

Van periferie naar CZS: IGF-1 als master-regulator?

Over de rol van groeifactoren in de relatie tussen fysieke activiteit en veranderingen in het centrale zenuwstelsel

**Peter Roemers
28-08-2011**

Supervisor: Anton Scheurink

Opleidingsinstituut voor levenswetenschappen

Korte samenvatting

Van periferie naar CZS: IGF-1 als master-regulator?

Over de rol van groeifactoren in de relatie tussen fysieke activiteit en veranderingen in het centrale zenuwstelsel

In deze scriptie zal de relatie tussen fysieke activiteit en verbeteringen in cognitieve vermogens en de gezondheid van het centrale zenuwstelsel worden behandeld. In populatieonderzoek onder ouderen, volwassenen en kinderen is aangetoond dat verhoogde fysieke activiteit en fysieke fitness leerprestaties, cognitieve vermogens en de gezondheid van het centrale zenuwstelsel bevorderen. Interventiestudies en proefdieronderzoek bevestigen deze resultaten. Het is echter niet duidelijk hoe fysieke activiteit de hersenen precies beïnvloed. De aerobe fitness hypothese biedt een mogelijke verklaring: Fysieke veranderingen die leiden tot verhoogde aerobe fitness, mediëren mogelijk de positieve effecten van fysieke activiteit. Uit proefdieronderzoek blijkt dat neurogenese, angiogenese en verhoogde synaptische plasticiteit belangrijk zijn voor de positieve invloed van fysieke activiteit op de hersenen. Deze processen worden aangestuurd door drie groeifactoren: IGF-1, VEGF, en BDNF. Daarom stel ik me in deze scriptie de vraag wat de rol van deze groeifactoren in het mediëren van de effecten van fysieke activiteit op de hersenen precies is. Daarnaast wordt gekeken of de aerobe fitness hypothese een mogelijke verklaring biedt voor de positieve effecten van fysieke activiteit. De drie groeifactoren blijken essentieel voor de door fysieke activiteit gestimuleerde processen van neurogenese, angiogenese en synaptische plasticiteit. Bovendien blijken ze essentieel voor de positieve effecten op leervermogens in proefdieren. IGF-1 treedt in het netwerk van de drie groeifactoren mogelijk op als master-regulator, door ook expressie en functioneren van beide andere groeifactoren te beïnvloeden. Mocht deze hypothese bevestigd worden, dan vormt IGF-1 als master-regulator bovendien een plausible basis voor de aerobe fitness hypothese. Verder onderzoek in proefdieren en mensen moet uitwijzen of dit daadwerkelijk het geval is.

Inhoudsopgave

Paginnummer:

Inleiding: "Mens sana in corpore sano"	3
H1. Fysieke activiteit verbetert het functioneren van het centrale zenuwstelsel	4
H2. Fysiologische mechanismen van de effecten van fysieke activiteit op de hersenen	8
H3. Mediërende groeifactoren in de relatie tussen sport en cognitie	10
3.1 Brain-derived neurotrophic growth factor	10
3.2 Insulin-like growth factor - 1	12
3.3 Vascular endothelial growth factor	13
H4. Een netwerk van groeifactoren reguleert de effecten van fysieke activiteit op cognitie en het brein	15
H5. Sport en cognitie: Terug naar de running man?	17
5.1 Conclusie	18
Referenties	20

“Mens sana in corpore sano”

Ofwel: Een gezonde geest in een gezond lichaam, en een antwoord van de Romeinse dichter Juvenalis op de vraag waar mensen in het leven naar zouden moeten verlangen. Dit verlangen naar lichamelijke en geestelijke gezondheid wordt nog steeds nagestreefd in onze huidige maatschappij. Niet langer geldt hier echter de dualistische scheiding van lichaam en geest. Daarmee is het streven naar een gezonde geest in principe onlosmakelijk verbonden met het streven naar lichamelijke gezondheid. Steeds meer wetenschappelijk onderzoek wijst ons dan ook op deze praktische waarheid: Fysiologische veranderingen in de periferie hebben invloed op onze geestelijke gezondheid en het functioneren van de hersenen. Uit onderzoek blijkt dat “lifestyle” factoren zoals voeding en beweging een grote invloed hebben op onze lichamelijke gezondheid, maar ook op het functioneren van de hersenen.¹⁻³ Fysieke activiteit en fysieke fitness hebben een positieve invloed op de prevalentie en het verloop van neurodegeneratieve ziekten als Alzheimer's⁴⁻⁶ en Parkinson's^{7,8} en op de prevalentie en het verloop van depressie.⁹ Bovendien remt fysieke activiteit de cognitieve achteruitgang in ouderen.¹⁰⁻¹⁴ Daarnaast blijkt fysieke activiteit het leren en geheugen en vooral het executief functioneren te verbeteren in gezonde mensen uit alle leeftijdscategorieën.¹⁵⁻¹⁷ De positieve effecten van fysieke activiteit op cognitieve vermogens zijn goed te reproduceren in proefdiermodellen. Fysieke activiteit stimuleert hier leren en geheugen in van de hippocampus afhankelijke leertaken, zoals in het Morris Water Maze (MWM).^{18,19}

Om de positieve effecten van fysieke activiteit op het centrale zenuwstelsel (CZS) te verklaren is het belangrijk uit te zoeken welke effecten van fysieke activiteit, welke aspecten van het functioneren van het CZS beïnvloeden. Uit interventiestudies in mensen en uit populatieonderzoek, is onder andere de zogenaamde “aërobe fitness hypothese” naar voren gekomen als een mogelijke verklaring voor de positieve effecten van verhoogde fysieke activiteit over een langere tijd.²⁰ De aërobe fitness hypothese stelt dat het de fysiologische veranderingen zijn die ten grondslag liggen aan veranderingen in aërobe *fysieke fitness*, ten gevolge van *fysieke activiteit*, die de veranderingen in cognitief functioneren verklaren. Ofwel, heel kort door de bocht: Hoe fitter, hoe slimmer.

Proefdieronderzoeken naar fysiologische, cellulaire en moleculaire processen in de periferie en het CZS, hebben een aantal kandidaten naar voren geschoven als mediators van de verbeteringen in de gezondheid en het functioneren van het de hersenen door fysieke

activiteit. Onder andere neurogenese, angiogenese en synaptische plasticiteit in de hersenen worden gestimuleerd door fysieke activiteit. Deze processen zijn bovendien zeer belangrijk in het functioneren van de hersenen.^{2,3,21} Als we nog dieper graven, zien we dat de werking van drie groeifactoren ten grondslag ligt aan stimulatie van deze processen door fysieke activiteit²². Uit proefdieronderzoek is gebleken dat onder andere brain-derived neurotrophic factor (BDNF), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) en vascular endothelial growth factor (VEGF) belangrijke regulerende factoren zijn als het gaat om veranderingen in de hersenen en cognitieve vermogens ten gevolge van fysieke activiteit²². Wat de rol van deze groeifactoren precies is, valt echter nog niet te zeggen.

Hoewel dus duidelijk is aangetoond dat fysieke activiteit leren en geheugen, andere cognitieve vermogens en de gezondheid van het CZS verbetert in mensen, is het nog niet duidelijk hoe dit precies werkt. Een eventuele omvattende verklaring voor het verband tussen fysieke activiteit en cognitie levert echter wel een basis op voor ontwikkeling van bewegingstherapieën en medicijnontwikkeling. Bovendien zou een verklaring fysiotherapeuten en artsen in staat stellen om de voor bewegingstherapie gevoelige doelgroepen te identificeren. Daarnaast is het, met het oog op de hoge mate van inactiviteit in de moderne westerse maatschappij, belangrijk om eventuele schadelijke effecten van een gebrek aan fysieke inspanning op tijd in kaart te brengen.¹²⁰ Cognitieve ziektebeelden en depressie komen steeds meer voor en door de vergrijzing zal deze problematiek alleen maar toenemen.¹²¹ Fysieke activiteit en bewegingstherapie kunnen in deze een eenvoudige, goedkope en belangrijke oplossing vormen. Met als resultaat “Mens sana in corpore sano”, een gezonde geest in een gezond lichaam.

Door tot op het niveau van de verbindende groeifactoren (BDNF, VEGF en IGF-1) de relatie tussen fysieke activiteit, fysieke fitness en veranderingen in cognitieve vermogens te onderzoeken, zal in deze scriptie gezocht worden naar een omvattende verklaring voor de positieve relatie tussen fysieke activiteit en verbeteringen in cognitieve vermogens in de mens. De opgeworpen “aërobe fitness hypothese” zal hierbij in ieder geval onder de loep worden genomen. Uiteindelijk zal op deze manier een antwoord worden gegeven op de volgende vragen:

1. Welke rol spelen BDNF, VEGF en IGF-1 als mediators van de door fysieke activiteit geïnduceerde veranderingen in cognitieve functies en het CZS?
2. Verklaart de aërobe fitness hypothese de positieve relatie tussen fysieke activiteit en toegenomen cognitieve vermogens?

H1. Fysieke activiteit verbetert het functioneren van het centrale zenuwstelsel

Uit een groot aantal onderzoeken in mens en dier is gebleken dat toegenomen fysieke activiteit cognitieve vermogens en de gezondheid van de hersenen verbeterd. Waar de eerste onderzoekers zich bezig hielden met sport en cognitie in schoolkinderen, is er tegenwoordig ook veel aandacht voor de rol van sport en beweging in cognitieve achteruitgang in ouderen. In dit hoofdstuk zal de invloed van fysieke activiteit op het functioneren van het CZS voor mensen uit vrijwel alle leeftijdsgroepen kort aan bod komen. Bovendien zal blijken dat veel proefdiermodellen de in mensen gevonden relatie tussen fysieke activiteit en het CZS bevestigen en verder verduidelijken. De vraag die hierbij gesteld kan worden is of iedereen kan profiteren van fysieke activiteit om cognitieve vermogens te verbeteren, of dat er bepaalde groepen mensen gevoeliger zijn voor de effecten van fysieke activiteit op cognitie.

Voor die vraag beantwoord kan worden is het belangrijk om enkele veelgebruikte begrippen uit het onderzoeksveld te definiëren. Zie daarvoor *box 1.1 en 1.2*.

Box 1.1 Fysieke activiteit

Sport bestaat naast fysieke activiteit uit meerdere componenten die de cognitie kunnen beïnvloeden, zoals sociale interacties en een soms ingewikkelde spelstructuur. *Fysieke activiteit* is door de World Health Organization (WHO) gedefinieerd als “elke krachtsinspanning van skeletspieren resulterend in méér energieverbruik dan in rustende toestand”.^{122, 123}

Training of “*exercise*”, is een geplande, gestructureerde en veelal herhaalde vorm van fysieke activiteit met als doel een of meer componenten van fysieke fitness te verbeteren of te onderhouden.^{122, 123}

Fysieke fitness beschrijft de kenmerken van een individu die het mogelijk maken bepaalde fysieke activiteit ten uitvoer te brengen. Het omvat meerdere componenten zoals lenigheid, spiersterkte en aërobe, ofwel cardio-respiratoire, fitness (veelal gemeten door het maximale zuurstofopnamevermogen (VO₂max) vast te stellen).¹²³

In de praktijk hebben vrijwel alle vormen van fysieke activiteit die binnen het onderzoeksveld gebruikt worden, een positieve weerslag op fysieke fitness. Dit geldt voor zowel studies met proefdieren als met mensen. Tenzij anders vermeld is in elke beschreven studie dus te verwachten dat *fysieke activiteit* de *fysieke fitness* verbetert.

Fysieke activiteit verbetert cognitieve vermogens.

Vooral binnen populaties ouderen zijn de effecten van fysieke activiteit op het CZS robuust. In ouderen stimuleert fysieke activiteit leren en geheugen en andere vormen van cognitief functioneren.^{14,12} Bovendien remt het neurodegeneratieve processen die veroorzaakt worden door veroudering of ziekte.^{24,4} Daarnaast werkt het therapeutische en preventief op het ontstaan en verlopen van depressies^{9,25}. Uit een meta-analyse van Colcombe et al. bleek dat vooral executief functioneren verbeterd wordt door bewegingstherapie, maar dat ook snelheidsafhankelijke, ruimtelijke en van inhibitie afhankelijke cognitieve processen verbeterd worden door verhoogde fysieke activiteit.¹⁴ Daarnaast bleek dat aërobe bewegingstherapie grotere cognitieve verbeteringen veroorzaakte in vrouwen en was het zo dat hoe ouder de proefpersonen waren, hoe groter de cognitieve verbeteringen ten gevolge van fysieke activiteit waren. Interessant was ook dat hoe langer de interventie duurde, hoe groter de cognitieve verbeteringen waren. Bovendien blijkt een combinatie van kracht en cardio-training beter te werken dan cardio-training alleen. Andere studies hebben aangetoond dat ook binnen populaties demente ouderen fysieke activiteit een positieve invloed heeft op cognitieve vermogens.²⁶

Box 1.2 Cognitie

Ook *cognitie* is een breed begrip, cognitieve processen zijn processen van informatieverwerking in het CZS.²³ Deze scriptie richt zich vooral op hogere cognitieve functies zoals o.a. leren en geheugen en executief functioneren. Binnen mensen lijkt executief functioneren afhankelijk van enkele hogere hersengebieden en voornamelijk van de prefrontale cortex. Voor leren en geheugen is onder andere de hippocampus essentieel.

