

# Efectos del ejercicio y la actividad motora sobre la estructura y función cerebral

## *Effects of exercise and motor activity on both functions and brain structure*

Acevedo-Triana César Andrés,\* Ávila-Campos Jorge Enrique,\*\* Cárdenas Luis Fernando\*\*\*

\* Facultad de Psicología. Pontificia Universidad Javeriana; Bogotá, Colombia.

\*\* Facultad de Psicología. Corporación Universitaria Minuto de Dios; Bogotá, Colombia.

\*\*\* Facultad de Psicología. Universidad de los Andes; Bogotá, Colombia.

### RESUMEN

El efecto del ejercicio sobre la función cerebral ha sido reportado en varios estudios a lo largo de varios años, pero el mecanismo que podría explicar este efecto no es siempre consistente y por el contrario se han propuesto varios mecanismos diferentes. Esta revisión muestra en una parte inicial la descripción de los efectos del ejercicio sobre las estructuras y función cerebral en diferentes niveles; desde el nivel molecular y epigenético hasta un nivel cognitivo. Luego se describen las características básicas del control motor y los efectos del entrenamiento, aprendizaje y codificación de memoria motora. Finalmente se discute la posibilidad de que los fenómenos de creación de nuevas neuronas y sinapsis pueden explicar los efectos del ejercicio y la actividad motora sobre la cognición, pero probablemente la forma de inducción de esta plasticidad se da por vías diferentes.

**Palabras clave:** Actividad motora, ejercicio, neurogénesis, plasticidad cerebral, sinaptogénesis.

### ABSTRACT

The effect of exercise on brain function has been reported in several studies over the years, but the mechanism that could explain this effect is not always consistent, and instead, there have proposed several different mechanisms. This review shows in its initial part a description of the effects of exercise on brain structure and function at different levels, from the molecular and epigenetic level to cognitive level. Then, the basic features of motor control and the effects of training, learning and motor memory encoding are described. Finally, we discuss the possibility that the phenomena of creation of new neurons and synapses may explain the effects of exercise and motor activity on cognition, but probably in the form of induction of this plasticity is given by different molecular and cellular routes.

**Key words:** Brain plasticity, exercise, motor activity, neurogenesis, synaptogenesis.

### INTRODUCCIÓN

El incremento de la obesidad es actualmente el mayor problema en los sistemas de salud a nivel mundial, tanto en adultos como en niños.<sup>1</sup> Algunos estudios han mostrado que el promedio de peso en niños se ha incrementado dramáticamente en las últimas décadas.<sup>2,3</sup> Esta ganancia anormal de peso constituye un factor de riesgo debido a que en el incremento de peso también hay asociados problemas físicos, cardiovasculares,<sup>4-7</sup> diabetes,<sup>6,7</sup> hipertensión<sup>8,9</sup> y dislipidemia,<sup>2,3</sup> entre otros. En este mismo sentido, estudios psicológicos han reportado el inicio de desórdenes de ánimo, depresión y ansiedad en personas con sobrepeso.<sup>10,11</sup>

Entre las actividades que podrían revertir los efectos de la obesidad están el ejercicio y la actividad motora gruesa.<sup>12</sup> En este sentido, los programas educativos podrían incrementar

el tiempo de actividad física para prevenir problemas de obesidad. Por el contrario, las escuelas tienden a aumentar el tiempo exclusivamente académico.<sup>13,14</sup> A pesar de esto existen algunos estudios que muestran una relación directa entre los altos puntajes académicos y los altos niveles de actividad física.<sup>2,14,15</sup> Budde, *et al.* (2008) mostraron que la actividad física novedosa puede mejorar los procesos cognitivos, sugiriendo que el ejercicio podría potencialmente mejorar el desempeño académico.<sup>13</sup>

En este artículo se describen los efectos del ejercicio y actividad motora como comportamientos que inducen formas alternativas de plasticidad cerebral debido a los diferentes caminos cerebrales, dentro del proceso que podrían explicar estos cambios se encuentra la neurogénesis y la sinaptogénesis. Primero, se describen los efectos del ejercicio sobre las estructuras y función cerebral en diferentes nive-

les. Luego se describen las características básicas del control motor y los efectos del entrenamiento, aprendizaje y codificación de memoria motora. Tercero, se describen los efectos de la actividad motora a varios niveles cerebrales. En seguida se muestran estudios que vinculan el proceso cognitivo como una función en diferentes áreas cerebrales potencialmente implicada en el control motor. Finalmente, discutimos la posibilidad de que los fenómenos de creación de nuevas neuronas y sinapsis pueden explicar los efectos del ejercicio y la actividad motora sobre la cognición.

## EFFECTOS DEL EJERCICIO SOBRE EL CEREBRO

Los efectos del ejercicio sobre la estructura pueden medirse a diferentes niveles sin sugerir que el efecto sobre un nivel no tiene una repercusión en un nivel superior. Así, se proponen diversas secciones tratando de enfatizar el efecto en un nivel determinado y haciendo mención a otros niveles

### Nivel genético y molecular

Se ha reportado que el ejercicio está implicado en la activación de genes relacionados con el antienviejimiento, aumento de la función inmune, plasticidad neuronal, señalización,<sup>16,17</sup> angiogénesis, neurogénesis y sinaptogénesis.<sup>18</sup> En algunos estudios se encuentra que la activación de alrededor de 500 genes se localiza en tejido muscular, esquelético, vascular y neuronal, entre otros.<sup>19</sup>

En varios estudios experimentales de deficiencia hormonal realizados en modelos animales se ha encontrado que las gónadas sexuales femeninas generan un incremento de enzimas como ATPasas de sodio/potasio encargadas de mantener el gradiente iónico necesario para la excitabilidad neuronal y acetilcolinesteraza (AChE) encargada de hidrolizar la acetilcolina (ACh).<sup>17</sup> Se ha visto que el ejercicio puede revertir los efectos de la deficiencia hormonal disminuyendo la actividad de ATPasas de sodio/potasio incrementando la resistencia al estrés oxidativo, mediante la expresión de proteínas como superóxido dismutasa-1 (SOD-1), catalasas y Bcl-2 que suprimen el estrés oxidativo,<sup>20,21</sup> regulando los niveles de síntesis ATP en neuronas,<sup>17</sup> induciendo enzimas en el ciclo de Krebs<sup>22</sup> y disminuyendo la acumulación de proteínas que dañan el ADN.<sup>17</sup> Por otro lado, se ha reportado que el ejercicio disminuye la fragmentación de ADN y tiene una disminución de señales celulares relacionadas con apoptosis.<sup>23</sup> En cuanto a los efectos moleculares de envejecimiento como la ruptura o daño de ADN nuclear también se ha observado una disminución en los mismos debido a la práctica de ejercicio.<sup>24</sup>

Recientes estudios han mostrado cómo el ejercicio revierte procesos mitocondriales relacionados con envejecimiento o neurodegeneración, como, por ejemplo, la disminución de la capacidad antioxidante, aumento del daño oxidativo, aumento de marcadores de apoptosis y disminución en procesos de biogénesis, presentes todos en envejecimiento y condiciones neurodegenerativas, pero con efectos revertidos en práctica de actividad física.<sup>25</sup>

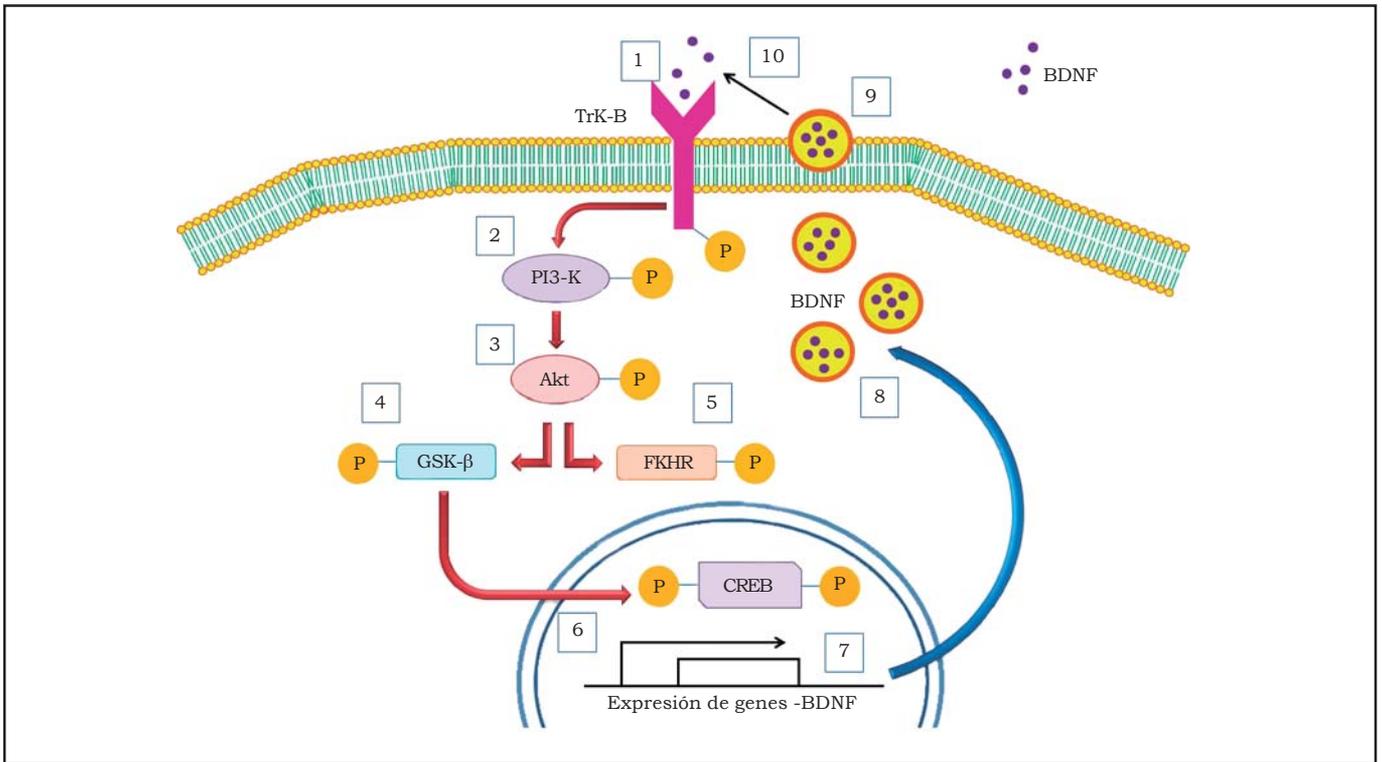
Dentro de los cambios moleculares asociados a procesos cognitivos que se han reportado con el ejercicio se encuentra

la alteración de varias señales moleculares en estructuras como el hipocampo. Así, por ejemplo, los sistemas de señalización intracelular de quinasas, factores de transcripción, factores de crecimiento y moléculas implicadas en el tráfico de vesículas sinápticas se alteran debido a la práctica de ejercicio.<sup>26</sup> El ejercicio puede reflejarse en la fosforilación y activación rápida de Ser-133 de CREB<sup>27</sup> en hipocampo mientras que la señalización desde la membrana al núcleo celular p42/p44 MAPK puede ser detectable un tiempo después de la práctica del ejercicio,<sup>26</sup> sugiriendo efectos moleculares a corto y largo plazos. En este mismo sentido, la expresión de genes y proteínas involucradas en la plasticidad cerebral como los factores de crecimiento, específicamente la activación del gen de *BDNF* (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*), se dan como respuesta al ejercicio,<sup>27,28</sup> encontrando que cuando se bloquea farmacológicamente la expresión de *BDNF* en hipocampo se disminuyen los efectos benéficos del ejercicio sobre el aprendizaje<sup>26</sup> y aumenta la apoptosis hipocampal.<sup>23</sup> En este mismo sentido se ha reportado que el *BDNF* puede aumentar la señalización de calcio que se libera por el retículo endoplasmático y que es una señal que induce plasticidad cerebral<sup>29</sup> y un incremento en la expresión de algunas vías relacionadas con aumento en la supervivencia neuronal como la vía PI-3 quinasa/Akt16 (*Figura 1*). Otros estudios que relacionan el efecto del ejercicio sobre los estados de ánimo han reportado que los efectos antidepressivos del ejercicio parecen estar mediados también por el *BDNF*.<sup>28</sup> En cuanto a la expresión genética de receptores como *NR2B* para glutamato y *BDNF*, se encuentra un aumento en la cantidad en los niveles de ARNm luego de ejercicio crónico para glutamato<sup>30</sup> y de *BDNF*.<sup>31</sup>

En cuanto a las proteínas relacionadas con cambios estructurales en sinapsis, Ferreira, *et al.* (2010) reportan que con el ejercicio moderado en modelos animales se observa una expresión de proteínas como sinapsina I, sinaptofisina, proteínas estructurales de neurofilamentos<sup>18</sup> y proteínas asociadas a microtúbulos (MAP-2) y proteína ácida fibrilar glial (GFAP),<sup>32</sup> sugiriendo un aumento en la cantidad de astrocitos<sup>33</sup> en estructuras motoras como cerebelo, núcleo estriado, corteza motora y sustancia nigra<sup>18</sup> al igual que hipocampo.<sup>34</sup> Estas proteínas están involucradas en el reclutamiento de vesículas, liberación de neurotransmisores, elongación axonal y mantenimiento de contactos sinápticos.<sup>32,34</sup> Estos resultados son congruentes con lo reportado en la expresión genética en hipocampo de ratones que fueron sometidos a programas de actividad física en donde se activan genes relacionados con neuroplasticidad, función mitocondrial, señalización celular y excitabilidad neuronal.<sup>35</sup>

### Epigenética

Se ha reportado que el ejercicio y la actividad motora pueden tener modificaciones epigenéticas en áreas como el hipocampo<sup>36,37</sup> y el cerebelo,<sup>37</sup> además de remodelar la cromatina.<sup>38</sup> Estos cambios epigenéticos están relacionados con acetilación de histonas por enzimas que permiten un aumento o disminución en la actividad de transcripción de algunos genes.<sup>38,39</sup> En un estudio de Lovatell, *et al.* (2013) se eva-

