

운동과 신경가소성에 대한 고찰

송 주 민

울산과학대학 물리치료과

A Review of Exercise and Neural Plasticity

Song, Ju-min, P.T., Ph.D.

Department of Physical Therapy, Ulsan College

<Abstract>

Purpose: The purpose of this study were to overview the effect of exercise on neural plasticity and the proteins related to neural plasticity.

Results: Exercise increased levels of BDNF(brain-derived neurotrophic factor), Insulin-like growth factor-I (IGF-I), Synapsin, Synaptophysin, VEGF(vascular endothelial growth factor) and other growth factors, stimulate neurogenesis, increase resistance to brain insult and improve learning and mental performance. These proteins improved synaptic plasticity by directly affecting synaptic structure and potentiating synaptic strength, and by strengthening the underlying systems that support plasticity including neurogenesis, metabolism and vascular function.

Conclusion: Exercise-induced structural and functional change by these proteins can effect on functional movement, cognition in healthy and brain injured people and animals.

Key Words : Exercise, Neural Plasticity, BDNF, IGF-I, Synapsin, Synaptophysin, VEGF.

I. 서 론

응급의료체계의 의학기술의 발달로 뇌졸중과 외상성 뇌손상 등 다양한 유형의 뇌손상 후 생존하는 사람들이 증가하고 있다. 그러나 이들의 일부는 좋은 기능상태로 회복되지만 대부분은 신체적, 인지적, 심리사회적 기능에 심각한 장애를 가져올 수도 있다(O'sullivan, 2001). 뇌손상으로 인한 장애는 가정과 직장, 지역사회에서 독립적인 기능을 하는데 문제를 야기시켜 개인의 삶의 질을 떨어뜨리는 원인이 된다. 뇌손상으로 인한 장애 중 신체기능의 장애 특히 보행과 이동 등의 일상생활에서의 운동기능장애는 물리치료사의 치료적 중재가 절대적이다. 뇌손상 장애인을 위한 물리치료의 목적은 균형과 보행 등 신체기능을 증진시켜 일상생활동작을 독립적으로 가능하게 하여 사회로 복귀시키는 것이다. 치료적 운동 후 뇌손상환자들의 신체기능의 증진은 많은 연구에서 보고 되었고(Browen 등, 2004; Chu 등 2004; Kelly 등, 2003), 이러한 신체기능의 회복은 다양한 연구들에 의해 뇌조직에서 분자-세포 수준에서의 연구들(Molteni 등, 2004; van Praag 등, 1999; Vaynman 등, 2004)의 변화에 따른 신경가소성으로 설명되고 있다.

신경 가소성(neuroplasticity)은 환경적인 필요와 요구에 의해 지속적으로 새로운 형태를 취할 수 있는 신경의 능력으로 일생을 거쳐 신경계가 가질 수 있는 특성이며 학습, 발달, 손상으로부터의 회복과 관련된 많은 기전에서 특히 강조되었다(Moser 등, 1994). 또한 신경가소성은 감각 입력뿐만 아니라 습관화(habituation), 학습과 기억 및 손상 후 세포 회복에 따른 중추신경계의 재조직화와 수정을 나타내는 것으로 시냅스 연결의 효율이나 강도에서의 변화를 나타내는 단기간의 변화에서부터 뉴런간의 구조화와 연결수의 변화를 나타내는 장기간의 구조 변화까지 포함하며, 뇌손상 후 재학습과 신체기능 회복도 이러한 신경가소성에 의해 가능하다(Ekman, 2002).

운동과 행동 자극은 신경 생존과 뇌손상에 대한 저항력을 증가시키고 뇌혈관 형성을 촉진하며, 신경 형성을 자극하고, 학습을 강화하고 인지기능의 증진 등의 신경가소성을 촉진시킨다. 이러한 경로에 관여된 단백질로는 BDNF (brain-derived neurotrophic

factor), Insulin-like growth factor-I (IGF-I), Synapsin, Synaptophysin, VEGF(vascular endothelial growth factor) 등을 들 수 있다 (Stummer 등, 1994; Carro 등, 2001; van Praag 등, 1999; Young 등, 1999).