Het *executief functioneren* is een cognitief proces dat een groep andere cognitieve processen aanstuurt, *executief functioneren* maakt op die manier doelgericht en gecontroleerd gedrag mogelijk. Executief functioneren is o.a. belangrijk in planning, cognitieve flexibiliteit, het initiëren van gepaste acties en het onderdrukken van ongepaste acties.

Zoals het door Miller en Cohen¹²⁴ beschreven is, zorgt executieve functie voor een bias in andere cognitieve functies en informatieverwerking in het CZS.

In studies met mensen testen onderzoekers met verschillende cognitieve tests veel hogere hersenfuncties waar executief functioneren belangrijk voor is, en bovendien ook het leren en geheugen. In proefdierstudies wordt vooral de invloed van fysieke activiteit op van de hippocampus afhankelijke (ruimtelijke) leertaken getest.

In een grote meta-analyse van enkele gerandomiseerde onderzoeken met controlegroepen, bestudeerden Smith et al.¹⁷ de invloed van aerobe fysieke activiteit op volwassenen. Hoewel enkele van de geselecteerde studies met relatief jonge proefpersonen werkten, was het merendeel van de proefpersonen vijftig jaar of ouder. Weer bleek executief functioneren sterk positief beïnvloed te worden door fysieke activiteit. Ook andere aspecten van cognitief functioneren, namelijk het geheugen en de "aandacht en verwerkingsnelheid" bleken te worden gestimuleerd, maar wel in mindere mate dan executief functioneren. Een relatie tussen fysieke activiteit en eventuele verbeteringen in het werkgeheugen was niet aan te tonen.

In populatiestudies naar sport en cognitie in kinderen worden fysieke fitness en fysieke activiteit gekoppeld aan betere schoolprestaties en beter cognitief functioneren. Ook interventie therapieën lijken schoolprestaties en cognitief vermogen te verbeteren.¹⁶ Binnen dit onderzoeksgebied is er echter wel een noodzaak voor meer onderzoek.

Interventie therapieën lijken ook in kinderen vooral een positieve invloed te hebben op executief functioneren. Zo had een interventie therapie in de vorm van o.a. rennen, touwtjespringen en aangepaste vormen van basketbal voor een groep kinderen met overgewicht positieve effecten op executief functioneren, bovendien was dit effect dosisafhankelijk voor de intensiteit van de verrichte fysieke inspanning.¹⁵ Deze veranderingen vielen samen met toegenomen activiteit in de prefrontale cortex, en afgenomen activiteit in de pariëtale cortex.

De genoemde studies tonen aan dat fysieke activiteit cognitieve vermogens en leren en geheugen in verschillende menselijk populaties verbeterd. De eerste studies van Colcombe et al.¹⁴ en Smith et al.¹⁷ gebruiken de resultaten uit meerdere kleine onderzoeken of interventies voor statistische analyse. Binnen beide meta-analyses zijn per gebruikte studie verschillende tests gebruikt voor het meten van cognitief vermogen. Wat betreft de aard van de fysieke activiteit die als bewegingsinterventie is gebruikt kan worden gesteld dat de meeste onderzoeken aerobe fysieke activiteit gebruiken, veelal in de vorm van (hard)lopen. Toch zijn ook hier weer verschillen te vinden per studie. Hoewel geconcludeerd kan worden dat verhoogde fysieke activiteit cognitief verbeterd, is het belangrijk in het achterhoofd te houden dat andere (sociale) factoren ook van invloed kunnen zijn geweest op de resultaten in onderzoek met mensen.

Ook proefdierstudies hebben aangetoond dat fysieke activiteit in de vorm van vrijwillig rennen in

een looprad leren en geheugen verbetert. Dit in van de hippocampus afhankelijke leertaken, in zowel jongere als oudere muizen.^{18,19,27} In een studie met ratten werd bewezen dat fysieke activiteit in de vorm van een zwemtraining een positieve invloed heeft op leren en geheugen in een *passive avoidance test*, na het staken van de training en terugkeer naar een inactieve levensstijl verslechterden de leer vermogens vervolgens weer.²⁷ In een ander onderzoek met ratten bleek dat zeven dagen geforceerd lopen op een loopband positieve effecten heeft op leer vermogens in zogenaamde "object recognition tests", maar niet voor leertaken in het Morris Water Maze.⁶ Dergelijke proefdieronderzoeken bevestigen de resultaten uit onderzoek met proefpersonen. Doordat de condities tussen de experimentele en controle groepen goed gelijk kunnen worden gehouden levert proefdieronderzoek vaak minder betwistbare resultaten en conclusies. In de volgende hoofdstukken komen nog tal van onderzoeken naar voren waarin de positieve invloed van fysieke activiteit op leer vermogens in ratten en muizen bevestigd wordt.

Fysieke activiteit remt neuro-degeneratieve processen.

Fysieke activiteit werkt ook neuro-protectief. Na een hersenbloeding kan fysieke activiteit in de vorm van een interventie therapie uitkomst bieden. In rehabiliterende patiënten bestaat er een correlatie tussen fysieke fitness en de mate van herstel.²⁸ Ook in muizen waarin een ischemische hersenbloeding geïnduceerd wordt, heeft vrijwillige fysieke activiteit (rennen in een loopwiel) na de hersenbloeding een positieve invloed op en leren en geheugen en reduceert het de infarctgrootte.²⁹ Interessant is dat deze neuro-protectieve effecten van fysieke activiteit ook te vinden zijn wanneer muizen gedwongen fysieke activiteit op een loopband ondergaan, en bovendien ook als de fysieke activiteit plaats vindt voor in plaats van na de het induceren van de hersenbloeding.³⁰

Uit een studie van Weuve et al. blijkt dat fysieke activiteit in een groep ouderen gecorreleerd is aan remming van het verlies van cognitieve vermogens door veroudering.²⁴ De ouderen in deze studie vulden een vragenlijst in zodat onderzoekers de mate van fysieke activiteit konden inschatten. Remmende effecten op het verouderingsproces werden ook waargenomen in een studie met muizen waarin 8 maanden van geforceerde fysieke inspanning op een loopband de aan veroudering gerelateerde vermindering van ruimtelijke leer vermogens in het Morris Water Maze tegen ging.³¹

Verhoogde fysieke activiteit werkt dus bevorderend op herstel na een hersenbloeding en remt verouderingseffecten. Daarnaast remt

fysieke ook het verloop van neuro-degeneratieve ziekten. Zo heeft fysieke activiteit potentiële therapeutische effecten op patiënten met Parkinson's^{8,32} al is er een noodzaak voor meer onderzoek.⁷ Ook Alzheimer's patiënten hebben baat bij verhoogde mate van fysieke activiteit.^{5,11,33} Fysieke activiteit, geschat via een vragenlijst, lijkt preventief te werken in het ontstaan van dementie.¹¹ In Alzheimer's patiënten correleert een hogere mate van fysieke fitness met betere cognitieve vermogens.⁵ Bovendien lijkt verhoogde fysieke fitness atrofie door Alzheimer's te remmen.⁵ In een proefdiermodel van Alzheimer's werd aangetoond dat zowel 1 maand als 5 maanden vrijwillig rennen in een looprad de hoeveelheid amyloïde plaques in de frontale cortex en de hippocampus van muizen verminderde. Bovendien bleek een daadwerkelijk therapeutisch effect in de vorm van verbeteringen in leerprocessen naar aanleiding van trials in het Morris Water Maze, maar dat alleen wanneer de therapie 5 maanden duurde.³⁴

Fysieke activiteit heeft een therapeutisch effect op depressie.

In een studie van Strawbridge et al.⁹ werd een verband gevonden tussen fysieke activiteit en de prevalentie van elkaar opvolgende en incidentele gevallen van depressie in ouderen. In een interventiestudie waar gebruik werd gemaakt van training met gewichten bleek bovendien een dosisrespons relatie tussen de zwaarte van de training en de positieve effecten van de training op depressie.³⁵

Ook in adolescenten zijn positieve effecten van bewegingstherapie op depressie gevonden. Zo verminderde bewegingstherapie, in de vorm van een hardlopen in een groep proefpersonen, depressieve gevoelens in een groep vrouwen.³⁶ De positieve effecten op depressie werden vergezeld door een verlaging van stress hormonen in de urine en een verhoging van fysieke fitness. De invloed van andere (sociale) factoren zijn door het gebruik van een groepstherapie echter niet uit te sluiten. In een experiment met chronisch gestreste ratten bleek fysieke activiteit een positieve invloed te hebben op aan depressie gerelateerd gedrag.³⁷ Er zijn echter ook studies die niet meteen positieve effecten van fysieke activiteit op depressie hebben kunnen vinden.^{12, 38, 39}

Fysieke fitness en het centrale zenuwstelsel

De aerobe fitness hypothese voorspelt dat lange termijn effecten van fysieke activiteit op fysieke fitness bepalend zijn voor veranderingen in cognitieve vermogens. Het feit dat langere interventie therapieën beter werken als kortere interventie therapieën¹⁴ is prima in de aerobe fitness hypothese te passen: Hoe langer de interventie zal duren, hoe groter de uiteindelijke⁴⁰ veranderingen in fysieke fitness waarschijnlijk

zullen zijn. Hoewel veel studies zich in eerste instantie richten op de effecten van fysieke activiteit in de vorm van bewegingstherapie of sport, zijn er ook studies die de correlatie tussen fysieke fitness en cognitieve vermogens direct onderzoeken. In een omvangrijke studie onder meer dan een miljoen Zweedse mannen die door dienstplicht het leger in gingen tussen 1968 en 1994, werd een sterk verband gevonden tussen veranderingen in fysieke fitness en cognitieve vermogens bij 18 jarigen.⁴⁰

Colcombe en Kramer keken in hun meta-analyse van studies met ouderen¹⁴ ook naar de mate van verandering in fysieke fitness, door te kijken naar veranderingen in VO2max. In de meta-analyse werden studies verdeeld in een groep die 5 - 11% of 12-25% van de VO2max verbeterde, er werd echter geen verband gevonden tussen de mate van verandering in VO2max en cognitieve verbeteringen. Ook in een grote meta-regressie analyse van Etnier et al.²⁰ werd de relatie tussen fysieke fitness en cognitieve verbeteringen gezocht, maar niet gevonden. Fysieke fitness bleek geen voorspellende waarde te hebben voor verbeterde cognitieve functie in cross-sectionele studies of in post- of pre-post vergelijkende studies.

Toch is daarmee nog niet alles gezegd. De auteurs verwijzen zelf al naar enkele zwakkere kanten van de metaregressie analyse. Zo laat de kwaliteit van de voor de analyse gebruikte studies soms te wensen over, omdat studies die daadwerkelijk een dosis-respons relatie tussen fysieke fitness en cognitief vermogen onderzoeken zeer schaars zijn. Bovendien bleken 32 van de 37 onderzochte onderzoeken naar correlaties tussen fitness en cognitie wel een verband te vinden tussen fysieke fitness en cognitieve vermogens.

Van populatiestudies naar groeifactoren.

Concluderend kan gezegd worden dat fysieke activiteit leren en geheugen, cognitieve vermogens en de gezondheid van het CZS verbeterd. Dat wordt aangetoond in studies onder mensen en knaagdieren. Enkele studies onder mensen zijn kwalitatief matig te noemen, door gebruik van verkeerde controlegroepen. Grote meta-analyses leveren echter wel sterk bewijs.

Uit interventiestudies in mensen valt nog niet te concluderen of de aerobe fitness hypothese aangenomen of verworpen moet worden. Hoewel populatiestudies een duidelijke positieve correlatie aantonen tussen fysieke activiteit, fysieke fitness en cognitieve vermogens, kan hiermee geen direct causaal verband aangetoond worden.