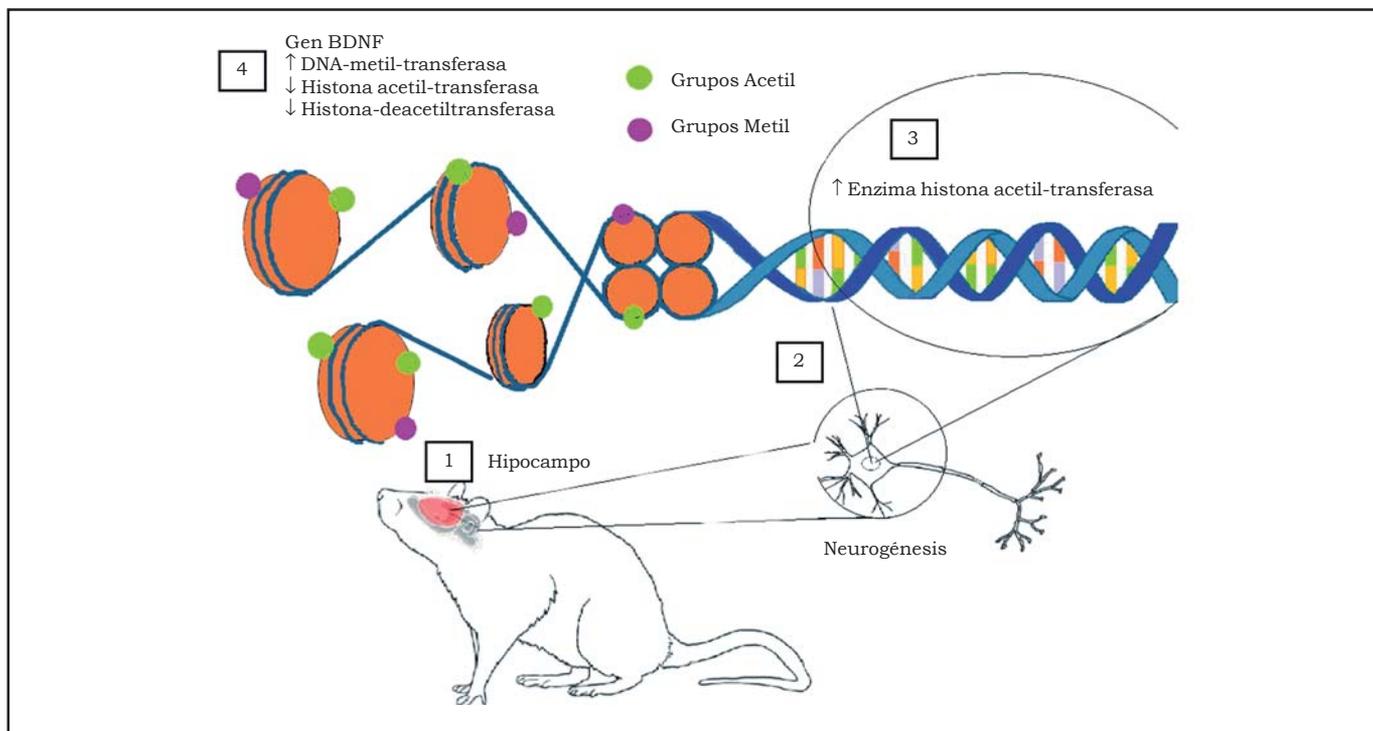


**Figura 1.** Representación de la señalización de *BDNF* en la activación de genes de supervivencia celular.<sup>16,27</sup> 1. Unión de *BDNF* con el receptor Trk-B (Tirosina-Kinasa-tipo B) que se fosforila. 2. Esta fosforilación activa PI3-Quinasa (enzima). 3. La fosforilación de PI3-K activa a Akt (proteína quinasa B-PKB). 4. La fosforilación de Akt fosforila GSK-β (enzima quinasa 3 glicógeno sintaza). 5. Con la activación de Akt también se fosforila FKHR. 6. Con la activación de GSK-β se fosforila CREB. 7. CREB fosforilado funciona activando la transcripción de genes que promueven la supervivencia, así como el gen de *BDNF*. 8. Se aumenta la expresión, transporte y empaquetación de *BDNF*. 9. Se realiza exocitosis del *BDNF*; 10. La liberación de *BDNF* activa los autorreceptores de Trk-B formando un circuito de retroalimentación para fosforilar el receptor. Es de anotar que el receptor Trk-B puede ser fosforilado por activación de receptores metabotrópicos de noradrenalina o serotonina.<sup>16</sup>

luó el papel del ejercicio forzado (20 minutos por dos semanas) sobre los cambios epigenéticos relacionados con procesos de inflamación derivados del envejecimiento, específicamente en interleucina-1b (IL-1b), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y el factor de kappa B nuclear (NF-κB) que es un complejo de factor de transcripción que está implicado en la regulación de moléculas inflamatorias; encontrando una disminución en la respuesta de estos factores relacionados con las alteraciones en envejecimiento.<sup>36,40</sup> En estudios previos del grupo de Lovatel ya había demostrado que la práctica del ejercicio agudo estaba relacionada con un aumento en la activación de la enzima histona acetil-transferasa (HAT) que agrega grupos acetil al amino terminal de las histonas y una disminución en la actividad de la enzima histona deacetiltransferasa (HDAC) que retira dichos grupos acetil en hipocampo de ratas adultas, como una muestra del ejercicio sobre regulación de transcripción en hipocampo.<sup>38</sup> Este proceso ha sido implicado en la activación genética para el almacenamiento de memoria (Feng, Fouse & Fan, 2007 citado en Elsner, *et al.* 2011) y en algunos reportes se muestra cómo el aprendizaje motor y no motor puede favorecerse por la inhibición de HDAC en ratones.<sup>41</sup> La propuesta protectora de la activi-

dad física a nivel epigenético podría relacionarse con la disminución de la función de HDAC.<sup>38</sup>

En estudios recientes se reporta que factores epigenéticos controlan la respuesta de *BDNF* en hipocampo por parte de la práctica de ejercicio.<sup>37,42</sup> En estudios como el de Abel y Rissman (2012) se investigó la relación entre actividad física (ejercicio voluntario y sedentarismo) con respecto al aumento de señales epigenéticas en áreas relacionadas con procesos cognitivos de memoria y aprendizaje (cerebelo e hipocampo) de ratones jóvenes. Estos autores encontraron que el ejercicio aumenta la activación de acetilación de H3 en hipocampo y cerebelo.<sup>37</sup> Otros reportes mencionan el aumento de HAT en regiones de activación del gen *BDNF* como respuesta al ejercicio.<sup>38</sup> También disminuye de forma consistente la actividad de enzimas DNA metiltransferasas y HDAC tanto en hipocampo como en cerebelo en respuesta al ejercicio (*Figura 2*).<sup>37,38</sup> Igualmente se reporta un aumento crítico de la cantidad de ARNm del gen de *BDNF* en hipocampo de animales que realizan ejercicio. Gómez-Pinilla, *et al.* (2011) reportan una alteración de los niveles de fosfo-MeCP2, una molécula implicada en la transcripción de *BDNF*.<sup>42</sup> Con respecto al cerebelo se reportó un aumento en la expresión de ARNm de genes como *Cbln1*



**Figura 2.** Relación entre los cambios ambientales y las modificaciones epigenéticas. 1. La actividad física se ha reportado que tiene efectos sobre el aprendizaje y la memoria. 2. Esta actividad voluntaria e involuntaria realiza modificaciones a nivel del hipocampo y cerebelo, uno de los principales efectos es el aumento de neurogénesis en la zona subgranular del giro dentado. 3. Se ha reportado la activación de enzima histona acetil-transferasa en la histona 3 en hipocampo. 4. Aumento de la actividad en regiones del gen *BDNF* de la enzima histona acetil-transferasa y disminución de la actividad de enzima DNA-metil-transferasa y enzima histona-deacetiltransferasa.<sup>37-39</sup>

y *Relina* involucrados en funciones de sinaptogénesis y liberación de neurotransmisores.<sup>37</sup> Otro estudio con un abordaje celular mostró como los cambios en modelos de envejecimiento están relacionados con un aumento en enzimas metiltransferasas (HMT) relacionadas con una disminución en la expresión de proteínas,<sup>43</sup> sugiriendo un papel probable para el ejercicio como efecto disregulador de la expresión e interacción HMT.

Kaliman, *et al.* (2011) proponen que no solamente se han reportado alteraciones de *BDNF*, sino además cambios en el perfil transcripción de otros factores neurotróficos como VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) e IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor-1*). En modelos animales de enfermedades como la de Huntington se ha mostrado una disminución en los factores neurotróficos como *BDNF*, sin embargo, con un entrenamiento en ejercicio se encuentra un aumento en la expresión de ARNm de estas neurotrofinas.<sup>35,44</sup>

Elsner, *et al.* (2013) diseñaron un experimento para evaluar el papel del envejecimiento y el ejercicio sobre las ADN metiltransferasas (DNMT1 y DNMT3b) y los niveles de metilación de la lisina 9 en la histona 3 (H3-K9) en hipocampus de ratas Wistar.<sup>38,39</sup> Estos autores reportan que una sesión de actividad física puede disminuir la actividad de DNMT1 y DNMT3b en animales jóvenes y revertir parte de los efectos de la metilación H3-K9 en animales adultos.

Otros estudios que utilizan ejercicio como factor que determina cambios a nivel epigenético están relacionados con la alteración de mecanismos moleculares involucrados en procesos de respuesta al estrés.<sup>45</sup> En este estudio, Collins, *et al.* (2009) mostraron que las modificaciones de fosfoacetilación en la H3 y c-Fos, relacionadas con descondensación de la cromatina, en neuronas granulares están relacionadas con aumento en la respuesta ante situaciones estresantes en el hipocampo y no en otras áreas.<sup>45</sup>

Algunos autores proponen que el efecto del ejercicio sobre modificaciones epigenéticas de genes como *BDNF* podría relacionar el efecto de la práctica física con la recuperación de alteraciones del estado de ánimo y un posible tratamiento para alteraciones psiquiátricas.<sup>42</sup>

### Celular

Dentro de los cambios más convencionales en las neuronas como resultado de la actividad física, se encuentran la remodelación de la densidad postsináptica, la generación de nuevas neuronas, los cambios estructurales asociados a procesos de plasticidad y remodelación en algunas vías de señalización a partir de la interacción con mayores niveles de calcio y vascularización.<sup>30,46,47</sup> También se ha encontrado que el efecto de la práctica física sobre sistemas inmaduros es mayor en virtud de una mayor plasticidad.

dad cerebral y una alta sensibilidad a la experiencia ambiental.<sup>47</sup>

En cuanto a la remodelación celular como un efecto del ejercicio físico, se encuentra el aumento en la producción de nuevas neuronas (neurogénesis adulta), que disminuye conforme avanza la edad (tanto en humanos como en animales mamíferos), pero puede ser potenciada mediante la actividad física.<sup>30,46-52</sup> Durante esta remodelación el efecto principal del ejercicio sobre las neuronas se da en el aumento y proliferación de nuevas neuronas en la zona subgranular del hipocampo y la zona subventricular,<sup>30,50</sup> al igual que de células precursoras.<sup>47</sup> Las principales células que resultan del ejercicio son células granulares en las capas del giro dentado.<sup>30,51</sup> En cuanto a las células existentes también se ha reportado un aumento en la cantidad, fortaleza y densidad de conexiones sinápticas en áreas como giro dentado, CA1 y corteza entorrinal.<sup>30</sup>

En algunos modelos de isquemia se ha reportado la dramática disminución de células GABAérgicas de Purkinje en el cerebelo, encontrando que mediante el ejercicio se aumenta la supervivencia de estas neuronas en el vermis cerebelar.<sup>20</sup> En modelos de epilepsia también se reporta un aumento en células marcadas con parvalbúmina en hipocampo con actividad física crónica.<sup>53</sup>

En este mismo sentido se han reportado aumento en las células que conforman la matriz extracelular (células endoteliales, astrocitos y neuronas) en varias partes del cerebro.<sup>30,33</sup> Estos reportes afirman que durante la práctica del ejercicio aumenta la densidad de vasos sanguíneos (angiogénesis), probablemente mediado por factores de crecimiento como IGF-1 y el VEGF<sup>30,54</sup> en corteza y ganglios basales de neuronas y astrocitos.<sup>30,33,34</sup> Esta proliferación de astrocitos que se genera en la zona subgranular puede dar origen a otros astrocitos o a neuroblastos que se etiquetan con doblecortina (DCX) y neuronas inmaduras.<sup>34</sup>

Por otro lado, los procesos fisiológicos de plasticidad, como LTP, se ven favorecidos en registros de tejido de animales controles y que practicaron ejercicio, forzado o voluntario, registrando un aumento en la amplitud de los procesos de LTP.<sup>30</sup>

Se ha encontrado que el ejercicio agudo se encuentra relacionado con expresión de marcadores de actividad neuronal (c-Fos) en áreas pontomedulares, implicadas en procesos de regulación autonómica, y en hipotálamo.<sup>55</sup> También se reportan marcadores de actividad en algunas porciones del núcleo del tracto solitario que proyectan al hipotálamo.<sup>55</sup>

### Neuroquímica

El ejercicio aumenta el nivel de múltiples sustancias como lactato y glucosa,<sup>56</sup> siendo ésta una medida indirecta de la actividad celular a partir de la actividad física<sup>56,57</sup> tanto de neuronas como de células gliales.<sup>58</sup> Adicionalmente se reportan alteraciones en células noradrenérgicas y dopaminérgicas.<sup>35</sup> Sustancias relacionadas con oxígeno, metabolismo y flujo sanguíneo se encuentran modificadas por medio de la práctica de actividad física.<sup>55,59</sup>