본 연구에서는 물리치료 특히, 치료적 운동에 의해 뇌손상환자들의 신체기능의 회복을 지지할 수 있는 신경가소성에 관여하는 단백질과 이들 단백질과 관련하여 뇌손상 환자의 운동에 대해 고찰하고자 한다.

II. 운동에 의해 야기되는 신경가소성과 관련 단백질들

대부분의 신경이 출생 이전에 형성되지만, 성인의 뇌에서도 신경줄기세포로부터 새로운 신경원이 자라나는 능력을 보유하고 있는데 이를 신경발생(neurogenesis)이라 하고 이러한 과정의 자극과 조절을 돕는 화학물질이 신경영양성 인자(neurotrophin)이다(Schratt 등, 2006).

또한 뇌의 손상 후 나타나는 신경 화학적 변화는 세포사 반응뿐만 아니라 내인성의 신경 보호 반응도 함께 일어나 신경을 생존시키는 보호반응에도 신경 영양성 인자가 중요하게 작용한다(Connor and Dragunow, 1998). 이들 인자는 세포 내에서 생성되는 신호 단백질(endogenous signalling protein)로 신경세포군의 성장은 물론 세포이동, 분화, 조직 재구축 등 치유의 여러 단계에 작용하며, 다양한 경로의 신경 손상 후 회복기 동안 그리고 운동이나 신체 활동 및 기억 기능 강화 시에도 신경가소성을 위한 신경영양성 인자와 관련 단백질의 발현이 정상 수준 보다 더 증가한다(Stahel 등, 1998).

1. Brain-derived neurotrophic factor; BDNF

운동은 학습과 기억에 관련된 분자를 변화시키는 데, 특히 중추 및 말초신경계에서 볼 수 있는 신경영양성인자인 BDNF의 뚜렷한 증가를 야기한다(Molteni 등, 2004; Neeper 등, 1996; Vaynman 등, 2004). BDNF는 주로 해마, 편도체, 시상, 후각계의 투사영역, 신피질의 피라미드층, 담창구, 소뇌, 상구 등에서 관찰되며, 발생기과 성인기 동안 신경

원의 생존, 성장, 분화, 시냅스전달의 효율성, 신경 전달물질 유리의 효율을 조절함으로써 신경가소성에 관여한다(Cotman and Berchtold, 2002; Kang and Schuman, 1995).

BDNF의 발현은 전사인자인 CREB(cyclic AMP response element binding protein)의 활성화로 핵 내 표적 유전자의 특정 프로모터 자리인 cAMP-response-element(CRE)에 부착되면서 유전자 전사가 조절됨으로써 일어난다. 이를 위해 CREB의 인산화가 필수적이며 CREB의 인산화를 위한 다음과 같은 기전이 있다. 첫 번째 기전은 L-type voltage sensitive Ca^{2+} channel이나 glutamate 수용체인 N-methyl-D-aspartate의 활성화에 의해 BDNF mRNA의 수준이 향상되고 이어 BDNF 단백질의 방출이 자극되는 기전으로 Ca^{2+} 의 유입에 의해 CREB의 인산화가 일어난다(Legutko and Skolnick, 2001). 둘째 기전은 estrogen의 세포 외 자극으로 cAMP-PKA-CREB 신호전달기전의 작동으로 인한 CREB의 인산화(Green and Simpkins, 2000)이며, 셋째 기전은 pituitary adenylate-cyclase-activating polypeptide(PACAP)에 의한 cAMP-PKA-MARK 기전으로 CREB의 인산화가 일어난다(Walton and Dragunow, 2000).

CREB의 인산화는 구조 단백질, 효소, 이온채널, 신경전달 물질을 조절하는 유전자를 활성화시키는 데 이로 인해 신경기능에서 장기간 지속되는 변화가 일어난다(Mizuno 등, 2002; Nagakura 등, 2002). 또한 CREB의 탈인산화는 유전자 발현을 감소시키고 그로인해 시냅스 가소성에 연관된 단백질의 총량을 감소시킨다(Koch 등, 2003).