Meer en beter onderzoek naar dosisrespons relaties tussen fysieke fitness en cognitieve verbeteringen is noodzakelijk. Toch valt er wel iets af te leiden uit de groepen mensen

waarbinnen de effecten van fysieke activiteit op het CZS zijn aangetoond. In populaties ouderen van vijftig jaar of ouder en volwassenen van vijftig jaar of ouder lijken de effecten van fysieke activiteit op het CZS het meest robuust. Dat effect lijkt in kinderen moeilijker aantoonbaar, al is de hoeveelheid goed onderzoek in dit onderzoeksgebied ook minder groot. Een enkel werkelijk gerandomiseerd onderzoek met controlegroepen, toonde binnen een groep kinderen met overgewicht wel aan dat fysieke activiteit cognitieve functie verbeterd.¹⁵

Een overeenkomst tussen de ouderen en deze laatste groep kinderen, is dat te verwachten valt dat de mate van inactiviteit binnen deze groepen aanzienlijk hoger ligt als binnen die van jongeren en kinderen zonder overgewicht.¹²⁰ Bovendien valt te verwachten dat ook de fysieke fitness van ouderen en kinderen met overgewicht relatief laag is. Ook voor mensen met een neurodegeneratieve ziekte als Alzheimer's of voor mensen die lijden aan een depressie geldt dat een verlaagde mate van fysieke activiteit en fysieke fitness te verwachten valt.

De vraag die naar aanleiding van deze onderzoeken kan worden opgeworpen, is of het misschien de groepen inactieve en fysiek minder fitte mensen zijn voor wie bewegingstherapie cognitief functioneren kan verbeteren? Als dat zo is, pleit het voor een omgekeerde bevestiging van de aerobe fitness hypothese: Hoe minder fit, hoe meer cognitieve achteruitgang ten opzichte van fysiek gezonde mensen.

Zolang nog niet duidelijk is hoe fysieke activiteit het CZS precies beïnvloed, is de vraag echter niet te beantwoorden. Daarom wordt er in hoofdstuk vijf nog een keer stilgestaan bij de effecten van inactiviteit.

Door naar de effecten van fysieke activiteit op een cellulair en moleculair niveau te bekijken valt een beter oordeel te vellen over de plausibiliteit van de aerobe fitness hypothese en daarmee ook over het potentieel van fysieke activiteit om cognitief functioneren en de gezondheid van het CZS te verbeteren. We zullen in hoofdstuk twee kijken naar de invloed van fysieke activiteit op drie cellulaire processen in het CZS.

H2. Fysiologische mechanismen van de effecten van fysieke activiteit op de hersenen

Fysieke activiteit heeft dus een positieve invloed op de gedragscomponent van leren en geheugen en op cognitieve vermogens, maar uit populatiestudies en interventiestudies in mensen valt nog niet op te maken hoe fysieke activiteit het CZS precies beïnvloed. In het volgende hoofdstuk zal blijken dat in de relatie tussen fysieke activiteit en veranderingen in cognitief functioneren drie fysiologische processen in de hersenen belangrijk zijn: Synaptische plasticiteit, neurogenese en angiogenese. Het zijn deze processen die uiteindelijk naar een regulerend netwerk van groeifactoren wijzen.

Fysieke activiteit stimuleert synaptische plasticiteit en LTP in de hippocampus

Een aan leren en geheugen verbonden proces dat zich op cellulair niveau afspeelt is Lange Termijn Potentiatie (LTP). LTP in de hippocampus is essentieel voor leren en geheugen. Als fysieke inspanning de gedragscomponent van leren en geheugen beïnvloed, lijkt het logisch dat ook het hieraan elektrofysiologisch analoge proces van LTP in de hippocampus door fysieke inspanning beïnvloed wordt. Een aantal studies hebben aangetoond dat fysieke inspanning inderdaad de drempelwaarde die nodig is voor LTP inductie in de hippocampus van knaagdieren verlaagd.^{18, 28, 43} Bovendien stimuleert fysieke activiteit de expressie van een aantal eiwitten die belangrijk zijn voor de formatie van synaptische blaasjes (*vesicles*), en daarmee voor synaptische plasticiteit.⁴³⁻⁴⁵ Ook lijkt de fysiologie van neuronen in de gyrus dentatus van de hippocampus te veranderen door fysieke activiteit. Zo neem de lengte van dendrietten toe en zorgt fysieke inspanning voor een toegenomen dichtheid van dendritische spines.⁴⁶

Samen met deze mechanismen van synaptische plasticiteit is LTP een eerste belangrijk proces in de hersenen dat door fysieke activiteit kan worden beïnvloed. Toegenomen synaptische plasticiteit en excitabiliteit van neuronen in de hippocampus kunnen een basis vormen voor de waargenomen verbeteringen in leren en geheugen ten gevolge van fysieke activiteit. Bovendien blijkt dat ook stimulatie van neurogenese zijn effecten kan hebben op het functioneren van neuronen en hun synaptische verbindingen. (Zie *box 2.1*)

Fysieke activiteit stimuleert neurogenese

Aanwijzingen voor dit tweede belangrijke proces in de hersenen, neurogenese, komen onder andere uit de studie van Colcombe et al.¹⁰ waarin werd aangetoond dat fysiek fittere ouderen meer grijze en witte massa hadden dan hun minder fitte leeftijdsgenoten. De grootste verschillen waren te

vinden in de frontale kwab en delen van de frontale cortex die belangrijk zijn voor het uitvoeren van hogere cognitieve functies zoals controle van attentie. Deze resultaten worden bevestigd in een andere studie⁴¹ waarin bovendien fysieke fitness van proefpersonen, gemeten door VO₂max, correleerde met prestaties op cognitieve tests en toegenomen grijze massa in mediale-temporale, pariëtale en frontale hersenkwab.

Toegenomen proliferatie en overleving van neuronale progenitor cellen leidt tot het ontstaan van nieuwe neuronen, ofwel neurogenese. Neurogenese in de gyrus dentatus van de hippocampus is een van de meest robuuste effecten van fysieke activiteit in diermodellen.^{46, 47} Stimulatie van neurogenese in de hippocampus door vrijwillige fysieke activiteit in de vorm van rennen in een looprad is aangetoond in relatief jonge muizen⁴⁸, maar ook in oudere muizen¹⁹. Bovendien correleert door fysieke inspanning geïnduceerde neurogenese met toename in leren en geheugen en een toename in LTP in de hippocampus van knaagdieren.^{18, 19, 29, 48} Zoals eerder genoemd, zijn er aanwijzingen dat neurogenese ook belangrijk is voor vergemakkelijking van excitabiliteit van neuronen in de hippocampus. (zie *box 2.1*)

Antidepressiva stimuleren neurogenese⁴⁹, maar uit een studie van Marlatt et al.⁵⁰ bleek dat fysieke inspanning effectiever is. Naast proliferatie en overleving van neuronale precursor cellen stimuleert fysieke activiteit ook de proliferatie en overleving van astrocyten en microgliale cellen in de prefrontale cortex en de motor cortex.⁴⁷

Hoewel toegenomen neurogenese ten gevolge van fysieke activiteit hoofdzakelijk in de hippocampus en de bulbus olfactorius bestudeerd en aangetoond is, werd in een studie van Mandyam et al. ook een niet-significante trend gevonden die naar neurogenese in de prefrontale cortex hint.⁵¹ Meer onderzoek moet uitwijzen waar in de hersenen neurogenese door fysieke

Box 1. Neurogenese en synaptische plasticiteit

Neurogenese kan bijdragen aan synaptische plasticiteit. Nieuwe gevormde neuronen lijken een functioneel fenotype te hebben, vergelijkbaar met dat van "volwassen" neuronen die reeds in het CZS geïntegreerd zijn.¹²⁵ Toch hebben de "jongere" cellen wel degelijk een ander functioneel fenotype. Zo zijn deze nieuwe neuronen gevoeliger voor LTP inductie, hun drempelwaarde voor excitatie ligt lager dan die van "volwassen" neuronen.¹²⁶ Deze toegenomen excitabiliteit vormt een mogelijk verband tussen stimulatie neurogenese en toegenomen synaptische plasticiteit als gevolg van fysieke activiteit.

activiteit kan worden gestimuleerd. Winocur et al.¹²⁷ tonen in hun experiment de significantie van de basale vorm van neurogenese voor leren en geheugen aan in een diermodel. Basale neurogenese werd in hun experiment verstoord door middel van bestraling. Dit bleek een verslechterend effect te hebben op leertaken als “fear conditioning” en in “non-matching-to-sample” (NMTS) tests waarin gebruik werd gemaakt van een lang interval. In NMTS tests met korte intervallen werd geen verslechtering gezien.

Fysieke activiteit stimuleert angiogenese

In mensen correleert doorbloeding in onder andere de hippocampus⁴² en de prefrontale cortex¹⁵ met toegenomen cognitief functioneren. Daarnaast heeft fysieke activiteit als therapie, toegepast voor en na een hersenbloeding, positieve effecten op herstel van de hersenen in muizen en in mensen^{28,29,30}. Het ontstaan van nieuwe bloedvaten, ofwel angiogenese, en veranderingen in het vatenstelsel van het CZS lijken daarmee een derde belangrijke effect van fysieke activiteit.

Fysieke inspanning stimuleert angiogenese en vasculaire veranderingen in het CZS van knaagdieren³⁰, dit bovendien specifiek in onder andere de gyrus dentatus van de hippocampus.⁴² Hoewel dit meermaals is aangetoond in de jongere/volwassen proefdieren^{19, 42}, lijkt het vermogen van fysieke activiteit om angiogenese in de hippocampus te stimuleren in oudere ratten beperkt.¹⁹ Toegenomen doorbloeding in het CZS kan helpen voldoende voedingsstoffen naar actieve hersengebieden te transporteren, of afvalstoffen af te voeren uit dezelfde gebieden. Maar zoals we in het stuk hierna gaan zien, kan angiogenese eventueel ook neurogenese ondersteunen.

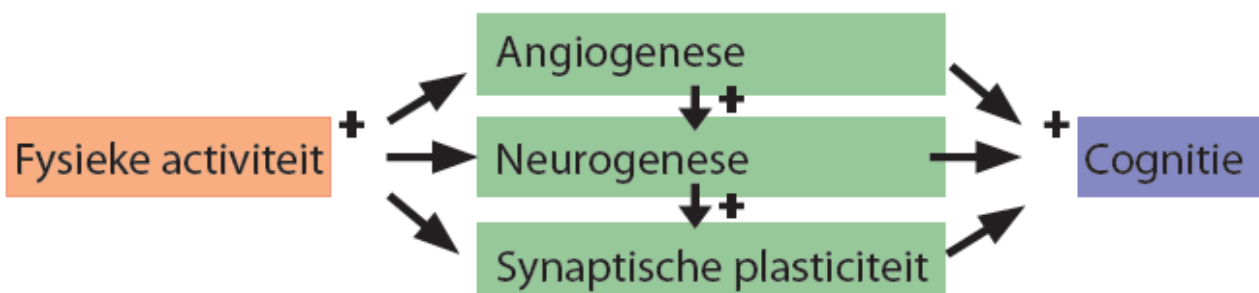
Convergentie tussen neurogenese, angiogenese en synaptische plasticiteit.

In de studie van Pereira et al.⁴² wordt op een mooie manier geïllustreerd dat de hier boven beschreven processen waarschijnlijk afhankelijk van elkaar functioneren. In een eerste experiment werd “functional magnetic resonance imaging” (fMRI) gebruikt om vast te stellen dat fysieke

activiteit in muizen specifiek in de gyrus dentatus doorbloeding stimuleert, interessant genoeg lijkt ook neurogenese tot dit gebied ingeperkt: De in vivo gemeten toegenomen doorbloeding bleek direct te correleren met post-mortem gemeten neurogenese in de gyrus dentatus. In een tweede experiment werd fMRI gebruikt om doorbloeding van de hippocampus in mensen te meten. Fysieke inspanning bleek ook in deze groep proefpersonen doorbloeding specifiek in de gyrus dentates te verhogen, dit correleerde bovendien met verbeteringen in aërobe fitness én prestaties in cognitieve tests. De proefpersonen begonnen allemaal aan de studie met een VO₂max die volgens de criteria van de American Heart Association lager lag dan wat als gezond gezien wordt.