- **Glutamato/GABA.** Se ha reportado que el ejercicio voluntario afecta las proteínas postsinápticas relacionadas con

el sistema de glutamato, en general aumentando la transmisión y los niveles de expresión de las subunidades de receptores AMPA, NMDA y receptores metabotrópicos de glutamato,<sup>46,60,61</sup> al igual que hay un aumento en la expresión de precursores gabaérgicos a nivel de hipotálamo de modelos animales de hipertensión.<sup>62</sup>

Una de las respuestas anatómicas a la práctica de ejercicio reportada en modelos animales es el aumento de subunidades de receptores tipo AMPA para glutamato GluR1 y GluR2/3 que se encuentran expresados en neuronas granulares y piramidales de hipocampo y se relacionan con el aumento en procesos de plasticidad como LTP (*Long Term Potentiation* [Potenciación a Largo Plazo]).<sup>30,32,63</sup> También se ha reportado un aumento en la densidad y efectividad de transmisión glutamatérgica en corteza de ratones.<sup>60</sup> En este mismo sentido se ha encontrado que en condiciones normales y en modelos de isquemia la práctica de ejercicio aumenta los niveles de glutamato<sup>64</sup> y la expresión de subunidades NR2A y NR2B de receptor de tipo NMDA para glutamato.<sup>30,46</sup> Este incremento en el hipocampo podría ser el responsable de los procesos de plasticidad.<sup>64</sup>

En cuanto al aumento del metabolismo en el tejido nervioso, se ha reportado que una vez que las sinapsis se forman, dependen de las señales de los astrocitos para madurar las sinapsis a partir de la liberación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$  - Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ ) generando una inserción de receptores postsinápticos de glutamato.<sup>65,66</sup> Este hallazgo refuerza la hipótesis de dependencia de fortalecimiento sináptico a partir de la interacción con células gliales. Un aumento en el metabolismo por incremento de glucosa y lactato dependiente de ejercicio favorece el proceso de síntesis de neurotransmisores de tipo aminoácido como el glutamato.<sup>56</sup>

En estudios que evalúan los centros cerebrales autónomos de control de respiración y cardiovascular, se encuentra activación del NTS que principalmente tiene neuronas glutamatérgicas que reciben aferencias de una parte importante de los sistemas viscerales, también se reporta un aumento en las células de transportadores vesicular de glutamato -VGluT.<sup>55</sup> La respuesta glutamatérgica en neuronas del hipotálamo parece estar asociada a la adaptación cardiovascular y autonómica como resultado de la práctica física.<sup>67</sup>

- **Dopamina (DA).** Se ha reportado que el nivel de dopamina en el cerebro puede ser modificado desde el ejercicio debido al incremento en los niveles de acidez en la sangre habitual que la actividad de la hormona paratiroides y los niveles de calcio.<sup>68</sup> Acorde con Sutoo & Akiyama (2003), la entrada de calcio a las neuronas activa mecanismos dependientes de CaMK-II (Protein Kinase Type 2 Calcium/Calmodulin), la cual incrementa la actividad de tirosina hidroxilasa (TH) y ésta a su vez incrementa la síntesis y niveles de DA.<sup>68</sup> En modelos animales, se ha reportado que el ejercicio previene la disminución de receptores dopaminérgicos D269 e incluso un aumento en la densidad de receptores dopaminérgicos.<sup>47</sup> Otros estudios reportan una disminución en el aumento de receptores D2 como

un efecto terapéutico en la medida que previene el riesgo de abuso de drogas.<sup>70</sup>

En cuanto al papel fisiológico de la DA como resultado de la práctica física, se ha reportado que en núcleos del hipotálamo anterior; centros relacionados con la regulación de temperatura, los niveles de DA aumentan como respuesta al ejercicio, sugiriendo que son caminos dopaminérgicos los responsables de un incremento en la regulación térmica.<sup>71</sup> El aumento tanto en la síntesis de DA como en los receptores está probablemente asociado con estados de placer en la práctica del ejercicio<sup>72</sup> y al papel de recuperación sobre la depresión.<sup>46</sup> Hace varios años Heyes, *et al.* (1985) mostraron que la estimulación de receptores de dopamina por drogas puede aumentar la capacidad de correr en roedores.<sup>73</sup> Otros estudios muestran que el entrenamiento fuerte podría afectar la capacidad aeróbica y los receptores de dopamina,<sup>74</sup> incluso en diferentes programas de ejercicio han sido usados como una herramienta para prevenir y tratar algunas condiciones en las que existe una deficiencia en los niveles de DA.<sup>75</sup>

En cuanto a la práctica crónica de ejercicio, se ha reportado que éste puede inducir cambios en algunos genes relacionados con la transmisión dopaminérgica y opioide en las vías dopaminérgicas mesolímbicas, sugiriendo un papel de recuperación en condiciones de disfuncionalidad monoaminérgica aumentando la actividad en áreas del núcleo accumbens (NAcc) y área tegmental ventral (ATV).<sup>76</sup> También se reporta una interacción entre la regulación dopaminérgica y el aumento en las subunidades de receptor AMPA de glutamato.<sup>23</sup> En cuanto a modelos animales de Parkinson con el uso de 6-hidroxidopamina (6-OHDA) y la relación con el fenómeno de estrés por separación temprana existen reportes que indican que el ejercicio disminuye la muerte de neuronas DA luego de la lesión, sugiriendo un factor protector que podría mediar con los efectos del estrés debido a la interacción con vías dopaminérgicas límbicas.<sup>77,78</sup> También se reporta con el uso de estos modelos de lesión DA, un aumento en el transportador de dopamina en el núcleo estriado [DAT] y de TH como agonistas DA.<sup>79</sup>

Un papel terapéutico potencial en el manejo de algunos síntomas generados por el uso de agonistas dopaminérgicos en los modelos animales de Parkinson es el ejercicio.<sup>80</sup> Se ha reconocido que el uso crónico de L-DOPA de Parkinson genera discinesias que pueden ser contrarrestadas por la actividad física en modelos animales, convirtiéndose en una alternativa al tratamiento en la enfermedad de Parkinson.<sup>80</sup> En este mismo sentido y con el fin de relacionar el papel de la DA con desempeños en funciones ejecutivas, se ha reportado que el aumento en DA puede tener un mejor desempeño en tareas de atención, memoria de trabajo e inhibición comportamental.<sup>81,82</sup> Stroth, *et al.* (2010) reportaron que individuos con genotipos diferentes en cuanto al gen *COMT* (Catecol-O-Metil-Transferasa); enzima implicada en la inactivación de la DA en el espacio sináptico, pueden desempeñarse de forma diferente en cuanto a tareas que evalúan funciones ejecutivas.<sup>81</sup> Siguiendo el papel terapéutico de la actividad física, existen estu-

dios que sugieren que la actividad física aumenta los niveles de DA en las vías de refuerzo implicadas en el consumo de drogas; en modelos animales se ha reportado un aumento en los niveles de DA en áreas como ATV y NAcc.<sup>70,76</sup>

- **Serotonina (5-HT).** La serotonina (5-HT) se produce en las neuronas de los núcleos dorsales del raphe. Estos axones proyectan e inervan la corteza y estructuras subcorticales que regulan comportamientos sensorio-motores, cognición, estados de ánimo y de respuesta al dolor.<sup>83-85</sup> Se ha reconocido a la serotonina importante en el crecimiento de procesos neuronales, sinaptogénesis y supervivencia celular.<sup>83</sup> Se ha reportado que durante la práctica del ejercicio se da un aumento en la liberación de serotonina,<sup>86</sup> al igual que de triptófano.<sup>87</sup> También se ha mostrado que la glucosa podría modular la liberación y metabolismo de serotonina.<sup>88</sup> En programas de ejercicio agudo los niveles de serotonina aumentan a nivel cortical e hipocampal.<sup>84,88</sup>

Existe una evidencia amplia que relaciona el papel antidepresivo del ejercicio, probablemente mediado por un aumento en la función serotoninérgica del mismo.<sup>30,46,89</sup> De hecho, modelos animales de ansiedad y depresión que son tratados mediante agonistas serotoninérgicos, presentan supervivencia y proliferación celular similar a la que se reporta con la práctica de ejercicio.<sup>30,47,90</sup> En cuanto al papel de la serotonina en la cognición, se ha reportado que la estimulación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> pueden facilitar la memoria.<sup>83</sup> Adicionalmente, los inhibidores de la recaptación de serotonina tienen un efecto directo sobre la estimulación de neurogénesis.<sup>91,92</sup>

Así se ha encontrado que el ejercicio aumenta la expresión de la enzima triptófano hidroxilasa implicada en la biosíntesis de la serotonina en las neuronas del raphe.<sup>46</sup> En cuanto a la expresión de receptores de serotonina, se ha reportado presencia de receptores 5-HT<sub>1A</sub> en el giro dentado de hipocampo que recibe entradas desde los núcleos de raphe<sup>46</sup> y un aumento en la activación de receptores 5-HT<sub>2A/C</sub> mediando los efectos antidepresivos.<sup>92,93</sup> Así, la administración de agonistas serotoninérgicos como fluoxetina simulan los efectos del ejercicio y los antagonistas serotoninérgicos tienen efectos contrarios.<sup>46</sup> En cuanto a los receptores 5-HT<sub>1B</sub> se ha mostrado que el ejercicio físico disminuye la sensibilidad de estos receptores que han sido categorizados como autorreceptores en terminales serotoninérgicas y heterorreceptores que modulan la liberación de neurotransmisores como noradrenalina, DA, glutamato, GABA, acetilcolina, entre otros. Al perder la sensibilidad los autorreceptores aumentan la cantidad de serotonina liberada.<sup>94</sup>

Los efectos antidepresivos del ejercicio no son exclusivos para aumentar los niveles de serotonina, sino que por el contrario, complejas redes neuroquímicas podrían potenciar efectos protectores del ejercicio, por ejemplo, con aumento en noradrenalina y *BDNF*.<sup>90,92</sup> Este aumento en los niveles de 5-HT y *BDNF* se ha reportado también como estímulos neurogénicos.<sup>83,95</sup>

- **Noradrenalina (NA) y Adrenalina (A).** Múltiples estudios reportan un incremento en la liberación de monoaminas

tales como NA y A.<sup>47,96,97</sup> La NA es un neuromodulador que está implicado en los mecanismos ansiogénicos y ansiolíticos de los individuos<sup>98</sup> y que se modifica por la actividad física.<sup>99</sup>

En cuanto al efecto de señalización de *BDNF* como una respuesta al ejercicio, se ha propuesto que el aumento en la NA induce un aumento en la señalización de supervivencia neuronal de PI-3 quinasa mediante la activación del receptor Trk-*BDNF* asociado a proteína G, que puede darse o por ingesta de antidepresivos o ejercicio.<sup>16,92,96</sup> En este mismo sentido, también se ha reportado un aumento en la cantidad de NA liberada en animales que tienen programas de actividad física crónicos<sup>100</sup> tanto a nivel central como a nivel periférico.<sup>96,100,101</sup> Algunos estudios que han evaluado el papel del sistema NA con el ejercicio físico han reportado que se da un aumento en hipotálamo, hipocampo y áreas límbicas.<sup>102</sup> El ejercicio también puede aumentar la capacidad de producción de catecolaminas bajo condiciones de estrés.<sup>103</sup>

Estudios que muestran algunos bloqueadores NA, como el propanolol, acompañados de actividad física, no conducen a un incremento en *BDNF* en hipocampo.<sup>90</sup> Una prueba indirecta del efecto de la NA sobre la memoria en donde se ha encontrado que un aumento en A aumenta el flujo sanguíneo correlacionándose con mejores desempeños en tareas de memoria.<sup>104-106</sup> A pesar de que la A periférica no cruza la barrera hematoencefálica, se han propuesto algunas vías por las cuales la liberación periférica afectara el SNC, por ejemplo, Winter y, *et al.* (2007) proponen una activación del nervio vago por la liberación de A y mediante la estimulación de receptores  $\beta$ -adrenérgicos que podrían llevar a un aumento en NA entre el núcleo solitario y la amígdala o el hipocampo; llevando así a un aumento en la capacidad de aprendizaje.<sup>105</sup>

- **Acetilcolina (ACh).** Entre las señales que aumentan el flujo sanguíneo en la corteza cerebral y el hipocampo se encuentra la ACh que se origina en el complejo septal en el prosencéfalo mediado probablemente por receptores nicotínicos de ACh.<sup>107</sup> En estudios de actividad física moderada, se ha encontrado un aumento en el flujo sanguíneo de corteza probablemente mediado por receptores de ACh de tipo nicotínico, sugiriendo una relación entre la mejora de funciones cognitivas a partir del aumento en los niveles de ACh.<sup>107</sup> Las proyecciones frontales y parietales de ACh han sido implicadas en procesos de atención y vigilancia.<sup>108</sup>

En la práctica del ejercicio también se reporta un incremento en la cantidad de receptores muscarínicos hipocámpales sugiriendo una mayor comunicación por acetilcolina<sup>92,96,97</sup> y un posible efecto sobre la función de memoria espacial dependiente de hipocampo. También se ha reportado una disminución en la actividad de la enzima que hidroliza la acetilcolina (AChE) que se ha reportado que podría funcionar como una señal de muerte neuronal.<sup>17</sup>

Finalmente, estudios fisiológicos han relacionado el papel de los receptores muscarínicos del núcleo ventromedial del hipotálamo con aumento en la frecuencia cardíaca y disipación de la misma como una respuesta al ejercicio, sugiriendo además un papel en la regulación de la temperatura.<sup>109</sup>

riendo además un papel en la regulación de la temperatura.<sup>109</sup>

- **Factores Neurotróficos.** Otras sustancias que aumentan con el ejercicio son los factores neurotróficos como *BDNF* (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) (Figura 1), *NGF* (*Nerve Growth Factor*) tanto en corteza como en el hipocampo<sup>17,46,57,96,97</sup> o *IGF-1*.<sup>110</sup> Estas moléculas podrían mediar los efectos de plasticidad neuronal con efectos a nivel cognitivo y el efecto antidepresivo de la práctica de ejercicio.<sup>28</sup>