운동을 한 정상 쥐의 뇌에서는 BDNF-pCREB mediated mechanism에 의해 학습과 기억을 강화되었고(Vaynman 등, 2004), 뇌졸중을 야기한 동물 모델에서 BDNF의 주입은 회복을 촉진하였는데, 이는 뇌졸중 후에 운동 재학습을 촉진시키는 신경가소성 환경으로 운동이 사용될 수 있다는 것을 의미한다(Schabitz 등, 2004). 따라서 뇌손상 후 BDNF mRNA 발현과 수용체인 Trk B와 P75의 유지는 외상 후 세포사를 방지하려는 보호적 기전으로 제시된다.

BDNF 신호는 BDNF의 수용기인 TrkB의 항체인 anti-TrkB에 의해 차단될 수 있고, anti-TrkB

는 해마에서 운동에 의해 유도되는 시냅스 가소성 관련 단백질인 synaptophysin과 synapsin과 같은 시냅스 관련 단백질을 감소시킨다(Vaynman 등, 2006).

초기에 연구자들은 운동에 대한 반응으로 신경영양성 인자가 소뇌, 일차피질영역, 기저핵과 같은 뇌의 운동감각계만을 조정할 것이라고 생각했었다. 그러나, 수의적인 운동은 인지적인 기능과 관련된 고도의 가소성 구조인 해마(hippocampus)에서 BDNF mRNA의 레벨을 증가시켜, BDNF의 발현을 증가시켰다고 한다(Gomez-Pinilla 등, 2001; Neeper 등, 1996). 또한 요수, 소뇌, 대뇌피질에서도 BDNF mRNA의 레벨이 증가한다고 보고 되었다. Nerve growth factor(NGF)와 Fibroblast growth factor(FGF-2)와 같은 신경영양성 인자도 운동에 대한 반응으로 해마에서 관찰되었지만 BDNF보다 일시적이고 강하지 않았고 한다(Gomez-Pinilla 등, 2001; Neeper 등, 1996).

운동으로 유래된 해마의 BDNF의 레벨은 신경활동, 신경전달물질 그리고 estrogen, corticosterone, IGF-1을 포함하는 말초 인자와 상호작용에 의해 증가된다. BDNF와 IGF-1은 다양한 뇌손상 모델에서 신경보호 기능이 보고되었다(Fernandez 등, 1999; Carro 등, 2001).

Ploughman과 공동연구자들은(2007) 지구력운동과 복잡한 과제를 동반해서 적용할 때 BDNF와 synapsin-I을 급격한 증가를 관찰하였고, 선행된 연구(Schratt 등, 2006; Ji 등, 2005)에서처럼 이들 단백질의 발현으로 인해 수상돌기 가시의 형성과 조절이 발화되었다고 여겨지며, 중국에는 운동 지도 재구조화에 기여한다고 보고했다.

2. Insulin-like growth factor-I; IGF-I

신경, 근육, 연골, 뼈, 간, 피부 등 인체의 모든 세포는 IGF-I에 의해 세포성장과 증식, 계획된 세포사(programmed cell death)가 조절된다. 특히, IGF-I은 신경세포에서 DNA 합성뿐만 아니라 세포성장과 발달 및 신경전달물질의 합성과 유리를 조절한다(Niblock 등, 2000). 또한 뇌손상, 당뇨병 그리고 노화와 관련된 뇌 기능부전의 경우에 인지 기능을 지지하는데 중요한 역할을 한다(Carro 등,

2001; Sonntag 등, 2000)

성장인자인 IGF-I은 운동에 의해 증가되며, 운동과 관련된 신경발생과 시냅스 가소성을 조절하고 인지력 강화에 중요하게 작용한다(Vaynman 등, 2004).

규칙적인 운동 훈련은 동물에서 뇌는 물론 골격근과 같은 말초에서 IGF-1의 생산을 자극하는 것으로 알려져 있다(Carro 등, 2000,2001). IGF-1은 골격근 단백질 합성과 중추신경계에서 회돌기교세포의 생존을 촉진시키고 마이엘린 단백질의 합성과 마이엘린의 재생성을 촉진시킨다(Yao 등, 1996).