Deze studie doet vermoeden dat het consortium van de drie processen, en niet elk proces an sich, de positieve relatie tussen fysieke activiteit, fysieke fitness en cognitie en de gezondheid van het CZS mogelijk maakt. Angiogenese maakt dan neurogenese mogelijk, waarschijnlijk onder andere door een grotere doorbloeding (en dus een grotere toevoer aan zuurstof en voedingsstoffen). Neurogenese kan direct bijdragen aan synaptische plasticiteit (zie box 2.1). Het is nog niet vast te stellen hoe synaptische plasticiteit, angiogenese en neurogenese elkaar precies beïnvloeden, maar wel dat de processen belangrijk zijn voor de effecten van fysieke activiteit op cognitieve vermogens. Er moet opgemerkt worden dat vrijwel alle onderzoeken in proefdieren zich richten op de hippocampus, veranderingen in andere mogelijk belangrijke hersengebieden zoals de prefrontale cortex blijven daarmee onderbelicht.

Hoewel de drie processen verklaren op welke manieren fysieke activiteit cognitieve vermogens verbeterd, is het verband met veranderingen in de periferie nog niet meteen duidelijk. Daarvoor zullen we nog verder moeten kijken, naar de factoren die synaptische plasticiteit, neurogenese en angiogenese aansturen.



Figuur 2.1 Via directe stimulatie van angiogenese, neurogenese en synaptische plasticiteit verbeterd fysieke activiteit cognitieve vermogens en de gezondheid van het CZS. Mogelijk stimuleren angiogenese en neurogenese respectievelijk neurogenese en synaptische plasticiteit.

H3. Mediërende groeifactoren in de relatie tussen sport en cognitie

Enkele factoren die essentieel zijn gebleken in het mediëren van effecten van fysieke activiteit op de hersenen zijn *Brain-derived neurotrophic growth factor* (BDNF), *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) en *vascular endothelial growth factor* (VEGF). In eerste instantie zijn de klassieke functies van deze groeifactoren te vinden in beschermende effecten op neuronen het CZS (BDNF), stimuleren weefselgroei en metabolische processen (IGF-1) en in de ontwikkeling van het bloedvatstelsel en stimulatie van angiogenese (VEGF). Toch is de rol van deze groeifactoren breder en hun invloed op het CZS groter dan dat. Uiteindelijk is het een netwerk van deze groeifactoren dat essentieel is voor het mediëren van effecten van fysieke activiteit op het cognitie, doordat dit een verband vormt tussen veranderingen in de periferie en het CZS (zie *hoofdstuk 4*).

3.1 Brain-derived neurotrophic growth factor

“Brain-derived neurotrophic growth factor” (BDNF) is een lid van de familie van de neurotrofines, waar ook “nerve growth factor” (NGF), “neurotrofine 3” (NT3) en “neurotrofine 4” (NT4) aan toebehoren. Elk van de neurotrofines heeft een eigen trofische (proliferatie en overleving stimulerende) werking op verschillende populaties neuronen in het CZS en in de periferie.⁵² Vanwege deze trofische werking werden de neurotrofines direct herkend als mogelijke regulatoren voor de positieve invloed van fysieke activiteit op het CZS. Uiteindelijk blijkt BDNF binnen dit onderzoeksveld veruit het belangrijkste en interessantst.

Elk neurotrofine bind aan één lid of meerdere leden uit de familie van de tyrosine kinase receptoren: de zogenaamde tropomyosine-related kinase receptoren (Trk-R's)⁵³ BDNF bind aan de Trk-B receptor, evenals NT-4. Ook NT-3 bind deze Trk receptor, maar met minder affiniteit.⁵⁴ Binding aan de Trk-Receptoren stimuleert via PI3K of MAPK signaaltransductieroutes onder andere de overleving van neuronen. Via dezelfde signaaltransductieroute wordt zo uiteindelijk ook CREB, het cAMP response element-binding eiwit (CREB), geactiveerd. CREB is een bekende regulator van genexpressie. CREB stimuleert hier o.a. BDNF genexpressie en de expressie van genen die belangrijk zijn voor overleving van neuronen in vivo.^{3,53} Verhoogde BDNF signalering leidt dus tot verhoogde BDNF expressie, een vorm van positieve feedback.

Neurotrofines binden naast hun Trk receptoren ook de “p75 neurotrophin receptor” (p75NTR). Binding aan deze receptor, die lid is van de tumor necrosis factor familie, activeert intracellulaire signaal transductie routes die

betrokken zijn bij initiatie van apoptosis of in andere gevallen juist overleving van neuronen (via activatie van NF- κ B).⁵⁵⁻⁵⁸

Er bestaat een scala aan stimuli dat BDNF genexpressie stimuleert in een aantal verschillende hersengebieden.⁵² Onder andere fysieke activiteit⁵⁹, dieet restricties⁶⁰ en het ondergaan van een leerproces of initiatie van LTP^{61,6} stimuleren BDNF expressie in de hippocampus. BDNF en TrkB zijn wijdverspreid door het gehele CZS.^{63,64} De mate van expressie van BDNF mRNA en het (volwassen) BDNF eiwit is vooral hoog in de hippocampus.^{65,78,79} BDNF heeft een trofische invloed op een aantal populaties neuronen, onder andere op neuronen in de hippocampus en op neuronen in de prefrontale cortex.⁶⁵

Interessant is dat heterotrofe knock-out muizen naast bepaalde neurologische storingen (zoals een verstoord ruimtelijk leervermogen) ook metabolische storingen ontwikkelen: Postnatale BDNF gen deletie leidt tot een obees fenotype in de muizen.¹²⁸ De klassieke functie van BDNF als neurotrofine lijkt dus te kunnen worden verbreed met een functie voor BDNF in de regulatie van metabolische processen en gedragingen.⁶

BDNF is essentieel voor leren en geheugen en stimuleert synaptische plasticiteit

De hippocampus blijkt een belangrijke plaats voor BDNF gemedieerde processen te zijn. In knaagdieren wordt BDNF expressie gestimuleerd door onder andere contextuele conditionering⁶⁶ en zoals eerder genoemd door LTP.^{61,62} BDNF is in de hippocampus essentieel voor leren en geheugen. Het blokkeren van de functie BDNF met anti-lichamen⁶⁷, door BDNF knock-outs⁶⁸ of door het blokkeren van de functie van de Trk-B receptor⁶⁹ verslechtert de prestaties in van de hippocampus afhankelijke leertaken in muizen. BDNF is in de hippocampus belangrijk bij processen die in zowel het korte termijn als het lange termijn geheugen een essentiële rol spelen.⁶⁷ BDNF werkt op leren en geheugen door activatie van de MAPK1/2 signaaltransductieroute.⁶⁷

In een interessant onderzoek van Ishibashi et al. werd aangetoond dat BDNF expressie in bepaalde delen van de cortex in primaten geïnduceerd wordt door het leerproces van het gebruik van voorwerpen als gereedschap, maar niet door het gebruik van voorwerpen als gereedschap⁷⁰

In mensen, zo blijkt uit klinische studies, heeft een polymorfisme in het BDNF gen invloed op cognitieve vermogens en leren en geheugen.⁷¹⁻⁷⁴ Het “val 66 met. substitutie polymorfisme” in het BDNF gen is geassocieerd met slechter episodisch geheugen en abnormaal functioneren van de hippocampus⁷³ en ook met een slechter presteren in “verbal recognition tests”⁷². Uit een

studie van Hariri et al. bleek dat het polymorfisme in proefpersonen geassocieerd is met een slechter declaratief geheugen, hier werd met fMRI vastgesteld dat in proefpersonen met het polymorfisme activiteit van de hippocampus tijdens het leerproces en tijdens recollectie verminderd is.⁷¹ Deze klinische studies tonen aan dat ook in mensen BDNF essentieel is voor leren en geheugen en goed cognitief functioneren.

Elektrische stimuli die LTP teweeg brengen in de hippocampus van ratten stimuleren in de hippocampus BDNF en NGF expressie.^{75,76} BDNF speelt zelf bovendien een belangrijke rol in LTP. Zo leidt blootstellen van hippocampale plakken aan TrkB inhibitoren tot inhibitie van LTP⁷⁷. Ook hippocampale plakken van BDNF knock-out muizen laten een verminderde LTP respons zien, LTP kan weer als normaal worden geïnduceerd na blootstelling van de plakken aan BDNF⁷⁵. Wanneer BDNF expressie geblokkeerd wordt, blokkeert dat bovendien LTP en ook recollectie in proefdieren.⁵⁶

BDNF lijkt vooral betrokken te zijn bij van neuronale activiteit afhankelijk processen en van neuronale activiteit afhankelijke mechanismen van synaptische plasticiteit.^{3,78,79} In zijn algemeenheid lijkt het er op dat BDNF exciterende synapsen (o.a. Glutamerge synapsen) versterkt en inhibitorische synapsen (o.a. GABAerge synapsen) verzwakt.⁵²

Al deze eigenschappen maken BDNF een zeer geschikte kandidaat om de effecten van fysieke activiteit op synaptische plasticiteit, LTP en leren en geheugen te verklaren. Een verhoging van BDNF expressie, en dus BDNF signalering, blijkt dan ook essentieel in het stimuleren van leren en geheugen door fysieke activiteit.

BDNF is essentieel voor de effecten van fysieke inspanning op cognitie

Vrijwillige fysieke activiteit door rennen in een looprad verhoogde concentraties van BDNF verhogen onder andere BDNF expressie, maar ook de expressie van eiwitten die betrokken zijn

vorming van synaptische blaasjes (*vesicles*)^{3, 78}. Versterkte BDNF signalering als gevolg van fysieke activiteit kan deels geblokkeerd worden door het blokkeren van de Trk-B receptor. Dit gebeurt veelal door intrahippocampale infusie met antilichamen die de TrkB receptor blokkeren. Dat heeft als effect dat de positieve effecten van fysieke activiteit op leren en geheugen geheel geblokkeerd worden.⁷⁸ Bovendien wordt de verhoogde induceerbaarheid van LTP geremd. In studies van Ma et al.⁸⁰ en Mu et al.⁸¹ bleek dat blokkeren van de functie van BDNF met anti-BDNF antilichamen en anti-sense oligonucleotiden inhiberend werkt op stimulatie van leerprocessen door fysieke activiteit tijdens trials in het Morris Water Maze en de "inhibitioir avoidance test".

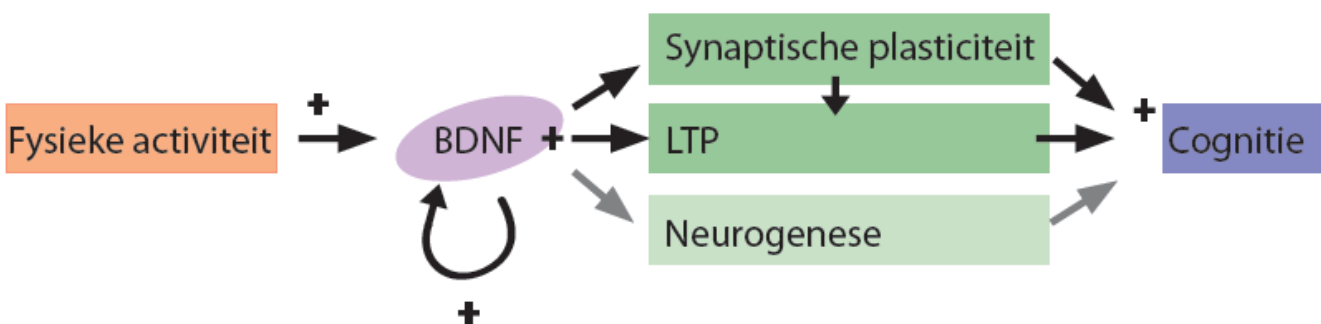
Verhoogde BDNF expressie en BDNF-signalering na fysieke inspanning zijn dus essentieel is voor verhoogde synaptische plasticiteit en vergemakkelijking van LTP inductie, en daarmee voor effecten van fysieke activiteit op leren en geheugen.