En el caso de la etiología de alteraciones como la depresión, se ha reportado que los niveles bajos de *BDNF* podrían estar implicados en la patogénesis del fenómeno, mostrando también que el aumento por administración cerebral disminuye las variables asociadas a depresión en modelos animales.<sup>31</sup> Este aumento de *BDNF* podría mediar por los efectos de neurotransmisores como NA o 5-HT.<sup>90</sup> Se ha propuesto que una de las funciones de *BDNF* es mejorar la supervivencia de axones monoaminérgicos denervados,<sup>90</sup> como también promueve la neurogénesis, la plasticidad cerebral (LTP) y la supervivencia celular.<sup>83</sup> Durante el desarrollo, permite la diferenciación neuronal en la corteza y el hipocampo y promueve la supervivencia de nuevas neuronas. En estudios crónicos de actividad física, se ha reportado un aumento en la cantidad de ARNm para *BDNF* en varias estructuras del hipocampo.<sup>96,100</sup>

Otro factor neurotrófico implicado con cambios cerebrales mediados por ejercicio es el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-2) que media efectos de angiogénesis, al igual que, estimula la proliferación de astrocitos y promueve la supervivencia y crecimiento de neuronas.<sup>30,32</sup> En cuanto al factor de crecimiento epidermal (EGF) promueve la supervivencia neuronal y la diferenciación neuronal en la zona subgranular como respuesta al ejercicio.<sup>32</sup>

A pesar de que la evidencia sobre el papel de las neurotrofinas mediando cambios de plasticidad y cognitivos se generan en modelos animales, también se ha reportado un aumento de estas sustancias en la práctica del ejercicio en humanos, tanto para *BDNF* como para *IGF-1*, aunque los estudios publicados en algunos casos muestran datos contradictorios.<sup>47</sup> La galanina; un neuropéptido que se ha reportado con una función de factor neurotrófico, también se reporta como un mediador de los estados de ansiedad/depresión que son regulados mediante la práctica del ejercicio físico.<sup>98</sup>

- **Otros efectos neuroquímicos.** Se ha reportado que el ejercicio está relacionado con un aumento en la señalización del sistema endógeno opioide.<sup>30</sup> La administración de antagonistas de receptores opioides disminuye la supervivencia y proliferación celular derivada de la práctica de ejercicio.<sup>30</sup> Se ha propuesto que el ejercicio estimula un camino similar al que se activa con el consumo de morfina.<sup>61</sup> Además, se ha encontrado que la práctica física se relaciona con la producción de  $\beta$ -endorfinas y esta liberación podría mediar los estados de euforia y relajación propios del ejercicio.<sup>61</sup> También se ha propuesto que la liberación de sistemas de opioides endógenos modifica la percepción de los niveles de dolor luego de la práctica física.<sup>85</sup>

Se ha reportado que la deficiencia hormonal en el caso de las hembras podría relacionarse con un deficiencias y declives cognitivos.<sup>17</sup> Como una respuesta inicial a esta deficiencia algunas terapias hormonales buscan restablecer estos niveles que han sido alterados, generando un riesgo en el desarrollo de algunos tipos de cáncer y accidentes tromboembólicos.<sup>17</sup> Así, el ejercicio se ha visto como una alternativa viable en la reducción de los efectos a causa de la disminución hormonal sugiriéndose como una terapia alternativa a las terapias de reemplazo hormonal.<sup>17</sup>

Por otro lado, en estudios de modelos de depresión donde se aumenta la respuesta de corticosterona en hipocampo y se da una disminución en la expresión de los receptores de glucocorticoides, el ejercicio crónico puede revertir esta expresión.<sup>31</sup> En este mismo sentido, se ha reportado que la variabilidad en corticoides y receptores de glucocorticoides muestra una disfuncionalidad del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) que podría ser revertido por el ejercicio<sup>89</sup> y obtener una disminución de respuestas de ansiedad en humanos y animales.<sup>45</sup> En humanos se ha reportado un aumento en cortisol, adrenalina y noradrenalina, luego de actividad física de alto rendimiento.<sup>101</sup>

## EFFECTOS GENERALES SOBRE EL CEREBRO

Hay varios estudios que muestran que bajos niveles en la práctica de ejercicio físico en niños y adolescentes se correlacionan con desempeños limitados a nivel cognitivo y disminución en el volumen de hipocampo y ganglios basales.<sup>37</sup> El ejercicio puede disminuir los síntomas de trastornos como el déficit de atención e hiperactividad (ADHD), mejoramiento en tareas de memoria espacial, discriminación visual y consolidación de información a largo plazo.<sup>37</sup>

En cuanto a estudios en humanos con técnicas de neuroimagen se ha reportado que un incremento en niveles de aminoácidos relacionados con neurotransmisores excitadores se correlaciona positivamente con niveles de ejercicio cardiovascular siendo considerado incluso un marcador de salud cerebral.<sup>47</sup> En estudios con imágenes de resonancia magnética se ha reportado aumento en el volumen en la materia gris en lóbulos frontales, giro frontal medial, cuneus e hipocampo y una mejoría en tareas que evalúan algunas funciones ejecutivas.<sup>47,111</sup>

Un efecto derivado del ejercicio y la práctica de actividad física es un efecto de protección. Se ha reportado que el ejercicio podría disminuir o mitigar efectos del envejecimiento<sup>74,112-114</sup> al igual que una disminución en receptores<sup>69,115</sup> y la disminución de daños en ADN en varios tipos de células.<sup>24</sup> Incluso se ha reportado una disminución en el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares o metabólicas relacionadas con la aparición de demencias.<sup>47</sup>

Recientes estudios demuestran que la actividad física retrasa el proceso tóxico de estrés oxidativo, disfunciones mitocondriales en neuronas y mejora comportamientos exploratorios, uniones neuromusculares y procesos cognitivos.<sup>113,116</sup> En terapia clínica el ejercicio podría ayudar a recuperar alteraciones cognitivas

en pacientes con daño neurológico.<sup>117</sup> En mujeres, el efecto debido a la privación de estrógenos por el envejecimiento puede ser mitigado por actividad física aumentando procesos de aprendizaje y memoria.<sup>118</sup>

En cuanto a la recuperación de estados emocionales, se ha reportado en modelos animales de enfermedad de Parkinson que el ejercicio voluntario disminuye las respuestas ansiosas en estos animales, en comparación con los que no realizan ejercicio.<sup>56,119</sup> El ejercicio tiene un efecto antipánico en pacientes con trastornos de ansiedad y depresión.<sup>56</sup>

Con respecto a la recuperación de funciones, Vogt, *et al.*, (2012) correlacionaron el desempeño de pacientes con diagnóstico de daño neurológico y programas de ejercicio, encontrando cambios en la actividad eléctrica en los lóbulos frontales.<sup>120</sup> Otra investigación examinó los cambios en la respuesta hemodinámica y test neuropsicológicos encontrando mejoramiento en cuando los pacientes estaban involucrados en programas de ejercicio.<sup>121</sup> Esta investigación sugiere que el impacto del ejercicio puede ser medido en cambios funcionales y fisiológicos en los lóbulos frontales, sugiriendo cambios en el desempeño cognitivo.<sup>122,123</sup>

Se ha encontrado incluso en humanos que el ejercicio podría estar relacionado con el aumento en volumen en algunas regiones corticales.<sup>22</sup> En modelos animales se ha visto que el ejercicio puede beneficiar el aprendizaje en cuanto a adquisición y retención de varios modelos de memoria que dependen de la actividad del hipocampo, por ejemplo, laberinto acuático de Morris, laberinto radial, evitación pasiva y evitación activa.<sup>26</sup>

Un efecto menos difundido pero también encontrado es el que relaciona la actividad física con la modificación de los umbrales nociceptivos.<sup>85</sup> El mecanismo responsable del cambio en la percepción de dolor antes y después del ejercicio es la liberación de opioides endógenos y vías serotoninérgicas.<sup>85</sup>

## Relación entre ejercicio y cognición

Un reciente metaanálisis muestra los resultados del efecto del ejercicio en humanos durante más de 40 años evidenciando que el ejercicio tiene un efecto de mejora sobre algunas funciones cognitivas como atención, velocidad de procesamiento y memoria.<sup>124</sup> Existe amplia literatura que muestra que la actividad física tienen efectos sobre la cognición en modelos animales, niños, adolescentes y adultos, al igual que promueve el bienestar y la salud emocional.<sup>13,15,30,57,69,96,97,125-128</sup>

Como se ha señalado anteriormente el efecto del ejercicio está relacionado con la expresión de genes involucrados en el proceso de plasticidad sináptica.<sup>26</sup> Además, se ha reportado que el ejercicio tiene efectos a largo plazo tales como la protección en la disminución de funciones cognitivas debido a la edad tanto en humanos<sup>57,127</sup> como en modelos animales.<sup>30,129</sup> Como programa de recuperación, la actividad física puede mitigar los efectos de la separación maternal temprana sobre actividades que involucran memoria espacial<sup>130</sup> y disminuyendo los procesos de atrofia cerebral derivados del envejecimiento.<sup>30</sup>

En pacientes con alteraciones neurodegenerativas se ha reportado que la actividad física tiene un impacto en el des-

empeño de pruebas de evaluación de funciones ejecutivas y cambios estructurales en corteza.<sup>35</sup> En modelos animales de Alzheimer el ejercicio voluntario puede aumentar la neuroplasticidad,<sup>131</sup> por otro lado, modelos genéticos de manipulación genética en donde se da una expresión de proteína precursora de amiloide (APP) y/o presenilina-1 (PS-1) se han reportado efectos contradictorios en cuanto al efecto protector y de proliferación del ejercicio voluntario o forzado.<sup>30</sup>

Los síntomas clínicos de enfermedades como Alzheimer, esquizofrenia y trastorno bipolar han sido candidatos a ser modificados con la práctica de actividad física, al encontrarse una disminución en los síntomas de depresión, psicosis y demencia.<sup>40,132</sup>

Algunos estudios de tareas para evaluar funciones cognitivas como el control ejecutivo muestran que el ejercicio aeróbico tiene un efecto sobre el desempeño de los participantes medido por señales neuroeléctricas como el P300<sup>101,128,133</sup> o registro eléctrico hipocampal en animales,<sup>46</sup> reflejando el mejoramiento en los procesos de atención y memoria de trabajo.<sup>101,121,128</sup> También se reporta un aumento en pruebas de memoria visual, múltiples tareas, flexibilidad cognitiva y procesamiento de información.<sup>132</sup> En modelos animales, el desempeño en pruebas de memoria espacial en cuanto a disminución de latencia y errores es mayor en animales que han sido sometidos a ejercicio.<sup>27</sup>

A nivel hormonal, algunos estudios<sup>13,134</sup> sugieren hipótesis acerca de las redes de reactivación implicadas en cognición en tareas motoras, tales como el área premotora o activación de eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA [*Hypothalamic-pituitary-adrenal*]), y esta actividad podría mejorar la velocidad y el desempeño de tareas cognitivas no motoras.

Una de las estructuras involucradas en los beneficios de la actividad física y el control de actividad cognitiva es el córtex prefrontal (PFC) que ha sido implicado en diferentes procesos cognitivos.<sup>73,122,135-139</sup> En la región ventromedial del córtex prefrontal (PFCvm) converge información de tipo emocional desde el sistema límbico (amígdala, hipocampo y cíngulo) y también información sensorial importante para planear elecciones basadas en claves ambientales.<sup>135,140,141</sup> También se ha reportado que el ejercicio podría tener un efecto sobre el incremento de la cantidad de neurogénesis adulta en hipocampo modificando estructuralmente la entrada de información al PFCvm.<sup>30,142</sup>

Por otro lado, la región dorsal lateral del córtex prefrontal (PFCdl) recibe entradas desde áreas motoras (primaria y suplementaria), los ganglios basales e información sensorial derivada del córtex parietal (áreas de asociación perceptual),<sup>135,141,143,144</sup> Existe una gran cantidad de información que vincula al PFCdl con procesos tales como memoria de trabajo, planeación de acciones, dirección del movimiento ocular, aprendizaje y juicios morales.<sup>136,137,141,144</sup> Así, algunos estudios demuestran que un incremento de actividad motora podría incrementar las actividades cognitivas características de PFCdl.<sup>13,145</sup>

### **Relación entre las funciones ejecutivas y la coordinación motora en tareas motoras**

Algunos estudios reportan la importancia del lóbulos fron-

tales en la coordinación motora<sup>135,146,147</sup> y funciones ejecutivas, tales como planeación, automonitoreo, búsqueda ordenada, formación conceptual, atención, memoria de trabajo y control de impulsos.<sup>123,147</sup> Existe evidencia de que la PFCdl está asociada con memoria de trabajo,<sup>148</sup> mientras que la parte posterior dorsolateral es importante para el aprendizaje asociativo.<sup>122</sup> Así, estudios con tareas para medir inhibición de respuesta han sido asociados con funcionamiento frontal y prefrontal mostrando posibles efectos de la actividad motora sobre funciones ejecutivas.<sup>97,123</sup>

Otra función desde las áreas de planeación es programar movimientos repetitivos. Algunos estudios con imágenes de resonancia magnética funcional (*Functional Magnetic Resonance Images* [fIMR]) muestran que áreas premotoras mediales y dorsolaterales están implicadas en la programación de movimientos repetitivos.<sup>147</sup> Una vez que los movimientos han sido aprendidos y que tienen un funcionamiento automático la activación de la corteza prefrontal disminuye.<sup>135</sup> Algunos modelos de memoria sugieren que la actualización jerárquica y la secuenciación de acciones depende de la interacción entre la corteza prefrontal y los ganglios basales.<sup>135,149</sup> Así, algunos estudios de daño en lóbulos frontales están asociados con alteraciones en las funciones ejecutivas y aspectos de coordinación motora.<sup>147,150</sup> En niños con epilepsia se han encontrado déficit en tareas de planeación y control de impulsos con un perfil neuropsicológico similar a pacientes con daño en el lóbulo frontal.<sup>147</sup> Adicionalmente, en modelos animales de isquemia se ha reportado que el entrenamiento en tareas motoras complejas puede recuperar y mejorar el desempeño en habilidades de tareas sensoriomotoras tanto en neonatos como en adultos, pero no con ejercicio repetitivo.<sup>151,152</sup>

