

W PŁYW AKTYWNOŚCI FIZYCZNEJ NA CZYNNOŚĆ MÓZGU

Filip Rybakowski (Poznań)



Streszczenie

Przez kilka milionów lat ewolucji homininów aktywność fizyczna (AF) związana z łowiecko-zbierackim trybem życia pobudzała rozwój mózgu i możliwości poznawczych, a rosnąca energochłonność mózgu wymuszała coraz większą aktywność. Współczesne obserwacje neurobiologiczne stanowią pośrednie potwierdzenie powyższych zależności. Zjawiska plastyczności mózgu, takie jak zmiany siły połączeń pomiędzy neuronami, tworzenie się nowych synaps, rozgałęzianie się dendrytów oraz powstawanie nowych neuronów u dorosłych osobników podlegają silnej stymulacji poprzez AF. Istnieje wiele mechanizmów biochemicznych, które stanowią podłoże tych zjawisk, m.in. działanie neuronalnych i naczyniowych czynników wzrostu. Mózg również motywuje się do AF, o czym świadczy zjawisko tzw. euforii biegacza, wynikające z oddziaływania na układ nagrody wydzielanych w trakcie AF endogennych opioidów i kannabinoidów. Deficyty neuroplastyczności uczestniczą w patogenezie wielu zaburzeń psychicznych, ale najwięcej danych dotyczy depresji. Skuteczność AF w leczeniu tego zaburzenia jest zbliżona do farmakoterapii, a coraz więcej danych potwierdza efektywność ćwiczeń fizycznych w schizofrenii i innych chorobach psychicznych. Znaczące trudności sprawia zmotywowanie pacjentów z zaburzeniami psychicznymi do AF, choć bierność i pasywny tryb życia stanowią również wyzwanie dla zdrowia osób z przewlekłymi chorobami somatycznymi podobnie jak u osób zdrowych. Poznanie sposobów na zwiększenie AF i jej regularne podtrzymywanie jest sposobem na poprawę zdrowia mózgu, zarówno u pacjentów z zaburzeniami neuropsychiatrycznymi, jak i w populacji ogólnej.

Abstract

During several millions of years in hominins' evolution, a physical activity (PA) related to hunter-gatherer lifestyle stimulated the development of the brain and cognitive functions, and the growing energetically costly brain forced the increasing activity. The current neurobiological observations are an indirect corroboration of the above dependencies. The PA strongly stimulate the brain plasticity phenomena, such as the change of the synaptic strength, emergence of the new synapses, arborization of the dendrites and adult de novo neurogenesis. Several biochemical mechanisms may explain those findings, i.e., the action of the neuronal and vascular growth factors. The brain also motivates itself to the PA, which is supported by the runner's high feeling resulting from the stimulation of the reward system by endogenous opioids and cannabinoids. The deficits of neuroplasticity participate in the pathogenesis of many psychiatric disorders, but the majority of the data refers to depression. The effectiveness of the PA in the treatment of this disorder is similar to the pharmacotherapy, but a growing number of studies point to the efficacy in other psychiatric disorders. The motivation of psychiatric patients to the PA is difficult. However, apathy and a sedentary lifestyle are also challenges observed in somatic illnesses and healthy populations. The increase and maintenance of the regular PA is a way to improve brain health, both in psychiatric patients and in the general population.

Czy wyewoluowaliśmy aby biegać?

Człowiek jak wiele innych gatunków wykorzystuje (a właściwie wykorzystywał) aktywność fizyczną dla zdobywania pożywienia, rozmnażania oraz unikania drapieżników. Jednakże nasz sukces ewolucyjny jako jednego z gatunków homininów wynika z procesu dodatniego sprzężenia zwrotnego pomiędzy coraz większą aktywnością fizyczną, wymuszaną

sposobem polowania a rozwojem mózgu i możliwości poznawczych. Zmiana warunków życia na afrykańskiej sawannie kilka milionów lat temu wymusiła przejście od trybu życia charakterystycznego dla ostatniego wspólnego przodka i innych naczelnych (leśnych roślinożerców) do łowiectwa i zbieractwa. Największe znaczenie w tym procesie miało pojawienie się dwunożności, a następnie adaptacji do szybkiego przemieszczania się w postawie dwunożnej,