BDNF stimuleert neurogenese

Hoewel de rol van BDNF in het stimuleren van neurogenese nog niet zo direct aantoonbaar is als de rol van BDNF in synaptische plasticiteit en leren en geheugen, lijkt de groeifactor ook in dit proces een belangrijke rol te spelen. Infusie van BDNF in de laterale ventrikel of door adeno-virus geïnduceerde BDNF expressie leidt tot een toename van het aantal neuronen in de bulbus olfactorius, het striatum, het septum, de thalamus en de hypothalamus.⁸²⁻⁸⁵

In heterogene BDNF knock-out muizen is neurogenese ten opzichte van wildtype muizen verminderd.⁶⁰ De normaal stimulerende effecten van dieet restrictie op neurogenese worden in deze muizen geremd, maar vooral wat betreft het overleven van neuronale precursors en niet wat betreft de proliferatie van neuronale precursors.⁶⁰

BDNF lijkt dus in ieder geval deels neurogenese in vivo te reguleren. De rol van BDNF in stimuleren van neurogenese door fysieke



bij processen in synaptische plasticiteit en de

activiteit is nog niet direct aangetoond, al lijkt het

Figuur 3.1 Door fysieke activiteit verhoogde BDNF expressie en signalering stimuleert synaptische plasticiteit, LTP, mogelijk neurogenese en daarmee leren en geheugen in ratten en muizen.. Daarnaast stimuleert BDNF zijn eigen expressie via CREB.

er op dat BDNF als neurotrofine in ieder geval geschikt is om overleving van nieuw ontstane neuronale cellen te stimuleren. Of verhoogde BDNF signalering ten gevolge van fysieke activiteit ook directe stimulerende effecten op neurogenese heeft zal nog verder moeten worden uitgezocht.

Door fysieke activiteit geïnduceerde verhoging van BDNF expressie in de hippocampus is essentieel voor de effecten van fysieke activiteit op leren en geheugen en synaptische plasticiteit. Daarnaast zou verhoogde BDNF expressie een belangrijke rol kunnen spelen in het stimuleren van neurogenese en/of het overleven van nieuw ontstane neuronen in de hippocampus. (Figuur 3.1)

3.2 Insulin-like growth factor - 1

“Insulin-like growth factor 1” (IGF-1) behoort tot een familie groeifactoren waar ook insuline in thuis hoort. De “insulin-like growth factors”, ofwel IGF's, zijn betrokken bij een scala aan metabolische processen, ontwikkelingsprocessen en bij lichaamsgroei. Van insuline was al bekend dat het een grote rol heeft in de aan de groeifactor klassiek toebehorende processen in glucose- en vetmetabolisme. IGF-1 werd als eerst gekarakteriseerd als mediator van de werking van groeihormonen in ons lichaam. Hoewel ook van insuline nieuwe functies worden ontdekt, is vooral IGF-1 een groeifactor uit deze familie waarvan de functies en werkingsmechanismen alsmear breder en breder lijken te worden. Zo ook, en misschien vooral wel, in het brein.⁸⁶ Daarnaast is bekend dat niet slechts insuline, maar ook perifeer IGF-1 koolhydraat, lipide en eiwitmetabolisme beïnvloed en bovendien speelt IGF-1 een rol in regulatie van spiermassa⁸⁷. IGF-1 bind aan de IGF-1 receptor (IGF-1R) en aan de insuline receptor. De IGF-1R bind ook insulin-like growth factor-2 (IGF-2). De insuline receptor wordt uiteraard ook door insuline geactiveerd, insuline bind met een grotere activiteit dan IGF-1. De IGF-1R is een receptor uit de familie van de tyrosine kinase receptoren. Door activatie van de IGF-1R wordt de Akt signaaltransductie route geactiveerd, dit is een sterke apoptose onderdrukkende signaaltransductie route. Interessant is dat beide receptoren, de IGF-1R en de insuline receptor, een groot deel van hun signaaltransductie delen. Toch leid activatie tot verschillende effecten op cellen en weefsels.⁸⁶ Naast de IGF-1 receptoren zijn er nog een aantal eiwitten die IGF-1 binden. Deze “IGF binding proteins” (IGFBP's) vangen vrije IGF-1 weg en bepalen daarmee de beschikbaarheid van actief IGF-1.

In mensen zijn de concentraties IGF-1 in het bloed zeer hoog en zeer stabiel. Er is wel een

grote variabiliteit tussen individuen. De hoge concentratie en stabiliteit van IGF-1 in het bloed is ongewoon voor een groeifactor, IGF-1 gedraagt zich wat dit betreft meer als een hormoon dan als een groeifactor. De lever produceert zo'n zeventig procent van het circulerende IGF-1⁸⁸. Daarnaast produceren zeer veel weefsels IGF-1 en zijn er maar nauwelijks weefsels te vinden die niet op IGF-1 reageren. Productie van IGF-1 door de lever wordt gestimuleerd door groei hormoon (GH), deze productie van IGF-1 is te beïnvloeden door factoren uit het milieu zoals bepaalde voedingspatronen en fysieke activiteit⁸⁶. Naast een systematisch impact vormt IGF-1 een paracrien en autocrien signaal op lokale niveaus.

Hoewel IGF ook in het brein wordt geproduceerd, hebben we het dan over kleine hoeveelheden in vergelijking met bijvoorbeeld de productie in de lever en de nier. In het CZS vinden we IGF-1 expressie in enkele gebieden, maar dus op een laag niveau: In de hippocampus, het cerebellum en de hersenstam.⁸⁹ De IGF-1-R is verspreid over vrijwel alle hersengebieden.^{86,89}

Circulerend IGF-1 is essentieel voor het functioneren van het CZS

Met betrekking tot de functie van IGF-1 in het CZS is het interessant te noemen dat de cellen die met de werking van de hersenbarrières te maken hebben zeer gevoelig lijken voor IGF-1. De cellen in deze barrières, zoals onder andere epitheelcellen in de bloed-hersenbarrière, hebben de hoogste expressie van IGF-receptoren en IGF bindende eiwitten in het CZS.⁹²⁻⁹⁴ Door de bloed-hersenbarrière vind circulerend IGF-1 zijn weg van de periferie naar het CZS.⁹⁵ Tijdens verhoogde hersenactiviteit maar ook bij fysieke activiteit is er bovendien een verhoogde influx van circulerend IGF-1 naar de hersenen.⁸⁶

Serum-IGF-1 deficiënte muizen ondergaan een aantal fenotypische veranderingen in het brein: verlaagde neurogenese, cognitieve storingen, amyloidose en interessant genoeg ook een verlaagde positieve respons in cognitieve vermogens op fysieke inspanning.⁸⁸ Circulerend IGF-1 reguleert neuronale excitabiliteit, myeline sheet synthese, overleving van nieuw gevormde neuronen en IGF-1 lijkt belangrijk te zijn voor het functioneren van astrocyten. Bovendien heeft IGF-1 invloed op angiogenese in het CZS.⁸⁶ Ook gebruik van LID-muizen (deze dieren zijn IGF-1 deficiënt door geremde productie van IGF-1 door de lever) liet een rol zien voor IGF-1 op angiogenese, neurogenese, cognitie en de adaptieve respons van het brein aan verschillende milieus.⁹⁶ Serum IGF-1 is daarmee essentieel voor een gezond functionerend CZS.^{97,98}

Daarnaast kan circulerend IGF-1 ook een direct effect te hebben op cognitieve vermogens: In een patiëntengroep met een groeihormoondeficiëntie die een behandeling met groei-hormoon (GH)

onderging, waren hogere concentraties serum-IGF-1 met betere cognitieve status van de patiënten gecorreleerd.⁹⁹

IGF-1 medieert effecten van fysieke activiteit op cognitie, neurogenese en angiogenese

Fysieke activiteit heeft een acute toename van circulerend IGF-1, of serum IGF-1 (sIGF-1), tot gevolg.⁹⁰ Ook IGF-1 gen expressie in de hippocampus wordt op de langere termijn gestimuleerd door fysieke activiteit.⁹¹ Door de bloed-hersen barrière weet circulerend IGF-1 door te dringen tot de hersenen.

Het idee van circulerend IGF-1 als regulator voor effecten van beweging op de hersenen wordt ondersteunt door observaties gedaan door Trejo et al.¹⁰⁰, waarin werd aangetoond dat serum IGF-1 een essentiële rol speelt in de neuro-protectieve effecten van fysieke inspanning. Intrahippocampale infusie van IGF-1-blokkerende antilichamen remt de door fysieke activiteit veroorzaakte verbetering van prestaties van proefdieren in ruimtelijke leertaken en remt de door fysieke activiteit verhoogde expressie van eiwitten die belangrijk zijn in het vormen van synaptische vesicles.⁹¹ Het blokkeren van transport over de bloed-hersenbarrière van IGF-1 voorkomt de door fysieke activiteit gestimuleerde neurogenese.¹⁰⁰ Naast een rol in het stimuleren van neurogenese heeft IGF-1 een rol in het stimuleren van angiogenese in het CZS ten gevolge van fysieke activiteit.¹²⁹

Circulerend IGF-1 is dus zeer belangrijk is voor de effecten van fysieke activiteit op leren en geheugen en neurogenese én angiogenese in de hippocampus. Over de rol van lokaal geproduceerde IGF-1 bestaat minder duidelijkheid. (Figuur 3.20)

3.3 Vascular endothelial growth factor

De "vascular endothelial growth factor" (VEGF) familie bevat zes homologe groeifactoren: VEGF-A t/m E en placenta groeifactor (PIGF). Deze groeifactoren zijn betrokken bij de ontwikkeling van ons vaatstelsel en hebben een directe invloed

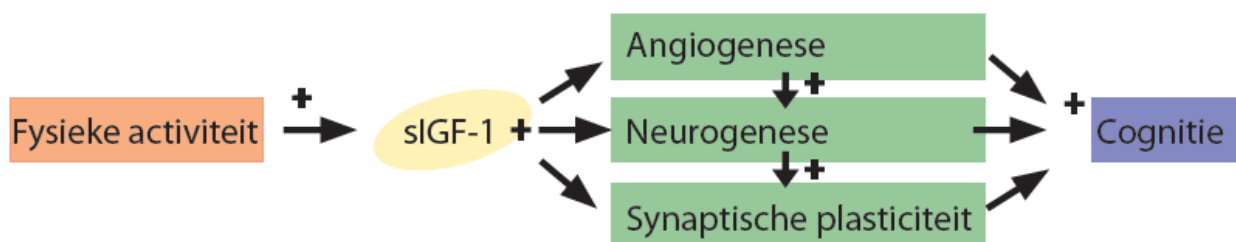
op endotheel cellen (EC's). VEGF-A, vanaf dit punt VEGF genoemd, is belangrijk voor de ontwikkeling van het bloedvatstelsel. Daarnaast is VEGF een angiogenese stimulerende groeifactor in het de volwassen fysiek. Logischerwijs is VEGF daarmee een uitstekende kandidaat om de angiogenese stimulerende effecten van fysieke inspanning te verklaren.

De functie van VEGF is bovendien verderstrekkend dan alleen de effecten op EC's, daar de groeifactor ook een direct (trofisch) effect op neuronen lijkt te hebben.¹⁰¹ VEGF's werken via binding aan tyrosine kinase receptoren uit een klasse specifiek voor VEGF. VEGF-A werkt via VEGF-Receptor-1 (VEGFR1) en via VEGF-Receptor-2 (VEGFR2). Beide receptoren komen sterk tot expressie op prolifererende EC's. Indirecte effecten van VEGF op de hersenen worden bewerkstelligd doordat VEGF angiogenese stimuleert in de hersenen. Een betere doorbloeding kan voedingsstoffen en zuurstof aanvoeren en afvalstoffen afvoeren.

VEGF stimuleert neurogenese en angiogenese in het CZS.

De angiogene effecten van VEGF zijn aangetoond in jonge en volwassen ratten, VEGF speelt in zowel de ontwikkelingsfase als de volwassen fase van het CZS een belangrijke rol in het induceren van angiogenese.¹³⁰ Hierin speelt de proliferatie en differentiatie van EC's een belangrijke rol.

Er lijkt echter ook een verband te bestaan tussen neurogenese en proliferatie van EC's. Interessant is het feit dat neurogenese vooral plaats lijkt te vinden in dezelfde vasculaire niches waar EC's prolifereren.¹⁰² EC's scheiden oplosbare factoren uit die neuronen hun differentiatie inhiberen en die neurale proliferatie stimuleren.¹⁰³ VEGF zou eventueel neurogenese kunnen stimuleren via directe innervatie op neuronen en neuronale progenitor cellen, maar zeker ook via stimulatie van EC's die stimulerende groeifactoren kunnen uitscheiden. In vivo cerebrointravasculaire infusie van VEGF stimuleert neurogenesis in de sub-ventriculaire zone (SVZ), de bulbus olfactorius (BO) en de gyrus dentatus van de hippocampus.^{104, 105}



Figuur 3.2 Door fysieke activiteit gestimuleerde IGF-1 concentraties in het bloed stimuleren angiogenese, neurogenese en synaptische plasticiteit en daarmee leren en geheugen in ratten en muizen.

