da azaltabileceğini vurgulamaktadır (26, 27).

Fiziksel aktivitelerde en fazla etkilenen beyin bölgesi hipokampus bölgesidir (26). Aerobik egzersizlerin, özellikle de aşırıya kaçmadan yapıldığında, insanların hipokampus boyutunda (27) ve fonksiyonlarında (11, 28) anlamlı artışlara neden olduğu tespit edilmiştir. Bu bölge öğrenmenin ve bilgi depolamanın en aktif olduğu alandır. Egzersizle bu bölgede atrofi oluşumunun azaltılabilmesi, hatta engellenebilmesi hafızayı sürekli canlı tutacak, yaşlanmanın getirdiği olumsuzluklara karşı bilişsel anlamda bireyi koruyacaktır.

Yaşlanma ile beynin ağırlığı azalabilmekte, bazı nöron gruplarında hücre ölümü nedeni ile azalma olabilmektedir. Çeşitli nörotransmitterlerin (dopamin, norepinefrin, asetilkolin) sentezinde rolü olan enzimler yaşlanma ile azalmaktadır. Yaşlanma ile özgün nöronal döngülerde oluşan anormalliklerin, (bellek, motor etkinlik, duygulanım, uyku örüntüsü, iştah ve nöroendokrin işlevlerdeki

değişimler gibi) yaşlanma ile ilişkili klinik belirtilerin bazılarının nedenleri olduğuna inanılmaktadır (29). Egzersizin, bilişsel gerilemenin başlamasına engel olmak veya hızını yavaşlatmak aracılığı ile yaşla ilişkili unutkanlık ve başta Alzheimer hastalığı (AH) olmak üzere demans hastalığının ortaya çıkmasının ve ilerlemesinin riskini azalttığı bilinmektedir (30). Uzun süren egzersizlerin inflamasyonu baskılayıcı özelliği nedeniyle de AH gelişme riskini azaltabileceği düşünülmektedir. Egzersizin antidepresan etkileri olması nedeniyle günümüzde majör depresyon için tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (25, 30, 31).

Egzersiz yoğunluğu ve periferik BDNF konsantrasyonları arasında bir doz-etki ilişkisi bulunmaktadır. Yüksek yoğunlukta egzersiz yapan bireylerin kontrol grubuna kıyasla yeni öğrenilen bilgileri daha az unuttuğu, bunun da gelişmiş belleğe yol açtığı gösterilmiştir. Kronik aerobik egzersizlerin bilişsel ve motor becerilerde gelişim sağladığı ifade edilmiştir (20).

MR görüntüleri ile de hipokampus bölgesinde hacim atışı tespit edilmiştir. Hipokampus hacminin fiziksel olarak aktif çocuklarda sedanter çocuklar ile karşılaştırıldığında daha büyük olduğu gösterilmiştir (27). Buna bağlı olarak, egzersiz ve BDNF'nin sinerjik etkileri, fizyolojik parametrelerin, akademik performansın ve başarının artmasına ve sağlıklı bir metabolik profilin korunmasına katkıda bulunabilir. Sağlıklı çocuklarda, çocukluktan ergenliğe kadar olan kritik dönemde aerobik egzersiz, bu özellikleri nedeniyle hafızada iyileşmeler sağlayabilir ve yaşla bağlı bilişsel gerilemeyi önleyebilir.

5-bromo-2-deoksiüridin (BrdU) ile boyama ve radyokarbon kullanılarak yapılan tetkiklerde egzersiz sonucu dentat giris nöronlarda artış olduğu gözlemlenmiştir (32). Ayrıca egzersizin, özellikle de aşırıya kaçmadan yapıldığında, insanlarda hipokampus boyutunu arttırdığı ve bunun da gelişmiş hafıza ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (27).

Ayrıca, hipokampal nörojenезin bir yaşam göstergesi olarak serebral kan hacminin insanlarda egzersiz ile iyi korele olduğu bulunmuştur (33).