운동에 의해 수일 후에 증가한 중추에서 기원한 IGF-I은 시냅스가소성과 인지력 가소성에 대한 운동의 효과를 조절할 수 있고, 운동에 대한 반응으로 1시간 이내에 급속히 증가한 말초에서 기원한 IGF-I도 뇌에 제공되면 신경발생과 기억을 증진시키는 등 뇌가소성에 대한 운동의 효과를 조절할 수 있다고 한다(Ding 등, 2006).

또한, IGF-1의 주사는 장기간 운동이 뇌에 미치는 영향과 비슷한 결과가 관찰 되었고, 혈청 IGF-1은 뇌에 미치는 운동의 긍정적인 효과를 야기시키는 기전의 개시를 조절하는 것으로 보인다고 보고 되었다. 또한, 동물 실험에서 증가된 IGF-1에 의해 영향을 받은 신경원은 구심성자극에 대해 자발적인 발화와 민감도가 증가하였다(Carro 등, 2000).

anti-IGF-1를 해마에 주사하면 운동과 관련되어 증가하는 synapsin I을 감소되고 calmodulin IGF-1은 운동에 대한 반응으로 BDNF 신호를 증가시킨다. IGF-1 신호의 차단은 운동의 반응으로 유도되는 해마의 BDNF를 감소시키고 synapsin-I과 같은 시냅스 단백질의 유도를 감소시킨다(Ding 등, 2006). 또한 IGF-1은 해마에서 TrkB의 신경학적 레벨을 증가시켜 BDNF의 신호를 증가시킨다. 이는 BDNF, IGF-1 그리고 synapsin I이 서로 상호 작용하여 신경가소성에 기여한다는 것을 의미한다.

3. Synapsin과 Synaptophysin

운동기능의 향상은 신경계 회복의 행동학적 증거로 볼 수 있는데, 이러한 신경계의 회복 기전에는 신경연접의 강화를 비롯한 시냅스가소성이 포함되며 synapsin과 synaptophysin이 중요하게 관여한

다(Jovanovic 등, 2000).

Synapsin은 세포골격에 시냅스 소포를 고정하여 소포가 시냅스 전막으로 이동하거나 신경전달물질이 유리되는 것을 방지하여, 시냅스에서 한번에 유출될 시냅스 소포의 수를 조절함으로써 신경전달물질의 유리를 조절하는 단백질로 synapsin I, II, III가 있다(Vaynman 등, 2004). 이들은 활동전압이 유발된 동안, Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II에 의해 인산화되어 시냅스소포를 시냅스 전막으로 이동시켜 신경전달물질이 유리된다.

Synaptophysin은 시냅스전 소포의 막을 구성하는 특수한 구성요소로 신경내분비세포와 뇌와 척수의 모든 신경원에 존재하며, 축삭 말단부에 집중적으로 분포하여 시냅스 소포의 생물발생과 소포의 발아 및 음세포작용 등 시냅스형성에 관여한다(Daly 등, 2000; Tartaglia 등, 2001).

Shoshannas와 공동연구자(2006)의 연구에서 BDNF의 기능을 차단시키고 3일 동안 운동을 적용한 후 해마에서 synapsin I, synaptophysin, syntaxin의 레벨을 측정된 결과, 운동은 선택적으로 synapsin I과 synaptophysin의 레벨을 증가시켰고, 특히 synapsin I은 운동의 양과도 관련이 있었다. 이는 운동이 BDNF의 존재하에 시냅스 전달의 특성을 선택하여 조절한다는 것을 의미한다.

4. Vascular endothelial growth factor; VEGF

VEGF는 태아의 순환계에서 혈관발달(vasculogenesis)에 관여하고 맥관구조가 형성된 이후에는 신생혈관형성(angiogenesis)을 조절하는 중요한 신호 단백질로 혈관 내피 세포의 특수화, 증식, 생존, 부착, 이주 및 모세혈관 형성과 관련된 강력한 유사분열 활동을 증가시킨다(Ferrara과 Davis-Smyth, 1997).

뇌가소성과 신경발생 그리고 손상에 대한 회복과 같은 뇌기능에서 운동에 의해 신경발생과 신경학적 회로와 기능을 변화시키기 위해서는 적절한 영양과 에너지 제공이 필요하며 이는 대사기능과 혈류의 변화에 의해 가능하다. 이를 위해 해마와 다른 뇌 영역에서 포도당의 사용과 대사에 관련되는 효소의 증가된 발현이 요구된다(Ding, 2006; Tong, 2001).