początkowo szybkiego chodu, a następnie biegu [3]. Nowy tryb życia wymagał rozwoju mózgu i możliwości poznawczych ze względu na konieczność nawigowania, śledzenia zwierzyny, rozpoznawania jadalnych roślin w nowych środowiskach czy współpracy w grupie. Rozwój mózgu (narządu niezwykle energochłonnego) wiązał się z kolei z potrzebą pozyskiwania coraz większej ilości zasobów, co wymuszało większą aktywność, a to domykało samonapędzający się mechanizm. Przez kilka milionów lat naszej historii aktywność fizyczna (bieg wytrzymałościowy) pobudzała rozwój mózgu, a rosnąca energochłonność mózgu wymuszała coraz większą aktywność. Współczesne obserwacje neurobiologiczne stanowią pośrednie potwierdzenie powyższych zależności. Niemal wszystkie rodzaje plastyczności mózgu, np. zmiany siły połączeń pomiędzy neuronami czy powstawanie nowych neuronów są silnie pobudzane poprzez aktywność fizyczną. Istnieje wiele mechanizmów biochemicznych, które stanowią podłoże tych zjawisk, choć z pewnością najwięcej danych dotyczy wydzielanych w trakcie AF neuronalnych i naczyniowych czynników wzrostu [14]. W toku ewolucji powstało także inne przystosowanie do długotrwałej wytrzymałościowej AF, którą możemy utożsamiać z polowaniem. Liczne obserwacje sportowców i doświadczenia prowadzone na ochotnikach wskazują, że taki rodzaj AF wpływa na układ nagrody, a subiektywnym przejawem tego zjawiska jest poczucie tzw. euforii biegacza, wywołanej poprzez produkowane endogennie kannabinoidy i opioidy. Nie jest jasne, czy takie same mechanizmy neurobiochemiczne działają w przypadku krótkotrwałej i mniej intensywnej aktywności, choć bez wątpienia nawet spacer prowadzi do poprawy samopoczucia [4].

Czy wyewoluowaliśmy by się lenić?

Jeśli aktywność fizyczna jest tak korzystna dla naszego mózgu, a dodatkowo powoduje lepszy nastrój, dlaczego tak niewiele osób regularnie ją uprawia? Podobnie jak w przypadku korzyści mózgowych wynikających z AF, odpowiedzi powinniśmy poszukiwać w koncepcjach ewolucyjnych. Organizmy żywe wykorzystują energię do podtrzymania swojego funkcjonowania, rozmnażania, a także na różne formy aktywności. Sukces ewolucyjny mierzony jest zdolnością do rozprzestrzenienia materiału genetycznego, a zatem zużywanie energii na aktywność fizyczną zmniejsza jej zasoby konieczne do realizowania innych celów biologicznych. Trudno zatem się dziwić, że u wszystkich zwierząt istnieją silne mechanizmy, których celem jest oszczędzanie energii i ograniczanie

jej wydatkowania, gdy nie jest to niezbędne z biologicznego punktu widzenia. A zatem pomimo, że przez długi okres ewolucyjnej historii Homo działała presja selekcyjna powodująca zwiększanie aktywności, to należy pamiętać, że ewolucyjne siły mające na celu oszczędzanie energii towarzyszą organizmom przez znacznie dłuższy czas. Zachowania oszczędzające energię – unikanie aktywności fizycznej mogą dominować zwłaszcza w sytuacjach, gdy homeostaticzne układy regulacyjne odbierają sygnały sytości, obfitości zasobów. Organizm odczytuje je jako stan niewymagający aktywności, ponieważ nie brakuje mu energii. A zatem nieco paradoksalnie do aktywności (w tym fizycznej) motywuje stan niedoboru energetycznego [8].