En este sentido, algunos autores como Serrien, *et al.*<sup>153</sup> sugieren que regiones tradicionalmente asociadas con operaciones motoras pueden estar implicadas en el desempeño de tareas cognitivas, como, por ejemplo, la alteración de transmisión celular por disminución de oligodendrocitos en modelos de esclerosis lateral amiotrófica (ALS).<sup>154</sup> Este fenómeno de relación entre áreas motoras y cognitivas ocurre principalmente cuando se estudian tareas motoras complejas, como las secuencias y la coordinación de acciones. Un criterio para determinar la complejidad motora es el patrón de actividad cerebral y el nivel de procesamiento de información. La explicación de este fenómeno podría ser que las tareas motoras realizan cambios en la estructura neuronal.<sup>153</sup>

La planeación de iniciación de movimientos son controlados principalmente por áreas premotoras.<sup>155</sup> En primates tanto humanos como no humanos se encuentran cuatro áreas premotoras que envían proyecciones tanto la corteza motora primaria como la médula espinal.<sup>156,157</sup> Una de estas áreas se denomina área motora suplementaria (*Supplementary Motor Area* [SMA]) localizada en el giro frontal superior. Una segunda área se denomina área premotora suplementaria (*Supplementary Premotor Area* [PreSMA]) que está conectada con la corteza prefrontal, áreas motoras corticales no primarias, núcleo ventral anterior parvocelular del tálamo, área 10 específicamente porción anterior ventral. PreSMA ha sido

vinculado a la función motora abstracta.<sup>156,157</sup> Daño bilateral en PreSMA genera déficit motores; sugiriendo un papel en la organización motora tal como planeación e iniciación de movimientos.<sup>158,159</sup> Con respecto a las conexiones SMA y PreSMA están conectados con los ganglios basales y el cerebelo e inervan áreas corticales como 4 y 6.<sup>160,161</sup> El área 6 (porción anterior de la corteza motora primaria) está asociado con funciones motoras/cognitivas de planeación.<sup>156,157,161</sup> Esta parte de la corteza se ha implicado tanto en el aprendizaje como la memoria implícita,<sup>162</sup> preparación de movimientos, vocalizaciones, y aprendizaje de movimientos complejos.<sup>155-157,161</sup>

Cuando se realiza una actividad motora se pueden activar diferentes vías dependiendo de si la tarea es conocida o novedosa. Si la tarea es familiar el camino anatómico incluye la corteza somatosensorial primaria, SMA, preSMA, corteza parietal, ganglios basales y cerebelo.<sup>153,156,157,160,163-165</sup> Por otro lado, si la tarea es novedosa la activación es preSMA, corteza premotora dorsal y parte anterior, y corteza PFCdl.<sup>135,153,156,157,162,166,167</sup> Cuando la tarea implica coordinación bimanual en el camino neural incluye la corteza parietal y frontal, preSMA, corteza cingulada anterior (Anterior Cingulate Cortex [ACC]) y precuneus.<sup>153</sup> Aunque la actividad de SMA y preSMA precede a la actividad en áreas motoras se ha encontrado que tal activación no es simétrica y depende de los movimientos. Nudo (2008)<sup>162</sup> reportó patrones de conexión diferentes para SMA y preSMA. Así, si la tarea requiere cálculo temporal algunos estudios muestran activación de SMA.<sup>168</sup> Aunque SMA está implicada en tareas motoras también se encuentra implicada en tareas cognitivas.<sup>156,157</sup> Esto se debe principalmente a la gran cantidad conexiones con la corteza prefrontal. Algunos estudios han reportado el papel de SMA en el aprendizaje.<sup>162</sup> En cuanto a la planeación de movimientos se ha reportado actividad de la corteza prefrontal dorsolateral, pero la ejecución de los mismos implica áreas motoras.<sup>162,169</sup> Se han propuesto algunos mecanismos para explicar el control motor dependiendo de si el movimiento es explícito un principio. Nudo (2008)<sup>162</sup> propone que este movimiento iniciado explícitamente estará determinado en principio por la conexión entre la corteza prefrontal, luego por áreas premotoras (SMA y preSMA) y finalmente por interacción con áreas motoras. Si por el contrario los movimientos son iniciados implícitamente, el camino de activación será iniciado por la corteza motora, luego una activación en las áreas premotoras y finalmente la corteza prefrontal.

Recientemente se han usado estudios de fIMR para determinar la activación neuronal durante el aprendizaje y adquisición de complejas tareas motoras en humanos.<sup>153,162</sup> Estos estudios han mostrado que la corteza PFCdl junto con preSMA y ACC juegan un papel esencial en el desempeño de tareas motoras complejas. En este sentido se ha reportado que la memoria motora puede depender de los cambios en PFCdl.<sup>170</sup> Algunos estudios sugieren que la práctica motora no rutinaria, por ejemplo, aleatoria o no predecible, tiene mejores efectos sobre la retención de tareas motoras y genera cambios estructurales en áreas motoras.<sup>162,170</sup> Otros estudios han mostrado que la estimulación magnética transcraneal (*Transcranial*

*Magnetic Stimulation* [TMS]) sobre áreas premotoras puede interferir con la evocación de tareas motoras disminuyendo el desempeño en tareas motoras aprendidas previamente.<sup>169</sup>

Otra evidencia de que las áreas motoras están implicadas en el control cognitivo hace referencia a que las áreas motoras dorsales y laterales también se activan durante los procesos de lenguaje,<sup>171</sup> en evaluación y control del tiempo.<sup>168</sup> Con respecto a los modelos teóricos de control ejecutivo algunos asumen una aproximación de alto nivel para el procesamiento cognitivo y la ejecución de acciones, controlado por los mecanismos. Primero el control de bajo nivel que escoge acciones automáticamente en procesos previamente aprendidos y segundo, un sistema supervisión atencional que provee de esquemas relevantes para actividad o inhibición.<sup>128</sup> Pellegrini, *et al.* (2004)<sup>172</sup> han reportado que la atención sobre la mano no preferida tiene un efecto sobre el mejoramiento del desempeño en tareas de coordinación bimanual y una reducción en la cantidad de errores, probablemente porque las áreas premotoras juegan un papel importante en la organización de coordinación en virtud de la densa cantidad de conexiones bilaterales interhemisféricas.<sup>153,173</sup>

Por otro lado, los ganglios basales (basal ganglia [BG]) han sido implicados en tareas motoras y cognitivas. Una de las principales funciones de BG en el desempeño motor está asociado a procesos automáticos.<sup>13</sup> Además, en modelos animales se ha encontrado que la lesión bilateral del globo pálido genera una deficiencia en el aprendizaje sensoriomotor y aprendizaje postural espacial soportando la idea de BG está implicado no sólo en coordinación motora, sino también en habilidades cognitivas.<sup>13,144,174,175</sup> La implicación de BG en cognición se da debido a que estas estructuras forman un sistema que selecciona acciones apropiadas en determinados contextos, ya que existe una gran cantidad de conexiones desde los centros sensoriales, motores y de asociación con BG permitiendo una representación de algunos aspectos corporales en BG.<sup>144,163,176</sup> Así, otros estudios que utilizan modelos animales en enfermedad de Parkinson han determinado que incluso cuando los déficit motores pueden ser simulados con daño en los núcleos o vías dopaminérgicas, también se encuentran desórdenes cognitivos, por ejemplo, de aprendizaje asociativo y memoria implícita, al igual que en memoria de trabajo.<sup>177-180</sup>

En el cerebelo también se ha reportado que existe un vínculo entre las funciones motoras y cognitivas. Algunos estudios vinculan al cerebelo en tareas de coordinación motora, atención, procesos de repoblación y ejercicio coordinado.<sup>13,181-183</sup> En pacientes diagnosticados con autismo en donde se encuentran malformaciones en el vermis y los hemisferios cerebelos también se reportan déficit cognitivos y sociales. Al igual que en pacientes diagnosticados con autismo, pacientes con daño cerebelar adquirido tienen dificultades en habilidades de coordinación aguda e intercambio voluntario de modalidades sensoriales.<sup>181,184</sup> Reciente evidencia sugiere que el cerebelo tiene conexiones con algunos sistemas asociados con atención, arousal y respuesta sensorial;<sup>161,181,185,186</sup> esta conectividad ha vinculado el cerebelo a procesos cognitivos y motores. En este mismo sentido estudios sobre actividad fisi-

ca sugieren un efecto de mejoramiento en funciones cognitivas en pacientes con daño neurológico.<sup>117</sup> Se ha encontrado que el ejercicio induce cambios anatómicos y moleculares en el cerebelo mejorando funciones motoras.<sup>112</sup>

Durante el proceso de aprendizaje el cerebelo junto con el estriado ayudan en los estados iniciales de este proceso, que posteriormente conducirá a cambios en la corteza motora.<sup>187</sup> La relación entre el cambio estructural y la complejidad motora ha comenzado a ser consistentemente reportado en estructuras tales como hipocampo, corteza y cerebelo.<sup>166</sup> Finalmente, Budde, *et al.*, (2008)<sup>13</sup> reportan que el ejercicio tiene efectos benéficos sobre el desempeño cognitivo debido a la relación anatómica y funcional entre corteza prefrontal y cerebelo.

Estas relaciones entre centros de control motor directo o indirecto están implicadas con funciones ejecutivas. Por ejemplo, modelos de interacción de conciencia y de procesos cognitivos de alto orden implican estructuras como BG, cerebelo, sistemas sensoriales y límbicos, relacionando actividades motoras y sensoriales con fenómenos como la conciencia.<sup>188</sup> Estudios experimentales que relacionan los cambios debido al ejercicio a largo plazo, muestran que existe interacción entre la activación de cerebelo, corteza, tálamo, sistema tálamo-BG que podría ser responsable del aprendizaje y del movimiento.<sup>176</sup>

#### RELACIÓN DE LOS CAMBIOS MOLECULARES VINCULADOS CON LA PRÁCTICA MOTORA Y EL EJERCICIO

Debido a que el entrenamiento motor genera cambios estructurales y funcionales en la corteza y centros motores, éstos se explican en virtud de alteraciones genéticas, tanto en la expresión de proteínas como en la actividad de los genes mismos.<sup>187,189,190</sup> En este mismo sentido, también se reportan cambios moleculares en las neuronas como respuesta al ejercicio.<sup>112,176</sup> Expresión de proteínas estructurales de sinapsis y proliferación de células gliales se constituyen en una respuesta molecular del ejercicio y de la actividad motora.<sup>18,32</sup> Se ha reportado que el aumento en la expresión de subunidades de receptores AMPA de glutamato median la codificación motora en estructuras como el núcleo estriado en ganglios basales.<sup>23</sup>

Los mecanismos que serían responsables del mejoramiento cognitivo en virtud del ejercicio están relacionados con procesos de neurogénesis, sinaptogénesis, plasticidad sináptica y factores neurotróficos.<sup>37</sup> Debido a que la neurogénesis aumenta en condiciones de ejercicio, algunos autores proponen que el aumento en el nacimiento y proliferación de nuevas neuronas está determinado por la activación de neurotrofinas (BDNF, IGF) que se dan como respuesta al ejercicio crónico,<sup>26</sup> principalmente en la zona subgranular del hipocampo.<sup>34</sup>

En cuanto a la sinaptogénesis que subyace a los procesos de plasticidad neuronal y aumento en la cognición se ha reportado que moléculas producidas por estructuras no neuronales, como las trombospondinas por astrocitos y el complejo neurologina-neurexina influyen en la forma como se modifica estructuralmente las sinapsis a partir de la señalización de calcio y aumento en la actividad.<sup>191-193</sup> Otra caracte-

terística interesante en el proceso de inducción de sinapsis funcional lo constituye el hecho de que son los astrocitos inmaduros los que secretan trombospondinas para promover la sinaptogénesis principalmente glutamatérgicas<sup>191,192</sup> o los procesos de vascularización.<sup>32</sup> Se ha encontrado que la expresión de proteínas de proliferación de astrocitos es dependiente del ejercicio.<sup>32</sup> La influencia de estos astrocitos mediarían el incremento de sinaptogénesis glutamatérgicas y GABAérgicas.<sup>33,192</sup> En cuanto al proceso de angiogénesis subyacente a la formación de nuevas neuronas o sinapsis, se ha reportado que en el ejercicio el aumento de astrocitos favorecería el proceso de creación de vasos sanguíneos, hasta en 80% y manteniendo funciones de la barrera hematoencefálica para responder a la demanda de glucosa y oxígeno.<sup>33</sup>

#### APLICACIONES CLÍNICAS DE ENTRENAMIENTO MOTOR, EJERCICIO Y COGNICIÓN

Algunos estudios reportan que el ejercicio podría tener un efecto sobre los síntomas de algunas enfermedades neurológicas, entre las cuales estarían demencia tipo Alzheimer, esquizofrenia, desorden depresivo mayor y psicosis.<sup>132</sup> Como se ha señalado anteriormente, existe un papel protector con respecto a varios de los efectos del envejecimiento y en conductas patológicas de adicción.<sup>25,70,111</sup> Sobre la cognición, también se presentan una gran cantidad de estudios que sugieren un papel del ejercicio en la plasticidad cerebral.<sup>47,101,132,153</sup> Dentro de los mecanismos que explicarían los efectos del ejercicio sobre la cognición se encuentran la secreción de moléculas como BDNF o serotonina, cambios funcionales en el sistema inmune y cambios estructurales como neurogénesis, sinaptogénesis y angiogénesis.<sup>34,47,132,194</sup>

Uno de los fenómenos cerebrales que permite explicar tanto el efecto del ejercicio, como el del entrenamiento motor es la neuroplasticidad. Éste es un fenómeno que implica la capacidad del sistema nervioso para modificar su organización en virtud de la interacción con el ambiente.<sup>47</sup> Se ha mostrado que es posible reorganizar la estructura neuronal con estimulación transcraneal y actividad motora; estos efectos pueden medirse en varios niveles desde el molecular (*Figuras 1 y 2*) hasta el nivel comportamental.<sup>47,195,196</sup> Esta capacidad mediaría la posibilidad de unir dos fenómenos comportamentales diferentes (ejercicio y comportamiento motor) y realizar cambios en estructuras que tienen un papel en ambas conductas.