Bovendien lijkt VEGF een positief effect te hebben op het overleven van neurale progenitor cellen¹⁰⁵. Jin et al. lieten echter zien dat VEGF neurogenese stimuleert in vivo, zonder de overleving van cellen te beïnvloeden.¹⁰⁴

Behalve neurogenese in de SVZ induceert VEGF dus ook neurogenese in de hippocampus. Bovendien verbindt VEGF expressie hippocampale activiteit met neurogenese, angiogenese en leren en geheugen. Zo is expressie van VEGF in de hippocampus van ratten is verhoogd na het uitvoeren van leertaken en wanneer ze geplaatst worden in een verrijkt milieu.¹⁰⁶ Daarnaast resulteert over-expressie van VEGF in de hippocampus van muizen in toegenomen neurogenese en is dat geassocieerd met toename in angiogenese en cognitieve vermogens.^{50,106} Interessant is dat het effect op neurogenese hier los lijkt te staan van de toename in angiogenese, aangezien PIGF in een zelfde mate angiogenese stimuleerde, maar geen neurogenese.¹⁰⁶ Stimulatie van neurogenese door een verrijkt milieu wordt geremd door een knock-down van het VEGF in muizen.¹⁰⁶ Expressie van een dominant negatieve vorm van VEGF resulteert in een halvering van het aantal prolifererende cellen en resulteert in verslechterde leervermogens.¹⁰⁶ Een toename van VEGF in het CZS lijkt bovendien neurotrofisch te werken. De neurotrofische effecten van VEGF lijken het resultaat van directe neuro-protectieve effecten en stimulatie van angiogenese.¹⁰¹

VEGF en fysieke activiteit

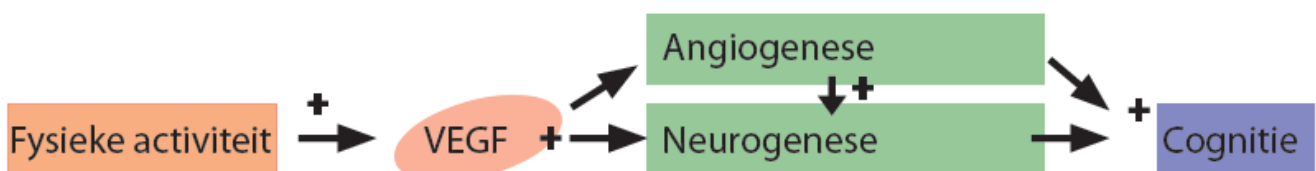
VEGF kan neurogenese en angiogenese stimuleren in de hippocampus en het CZS ten gevolge van fysieke activiteit. VEGF expressie en eiwitconcentraties in het CZS worden verhoogd door fysieke inspanning.¹⁰¹ Ook VEGF concentraties in de periferie gaan omhoog door fysieke activiteit²², door de bloed-hersen barrière weet VEGF door te dringen in het CZS.

De door fysieke activiteit geïnduceerde angiogenese in de hersenen is geassocieerd met een toename van VEGF mRNA en eiwit in het brein.¹¹¹ Studies waarin de effecten van het blokkeren van deze groeifactor in de periferie zijn onderzocht, hebben bovendien uitgewezen dat circulerend VEGF cruciaal is voor de stimulatie van neurogenese door fysieke activiteit (in de vorm van rennen in een looprad).¹⁰⁷ In niet-renners heeft blokkeren van perifere VEGF echter geen effect op neurogenese, dit suggereert dat andere mechanismen de baseline neurogenese beïnvloeden.

Naast een rol in het stimuleren van neurogenese heeft VEGF een belangrijke rol in het stimuleren van angiogenese in het CZS ten gevolge van fysieke activiteit.¹³⁰ Hierin wordt VEGF mogelijk aangestuurd door IGF-1.²²

Deze mogelijke interactie tussen IGF-1 en VEGF staat niet op zichzelf. In het volgende hoofdstuk zal blijken dat het stimulerende effect van fysieke activiteit op cognitieve vermogens niet simpelweg een optelsom is van de effecten van de drie genoemde groeifactoren, maar dat interacties tussen deze drie belangrijke groeifactoren een betere verklaring vormen. Bovendien is dan pas te zien hoe de groeifactoren een brug vormen tussen veranderingen in periferie en het CZS, dat is vooral voor de in het CZS geproduceerde BDNF nog niet duidelijk.

Voor nu valt wel al te concluderen dat VEGF angiogenese en neurogenese stimuleert ten gevolge van fysieke activiteit. Bovendien spelen verhoogde concentraties VEGF in het bloed hierin waarschijnlijk een rol, al is er nog geen duidelijkheid over de rol van lokaal, in het CZS, geproduceerde VEGF en serum VEGF.



Figuur 3.3 Door fysieke activiteit verhogen concentraties VEGF in het bloed en wordt VEGF expressie in het CZS verhoogd. Dit leidt tot stimulatie van neurogenese, angiogenese en uiteindelijk verbeterd leren en geheugen in muizen en ratten.

H4. Een netwerk van groeifactoren reguleert de effecten van fysieke activiteit op cognitie en het brein

In het vorige hoofdstuk hebben we gezien hoe BDNF, IGF-1 en VEGF noodzakelijk zijn voor een goed functionerend CZS en dat alle drie de processen via welke fysieke activiteit haar effecten op CZS bewerkstelligt door deze drie groeifactoren worden aangestuurd. Dat alle drie de groeifactoren essentieel zijn voor de effecten van fysieke activiteit op cognitie in proefdieren is wel duidelijk, maar om te begrijpen hoe ze de verschillende effecten op cognitie precies reguleren zullen we moeten kijken naar de (mogelijke) interacties tussen drie groeifactoren.

IGF-1 reguleert BDNF gemedieerde effecten van fysieke activiteit

Allereerst gaan we kijken naar de interactie tussen IGF-1 en BDNF. Het lijkt erop dat circulerend IGF-1 belangrijk is voor verhoogde activiteit en expressie van BDNF in de hippocampus door verhoogde fysieke activiteit. Een toename van IGF-1 door fysieke activiteit of door systemische injectie stimuleert BDNF expressie in de hippocampus in vivo¹⁰⁸ en in vitro verhoogt IGF-1 de Trk-B receptor concentraties in cultures van hippocampale neuronen, waardoor BDNF signalering gestimuleerd wordt¹⁰⁹. Zowel BDNF als IGF-1 zijn essentieel voor de positieve effecten van fysieke activiteit op leren en geheugen. Het is echter wel zo dat waar blokkering van Trk-B receptoren en dus BDNF gemedieerde signaaltransductie leidt tot vermindering in zowel acquisitie als recollectie in van de hippocampus afhankelijke leertaken^{45, 78}, het blokkeren van IGF-1 leidt tot vermindering van recollectie maar niet van acquisitie in de door fysieke activiteit gestimuleerde leertaken⁹¹. Door fysieke activiteit gestimuleerde BDNF signaaltransductie verloopt via o.a. activering van de MAPK2 en CAMK2. Deze signaaltransductieroute en de daaropvolgende stimulatie van expressie van eiwitten die belangrijk zijn in synaptische processen worden deels geblokkeerd door circulerend IGF-1 te blokkeren, een proces dat waarschijnlijk afhankelijk is van IGF-1 afhankelijke stimulering van BDNF signalering.^{91,110}

De door BDNF geactiveerde MAPK2 signaaltransductieroute is ook belangrijk voor stimulatie van LTP inductie. Een directe rol voor IGF-1 in LTP inductie is echter nog niet naar gevonden. IGF-1 activeert de MAPK signaaltransductieroute wel, maar minder sterk als BDNF.¹¹⁰

IGF-1 blijkt dus ieder geval een deel van de effecten van fysieke activiteit op synaptische plasticiteit en op het CZS indirect aan te sturen

via facilitatie van sterkere BDNF signalering en BDNF expressie.

Ook in het ziektebeeld en bij gedragingen gerelateerd aan depressie lijken IGF en BDNF functioneren met elkaar verbonden, daar beide groeifactoren anti-depressieve effecten hebben. Hoe dit precies werkt, is echter nog niet duidelijk.²²

Perifere VEGF en IGF zijn essentieel voor neurogenese en angiogenese

VEGF en IGF levels in de periferie raken verhoogd na fysieke inspanning, via o.a. de bloed-hersenbarrière dringen zij het CZS binnen. Beide perifere factoren stimuleren neurogenese ten gevolge van fysieke activiteit. Uit studies blijkt dat het blokkeren van perifere IGF-1 signalering¹⁰⁰ of VEGF signalering¹⁰⁷ de initiële stimulerende werking van fysieke activiteit op de proliferatie van neuronale precursor cellen remt. Blokkeren van IGF-1 had daarbij ook nog effecten op de overleving van nieuwe neuronen. IGF-1 is bovendien belangrijk voor veranderingen in het bloedvatstelsel in de hersenen ten gevolge van fysieke activiteit, dit proces zou heel goed deels gemedieerd kunnen zijn door VEGF inductie¹¹¹.

Hoewel over de interacties tussen VEGF en IGF-1 minder bekend is dan over de interactie tussen IGF-1 en BDNF is het niet onlogisch om te denken aan IGF-1 als regulator van de functie van VEGF in het CZS. Zoals deels uit hoofdstuk 3.2 bleek, en zoals uit het volgende deel blijkt, gedraagt circulerend IGF-1 zich niet als een normale groeifactor. De relatie tussen BDNF en IGF-1 is hier een goed voorbeeld van. Meer onderzoek zal moeten uitwijzen hoe de IGF-1 en VEGF interacties in elkaar steken.

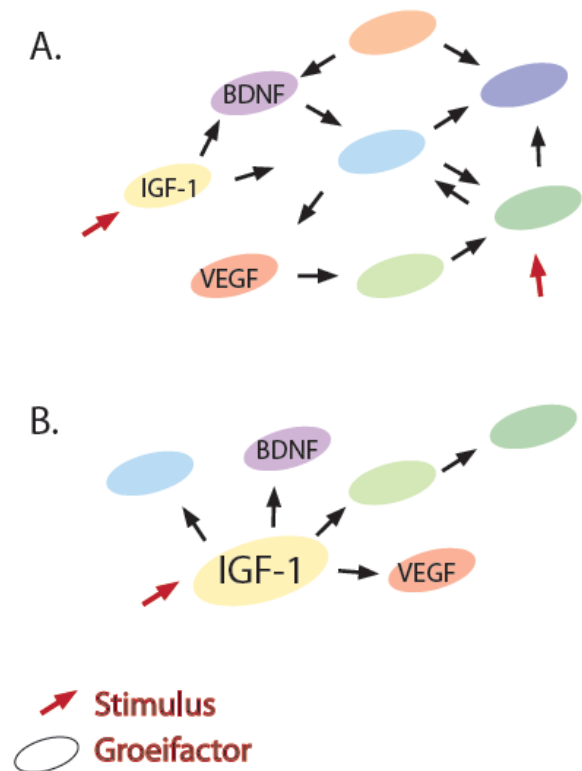
Van periferie naar CZS: IGF-1 als master-regulator

Het idee van IGF-1 als master-regulator, opererend via de andere genoemde groeifactoren, is erg interessant.⁸⁶ (Zie figuur 4.1) Deze hypothese levert namelijk een brug tussen veranderingen in de periferie en het CZS, in de vorm van circulerend IGF-1. Zo vormt IGF-1 als master-regulator, zoals we ook in het volgende hoofdstuk zullen zien, een direct verband tussen lichamelijke fitness en geestelijke gezondheid in mensen.

Ondanks een aantal openstaande vragen, lijkt het idee van IGF-1 als master-regulator tot nog toe bovendien plausibel. De karakteristieke eigenschappen van IGF-1, zoals de hoge concentraties IGF-1 in het bloed en de werking van deze groeifactor op vrijwel alle weefsels in het lichaam, maken IGF-1 op voorhand geschikt voor een dergelijke rol. Daarnaast toont de regulerende rol van circulerend IGF-1 over de functie en de expressie van BDNF aan dat IGF-1

in ieder geval in deze context regulerend op treed over een andere groeifactor.

Hoe in een netwerk met IGF-1 als master-regulator synaptische plasticiteit, neurogenese en angiogenese precies gereguleerd worden zal door verder onderzoek moeten worden uitgewezen, aannemend dat het netwerk bestaat. In het volgende hoofdstuk wordt de hypothese van IGF-1 als master-regulator verder onderzocht in de context van de eerder beschouwde studies in populaties en met proefpersonen.