Zjawisko oszczędzania energii w sytuacjach, w których jej wydatkowanie nie jest biologicznie uzasadnione, odnosi się nie tylko do ograniczania aktywności ruchowej, ale także do wygaszania czynności narządów niepotrzebnych do funkcjonowania. Klasyycznym i szczegółowo opisanym przykładem tego zjawiska jest gospodarka kostna. Dla utrzymywania aktywności ruchowej koniecznej dla przetrwania nasi przodkowie musieli dysponować odpornym na urazy i wytrzymałym szkieletem. Jednakże, gdy możliwe jest przeżycie i funkcjonowanie bez aktywności fizycznej, utrzymywanie „ciężkiego i energochłonnego” układu kostnego wydaje się nieuzasadnione. Z tego względu we współczesnych społeczeństwach zachodnich coraz częściej obserwuje się zjawisko stopniowej utraty „gęstości” kości, prowadzące do osteoporozy. Pamiętając, że przez kilka milionów lat aktywność łowiecko-zbieracka Homo wymuszała plastyczność mózgu, można podejrzewać, że współczesny bierny tryb życia będzie ograniczał neuroplastyczność, zgodnie z zasadami oszczędzania energii. Innymi słowy brak aktywności fizycznej prowadzi do fizjologicznego zmniejszenia plastyczności mózgu. Wskazuje się, że intensywny wysiłek intelektualny może działać podobnie do AF, choć możliwość pobudzania produkcji takich regulatorów plastyczności jak neurotrofyny czy naczyniowe czynniki wzrostu jest w przypadku aktywności poznawczej istotnie mniejsza.

Jednorazowe działanie AF – wpływ na układy neuroprzekaznikowe

Korzystne działanie jednorazowej aktywności fizycznej na poprawę samopoczucia i nastroju, zmniejszenie lęku oraz dolegliwości bólowych było znane od Starożytności, a w latach 80. XX wieku udokumentowano je licznymi doświadczeniami [18]. Powyższe subiektywne oddziaływania jednorazowej AF wynikają

prawdopodobnie ze zwiększenia wyrzutu amin biogennych, w tym serotoniny i dopaminy. Wskazuje się, że zależne od dopaminy pobudzenie układu nagrody poprzez AF zależne jest od uprzednich doświadczeń, tj. pobudzenie dopaminergiczne i zwiększenie motywacji po AF występuje głównie u osób wytrenowanych [27]. Inne badania wskazują także na rolę endogennych opioidów i kannabinoidów. Te dwa rodzaje substancji wytwarzane podczas długotrwałego wysiłku fizycznego wytrzymałościowego powodują pojawienie się tzw. euforii biegacza [2], [4]. Z ewolucyjnego punktu widzenia możemy traktować oddziaływanie endogennych kannabinoidów i opioidów jako metodę podtrzymywania AF, pomimo rosnącego zmęczenia i nasilających się odchyłań homeostatycznych spowodowanych wysiłkiem.

Adaptacja – działanie miokin

Aktywność fizyczna o odpowiedniej intensywności powoduje nie tylko natychmiastowe zmiany w mięśniach szkieletowych, np. gromadzenie się mleczanu oraz w narządach odpowiedzialnych za dostarczanie do mięśni tlenu, np. rozszerzenie oskrzeli i naczyń, ale także pobudza produkcję czynników mających na celu przygotowanie organizmu do późniejszych wyzwań. Taka antycypacja przyszłych obciążeń dokonuje się za sprawą czynników wzrostu, np. insulino-podobnego czynnika wzrostu typu 1, naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu czy testosteronu, których oddziaływanie na narządy docelowe jest podstawą adaptacji uzyskiwanej poprzez trening. Powyższe substancje o działaniu anabolicznym, a także działające bardziej swoiście na mózg neurotrofiny np. czynnik wzrostu neuronów pochodzenia mózgowego – BDNF – są produkowane w mięśniach i nabłonku naczyń w trakcie AF. Korzystne działanie na plastyczność mózgu może być adaptacją do sytuacji, w której polowanie było związane z licznymi zadaniami poznawczymi – tropieniem zwierzyny, orientacją w terenie i współpracą w grupie [23]. Inna hipoteza zakłada, że neuroplastyczność związana z AF może wynikać z plejotropowego oddziaływania czynników troficznycych, a działanie na mózg dokonuje się niejako przy okazji działania na inne narządy [25].