MRI görüntüleme ile yetişkin insan beyinde görülen hipokampal hacimdeki %1-2/yıl düşüşünün, aerobik antrenmanla tersine döndüğü, artış kaydedildiği görülmüştür (27).

Bu çalışmalar nöroplastisite alanında fizyolojik sağlığın ve bilişsel işlevlerin iyileştirilmesinde kardiyorespiratuar egzersizin (ritmik yürüyüş, hafif tempo koşu, bisiklete binme, tenis oynama, kürek çekme gibi) önemini vurgulamaktadır.

Yüksek yoğunlukta yapılan aerobik egzersizler sonucu günde ortalama 700 yeni nöron oluşmaktadır. Bu beyinin yılda %1,7 gibi bir oranda kendini yenileyebileceği anlamına gelmektedir (34). Bu çalışmalar sonucu ortaya

konulmuş olan yeni nöron oluşumu ile ilgili bulgular, sinir sistemi bozuklukları için yeni terapötik çıktılara yol açabileceği umudunu doğurmuştur. Egzersiz günümüzde majör depresyon için tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda Alzheimer hastalığının, demansın ve yaşa bağlı bilişsel gerilemenin başlamasına engel ve önlenmesine yardımcı olmak için kullanılmaktadır (25).

Stres ve nörojeniz

Egzersiz bir stres haline dönüştürülmemesi önemlidir. Stres Hipotalamo-hipofiz-adrenal ekseninde glikokortikoid salınımını artırarak nörojenizi baskılamakta, yeni nöron oluşumuna engel olmaktadır. İstemi yapılan egzersizler bile belirli bir seviyenin üzerinde olursa, tüketici hale geldiğinde yine aynı mekanizma ile nörojenizi engellemektedir (35). Bu nedenle egzersizin kişiye özel olması ve tükenmeye neden olacak kadar ağır olmaması önemlidir.

Yapılan çalışmalar, sağlıklı bireyleri egzersize yönlendirmenin ve patolojik durumlarda da uygulanan tedaviye yardımcı tedavi olarak uygulanabileceğinin önemini göstermektedir (21, 22). Bu araştırmalardan elde edilen bulgular, obezler veya tip 2 diabetes mellitus olan hastalarda aerobik egzersizlerin destekleyici tedavi olarak kullanımına ışık tutabilir. Egzersize bağlı BDNF artışı polifajiyi (fazla yemek yeme) azaltır, kan şekerini düşürür ve insülin duyarlılığını ve glikozun oksidasyonunu iyileştirir (36). Buna bağlı olarak, egzersiz ve BDNF'nin sinerjik etkileri, fizyolojik parametrelerin, akademik performansın ve başarının artmasına ve sağlıklı bir metabolik profilin korunmasına katkıda bulunabilir. Sağlıklı çocuklarda, çocukluktan ergenliğe kadar olan kritik dönemde aerobik egzersiz, hafızada iyileşmeler sağlayabilir (27). Ayrıca ileri yaşlarda, yaşa bağlı gelişen bilişsel gerilemeyi önleyebilir (37).

Rekreasyonel aktiviteler ve nörojeniz

Egzersiz yanı sıra müzik dinlemenin, bir müzik aleti kullanmanın, sosyal ve entelektüel ortamlarda bulunmanın, yeni aktiviteler edinmeye çalışmanın da aynı bilişsel ve nöral etkiler yarattığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Müzik ve fiziksel aktivitenin birlikte yer aldığı dans aktiviteleri yeni nöron oluşumunda oldukça etkili olmaktadır (37). Ayrıca diyet (38) veya cinsel aktivite (39) gibi diğer faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Düzenli yapılan egzersizler zihinsel ve fiziksel olarak bir çok faydaya sahiptir. Bu nedenle egzersiz yapmayı yemek yemek, su içmek gibi doğal bir şekilde yaşamımızın içinde bir yere koymamız gerekmektedir.