Figuur 4.1 Mogelijke groeifactoren-netwerken die het effect van fysieke activiteit en fysieke fitness op cognitie verbeteren. A. Fysieke activiteit stimuleert de activiteit van een aantal groeifactoren in een uitgebreid netwerk, via meerdere interacties worden zo processen in het CZS aangestuurd. B. IGF-1 als master-regulator: Fysieke activiteit verhoogt levels IGF-1 in de periferie en stimuleert daarmee een scala aan groeifactoren (en door hen gemedieerde processen) in het CZS.

H5. Sport en cognitie: Terug naar de running man?

Fysieke activiteit heeft een duidelijke positieve werking op meerdere aspecten van de cognitie en de gezondheid van het CZS. Maar onderzoek naar de effecten van fysieke activiteit op cognitie, neurodegeneratieve processen en depressie in mensen heeft er ook op gewezen dat fysieke activiteit als interventie therapie niet in elk geval succesvol is. Bovendien blijkt het moeilijk een overkoepelende verklaring te vinden voor de brede effecten van fysieke activiteit op het functioneren en de gezondheid van het CZS op basis van populatiestudies en studies met proefpersonen. De opgeworpen aërobe fitness hypothese kan op basis van resultaten uit interventiestudies in mensen niet worden aangenomen, maar ook niet meteen verworpen worden. Daarvoor is te weinig gericht onderzoek gedaan naar de hypothese dat fysieke fitness causaal verbonden is aan cognitieve vermogens. Bovendien is een correlatie tussen fysieke fitness en cognitieve vermogens wel degelijk aantoonbaar in grote populatieonderzoeken.

Uiteindelijk blijkt in de relatie tussen fysieke activiteit en cognitie het verband tussen perifere processen en veranderingen in het CZS gezocht te moeten worden op het niveau van regulatie door groeifactoren. *‘Mens sano in corpore sana’*, met als verbinding tussen lichamelijke en geestelijke gezondheid een netwerk van IGF-1, BDNF en VEGF en de van daaruit gereguleerde processen van synaptische plasticiteit, neurogenese en angiogenese. (Figuur 5.1)

In deze scriptie is de hypothese opgeworpen van IGF-1 als master-regulator van de door BDNF en VEGF gemedieerde processen. (Zie figuur 5.1) Het is een interessant concept, dat bovendien het in populatiestudies gevonden verband tussen fysieke fitness en cognitieve vermogens kan verklaren.

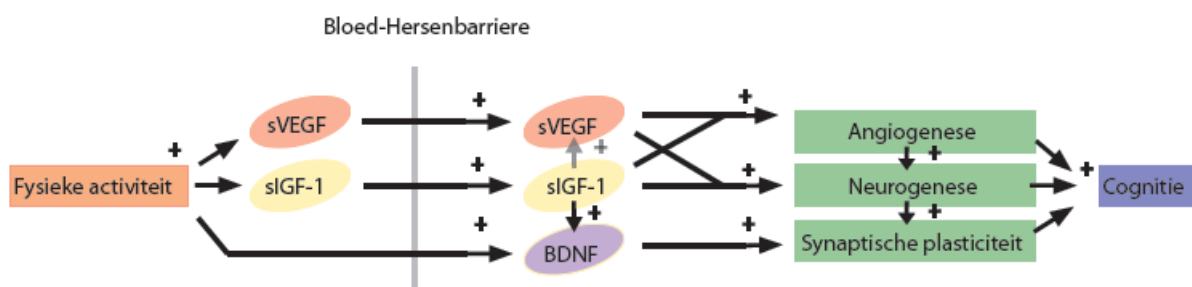
Hoewel in eerste instantie concentraties circulerend IGF-1 vooral acuut reageren op fysieke activiteit, zou de groeifactor ook via chronische fysieke interventie therapie structurele veranderingen in het CNS teweeg brengen door het aansturen van BDNF signaaltransductie, neurogenese en VEGF gemedieerde angiogenese. Daarnaast heeft langdurige bewegingsinterventie verhoogde expressie levels van IGF-1 in de hippocampus en mogelijk andere hersengebieden tot gevolg.

Bovendien lijken veranderingen die op de lange termijn door fysieke activiteit worden geïnduceerd hun invloed te hebben op IGF-1 signalering en productie. Zo zijn concentraties circulerend IGF-1 negatief gecorreleerd aan BMI en fysieke fitness.¹³¹ Dat maakt IGF-1 een goede marker voor fysieke fitness, waar eerder al gebleken is dat IGF-1 ook als marker voor cognitieve vermogens geschikt kan zijn.⁹⁹

IGF-1 in mensen

Het circulerend IGF-1 verhogende effect van fysieke activiteit dat meermaals in muizen en ratten is aangetoond, is echter niet zo makkelijk aan te tonen in studies met proefpersonen. De ene keer wordt serum IGF-1 wel en de andere keer niet verhoogd.¹³¹ Een mogelijke verklaring hiervoor zijn verschillen in leeftijd of fysieke fitness tussen populaties proefpersonen.

De studie van Nemet et al.¹³¹ wijst er echter ook op dat niet slechts fysieke activiteit, maar de gehele energie balans bepalend zou kunnen zijn voor de effecten van fysieke activiteit op circulerende concentraties IGF-1. Ook Vaynmann et al.⁶ wezen al op een mogelijke brede relatie tussen metabolisme, voeding en fysieke inspanning en cognitieve vermogens. In studies met proefpersonen is vaak nauwelijks rekening gehouden met verhoogde of verlaagde voedselinname en mogelijke invloed van dergelijke gedrag op de resultaten van een experiment. Waar proefpersonen heel bewust kunnen kiezen voor een verandering in eetgedrag, is dergelijk gedrag minder controleerbaar door proefdieren.



Figuur 5.1 Het netwerk van IGF-1, BDNF en VEGF medieert processen van fysieke activiteit op synaptische plasticiteit, neurogenese en angiogenese. BDNF, en indirect IGF-1, is essentieel in synaptische plasticiteit en LTP. Perifere IGF-1 en VEGF sturen neurogenese en angiogenese aan. IGF-1 als master-regulator medieert indirect effecten van fysieke activiteit door interactie met de andere groeifactoren.

Het effect van inactiviteit op het CZS

De relatie tussen fysieke veranderingen in de periferie en veranderingen in het CNS is er per definitie een die ook negatief kan zijn. Zo is er een groot aantal perifere risicofactoren geassocieerd met cognitieve achteruitgang. Onder hen vinden we hypertensie, hyperglycemia, insuline resistentie en andere onderdelen van wat tegenwoordig wordt samengevat als "metabool syndroom".¹¹²⁻¹¹⁴ Een belangrijk kenmerk van metabool syndroom is de hoge concentraties ontstekingsfactoren in de vorm van pro-inflammatoire cytokines in het bloed. Deze chronische systematische ontstekingsreactie verergert effecten van eventuele ontstekingsreacties in het CZS¹¹⁵ en is geassocieerd met cognitieve achteruitgang.¹¹⁶ Pro-inflammatoire cytokinen spelen een belangrijke rol in het ontstaan van neurodegeneratieve ziekten en depressie.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Ontstekingsfactoren kunnen de groeifactor-signalerings die zo essentieel is gebleken voor de positieve effecten van fysieke activiteit op cognitief functioneren bovendien verstoren.²² Met dat verhoogde fysieke activiteit de perifere risicofactoren die bij metabool syndroom horen verkleint, verlaagd het ook deze systematische ontstekingsreactie.

Zoals het metabool syndroom aantoont, hoeft het verband tussen fysieke activiteit en cognitieve vermogens misschien niet direct in hoge levels van fysieke activiteit gevonden te worden. Misschien het eerder zo dat als we een relatie te vinden tussen fysieke fitness en cognitieve vermogens, de relatie tussen een gebrek aan fysieke activiteit en vermindering van cognitieve functie nog maar eens onderstrepen. Als we denken aan de controle groepen in alle eerder genoemde experimenten, dan zien we groepen knaagdieren in kooien zonder mogelijkheid of noodzaak tot beweging, mensen in de westerse maatschappij als "couch potatoes" en sedentaire ouderen voor wie fysieke activiteit heel erg beperkt is. In die zin bekijken veel onderzoeken de invloed van fysieke activiteit op een levensstijl waarin veel te weinig beweging en slecht eten vaak al een grote rol kunnen spelen. Dit geheel aan metabolisch misdragingen kan uiteindelijk resulteren in de verschillende symptomen van het metabool syndroom. Het zou wel verklaren waarom cognitieve vermogens ook door gezondere voedingspatronen op eenzelfde wijze als door fysieke activiteit verbeterd kunnen worden: Diezelfde perifere risicofactoren worden hier tegengegaan.

Het gebruik van de evolutionair gezien normale "running man" als controle groep, laat ons inzien dat we door onze inactieve levensstijl ons CZS negatief beïnvloeden.

Hoe verder?

Hoewel extra onderzoek de rol van IGF-1 als master regulator en interacties tussen groeifactoren zal moeten onderzoeken, verklaart een sterke invloed van IGF-1 op het CZS wel hoe veranderingen in de fysieke fitness (zij het negatief of positief) IGF-1 signaaloverdracht kan beïnvloeden. Verder onderzoek zal moeten aantonen of IGF-1 of VEGF levels in het bloed van mensen overeenkomen met verbeteringen in cognitie door bewegingstherapie, of in welke groepen proefpersonen dit wel of niet zo is. Eventueel zouden concentraties IGF-1 zelfs als markers gebruikt kunnen worden om bewegingstherapie aan mensen toe te schrijven of de effectiviteit van bewegingstherapie te meten. De effecten van fysieke activiteit gaan negatieve effecten van perifere risicofactoren en metabolische storingen tegen. Daarnaast is er een direct positief effect van fysieke activiteit op het brein te vinden in activatie van het netwerk aan neurotrofische groeifactoren in proefdieren. Hoewel binnen deze scriptie de focus is gelegd op drie zeer belangrijke groeifactoren is gelegd, zijn er nog een aantal kandidaten die hun plek in dit netwerk kunnen verdienen. Zo lijken ook Grehlin en Insuline een rol van belang te kunnen spelen.³

Daarnaast is het zo dat er tussen onderzoek met proefpersonen en proefdieronderzoek nog een te grote kenniskloof ligt. Waar de meeste studies in mensen zich richten op de invloed van fysieke activiteit cognitieve taken die te maken hebben met executief functioneren, en daarmee op hogere hersengebieden zoals de prefrontale cortex. Richt veel proefdieronderzoek zich vooral op de hippocampus en ruimtelijke leertaken. Hoewel beide onderzoeksgebieden nooit helemaal gelijk te trekken zijn, zou er toch meer onderzoek naar werkingsmechanismen in mensen⁴² kunnen plaatsvinden. Of zouden onderzoeken naar fysiologische veranderingen in de frontale cortex van knaagdieren de kloof kleiner kunnen maken.¹³² Ook zou meer onderzoek duidelijk moeten maken welke factoren van fysieke activiteit precies belangrijk zijn, om zo trainingmethoden aan te passen waar nodig.

5.1 Conclusie.

Fysieke activiteit is een goedkope en simpele manier om cognitieve achteruitgang, depressie en neurodegeneratieve ziekten tegen te gaan. De positieve relatie tussen fysieke activiteit en verbeteringen in cognitieve vermogens is meermaals aangetoond in mens en dier. Aan deze relatie lijken stimulatie van synaptische plasticiteit, neurogenese en angiogenese ten grondslag te liggen. Deze processen worden in knaagdieren gereguleerd door BDNF, IGF-1 en VEGF, drie groeifactoren die essentieel zijn voor

de positieve effecten van fysieke activiteit op cognitieve vermogens en de hersenen.

In deze scriptie wordt de hypothese opgeworpen dat IGF-1 als master-regulator boven een netwerk van andere groeifactoren verantwoordelijk is voor de effecten van fysieke activiteit en verbeteringen in fysieke fitness op het CZS. Verder testen en gebruik van de hypothese dat IGF-1 als master-regulator de positieve effecten van fysieke activiteit aan stuurt zou kunnen helpen perifere markers voor gevoelige doelgroepen te vinden of effectiviteit van interventie-therapieën te meten en daarmee een ontwikkeling van betere en efficiëntere therapieën te ontwikkelen.