Stres i układ HPA

AF jest bodźcem silnie aktywującym oś stresową – podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN). Ze względu na współczesne rozumienie stresu, głównie w kontekście stresogennego oddziaływania czynników psychospołecznych, niemal zapomina się, że głównym

celem pobudzenia osi PPN jest mobilizacja zasobów i możliwości organizmu do wysiłku fizycznego (w tym do reakcji ucieczki lub walki). U osób uprawiających regularnie sport, w spoczynku nie obserwuje się wyznaczników nadmiernego pobudzenia kory nadnerczy. Reaktywność osi PPN pozostaje podobna jak w przypadku osób nieuprawiających sportu, jednak obserwuje się wiele mechanizmów zmniejszających działanie kortyzolu na tkanki docelowe. Jednym z proponowanych mechanizmów jest zmniejszenie wrażliwości receptorów glikokortykoidowych, zarówno w podwzgórze, jak i w innych obszarach układu limbicznego i kory mózgu [9]. Oznacza to, że u osób wytrenowanych oś HPA zachowuje swoją reaktywność pomimo pobudzania jej przy stosowaniu różnych bodźców, ale także, że w przypadku stresu psychospołecznego szkodliwe oddziaływanie kortyzolu na mózg jest znacząco ograniczone [19].

Stres oksydacyjny, wolne rodniki i mleczan

AF opiera się o skurcze mięśni szkieletowych, które czerpią energię ze spalania glukozy i kwasów tłuszczowych. Oczywiście jest, że podczas jednorazowej aktywności fizycznej powstaje wiele wolnych rodników tlenowych, których szkodliwe oddziaływanie na komórki organizmu zostało wielokrotnie opisane. Wskazuje się jednak, że wielokrotnie powtarzana AF (trening) jest związana z produkcją substancji o działaniu endogennych przeciwutleniaczy. Zapobieganie stresowi oksydacyjnemu w neuronach kory mózgu wydaje się głównym mechanizmem odpowiedzialnym za ochronne działanie AF w otępieniu w przebiegu choroby Alzheimera [11]. W przypadku bardzo intensywnej AF, którą organizm może tolerować zaledwie przez kilka do kilkunastu minut, spalanie glukozy dokonuje się bez udziału tlenu, ponieważ układ sercowo-naczyniowy nie nadąża z jego dostarczeniem. Ten sposób produkcji energii nie jest zbyt wydajny, a produktem końcowym takich przemian jest kwas mlekowy. Niegdyś nadawano duże znaczenie kwasowi mlekowemu, jako istotnemu związkowi powodującemu zmęczenie mięśni, choć obecnie teoria ta traci na znaczeniu. Bardziej interesujące wydają się obserwacje wskazujące na możliwość przenikania mleczanu przez barierę krew-mózg i jego działanie przeciwdepresyjne [16].

Układ odpornościowy

W patogenezie wielu zaburzeń neuropsychiatrycznych istotną rolę może odgrywać aktywacja układu odpornościowego. W przypadku depresji najwięcej

doniesień dotyczy zwiększenia stężeń w surowicy cytokin prozapalnych, np. interleukiny 6 (IL-6), czy czynnika martwicy guzów alfa (TNF-alfa), a także prodepresyjnego działania powyższych substancji w mózgu, które określa się mianem „zachowania chorobowego” [6]. Klasyczny model zwierzęcy pobudzenia układu odpornościowego pod wpływem antygeny LPS obejmuje aktywację komórek mikrogleju, co doprowadza do hamowania neurogenezy w OUN, natomiast AF poprzedzająca immunostymulację powoduje zahamowanie tego zjawiska [17]. Intensywna aktywność fizyczna prowadzi do niemal 100-krotnego zwiększenia stężenia IL-6, która wydzielana jest przez kurczące się mięśnie szkieletowe. Paradoksalnie to gwałtowne zwiększenie stężenia cytokiny nie prowadzi do aktywacji układu immunologicznego, a raczej do zmniejszenia nasilenia przewlekłego stanu zapalnego. Zjawisko to uwarunkowane jest stymulacją wielu cytokin przeciwzapalnych, m.in. antagonisty receptora dla IL-1 oraz interleukiny 10 [22].