운동은 해마와 피질, 소뇌에서 혈관의 폭넓은 성

장을 야기하고(van Praag, 2005; Black 등, 1990) 이들 혈관은 증가된 영양물질과 에너지를 공급한다. 또한 운동은 미세교세포와 성상교세포의 증가도 야기시킨다(Ehninger와 Kempermann, 2003).

IGF-1와 BDNF는 운동과 함께 행동 개선을 조절하고 VEGF와 IGF-1는 운동에 의해 야기되는 신경발생과 혈관형성에 공동으로 작용하는 것으로 보인다. IGF-1과 VEGF는 운동에 의해 말초에서 증가하고 뇌혈관장벽을 통과해서 뇌로 이동하여(Fabel 등, 2003) 신경발생과 혈관형성의 자극을 조절하여 에너지와 영양물질을 이동시켜 뇌가소성에 기여한다(Luo 등, 2007). 또한 대사와 염증에 관련된 많은 단백질들이 운동에 의해 조절된다(Tong 등, 2001).

III. 운동과 뇌손상환자

운동과 치료적 운동, 학습과 같은 행동 강화는 신경발생, 신경 생존과 뇌손상에 대한 저항력을 증가시키고 뇌혈관 형성을 촉진했으며, 학습을 강화하고 인지기능의 유지에 관여 했다(Stummer 등, 1994; Carro 등, 2001; van Praag 등, 1999; Young 등, 1999).

운동은 환경으로부터 의미 있는 정보를 신경학적 부호로 암호화하기 위해 뇌를 준비시키고 손상으로부터 뇌를 보호하기 위한 기전을 활성화시키기 위해 준비하는 사용-의존성 가소성 기전을 보충한다(그림 5). 또한 운동은 BDNF나 IGF-1을 포함한 특정 분자들의 발현을 증가시켜 신경 구조를 강화하고 시냅스 전달을 촉진하여 암호화를 위해 활성화된 세포에 기폭작용을 한다(Cotman과 Berchtold, 2002).

뇌손상환자들을 위해 재활치료기간 동안 적용될 운동 프로그램을 계획할 때 운동의 강도, 기간 그리고 빈도 등은 신경 가소성을 야기시킬 수 있는 BDNF를 포함한 단백질들과 관련되어 결정되어야 한다. Ploughman과 공동연구자들의 연구(2007)에 의하면, 심박동률을 반영하여 휴식을 포함한 중정도나 저강도의 지구력운동은 BDNF의 증가가 지속된 반면, 고강도의 운동은 단기간 동안 BDNF의 급격한 증가가 나타났지만 pCREB의 급격한 감소와 serum corticosteron의 증가가 나타났다. 그러므

로 과격한 운동은 BDNF를 증가시키는 긍정적인 효과가 있는 반면 corticosterone의 증가와 같은 부정적인 영향도 있었다. 그러나 지속적으로 운동을 하게 되면 스트레스 반응에 적응하고 스트레스 반응을 저하시킬 수 있다. 이러한 결과는 뇌졸중 환자의 재활 프로그램에 중요한 연관성이 있다.

동물과 인간을 대상으로 하는 선행 실험들에 의하면, 특정 형태의 손가락 훈련 운동은 학습에 대한 반응으로 뇌에서 현저한 변화가 관찰되었다고 보고되었다(Morgen 등, 2004; Lotze 등, 2003). 그러나 Holschneider 등(2007)의 실험에서는 백서를 대상으로 트레드밀 훈련의 실시한 결과, 두정엽에서 현저한 변화를 관찰할 수 없었다. 이는 선행된 연구는 과제를 수행하기 위해 지각 학습이나 운동계획 또는 복잡한 시·공간적 구성요소 등이 작용하여 뇌에서의 변화를 야기한 것으로 해석된다.