Egzersiz bireysel olması gerektiği, herkesin yapabileceği bir egzersiz modalitesi olduğu ve egzersize başlamadan mutlaka bir doktor kontrolünden geçilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Gelecekte, daha fazla araştırma, aerobik egzersiz yapmanın, çeşitli psikiyatrik ve nörolojik hastalıkları olan kişiler

için kanıt temelli ve düşük maliyetli bir yardımcı tedavi olduğuna dair kanıtları destekleyecektir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- M.Ü.; Veri Toplama- M.Ü.; Veri Analizi/Yorumlama- M.Ü.; Yazı Taslağı- M.Ü.; Son Onay ve Sorumluluk- M.Ü.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- M.Ü.; Data Acquisition- M.Ü.; Data Analysis/Interpretation- M.Ü.; Drafting Manuscript- M.Ü.; Final Approval and Accountability- M.Ü.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Liu PZ, Nusslock R. Exercise and hippocampal neurogenesis: a dogma re-examined and lessons learned. *Neural Regen Res* 2018;13(8):1354-5. [CrossRef]
2. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metab* 2013;18(5):649-59. [CrossRef]
3. Voss MW, Heo S, Prakash RS, Erickson KI, Alves H, Chaddock L, et al. The influence of aerobic fitness on cerebral white matter integrity and cognitive function in older adults: Results of a one-year exercise intervention. *Hum Brain Mapp* 2013;34(11):2972-85. [CrossRef]
4. Ünal M. Alzheimer Hastalarında Egzersiz Uygulamaları. In: Ünal M, editor. *Alzheimer'a Dair Her Şey*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi; 2018.p.139-70.
5. Ünal M, Erdem S, Deniz G. The Effects Of Chronic Aerobic And Anaerobic Exercises On Lymphocyte Subgroups. *Acta Physiol Hung* 2005;92(2):163-71. [CrossRef]
6. Ma CL, Ma XT, Wang JJ, Liu H, Chen YF, Yang Y. Physical exercise induces hippocampal neurogenesis and prevents cognitive decline. *Behav Brain Res* 2017;317:332-9. [CrossRef]
7. Altman J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science* 1962;135(3509):1127-8. [CrossRef]
8. Gould E, Tanapat P, McEwen BS, Flügge G, Fuchs E. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(6):3168-71. [CrossRef]
9. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998;4(11):1313-7. [CrossRef]
10. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 1997;386(6624):493-5. [CrossRef]

11. Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 1999;2(3):266-70. [\[CrossRef\]](#)
12. Choi SH, Bylykbashi E, Chatila ZK, Lee SW, Pulli B, Clemenson GD, et al. Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer's mouse model. *Science* 2018;361(6406):eaan8821. [\[CrossRef\]](#)
13. Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol* 1965;124(3):319-35. [\[CrossRef\]](#)
14. Kempermann G. Activity dependency and aging in the regulation of adult neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015;7(11):a018929. [\[CrossRef\]](#)
15. O'Leary JD, Hoban AE, Murphy A, O'Leary OF, Cryan JF, Nolan YM. Differential effects of adolescent and adult-initiated exercise on cognition and hippocampal neurogenesis. *Hippocampus* 2019;29(4):352-65. [\[CrossRef\]](#)
16. Woost L, Bazin PL, Taubert M, Trampel R, Tardif CL, Garthe A, et al. Physical Exercise and Spatial Training: A Longitudinal Study of Effects on Cognition, Growth Factors, and Hippocampal Plasticity. *Sci Rep* 2018;8(1):4239. [\[CrossRef\]](#)
17. Ernst A, Frisen J. Adult neurogenesis in humans—common and unique traits in mammals. *PLoS Biol* 2015;13(1):e1002045. [\[CrossRef\]](#)
18. Liu PZ, Nusslock R. Exercise-mediated neurogenesis in the hippocampus via BDNF. *Front Neurosci* 2018;12:52. [\[CrossRef\]](#)
19. Tharmaratnam T, Tabobondung T, Tabobondung T, Doherty S. Synergistic effects of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and exercise intensity on memory in the adolescent brain: a commentary. *Environ Health Prev Med* 2018;23(1):12. [\[CrossRef\]](#)
20. Jeon YK, Ha CH. The effect of exercise intensity on brain derived neurotrophic factor and memory in adolescents. *Environ Health Prev Med* 2017;22(1):27. [\[CrossRef\]](#)
21. Baptista P, Andrade JP. Adult Hippocampal Neurogenesis: Regulation and Possible Functional and Clinical Correlates. *Front Neuroanat* 2018;12:44. [\[CrossRef\]](#)
22. Chapman SB, Aslan S, Spence JS, Keebler MW, DeFina LF, Didehban N, et al. Distinct brain and behavioral benefits from cognitive vs. physical training: a randomized trial in aging adults. *Front Hum Neurosci* 2016;10:338. [\[CrossRef\]](#)
23. Heath M, Weiler J, Gregory MA, Gill DP, Petrella RJ. A six-month cognitive-motor and aerobic exercise program improves executive function in persons with an objective cognitive impairment: a pilot investigation using the antisaccade task. *J Alzheimers Dis* 2016;54(3):923-31. [\[CrossRef\]](#)
24. Sorrells SF, Paredes MF, Cebrian-Silla A, Sandoval K, Qi D, Kelley KW, et al. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature* 2018;555(7696):377-81. [\[CrossRef\]](#)
25. Gheorghie A, Qiu W, Galea LAM. Hormonal Regulation of Hippocampal Neurogenesis: Implications for Depression and Exercise. *Curr Top Behav Neurosci* 2019;43:379-421. [\[CrossRef\]](#)
26. Davis CL, Cooper S. Fitness, fatness, cognition, behavior, and academic achievement among overweight children: do cross-sectional associations correspond to exercise trial outcomes? *Prev Med* 2011;52:65-9. [\[CrossRef\]](#)
27. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(7):3017-22. [\[CrossRef\]](#)
28. Ehninger D, Kempermann G. Regional effects of wheel running and environmental enrichment on cell genesis and microglia proliferation in the adult murine neocortex. *Cereb Cortex* 2003;13(8):845-51. [\[CrossRef\]](#)
29. Nurten A. Alzheimer Hastalığı ve Nörofizyolojik Değişiklikler. In: Ünal M, editor. *Alzheimer'a Dair Her Şey*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2018;77-87.
30. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001;58(3):498-504. [\[CrossRef\]](#)
31. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev* 2012;64(2):238-58. [\[CrossRef\]](#)
32. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Huttner HB, et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* 2013;153(6):1219-27. [\[CrossRef\]](#)
33. Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, Sosunov AA, Hen R, McKhann GM, et al. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(13):5638-43. [\[CrossRef\]](#)
34. Kempermann G. New neurons for 'survival of the fittest'. *Nat Rev Neurosci* 2012;13(10):727-36. [\[CrossRef\]](#)
35. Xu X, Fu Z, Le W. Exercise and Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2019;147:45-74. [\[CrossRef\]](#)
36. Meeusen R. Exercise, nutrition and the brain. *Sports Med* 2014;44:47-56. [\[CrossRef\]](#)
37. Voss MW, Heo S, Prakash RS, Erickson KI, Alves H, Chaddock L, et al. The influence of aerobic fitness on cerebral white matter integrity and cognitive function in older adults: Results of a one-year exercise intervention. *Hum Brain Mapp* 2013;34(11):2972-85. [\[CrossRef\]](#)
38. Cardoso A, Marrana F, Andrade JP. Caloric restriction in young rats disturbs hippocampal neurogenesis and spatial learning. *Neurobiol Learn Mem* 2016;133:214-24. [\[CrossRef\]](#)
39. Leuner B, Glasper ER, Gould E. Sexual experience promotes adult neurogenesis in the hippocampus despite an initial elevation in stress hormones. *PLoS One* 2010;5(7):e11597. [\[CrossRef\]](#)