Badania neuroobrazowe

W zbiorczej analizie badań z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego wykazano, że w trakcie aktywności fizycznej pobudzeniu ulega ponad 80% kory mózgowej [1]. Pomimo, że sposób przeprowadzenia powyższej analizy może budzić zastrzeżenia metodologiczne, to niewątpliwie potwierdza ona, że AF może wpływać na wiele regionów mózgu. Trwający ponad rok program regularnej aktywności fizycznej wiązał się z poprawą funkcjonalności istoty białej w płacie czołowym i skroniowym u osób w starszym wieku [26]. W badaniu przekrojowym ponad stu zdrowych osób w wieku ok. 65 lat wydolność fizyczna wiązała się ze zdolnością do prawidłowego wykonania testów funkcji wykonawczych, a zmienną pośredniczącą była objętość kory przedczołowej [28]. Podsumowując badania neuroobrazowe wydają się potwierdzać, że AF poprawia plastyczność mózgu i może zapobiegać związanemu ze starzeniem się pogorszeniu funkcji poznawczych.

Działanie w depresji i w schizofrenii

Współczesne koncepcje patogenetyczne chorób psychicznych, takich jak schizofrenia czy depresja, przypisują znaczącą rolę zjawiskom zaburzonej neuroplastyczności. Z tego względu interwencje terapeutyczne obejmujące regularną AF, która w różnorodny sposób poprawia plastyczność mózgu i może stanowić cenne uzupełnienie klasycznych metod leczenia, takich jak farmako- czy psychoterapia. Ponadto

badania nad wpływem AF na budowę i czynność mózgu u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi mogą umożliwić poznanie nowych mechanizmów etiologicznych prowadzących do zachorowania.

Korzystne oddziaływanie AF na nastrój obserwowano na długo przed tym, gdy w oficjalnych klasyfikacjach psychiatrycznych wprowadzono formalne kryteria depresji. Obecnie skuteczność AF w leczeniu zaburzeń depresyjnych nie budzi wątpliwości. W zbiorczej analizie 37 randomizowanych badań klinicznych wykazano, że AF jest metodą leczenia depresji porównywalną pod względem skuteczności z farmakoterapią i psychoterapią [5]. Wskazuje się, że AF może prowadzić do zwiększenia objętości struktur mózgu, które ulegają zmniejszeniu w przebiegu zaburzeń depresyjnych, m.in. przedniej części zakrętu obręczy, hipokampa, kory przedczołowej oraz prążkowie [12]. W przekrojowym badaniu oceniającym zależność zaburzeń funkcji poznawczych od objawów depresyjnych wykazano, że umiarkowana do intensywnej AF powodowała, że u osób z depresją nie występowały zaburzenia poznawcze [15]. W prospektywnym badaniu ponad 30 tys. zdrowych dorosłych w średnim wieku obserwowanych przez 11 lat stwierdzono, że AF wiązała się z mniejszym ryzykiem wystąpienia pierwszego epizodu depresji [13]. Według autorów zaledwie 1 godzina AF w tygodniu zmniejsza o 12% liczbę przypadków depresji. W innej analizie 11 badań prowadzonych u młodzieży zaobserwowano, że aktywność fizyczna może być skuteczną metodą zapobiegania pierwszemu epizodowi zaburzeń depresyjnych u adolescentów [21].

W przeciwieństwie do badań w depresji, liczba prac oceniających skuteczność AF w schizofrenii nie jest imponująca. Niemniej jednak w ostatnim czasie pojawiło się kilka analiz podsumowujących dotychczasowe doniesienia, które wskazują, że interwencje obejmujące regularną AF są skuteczne zarówno wobec objawów klinicznych psychozy [7], jak i wobec zaburzeń funkcji poznawczych [10]. W jednym z badań wykazano, że AF powodowała zwiększenie objętości hipokampa u pacjentów ze schizofrenią, które korelowało z poprawą dysfunkcji poznawczych [20]. Zwiększenie objętości hipokampa obserwowano również u pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie, u których dołączenie AF do rutynowego sposobu postępowania spowodowało znaczącą poprawę kliniczną [29]. Wstępne obserwacje mogą wskazywać również na skuteczność AF w zapobieganiu wystąpieniu psychozy, jednak obserwacyjny charakter dotychczasowych badań nie pozwala na wyciąganie wniosków przyczynowo-skutkowych. W prospektywnym badaniu prowadzonym w populacji fińskiej

wykazano, że niski poziom aktywności fizycznej w wieku 9 do 18 lat wiązał się z większym ryzykiem wystąpienia psychozy w dorosłości [24].