그러므로 뇌손상 환자의 치료적 운동의 구성은 수동적인 운동이나 단순하고 반복적인 운동보다는 신경영양성 인자의 발현을 향상시킬 수 있는 다양한 자극을 동반한 인지적 과제와 손상 영역의 기능적 동작을 촉진할 수 있는 기술적인 운동치료 방법이 더 유리한 효과를 나타낼 수 있다. 일상생활과 유사한 다양한 환경에서 문제를 자발적으로 해결해 나가는 형태의 접근 역시 환자의 뇌가소성을 촉진시켜 행동가소성을 야기할 수 있으리라 생각된다.

IV. 결 론

운동은 신경형성을 자극하고 신경생존과 뇌손상에 대한 저항력을 증가시킨다. 또한 신경가소성을 위해 에너지와 영양물질을 이동시키는 뇌혈관 형성을 촉진하고 학습을 강화하며 인지기능을 증진시킨다. 이러한 경로에 관여된 단백질로는 BDNF (brain-derived neurotrophic factor), Insulin-like growth factor-I (IGF-I), Synapsin, Synaptophysin, VEGF(vascular endothelial growth factor) 등을 들 수 있다. 뇌손상 이후에 적절한 운동 치료, 특히 중정도나 저강도의 지속적인 운동과 상호작용이 필요한 인지기능을 동반하는 운동과제는 이들 단백질의 발현을 증가시키며, 발현된 단백질은 서로 상호 작용하여 신경가소성을 야기시켜 신체 기능의 증진이 일어나게 된다.

참 고 문 헌

- Black JE et al. Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 87;5568-5572, 1990.
- Browen A, Wenman R, Sunnerhagen KS. Virtual reality and haptics as a training device for movement rehabilitation after stroke. *Arch Phys Med Rehabil*, 85:1249-1250, 2004.
- Carro E, Nunez A, Busiguina S, et al. Circulating insulinlike growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *J Neurosci*, 20:2926-33, 2000.
- Carro, E. et al. Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. *J. Neurosci.* 21:5678-5684, 2001
- Chu KS, ENG JJ, Dawson AS, et al. Water-based exercise for cardiovascular fitness in people with chronic stroke: A randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*, 85:870-4, 2004.
- Connor B, Dragunow M. The role of neuronal growth factors in neurodegenerative disorders of the human brain. *Brain Research Reviews*, 27(1); 1-39, 1998.
- Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in Neurosciences*, 25(6), 295-301, 2002.
- Ding Q, et al. Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function. *Neuroscience*, 140:823-833, 2006.
- Daly C, et al. Synaptophysin regulates clathrin-independent endocytosis of synaptic vesicles. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 97; 6120-6125, 2000.
- Ehninger D, Kempermann G. Regional effects of wheel running and environmental enrichment on cell genesis and microglia proliferation in the adult murine neocortex. *Cereb. Cortex*, 13:845-851, 2003.
- Ekman L. *Neuroscience. Fundamentals for Rehabilitation.* 2nd ed. W.B. Saunders company, 2002.
- Fabel K, et al. VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *Eur. J. Neurosci*, 18:2803-2812, 2003.
- Fernandez AM, Gonzalez de la Vega AG, et al. Neuroprotective actions of peripherally administered insulin-like growth factor I in the injured olivo-cerebellar pathway. *Eur J Neurosci*, 11:2019-2030, 1999.
- Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr. Rev*, 18;4-25, 1997.
- Gomez-Pinilla F, et al. Differential regulation by exercise of BDNF and NT-3 in rat spinal cord and skeletal muscle. *Eur. J. Neurosci*, 13:1078-1084, 2001.
- Green PS, Simpkins JW. Neuroprotective effects of estrogens: potential mechanisms of action, *International Journal of Developmental Neuroscience*, 18(4-5):347-358, 2002.
- Holschneider DP, et al. Reorganization of functional brain maps after exercise training: Importance of cerebellar-thalamic-cortical pathway. *Brain Reserch*, 1184 96-107, 2007.
- Kang H, Schuman EM. Long-lasting neurotrophin-induced enhancement of synaptic transmission in the adult hippocampus. *Science* 267:1658-1662, 1995.
- Kelly JO, Kilbreath SL, Davis GM, et al. cardiorespiratory fitness and walking ability in subacute stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84:1780-5.
- Koch M, et al. Dephosphorylation of pCREB by protein serine/threonine phosphatases is involved in inactivation of Aanat gene