Uno de los cambios de neuroplasticidad más evidentes y ampliamente estudiados recientemente es la neurogénesis adulta.<sup>34,48,51,197</sup> Aunque se ha determinado en modelos animales el posible papel de las nuevas neuronas, cada vez existe una mayor evidencia que muestra que en humanos también se generan nuevas neuronas en respuesta a cambios a nivel ambiental o eventos de restauración cerebral.<sup>198-200</sup> Así, la potenciación de neurogénesis a partir de actividad motora o ejercicio podría considerarse una herramienta poderosa en diferentes enfermedades y tratamientos.

## CONCLUSIONES

Debido al gran crecimiento de evidencia del papel que cumple la actividad física/ejercicio en cambios estructurales y funcionales a nivel cerebral que repercuten en procesos de sinaptogénesis o neurogénesis; se propone que son equiparables y funcionalmente similares a los cambios que puede producir la actividad motora controlada por áreas de planeación de movimiento. Sin embargo, los cambios cognitivos generados por ejercicio y los cambios cognitivos generados por la planeación de movimientos serían diferentes en virtud de las vías por las cuales pueden modificar el cerebro, pero teniendo un efecto benéfico en la potenciación de habilidades que no subyacen exclusivamente a ninguno de los dos tipos de actividad.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que este artículo es producto de la investigación propia de los autores y no recibió financiación de ninguna entidad privada ni pública.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés relacionados con la elaboración de este artículo.

## REFERENCIAS

- Zeller MEGH, Modi AC. Related to Obesity in Children and Adolescents. In: Handbook of Childhood and Adolescent Obesity Issues in Clinical Child Psychology. New York: Springer Science 2008; 25-42.
- Singh S, McMahan S. An Evaluation of the Relationship between Academic Performance And Physical Fitness Measures in California Schools. Californian J Health Promot 2006; 4: 207-14.
- Yackobovitch-Gavan M, Nagelberg N, Phillip M, Ashkenazi-Hoffnung L, HersHKovitz E, Shalitin S. The influence of diet and/or exercise and parental compliance on health-related quality of life in obese children. Nutr Res 2009; 29: 397-404.
- Giussani M, Antolini L, Brambilla P, Pagani M, Zuccotti G, Valsecchi MG, et al. Cardiovascular risk assessment in children: role of physical activity, family history and parental smoking on BMI and blood pressure. J Hypertens 2013; 31: 983-92.
- Kelley GA, Kelley KS. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in children and adolescents: A meta-analysis of randomized controlled trials. Atherosclerosis 2008; 191: 447-53.
- Spreadbury I, Samis AJW. Evolutionary Aspects of Obesity, Insulin Resistance, and Cardiovascular Risk. Curr Cardiovasc Risk Rep 2013; 7: 136-46.
- Voulgari C, Pagoni S, Vinik A, Poirier P. Exercise improves cardiac autonomic function in obesity and diabetes. Metabolism 2013; 62: 609-21.
- Arvola P, Wu X, Kähönen M, Mäkynen H, Riutta A, Mucha I, et al. Exercise enhances vasorelaxation in experimental obesity associated hypertension. Cardiovasc Res 1999; 43: 992-1002.
- Horton ES. The role of exercise in the treatment of hypertension in obesity. Int J Obes 1981; 5(Suppl. 1): 165-71.
- Bodenlos JS, Lemon SC, Schneider KL, August MA, Pagoto SL. Associations of mood and anxiety disorders with obesity: Comparisons by ethnicity. J Psychosom Res 2011; 71: 319-24.
- Skilton MR, Moulin P, Terra J-L, Bonnet F. Associations Between Anxiety, Depression, and the Metabolic Syndrome. Biol Psychiatry 2007; 62: 1251-7.
- Hassink SG, Zapalla F, Falini L, Datto G. Exercise and the obese child. Prog Pediatr Cardiol 2008; 25: 153-7.
- Budde H, Voelcker-Rehage C, Pietraßyk-Kendziorra S, Ribeiro P, Tidow G. Acute coordinative exercise improves attentional performance in adolescents. Neurosci Lett 2008; 441: 219-23.
- Coe D, Pivarnik J, Womack C, Reeves M, Malina R. Effect of physical education and activity levels on academic achievement in children. Med Sci Sport Exerc 2006; 38: 1515-19.
- Pate RR, Heath GW, Dowda M, Trost SG. Associations between physical activity and other health behaviors in a representative sample of US adolescents. Am J Public Health 1996; 86: 1577-81.
- Chen MJ, Russo-Neustadt AA. Exercise activates the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. Brain Res. Mol Brain Res 2005; 135: 181-93.
- Ben J, Soares FMS, Cechetti F, Vuaden FC, Bonan CD, Netto CA, et al. Exercise effects on activities of Na(+),K(+)-ATPase, acetylcholinesterase and adenine nucleotides hydrolysis in ovariectomized rats. Brain Res 2009; 1302: 248-55.
- Ferreira AFB, Real CC, Rodrigues AC, Alves AS, Brito LRG. Moderate exercise changes synaptic and cytoskeletal proteins in motor regions of the rat brain. Brain Res 2010; 1361: 31-42.
- Timmons JA, Jansson E, Fischer H, Gustafsson T, Greenhaff PL, Riddin J, et al. Modulation of extracellular matrix genes reflects the magnitude of physiological adaptation to aerobic exercise training in humans. BMC Biol 2005; 3: 19.
- Seo T-B, Kim B-K, Ko I-G, Kim DH, Shin MS, Kim CJ, et al. Effect of treadmill exercise on Purkinje cell loss and astrocytic reaction in the cerebellum after traumatic brain injury. Neurosci Lett 2010; 481: 178-82.
- Tsakiris S, Parthimos T, Parthimos N, Tsakiris T, Schulps KH. The beneficial effect of L-cysteine supplementation on DNA oxidation induced by forced training. Pharmacol Res 2006; 53: 386-90.
- Berchtold N, Castello N, Cotman CW. Exercise and time-dependent benefits to learning and memory. Neuroscience 2010; 167: 588-97.
- Kim D-H, Ko I-G, Kim B-K, Kim TW, Kim SE, Shin MS, et al. Treadmill exercise inhibits traumatic brain injury-induced hippocampal apoptosis. Physiol Behav 2010; 101: 660-5.
- Rutten BPF, Schmitz C, Gerlach OHH, Oyen HM, de Mesquita EB, Steinbusch HW, et al. The aging brain: accumulation of DNA damage or neuron loss?. Neurobiol Aging 2007; 28: 91-8.
- Marques-Aleixo I, Oliveira PJ, Moreira PI, Magalhães J, Ascensão A. Physical exercise as a possible strategy for brain protection: evidence from mitochondrial-mediated mechanisms. Prog Neurobiol 2012; 99: 149-62.

26. Berchtold NC, Castello N, Cotman CW. Exercise and time-dependent benefits to learning and memory. *Neuroscience* 2010; 167: 588-97.
27. Sartori CR, Vieira AS, Ferrari EM, Langone F, Tongiorgi E, Parada CA. The antidepressive effect of the physical exercise correlates with increased levels of mature BDNF, and proBDNF proteolytic cleavage-related genes, p11 and tPA. *Neuroscience* 2011; 180: 9-18.
28. Duman CH, Schlesinger L, Russell DS, Duman RS. Voluntary exercise produces antidepressant and anxiolytic behavioral effects in mice. *Brain Res* 2008; 1199: 148-58.
29. Cechetti F, Fochesatto C, Scopel D, Nardin P, Gonçalves CA, Netto CA, et al. Effect of a neuroprotective exercise protocol on oxidative state and BDNF levels in the rat hippocampus. *Brain Res* 2008; 1188: 182-8.
30. Van Praag H. Neurogenesis and exercise: past and future directions. *Neuromolecular Med* 2008; 10: 128-40.
31. Zheng H, Liu Y, Li W, Yang B, Chen D, Wang X, et al. Beneficial effects of exercise and its molecular mechanisms on depression in rats. *Behav Brain Res* 2006; 168: 47-55.
32. Ferreira AFB, Real CC, Rodrigues AC, Alves AS, Britto LRG. Short-term, moderate exercise is capable of inducing structural, bdnf-independent hippocampal plasticity. *Brain Res* 2011; 1425: 111-22.
33. Li J, Ding Y-H, Rafols JA, Lai Q, McAllister JP, Ding Y. Increased astrocyte proliferation in rats after running exercise. *Neurosci Lett* 2005; 386: 160-64.
34. Uda M, Ishido M, Kami K, Masuhara M. Effects of chronic treadmill running on neurogenesis in the dentate gyrus of the hippocampus of adult rat. *Brain Res* 2006; 1104: 64-72.
35. Kaliman P, Párrizas M, Lalanza JF, Camins A, Escorihuela RM, Pallàs M. Neurophysiological and epigenetic effects of physical exercise on the aging process. *Ageing Res Rev* 2011; 10: 475-86.
36. Lovatel GA, Elsner VR, Bertoldi K, Vanzella C, Moysés Fdos S, Vizuete A, et al. Treadmill exercise induces age-related changes in aversive memory, neuroinflammatory and epigenetic processes in the rat hippocampus. *Neurobiol Learn Mem* 2013; 101: 94-102.
37. Abel JL, Rissman EF. Running-induced epigenetic and gene expression changes in the adolescent brain. *Int J Dev Neurosci* 2012; 31: 382-90.
38. Elsner VR, Lovatel GA, Bertoldi K, Vanzella C, Santos FM, Spindler C, et al. Effect of different exercise protocols on histone acetyltransferases and histone deacetylases activities in rat hippocampus. *Neuroscience* 2011; 192: 580-7.
39. Elsner VR, Lovatel GA, Moysés F, Bertoldi K, Spindler C, Cechinel LR, et al. Exercise induces age-dependent changes on epigenetic parameters in rat hippocampus: a preliminary study. *Exp Gerontol* 2013; 48: 136-9.
40. Eyre H, Baune BT. Neuroimmunological effects of physical exercise in depression. *Brain Behav Immun* 2012; 26: 251-66.
41. Fontán-Lozano A, Romero-Granados R, Troncoso J, Múnera A, Delgado-García JM, Carrión AM. Histone deacetylase inhibitors improve learning consolidation in young and in KA-induced-neurodegeneration and SAMP-8-mutant mice. *Mol Cell Neurosci* 2008; 39: 193-201.
42. Gomez-Pinilla F, Zhuang Y, Feng J, Ying Z, Fan G. Exercise impacts brain-derived neurotrophic factor plasticity by engaging mechanisms of epigenetic regulation. *Eur J Neurosci* 2011; 33: 383-90.
43. Chestnut BA, Chang Q, Price A, Lesuisse C, Wong M, Martin LJ. Epigenetic regulation of motor neuron cell death through DNA methylation. *J Neurosci* 2011; 31: 16619-36.
44. Zajac MS, Pang TYC, Wong N, Weinrich B, Leang LS, Craig JM, et al. Wheel running and environmental enrichment differentially modify exon-specific BDNF expression in the hippocampus of wild-type and pre-motor symptomatic male and female Huntington's disease mice. *Hippocampus* 2010; 20: 621-36.
45. Collins A, Hill LE, Chandramohan Y, Whitcomb D, Droste SK, Reul JM. Exercise improves cognitive responses to psychological stress through enhancement of epigenetic mechanisms and gene expression in the dentate gyrus. *PLoS One* 2009; 4: e4330.
46. Van Praag H. Exercise and the brain: something to chew on. *Trends Neurosci* 2009; 32: 283-90.
47. Hötting K, Röder B. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 2243-57.
48. Aimone JB, Deng W, Gage FH. Perspective/ : Point/Counterpoint Resolving New Memories/ : A Critical Look at the Dentate Gyrus, Adult Neurogenesis, and Pattern Separation. *Neuron* 2011; 70: 589-96.
49. Aimone JB, Wiles J, Gage FH. Viewpoint Computational Influence of Adult Neurogenesis on Memory Encoding. *Neuron* 2009; 61: 187-202.
50. Clelland CD, Choi M, Romberg C, Clemenson GD Jr, Fragniere A, Tyers P, et al. A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation. *Science* 2009; 325: 210-3.
51. Pereira AC, Huddlestone 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 USA* 2007; 104: 5638-43.
52. Tronel S, Fabre A, Charrier V, Olier SH, Gage FH, Arous DN. Spatial learning sculpts the dendritic arbor of adult-born hippocampal neurons. *PNAS Neurosci* 2010; 107: 1-6.
53. Arida RM, Scorza CA, Scorza FA, Gomes S, Naffah-mazzacoratti G, Abrão E. Effects of different types of physical exercise on the staining of parvalbumin-positive neurons in the hippocampal formation of rats with epilepsy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 814-22.
54. Malek MH, Olfert IM. Global deletion of thrombospondin-1 increases cardiac and skeletal muscle capillarity and exercise capacity in mice. *Exp Physiol* 2009; 94: 749-60.
55. Barna BF, Takakura AC, Moreira TS. Pontomedullary and hypothalamic distribution of Fos-like immunoreactive neurons after acute exercise in rats. *Neuroscience* 2012; 212: 120-130.
56. Maddock RJ, Casazza GA, Buonocore MH, Tanase C. Vigorous exercise increases brain lactate and Glx (glutamate+glutamine): a dynamic 1H-MRS study. *Neuroimage* 2011; 57: 1324-1330.
57. 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; 726: 49-56.