Aktywność fizyczna, szczególnie o charakterze długotrwałego wysiłku wytrzymałościowego, była przez miliony lat czynnikiem kształtującym historię gatunku ludzkiego. W tym czasie dokonała się również radykalna zmiana w budowie i czynności ludzkiego mózgu, która pozwoliła na sukces ewolucyjny gatunku *Homo sapiens*. Współczesne obserwacje neurobiologiczne pozwalają podejrzewać, że AF jest jednym z najsilniejszych bodźców modulujących neuroplastyczność mózgu, której zaburzenia uczestniczą

w patogenezie wielu zaburzeń neuropsychiatrycznych. Radykalne zmniejszenie się ilości AF we współczesnych społeczeństwach może wiązać się z większym ryzykiem występowania depresji, a być może również psychoz. Utrzymywanie AF na poziomie niezbędnym do stymulowania neuroplastyczności mózgu pozwala na zapobieganie występowaniu wielu przypadkom zaburzeń psychicznych. Natomiast gdy dojdzie do ich wystąpienia, wdrożenie odpowiednio dobranej AF może przyczynić się do zmniejszenia nasilenia objawów i poprawy rokowania.

Bibliografia

1. Batouli SAH, Saba V. (2017) At least eighty percent of brain grey matter is modifiable by physical activity: A review study. *Behav Brain Res* 332: 204–217.
 2. Boecker H, Sprenger T, Spilker ME, Henriksen G, Koppenhoefer M, Wagner KJ, Valet M, Berthele A, Tolle TR. (2008) The runner's high: opioidergic mechanisms in the human brain. *Cereb Cortex N Y N 1991* 18: 2523–2531.
 3. Bramble DM, Lieberman DE. (2004). Endurance running and the evolution of Homo. *Nature* 432: 345–352.
 4. Brellenthin AG, Crombie KM, Hillard CJ, Koltyn KF. (2017) Endocannabinoid and Mood Responses to Exercise in Adults with Varying Activity Levels. *Med Sci Sports Exerc* 49: 1688–1696.
 5. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR, McMurdo M, Mead GE. (2013). Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev* : CD004366.
 6. Dantzer R, O'Connor JC, Lawson MA, Kelley KW. (2011) Inflammation-associated depression: from serotonin to kynurenine. *Psychoneuroendocrinology* 36: 426–436.
 7. Dauwan M, Begemann MJH, Heringa SM, Sommer IE. (2016) Exercise Improves Clinical Symptoms, Quality of Life, Global Functioning, and Depression in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull* 42: 588–599.
 8. Duclos M, Ouerdani A, Mormède P, Konsman JP. (2013) Food restriction-induced hyperactivity: addiction or adaptation to famine? *Psychoneuroendocrinology* 38: 884–897.
 9. Duclos M, Tabarin A. (2016) Exercise and the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis. *Front Horm Res* 47: 12–26.
 10. Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S, Vancampfort D, Malchow B, Schuch F, Elliott R, Nuechterlein KH, Yung AR. (2017) Aerobic Exercise Improves Cognitive Functioning in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull* 43: 546–556.
 11. García-Mesa Y, Colie S, Corpas R, Cristòfol R, Comellas F, Nebreda AR, Giménez-Llort L, Sanfeliu C. (2016) Oxidative Stress Is a Central Target for Physical Exercise Neuroprotection Against Pathological Brain Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 71: 40–49.
 12. Gujral S, Aizenstein H, Reynolds CF, Butters MA, Erickson KI. (2017) Exercise effects on depression: Possible neural mechanisms. *Gen Hosp Psychiatry* 49: 2–10.
 13. Harvey SB, Øverland S, Hatch SL, Wessely S, Mykletun A, Hotopf M. (2018) Exercise and the Prevention of Depression: Results of the HUNT Cohort Study. *Am J Psychiatry* 175: 28–36 .
 14. Hill T, Polk JD. (2019) BDNF, endurance activity, and mechanisms underlying the evolution of hominin brains. *Am J Phys Anthropol* 168 Suppl 67: 47–62.
 15. Hu L, Smith L, Imm KR, Jackson SE, Yang L. (2019) Physical activity modifies the association between depression and cognitive function in older adults. *J Affect Disord* 246: 800–805.
-