- transcription in rat pineal gland. *J. Neurochem*, 85:170-179, 2003.
- Jovanovic JN, Czernik AJ, Fienberg AA, et al. Synapsins as mediators of BDNF-enhanced neurotransmitter release. *Nat Neurosci* 3:323-329, 2000.
- Legutko B, Li X, Skolnick P. Regulation of BDNF expression in primary neuron culture by LY392098, a novel AMPA receptor potentiator. *Neuropharmacology*, 40(8):1019-1027, 2001.
- Luo CX, et al. Voluntary exercise-induced neurogenesis in the postischemic dentate gyrus is associated with spatial memory recovery from stroke. *J. Neurosci. Res*, 85:1637-1646, 2007.
- Molteni et al. Exercise reverses the harmful effects of consumption of a high-fat diet on synaptic and behavioral plasticity associated to the action of brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience*, 123: 429-440, 2004.
- Moser MB, Trommald M, Andersen P. An increase in dendritic spine density on hippocampal CA1 pyramidal cells following spatial learning in adult rats suggests the formation of new synapses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(26):12673-12675, 1994.
- Nagakura A, Takagi N, Takeo S. Impairment of cerebral cAMP-mediated signal transduction system and of spatial memory function after microsphere embolism in rats. *Neuroscience*, 113:519-528, 2002.
- Neeper SA, et al. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res.*, 726: 49-56, 1996.
- Niblock MM, Brunso-Bechtold JK, Riddle DR. Insulin-like growth factor I stimulates dendritic growth in primary somatosensory cortex. *J Neurosci*, 20:4165-4176, 2000.
- O'Sullivan SB, Schmitz TJ. *Physical rehabilitation: Assessment and treatment*, 4th ed. Philadelphia, PA, F.A. Davis Co., 520-558, 2001.
- Ploughman M, et al. Exercise intensity influences the temporal profile of growth factors involved in neuronal plasticity following focal ischemia. *Brain research*, 1150 207-216, 2007.
- Schratt GM, et al. A brain-specific microRNA regulates dendritic spine development. *Nature*, 439(19):283-289, 2006.
- Shoshanna et al. Exercise differentially regulates synaptic proteins associated to the function of BDNF. *Brain Research*, 1070:124-130, 2006.
- Sonntag WE, Lynch C, Thornton P, et al. The effects of growth hormone and IGF-1 deficiency on cerebrovascular and brain ageing. *J Anat*, 197(4):575-585, 2000.
- Stahel PF. The role of the complement system in traumatic brain injury. *Brain Research Reviews*, 27(3), 243-256, 1998.
- Stummer W, et al. Reduced mortality and brain damage after locomotor activity in gerbil forebrain ischemia. *Stroke*, 25:1862-1869, 1994.
- Tartaglia N, et al. Protein synthesis-dependent and -independent regulation of hippocampal synapses by brain-derived neurotrophic factor. *J. Biol. Chem.* 276:37585-37595, 2001.
- Tong L, et al. Effects of exercise on gene-expression profile in the rat hippocampus. *Neurobiol. Dis*, 8:1046-1056, 2001.
- van Praag H, et al. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 96:13427-13431, 1999.
- van Praag H, et al. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J. Neurosci*, 25: 8680-8685, 2005.

- Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Interplay between brain-derived neurotrophic factor and signal transduction modulators in the regulation of the effects of exercise on synaptic plasticity. *Neuroscience* 122:647-657, 2003.
- Vaynman S, et al. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur. J. Neurosci*, 20:2580-2590, 2004.
- Vaynman S, et al. Exercise differentially regulates synaptic proteins associated to the function of BDNF. *Brain Res*, 1070:124-130, 2006.
- Walton MR, Dragunowis M. CREB a key to neuronal survival. *Trends in Neurosciences*, 23(2):48-53, 2000.
- Yao DL, Liu X, Hudson LD, et al. Insulin-like growth factor I treatment reduces demyelination and up-regulates gene expression of myelin-related proteins in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92:6190-4, 1995.
- Young D, et al. Environmental enrichment inhibits spontaneous apoptosis, prevents seizures and is neuroprotective. *Nat. Med*, 5:448-453, 1999.