58. Chih CP, Lipton P, Roberts Jr EL. Do active cerebral neurons really use lactate rather than glucose? *Trends Neurosci* 2001; 24: 573-8.
59. Belgard TG, Marques AC, Oliver PL, Abaan HO, Sirey TM, Hoerder-Suabedissen A, et al. A Transcriptomic Atlas of Mouse Neocortical Layers. *Neuron* 2011; 71: 605-16.
60. Dietrich MO, Mantese CE, Porciuncula LO, Ghisleni G, Vinade L, Souza DO, et al. Exercise affects glutamate receptors in postsynaptic densities from cortical mice brain. *Brain Res* 2005; 1065: 20-5.
61. Hosseini M, Alaei HA, Naderi A, Sharifi MR, Zahed R. Treadmill exercise reduces self-administration of morphine in male rats. *Pathophysiology* 2009; 16: 3-7.
62. Little HR, Kramer JM, Beatty JA, Waldrop TG. Chronic exercise increases GAD gene expression in the caudal hypothalamus of spontaneously hypertensive rats. *Mol Brain Res* 2001; 95: 48-54.
63. Real CC, Ferreira AFB, Hernandez MS, Britto LR, Pires RS. Exercise-induced plasticity of AMPA-type glutamate receptor subunits in the rat brain. *Brain Res* 2010; 1363: 63-71.
64. Leung LY, Tong KY, Zhang SM, Zeng XH, Zhang KP, Zheng XX. Neurochemical effects of exercise and neuromuscular electrical stimulation on brain after stroke: a microdialysis study using rat model. *Neurosci Lett* 2006; 397: 135-9.
65. Pfrieger FW. Role of glia in synapse development. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12: 486-90.
66. Pfrieger FW. Role of glial cells in the formation and maintenance of synapses. *Brain Res Rev* 2010; 63: 39-46.
67. Mastelari RB, Bagolan de Abreu S, Morgan de Aguiar Corrêa F, Dutra de Souza HC, Martins-Pinge MC. Glutamatergic neurotransmission in the hypothalamus PVN on heart rate variability in exercise trained rats. *Auton Neurosci* 2012; 170: 42-47.
68. Sutoo D, Akiyama K. Regulation of brain function by exercise. *Neurobiol Dis* 2003; 13: 1-14.
69. Uysal N, Tugyan K, Kayatekin BM, Acikgoz O, Bagriyanik HA, Gonenc S, et al. The effects of regular aerobic exercise in adolescent period on hippocampal neuron density, apoptosis and spatial memory. *Neurosci Lett* 2005; 383: 241-5.
70. Lynch WJ, Peterson AB, Sanchez V, Abel J, Smith MA. Exercise as a novel treatment for drug addiction: A neurobiological and stage-dependent hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 1622-44.
71. Hasegawa H, Yazawa T, Yasumatsu M, Otokawa M, Aihara Y. Alteration in dopamine metabolism in the thermoregulatory center of exercising rats. *Neurosci Lett* 2000; 289: 161-4.
72. Reed J, Ones DS. The effect of acute aerobic exercise on positive activated affect: A meta-analysis. *Psychol Sport Exerc* 2006; 7: 477-514.
73. Heyes MP, Garnett ES, Coates G. Central dopaminergic activity influences rats ability to exercise. *Life Sci* 1985; 36: 671-7.
74. MacRae PG, Spirduso WW, Walters TJ, Farrar RP, Wilcox RE. Endurance training effects on striatal D2 dopamine receptor binding and striatal dopamine metabolites in presenescent older rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1987; 92: 236-40.
75. Aguiar AS, Araújo AL, da-Cunha TR, Speck AE, Ignácio ZM, De-Mello N, et al. Physical exercise improves motor and short-term social memory deficits in reserpinized rats. *Brain Res Bull* 2009; 79: 452-7.
76. Greenwood BN, Foley TE, Le TV, Strong PV, Loughridge AB, Day HE, et al. Long-term voluntary wheel running is rewarding and produces plasticity in the mesolimbic reward pathway. *Behav Brain Res* 2011; 217: 354-62.
77. Mabandla MV, Russell VA. Voluntary exercise reduces the neurotoxic effects of 6-hydroxydopamine in maternally separated rats. *Behav Brain Res* 2010; 211: 16-22.
78. O'Dell SJ, Gross NB, Fricks AN, Casiano BD, Nguyen TB, Marshall JF. Running wheel exercise enhances recovery from nigrostriatal dopamine injury without inducing neuroprotection. *Neuroscience* 2007; 144: 1141-51.
79. Smith BA, Goldberg NR, Meshul CK. Effects of treadmill exercise on behavioral recovery and neural changes in the substantia nigra and striatum of the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse. *Brain Res* 2011; 1386: 70-80.
80. Aguiar AS Jr, Moreira EL, Hoeller AA, Oliveira PA, Córdova FM, Glaser V, et al. Exercise attenuates levodopa-induced dyskinesia in 6-hydroxydopamine-lesioned mice. *Neuroscience* 2013; 243: 46-53.
81. Stroth S, Reinhardt RK, Thöne J, Hille K, Schneider M, Härtel S, et al. Impact of aerobic exercise training on cognitive functions and affect associated to the COMT polymorphism in young adults. *Neurobiol Learn Mem* 2010; 94: 364-72.
82. Alavian KN, Simon HH. Linkage of cDNA expression profiles of mesencephalic dopaminergic neurons to a genome-wide in situ hybridization database. *Mol Neurodegener* 2009; 4: 6.
83. Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2004; 27: 589-94.
84. Gomez-Merino D, Béquet F, Berthelot M, Chennaoui M, Guezennec CY. Site-dependent effects of an acute intensive exercise on extracellular 5-HT and 5-HIAA levels in rat brain. *Neurosci Lett* 2001; 301: 143-6.
85. Mazzardo-Martins L, Martins DF, Marcon R, Dos Santos UD, Speckhann B, Gadotti VM, et al. High-intensity extended swimming exercise reduces pain-related behavior in mice: involvement of endogenous opioids and the serotonergic system. *J Pain* 2010; 11: 1384-93.
86. Smriga M, Kameishi M, Torii K. Exercise-Dependent Preference for a Mixture of Branched-Chain Amino Acids and Homeostatic Control of Brain Serotonin in Exercise Rats. *J Nutr* 2006; 136: 548S-552S.
87. Chaouloff F. Effects of acute physical exercise on central serotonergic systems. *Med Sci Sport Exerc* 1997; 29: 58-62.
88. Béquet F, Gomez-Merino D, Berthelot M, Guezennec CY. Evidence that brain glucose availability influences exercise-enhanced extracellular 5-HT level in hippocampus: a microdialysis study in exercising rats. *Acta Physiol Scand* 2002; 176: 65-9.
89. Sigwalt AR, Budde H, Helmich I, Glaser V, Ghisoni K, Lanza S, et al. Molecular aspects involved in swimming exercise training reducing anhedonia in a rat model of depression. *Neuroscience* 2011; 192: 661-74.

90. Ivy AS, Rodriguez FG, Garcia C, Chen MJ, Russo-Neustadt AA. Noradrenergic and serotonergic blockade inhibits BDNF mRNA activation following exercise and antidepressant. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 75: 81-8.
91. Kobayashi K, Ikeda Y, Sakai A, Yamasaki N, Haneda E, Miyakawa T, et al. Reversal of hippocampal neuronal maturation by serotonergic antidepressants. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 8434-9.
92. Ma Q. Beneficial effects of moderate voluntary physical exercise and its biological mechanisms on brain health. *Neurosci Bull* 2008; 24: 265-70.
93. Weicker H, Strüder HK. Influence of exercise on serotonergic neuromodulation in the brain. *Amino Acids* 2001; 20: 35-47.
94. Chennaoui M, Grimaldi B, Fillion MP, Bonnin A, Drogou C, Fillion G, et al. Effects of physical training on functional activity of 5-HT1B receptors in rat central nervous system: role of 5-HT-moduline. *Naunyn. Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2000; 361: 600-4.
95. De Quervain DJ-F, Henke K, Aerni A, Coluccia D, Wollmer MA, Hock C, et al. A functional genetic variation of the 5-HT2a receptor affects human memory. *Nat Neurosci* 2003; 6: 1141-2.
96. Garcia C, Chen M, Garza A, Cotman C, Russo-Neustadt A. The influence of specific noradrenergic and serotonergic lesions on the expression of hippocampal brain-derived neurotrophic factor transcripts following voluntary physical activity. *Neuroscience* 2003; 119: 721-32.
97. Tomporowski PD. Effects of acute bouts of exercise on cognition. *Acta Psychol (Amst)* 2003; 112: 297-324.
98. Sciolino NR, Holmes PV. Exercise offers anxiolytic potential: a role for stress and brain noradrenergic-galaninergic mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36: 1965-84.
99. Kastello GM, Sothmann MS. Brain norepinephrine changes with simulated weightlessness and relation to exercise training. *Physiol Behav* 1999; 66: 885-91.
100. Garza AA, Ha TG, Garcia C, Chen MJ, Russo-Neustadt AA. Exercise, antidepressant treatment, and BDNF mRNA expression in the aging brain. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 77: 209-20.
101. Grego F, Vallier JM, Collardeau M, Berman S, Ferrari P, Candito M, et al. Effects of long duration exercise on cognitive function, blood glucose, and counterregulatory hormones in male cyclists. *Neurosci Lett* 2004; 364: 76-80.
102. Dishman RK, Renner KJ, White-Welkley JE, Burke KA, Bunnell BN. Treadmill exercise training augments brain norepinephrine response to familiar and novel stress. *Brain Res Bull* 2000; 52: 337-42.
103. Levenson CW, Moore JB. Response of rat adrenal neuropeptide Y and tyrosine hydroxylase mRNA to acute stress is enhanced by long-term voluntary exercise. *Neurosci Lett* 1998; 242: 177-9.
104. Morris KA, Gold PE. Epinephrine and glucose modulate training-related CREB phosphorylation in old rats: relationships to age-related memory impairments. *Exp Gerontol* 2013; 48: 115-27.
105. Winter B, Breitenstein C, Mooren FC, Voelker K, Fobker M, Lechtermann A, et al. High impact running improves learning. *Neurobiol Learn Mem* 2007; 87: 597-609.
106. Jacotte-Simancas A, Costa-Miserachs D, Torras-Garcia M, Coll-Andreu M, Portell-Cortés I. Effect of voluntary physical exercise and post-training epinephrine on acquisition of a spatial task in the Barnes maze. *Behav. Brain Res* 2013; 247: 178-81.
107. Nakajima K, Uchida S, Suzuki A, Hotta H, Aikawa Y. The effect of walking on regional blood flow and acetylcholine in the hippocampus in conscious rats. *Auton Neurosci* 2003; 103: 83-92.
108. Dere E, Frisch C, De Souza Silva MADE, Gödecke A, Schrader J, Huston JP. Unaltered radial maze performance and Brain Acetylcholine of the endothelial Nitric Oxide Synthase Knockout mouse. *Neuroscience* 2001; 107: 561-70.
109. Wanner SP, Guimarães JB, Rodrigues LOC, Marubayashi U, Coimbra CC, Lima NR. Muscarinic cholinceptors in the ventromedial hypothalamic nucleus facilitate tail heat loss during physical exercise. *Brain Res Bull* 2007; 73: 28-33.
110. McGough NNH, Thomas JD, Dominguez HD, Riley EP. Insulin-like growth factor-I mitigates motor coordination deficits associated with neonatal alcohol exposure in rats. *Neurotoxicol Teratol* 2009; 31: 40-8.
111. 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 USA* 2011; 108: 3017-22.
112. Cui L, Hofer T, Rani A, Leeuwenburgh C, Foster TC. Comparison of lifelong and late life exercise on oxidative stress in the cerebellum. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 903-9.
113. Navarro A, Gomez C, López-Cepero JM, Boveris A. Beneficial effects of moderate exercise on mice aging: survival, behavior, oxidative stress, and mitochondrial electron transfer. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286: R505-R511.
114. Drapeau E, Mayo W, Aurousseau C, Le Moal M, Piazza PV, Abrous DN. Spatial memory performances of aged rats in the water maze predict levels of hippocampal neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100: 14385-90.
115. Chen H, Liao YL. Effects of Chronic Exercise on Muscarinic Receptor-Mediated Vasodilation in Rats. *Chin J Physiol* 1998; 41: 161-6.
116. Cechetti F, Worm PV, Elsner VR, Bertoldi K, Sanches E, Ben J, et al. Forced treadmill exercise prevents oxidative stress and memory deficits following chronic cerebral hypoperfusion in the rat. *Neurobiol Learn Mem* 2012; 97: 90-6.
117. McDonnell MN, Smith AE, Mackintosh SF. Aerobic exercise to improve cognitive function in adults with neurological disorders: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2011; 92: 1044-52.
118. Jin J, Jing H, Choi G, Oh MS, Ryu JH, Jeong JW, et al. Voluntary exercise increases the new cell formation in the hippocampus of ovariectomized mice. *Neurosci Lett* 2008; 439: 260-3.
119. Gorton LM, Vuckovic MG, Vertelkina N, Petzinger GM, Jakowec MW, Wood RI. Exercise effects on motor and affective behavior and catecholamine neurochemistry in the MPTP-lesioned mouse. *Behav Brain Res* 2010; 213: 253-62.
120. Vogt T, Schneider S, Abeln V, Anneken V, Strüder HK. Exercise, mood and cognitive performance in intellectual disability—A neurophysiological approach. *Behav Brain Res* 2012; 226: 473-80.
121. Yanagisawa H, Dan I, Tsuzuki D, Kato M, Okamoto M, Kyutoku Y, et al. Acute moderate exercise elicits increased dorsolateral prefrontal activation and improves cognitive performance with Stroop test. *Neuroimage* 2010; 50: 1702-10.