16. Karnib N, El-Ghandour R, El Hayek L, Nasrallah P, Khalifeh M, Barmo N, Jabre V, Ibrahim P, Bilen M, Stephan JS, Holson EB, Ratan RR, Sleiman SF. (2019) Lactate is an antidepressant that mediates resilience to stress by modulating the hippocampal levels and activity of histone deacetylases. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* (January 8). doi: 10.1038/s41386-019-0313-z.
17. Littlefield AM, Setti SE, Priester C, Kohman RA. (2015) Voluntary exercise attenuates LPS-induced reductions in neurogenesis and increases microglia expression of a proneurogenic phenotype in aged mice. *J Neuroinflammation* 12: 138.
18. Morgan WP. (1985) Affective beneficence of vigorous physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 17: 94–100.
19. Mücke M, Ludyga S, Colledge F, Gerber M. (2018) Influence of Regular Physical Activity and Fitness on Stress Reactivity as Measured with the Trier Social Stress Test Protocol: A Systematic Review. *Sports Med Auckl NZ* 48: 2607–2622.
20. Pajonk F-G, Wobrock T, Gruber O, Scherk H, Berner D, Kaizl I, Kierer A, Müller S, Oest M, Meyer T, Backens M, Schneider-Axmann T, Thornton AE, Honer WG, Falkai P. (2010) Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 67: 133–143.
21. Pascoe MC, Parker AG. (2018) Physical activity and exercise as a universal depression prevention in young people: A narrative review. *Early Interv. Psychiatry* (October 10). doi: 10.1111/eip.12737.
22. Pedersen BK. (2011) Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain Behav Immun* 25: 811–816.
23. Raichlen DA, Polk JD. (2012) Linking brains and brawn: exercise and the evolution of human neurobiology. *Proc R Soc B Biol Sci* 280: 20122250–20122250.
24. Sormunen E, Saarinen MM, Salokangas RKR, Telama R, Hutri-Kähönen N, Tammelin T, Viikari J, Raitakari O, Hietala J. (2017) Effects of childhood and adolescence physical activity patterns on psychosis risk—a general population cohort study. *NPJ Schizophr* 3: 5.
25. Vivar C, van Praag H. (2017) Running Changes the Brain: the Long and the Short of It. *Physiol Bethesda Md* 32: 410–424.
26. Voss MW, Heo S, Prakash RS, Erickson KI, Alves H, Chaddock L, Szabo AN, Mailey EL, Wójcicki TR, White SM, Gothe N, McAuley E, Sutton BP, Kramer AF. (2013) 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* 34: 2972–2985.
27. Wardle MC, Lopez-Gamundi P, LaVoy EC. (2018) Effects of an acute bout of physical exercise on reward functioning in healthy adults. *Physiol Behav* 194: 552–559.
28. Weinstein AM, Voss MW, Prakash RS, Chaddock L, Szabo A, White SM, Wojcicki TR, Mailey E, McAuley E, Kramer AF, Erickson KI. (2012) The association between aerobic fitness and executive function is mediated by prefrontal cortex volume. *Brain Behav Immun* 26: 811–819.
29. Woodward ML, Gicas KM, Warburton DE, White RF, Rauscher A, Leonova O, Su W, Smith GN, Thornton AE, Vertinsky AT, Phillips AA, Goghari VM, Honer WG, Lang DJ. (2018) Hippocampal volume and vasculature before and after exercise in treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Res* 202: 158–165.