122. Fuster J. Anatomy of the Prefrontal Cortex. In: *The Prefrontal Cortex*. San Diego: Elsevier; 2008, p. 7-58.
123. Piek JP, Dyck MJ, Nieman A, Anderson M, Hay D, Smith LM, et al. The relationship between motor coordination, executive functioning and attention in school aged children. *Arch Clin Neuropsychol* 2004; 19: 1063-76.
124. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, Cooper H, Strauman TA, Welsh-Bohmer K, et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom Med* 2010; 72: 239-52.
125. Kelley GA, Kelley KS. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2007; 191: 447-53.
126. Aigner S, Denli AM, Gage FH. A Novel Model for an Older Remodeler/ : The BAF Swap in Neurogenesis. *Neuron* 2007; 55: 171-3.
127. Radák Z, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Pucso J, Sasvári M, et al. Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain. *Neurochem Int* 2001; 38: 17-23.
128. Hillman CH, Snook EM, Jerome GJ. Acute cardiovascular exercise and executive control function. *Int J Psychophysiol* 2003; 48: 307-14.
129. Pietrelli A, Lopez-Costa J, Goñi R, Brusco A, Basso N. Aerobic exercise prevents age-dependent cognitive decline and reduces anxiety-related behaviors in middle-aged and old rats. *Neuroscience* 2012; 202: 252-66.
130. Mello PB, Benetti F, Cammarota M, Izquierdo I. Physical exercise can reverse the deficit in fear memory induced by maternal deprivation. *Neurobiol Learn Mem* 2009; 92: 364-9.
131. Pietropaolo S, Sun Y, Li R, Brana C, Feldon J, Yee BK. The impact of voluntary exercise on mental health in rodents: a neuroplasticity perspective. *Behav Brain Res* 2008; 192: 42-60.
132. Knöchel C, Oertel-Knöchel V, O'Dwyer L, et al. Cognitive and behavioural effects of physical exercise in psychiatric patients. *Prog. Neurobiol* 2012; 96: 46-68.
133. Polich J. On the relationship between EEG and P300: Individual differences, aging, and ultradian rhythms. *Int J Psychophysiol* 1997; 26: 299-317.
134. Budde H, Windisch C, Kudielka BM, Voelcker-Rehage C. Saliva cortisol in school children after acute physical exercise. *Neurosci Lett* 2010; 483: 16-19.
135. Miller EK, Cohen JD. An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 167-202.
136. Rizzolatti G, Craighero L. The Mirror-Neuron System. *Annu Rev Neurosci* 2004; 27: 169-92.
137. Weissman DH, Perkins AS, Woldorff MG. Cognitive control in social situations: A role for the dorsolateral prefrontal cortex. *Neuroimage* 2008; 40: 955-62.
138. Wood JN, Romero SG, Knutson KM, Grafman J. Representation of attitudinal knowledge: role of prefrontal cortex, amygdala and parahippocampal gyrus. *Neuropsychologia* 2005; 43: 249-59.
139. Zellner MR, Ranaldi R. How conditioned stimuli acquire the ability to activate VTA dopamine cells: A proposed neurobiological component of reward-related learning. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34: 769-80.
140. Wallis JD. Cross-species studies of orbitofrontal cortex and value-based decision-making. *Nat Neurosci* 2012; 15: 13-19.
141. Wood JN, Grafman J. Human prefrontal cortex: processing and representational perspectives. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 139-147.
142. Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 1999; 2: 266-70.
143. Bunge SA, Burrows B, Wagner AD. Prefrontal and hippocampal contributions to visual associative recognition: Interactions between cognitive control and episodic retrieval. *Brain Cogn* 2004; 56: 141-52.
144. Da Cunha C, Wietzikoski EC, Dombrowski P, et al. Learning processing in the basal ganglia: a mosaic of broken mirrors. *Behav Brain Res* 2009; 199: 157-70.
145. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 2002; 25: 295-301.
146. Flores JC, Ostrosky-Solis F. Neuropsicología de Lóbulos Frontales, Funciones Ejecutivas y Conducta Humana. *Rev Neuropsicol Neuropsiquiatría y Neurociencias* 2008; 8: 47-58.
147. Hernandez MT, Sauerwein HC, Jambaqué I, De Guise E, Lussier F, Lortie A, et al. Deficits in executive functions and motor coordination in children with frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia* 2002; 40: 384-400.
148. Bunge SA, Crone EA. Neural correlates of the development of cognitive control. In: Rumsey JM, Monique E (eds.). *Neuroimaging in Developmental Clinical Neuroscience*. Cambridge: Cambridge University Press; 2009, p. 22-37.
149. Moustafa AA, Maida AS. Using TD learning to simulate working memory performance in a model of the prefrontal cortex and basal ganglia. *Cogn Syst Res* 2007; 8: 262-81.
150. Leff DR, Elwell CE, Orihuela-Espina F, Atallah L, Delpy DT, Darzi AW, et al. Changes in prefrontal cortical behaviour depend upon familiarity on a bimanual co-ordination task: An fNIRS study. *Neuroimage* 2008; 39: 805-13.
151. Ding Y, Li J, Lai Q, Rafols JA, Luan X, Clark J, et al. Motor balance and coordination training enhances functional outcome in rat with transient middle cerebral artery occlusion. *Neuroscience* 2004; 123: 667-74.
152. Lubics A, Reglödi D, Tamás A, Kiss P, Szalai M, Szalontay L, et al. Neurological reflexes and early motor behavior in rats subjected to neonatal hypoxic-ischemic injury. *Behav Brain Res* 2005; 157: 157-65.
153. Serrien DJ, Ivry RB, Swinnen SP. The missing link between action and cognition. *Prog Neurobiol* 2007; 82: 95-107.
154. Collin L, Usiello A, Erbs E, Mathis C, Borrelli E. Motor training compensates for cerebellar dysfunctions caused by oligodendrocyte ablation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 325-30.
155. Alario F-X, Chainay H, Lehericy S, Cohen L. The role of the supplementary motor area (SMA) in word production. *Brain Res* 2006; 1076: 129-43.

156. Picard N, Strick PL. Motor Areas of the Medial Wall: A Review of Their Location and Functional Activation. *Cereb Cortex* 1996; 6: 342-53.
157. Picard N, Strick PL. Imaging the premotor areas. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11: 663-72.
158. Kazennikov O, Hyland B, Corboz M, Babalian A, Rouiller EM, Wiesendanger M. Neural activity of supplementary and primary motor areas in monkeys and its relation to bimanual and unimanual movement sequences. *Neuroscience* 1999; 89: 661-74.
159. Wise S, Shadmehr R. Motor Control. In: Ramachandra, ed. *Encyclopedia of the Human Brain*. Elsevier BV; 2009.
160. Ito M. Mechanisms of motor learning in the cerebellum. *Brain Res* 2000; 886: 237-45.
161. Tirapu-Ustárroz J, Luna-Iario P, Iglesias-Fernández MD, Hernández-Goñi P. Contribución del cerebelo a los procesos cognitivos/ : avances actuales. *Rev Neurol* 2011; 53: 301-15.
162. Nudo RJ. Neurophysiology of Motor Skill Learning. In: Byrne JH, ed. *Learning and Memory: A Comprehensive Reference*. Academic Press; 2008.
163. Boecker H, Jankowski J, Ditter P, Scheef L. A role of the basal ganglia and midbrain nuclei for initiation of motor sequences. *Neuroimage* 2008; 39: 1356-69.
164. Mathangi DC, Namasivayam A. Effect of chronic protein restriction on motor co-ordination and brain neurotransmitters in albino rats. *Food Chem Toxicol* 2001; 39: 1039-43.
165. Toma K, Ozawa M, Matsuo K, Nakai T, Fukuyama H, Sato S. The role of the human supplementary motor area in reactive motor operation. *Neurosci Lett* 2003; 344: 177-80.
166. Best JR. Effects of physical activity on children's executive function: Contributions of experimental research on aerobic exercise. *Dev Rev* 2010; 30: 331-51.
167. Lee K-M, Chang K-H, Roh J-K. Subregions within the Supplementary Motor Area Activated at Different Stages of Movement Preparation and Execution. *Neuroimage* 1999; 9: 117-23.
168. Macar F, Anton J-L, Bonnet M, Vidal F. Timing functions of the supplementary motor area: an event-related fMRI study. *Cogn Brain Res* 2004; 21: 206-15.
169. Kantak SS, Winstein CJ. Learning-performance distinction and memory processes for motor skills: A focused review and perspective. *Behav Brain Res* 2012; 228: 219-31.
170. Kantak SS, Sullivan KJ, Fisher BE, Knowlton BJ, Winstein CJ. Neural substrates of motor memory consolidation depend on practice structure. *Nat Neurosci* 2010; 13: 923-5.
171. Tremblay P, Sato M, Small SL. TMS-induced modulation of action sentence priming in the ventral premotor cortex. *Neuropsychologia* 2012; 50: 319-26.
172. Pellegrini AM, Andrade EC, Teixeira LA. Attending to the non-preferred hand improves bimanual coordination in children. *Hum Mov Sci* 2004; 23: 447-60.
173. Serrien DJ. Coordination constraints during bimanual versus unimanual performance conditions. *Neuropsychologia* 2008; 46: 419-25.
174. Afifi AK. The basal ganglia: a neural network with more than motor function. *Semin Pediatr Neurol* 2003; 10: 3-10.
175. Jeljeli M, Strazielle C, Caston J, Lalonde R. Effects of electrolytic lesions of the lateral pallidum on motor coordination, spatial learning, and regional brain variations of cytochrome oxidase activity in rats. *Behav Brain Res* 1999; 102: 61-71.
176. Holschneider DP, Yang J, Guo Y, Maarek J-MI. Reorganization of functional brain maps after exercise training: Importance of cerebellar-thalamic-cortical pathway. *Brain Res* 2007; 1184: 96-107.
177. Bellissimo MI, Kouzmine I, Ferro MM, de Oliveira BH, Canteras NS, Da Cunha C. Is the unilateral lesion of the left substantia nigra pars compacta sufficient to induce working memory impairment in rats?. *Neurobiol Learn Mem* 2004; 82: 150-8.
178. Bortolanza M, Wietzikoski EC, Boschen SL, Dombrowski PA, Latimer M, Maclaren DA, et al. Functional disconnection of the substantia nigra pars compacta from the pedunculopontine nucleus impairs learning of a conditioned avoidance task. *Neurobiol Learn Mem* 2010; 94: 229-39.
179. Braga R, Kouzmine I, Canteras NS, Da Cunha C. Lesion of the substantia nigra, pars compacta impairs delayed alternation in a Y-maze in rats. *Exp Neurol* 2005; 192: 134-41.
180. Ferro MM, Bellissimo MI, Anselmo-Franci JA, Angellucci ME, Canteras NS, Da Cunha C. Comparison of bilaterally 6-OHDA- and MPTP-lesioned rats as models of the early phase of Parkinson's disease: histological, neurochemical, motor and memory alterations. *J Neurosci Methods* 2005; 148: 78-87.
181. Allen G, Müller RA, Courchesne E. Cerebellar function in autism: functional magnetic resonance image activation during a simple motor task. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 269-78.
182. Diedrichsen J. A spatially unbiased atlas template of the human cerebellum. *Neuroimage* 2006; 33: 127-38.
183. Doya K. Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10: 732-9.
184. Allen G. Cerebellar contributions to autism spectrum disorders. *Clin Neurosci Res* 2006; 6: 195-207.
185. Courchesne E, Townsend J, Akshoomoff N, Saitoh O, Yeung-Courchesne R, Lincoln AJ, et al. Impairment in shifting attention in autistic and cerebellar patients. *Behav Neurosci* 1994; 108: 848-65.
186. Penhune VB, Doyon J. Cerebellum and M1 interaction during early learning of timed motor sequences. *Neuroimage* 2005; 26: 801-12.
187. Kleim JA, Hogg TM, VandenBerg PM, Cooper NR, Bruneau R, Remple M. Cortical synaptogenesis and motor map reorganization occur during late, but not early, phase of motor skill learning. *J Neurosci* 2004; 24: 628-33.
188. Cotterill RM. Cooperation of the basal ganglia, cerebellum, sensory cerebrum and hippocampus: possible implications for cognition, consciousness, intelligence and creativity. *Prog Neurobiol* 2001; 64: 1-33.
189. Derksen MJ, Ward NL, Hartle KD, Ivanco TL. MAP2 and synaptophysin protein expression following motor learning suggests dynamic regulation and distinct alterations coinciding with synaptogenesis. *Neurobiol Learn Mem* 2007; 87: 404-15.

190. Kleim JA, Bruneau R, Calder K, Pocock D, Vandenberg PM, MacDonald E, et al. Functional Organization of Adult Motor Cortex Is Dependent upon Continued Protein Synthesis. *Neuron* 2003; 40: 167-76.
191. Christopherson KS, Ullian EM, Stokes CC, Mallowney CE, Hell JW, Agah A, et al. Thrombospondins are astrocyte-secreted proteins that promote CNS synaptogenesis. *Cell* 2005; 120: 421-33.
192. Hughes EG, Elmariah SB, Balice-Gordon RJ. Astrocyte secreted proteins selectively increase hippocampal GABAergic axon length, branching, and synaptogenesis. *Mol Cell Neurosci* 2010; 43: 136-45.
193. Xu J, Xiao N, Xia J. Thrombospondin 1 accelerates synaptogenesis in hippocampal neurons through neuroligin 1. *Nat. Neurosci* 2010; 13: 22-4.
194. 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 USA* 2007; 104: 5638-43.
195. Rossini PM, Caramia MD, Iani C, Desiato MT, Sciarretta G, Bernardi G. Magnetic transcranial stimulation in healthy humans: influence on the behavior of upper limb motor units. *Brain Res* 1995; 676: 314-24.
196. Kristeva-Feige R, Rossi S, Pizzella V, Sabato A, Tecchio F, Feige B, et al. Changes in movement-related brain activity during transient deafferentation: a neuromagnetic study. *Brain Res* 1996; 714: 201-8.
197. Glasper ER, Gould E. Sexual experience restores age-related decline in adult neurogenesis and hippocampal function. *Hippocampus* 2013; 23: 303-12.
198. Jin K, Wang X, Xie L, Mao XO, Zhu W, Wang Y, et al. Evidence for stroke-induced neurogenesis in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 13198-202.
199. Jin K, Peel AL, Mao XO, Xie L, Cottrell BA, Henshall DC, et al. Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 343-7.
200. Nelson AD, Svendsen CN. Low concentrations of extracellular FGF-2 are sufficient but not essential for neurogenesis from human neural progenitor cells. *Mol Cell Neurosci* 2006; 33: 29-35.