Er kan geconcludeerd worden dat de drie onderzochte groeifactoren voor de door fysieke activiteit gestimuleerde neurogenese, angiogenese en synaptische plasticiteit essentieel zijn. Of de aerobe fitness hypothese aangenomen of verworpen moet worden is nog niet duidelijk. Waar populatieonderzoek en interventieonderzoek tot nog toe geen duidelijkheid bieden, kan meer onderzoek dat direct de relatie tussen fitness en cognitie mogelijk wel. Daarnaast biedt de hypothese van IGF-1 als master-regulator een plausibele moleculaire achtergrond voor de aerobe fitness hypothese

Referenties

1. Kramer AF, Erickson KI. Capitalizing on cortical plasticity: Influence of physical activity on cognition and brain function. *Trends Cogn Sci*. 2007 Aug;11(8):342-8.
2. van Praag H. Exercise and the brain: Something to chew on. *Trends Neurosci*. 2009 May;32(5):283-90.
3. Vaynman S, Gomez-Pinilla F. Revenge of the "sit": How lifestyle impacts neuronal and cognitive health through molecular systems that interface energy metabolism with neuronal plasticity. *J Neurosci Res*. 2006 Sep;84(4):699-715.
4. Archer T. Physical exercise alleviates debilities of normal aging and alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 2011 Apr;123(4):221-38.
5. Burns JM, Cronk BB, Anderson HS, Donnelly JE, Thomas GP, Harsha A, et al. Cardiorespiratory fitness and brain atrophy in early alzheimer disease. *Neurology*. 2008 Jul 15;71(3):210-6.
6. Vidoni ED, Honea RA, Billinger SA, Swerdlow RH, Burns JM. Cardiorespiratory fitness is associated with atrophy in alzheimer's and aging over 2 years. *Neurobiol Aging*. 2011 Apr 30.
7. Crizzle AM, Newhouse IJ. Is physical exercise beneficial for persons with parkinson's disease? *Clin J Sport Med*. 2006 Sep;16(5):422-5.
8. Goodwin VA, Richards SH, Taylor RS, Taylor AH, Campbell JL. The effectiveness of exercise interventions for people with parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2008 Apr 15;23(5):631-40.
9. Strawbridge WJ, Deleger S, Roberts RE, Kaplan GA. Physical activity reduces the risk of subsequent depression for older adults. *Am J Epidemiol*. 2002 Aug 15;156(4):328-34.
10. Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E, et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006 Nov;61(11):1166-70.
11. Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med*. 2006 Jan 17;144(2):73-81.
12. Dustman RE, Ruhling RO, Russell EM, Shearer DE, Bonekat HW, Shigeoka JW, et al. Aerobic exercise training and improved neuropsychological function of older individuals. *Neurobiol Aging*. 1984 Spring;5(1):35-42.
13. Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, Scalf P, McAuley E, Cohen NJ, et al. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Mar 2;101(9):3316-21.
14. Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: A meta-analytic study. *Psychol Sci*. 2003 Mar;14(2):125-30.
15. Davis CL, Tomporowski PD, McDowell JE, Austin BP, Miller PH, Yanasak NE, et al. Exercise improves executive function and achievement and alters brain activation in overweight children: A randomized, controlled trial. *Health Psychol*. 2011 Jan;30(1):91-8.
16. Tomporowski PD, Davis CL, Miller PH, Naglieri JA. Exercise and children's intelligence, cognition, and academic achievement. *Educ Psychol Rev*. 2008 Jun 1;20(2):111-31.
17. 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 Apr;72(3):239-52.
18. van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Nov 9;96(23):13427-31.
19. van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci*. 2005 Sep 21;25(38):8680-5.
20. Etnier JL, Nowell PM, Landers DM, Sibley BA. A meta-regression to examine the relationship between aerobic fitness and cognitive performance. *Brain Res Rev*. 2006 Aug 30;52(1):119-30.
21. Lista I, Sorrentino G. Biological mechanisms of physical activity in preventing cognitive decline. *Cell Mol Neurobiol*. 2010 May;30(4):493-503.
22. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: Key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci*. 2007 Sep;30(9):464-72.

23. Miller GA. The cognitive revolution: A historical perspective. *Trends Cogn Sci*. 2003 Mar;7(3):141-4.
24. Weuve J, Kang JH, Manson JE, Breteler MM, Ware JH, Grodstein F. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA*. 2004 Sep 22;292(12):1454-61.
25. Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, Craighead WE, Herman S, Khatri P, et al. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med*. 1999 Oct 25;159(19):2349-56.
26. Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: A meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004 Oct;85(10):1694-704.
27. Radak Z, Toldy A, Szabo Z, Siamilis S, Nyakas C, Silye G, et al. The effects of training and detraining on memory, neurotrophins and oxidative stress markers in rat brain. *Neurochem Int*. 2006 Sep;49(4):387-92.
28. Rabadi MH. Randomized clinical stroke rehabilitation trials in 2005. *Neurochem Res*. 2007 Apr-May;32(4-5):807-21.
29. Luo CX, Jiang J, Zhou QG, Zhu XJ, Wang W, Zhang ZJ, et al. Voluntary exercise-induced neurogenesis in the postischemic dentate gyrus is associated with spatial memory recovery from stroke. *J Neurosci Res*. 2007 Jun;85(8):1637-46.
30. Ding YH, Mrizek M, Lai Q, Wu Y, Reyes R, Jr, Li J, et al. Exercise preconditioning reduces brain damage and inhibits TNF-alpha receptor expression after hypoxia/reoxygenation: An in vivo and in vitro study. *Curr Neurovasc Res*. 2006 Nov;3(4):263-71.
31. O'Callaghan RM, Griffin EW, Kelly AM. Long-term treadmill exposure protects against age-related neurodegenerative change in the rat hippocampus. *Hippocampus*. 2009 Oct;19(10):1019-29.
32. Tanaka K, Quadros AC, Jr, Santos RF, Stella F, Gobbi LT, Gobbi S. Benefits of physical exercise on executive functions in older people with parkinson's disease. *Brain Cogn*. 2009 Mar;69(2):435-41.
33. Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, Logsdon RG, Buchner DM, Barlow WE, et al. Exercise plus behavioral management in patients with alzheimer disease: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Oct 15;290(15):2015-22.
34. Adlard PA, Perreau VM, Pop V, Cotman CW. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2005 Apr 27;25(17):4217-21.
35. Singh NA, Stavrinou TM, Scarbek Y, Galambos G, Liber C, Fiatarone Singh MA. A randomized controlled trial of high versus low intensity weight training versus general practitioner care for clinical depression in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 Jun;60(6):768-76.
36. Nabkasorn C, Miyai N, Sootmongkol A, Junprasert S, Yamamoto H, Arita M, et al. Effects of physical exercise on depression, neuroendocrine stress hormones and physiological fitness in adolescent females with depressive symptoms. *Eur J Public Health*. 2006 Apr;16(2):179-84.
37. Marais L, Stein DJ, Daniels WM. Exercise increases BDNF levels in the striatum and decreases depressive-like behavior in chronically stressed rats. *Metab Brain Dis*. 2009 Dec;24(4):587-97.
38. Hoffman BM, Blumenthal JA, Babyak MA, Smith PJ, Rogers SD, Doraiswamy PM, et al. Exercise fails to improve neurocognition in depressed middle-aged and older adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2008 Jul;40(7):1344-52.
39. Cooper-Patrick L, Ford DE, Mead LA, Chang PP, Klag MJ. Exercise and depression in midlife: A prospective study. *Am J Public Health*. 1997 Apr;87(4):670-3.
40. Aberg MA, Pedersen NL, Toren K, Svartengren M, Backstrand B, Johnsson T, et al. Cardiovascular fitness is associated with cognition in young adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Dec 8;106(49):20906-11.
41. Gordon BA, Rykhlevskaia EI, Brumback CR, Lee Y, Elavsky S, Konopack JF, et al. Neuroanatomical correlates of aging, cardiopulmonary fitness level, and education. *Psychophysiology*. 2008 Sep;45(5):825-38.
42. Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, Sosunov AA, Hen R, McKhann GM, et al. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Mar 27;104(13):5638-43.

43. Molteni R, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray. *Eur J Neurosci*. 2002 Sep;16(6):1107-16.
44. Ding Q, Vaynman S, Souda P, Whitelegge JP, Gomez-Pinilla F. Exercise affects energy metabolism and neural plasticity-related proteins in the hippocampus as revealed by proteomic analysis. *Eur J Neurosci*. 2006 Sep;24(5):1265-76.
45. Vaynman SS, Ying Z, Yin D, Gomez-Pinilla F. Exercise differentially regulates synaptic proteins associated to the function of BDNF. *Brain Res*. 2006 Jan 27;1070(1):124-30.
46. Eadie BD, Redila VA, Christie BR. Voluntary exercise alters the cytoarchitecture of the adult dentate gyrus by increasing cellular proliferation, dendritic complexity, and spine density. *J Comp Neurol*. 2005 May 23;486(1):39-47.
47. van Praag H. Neurogenesis and exercise: Past and future directions. *Neuromolecular Med*. 2008;10(2):128-40.
48. van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci*. 1999 Mar;2(3):266-70.
49. Vollmayr B, Mahlstedt MM, Henn FA. Neurogenesis and depression: What animal models tell us about the link. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2007 Aug;257(5):300-3.
50. Marlatt MW, Lucassen PJ, van Praag H. Comparison of neurogenic effects of fluoxetine, duloxetine and running in mice. *Brain Res*. 2010 Jun 23;1341:93-9.
51. Mandyam CD, Wee S, Eisch AJ, Richardson HN, Koob GF. Methamphetamine self-administration and voluntary exercise have opposing effects on medial prefrontal cortex gliogenesis. *J Neurosci*. 2007 Oct 17;27(42):11442-50.
52. Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors*. 2004 Sep;22(3):123-31.
53. Patapoutian A, Reichardt LF. Trk receptors: Mediators of neurotrophin action. *Curr Opin Neurobiol*. 2001 Jun;11(3):272-80.
54. Barbacid M. Structural and functional properties of the TRK family of neurotrophin receptors. *Ann N Y Acad Sci*. 1995 Sep 7;766:442-58.
55. Lee FS, Kim AH, Khursigara G, Chao MV. The uniqueness of being a neurotrophin receptor. *Curr Opin Neurobiol*. 2001 Jun;11(3):281-6.
56. Lee R, Kermani P, Teng KK, Hempstead BL. Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. *Science*. 2001 Nov 30;294(5548):1945-8.
57. Fayard B, Loeffler S, Weis J, Vogelien E, Kruttgen A. The secreted brain-derived neurotrophic factor precursor pro-BDNF binds to TrkB and p75NTR but not to TrkA or TrkC. *J Neurosci Res*. 2005 Apr 1;80(1):18-28.
58. Dechant G, Barde YA. The neurotrophin receptor p75(NTR): Novel functions and implications for diseases of the nervous system. *Nat Neurosci*. 2002 Nov;5(11):1131-6.
59. Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman C. Exercise and brain neurotrophins. *Nature*. 1995 Jan 12;373(6510):109.
60. Lee J, Duan W, Mattson MP. Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *J Neurochem*. 2002 Sep;82(6):1367-75.
61. Patterson SL, Grover LM, Schwartzkroin PA, Bothwell M. Neurotrophin expression in rat hippocampal slices: A stimulus paradigm inducing LTP in CA1 evokes increases in BDNF and NT-3 mRNAs. *Neuron*. 1992 Dec;9(6):1081-8.
62. Falkenberg T, Mohammed AK, Henriksson B, Persson H, Winblad B, Lindfors N. Increased expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus is associated with improved spatial memory and enriched environment. *Neurosci Lett*. 1992 Apr 13;138(1):153-6.
63. Conner JM, Lauterborn JC, Yan Q, Gall CM, Varon S. Distribution of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein and mRNA in the normal adult rat CNS: Evidence for anterograde axonal transport. *J Neurosci*. 1997 Apr 1;17(7):2295-313.
64. Drake CT, Milner TA, Patterson SL. Ultrastructural localization of full-length trkB immunoreactivity in rat hippocampus suggests multiple roles in modulating activity-dependent synaptic plasticity. *J Neurosci*. 1999 Sep 15;19(18):8009-26.

65. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: Roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:677-736.
66. Hall J, Thomas KL, Everitt BJ. Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning. *Nat Neurosci.* 2000 Jun;3(6):533-5.
67. Alonso M, Vianna MR, Depino AM, Mello e Souza T, Pereira P, Szapiro G, et al. BDNF-triggered events in the rat hippocampus are required for both short- and long-term memory formation. *Hippocampus.* 2002;12(4):551-60.
68. Linnarsson S, Bjorklund A, Ernfors P. Learning deficit in BDNF mutant mice. *Eur J Neurosci.* 1997 Dec;9(12):2581-7.
69. Minichiello L, Korte M, Wolfner D, Kuhn R, Unsicker K, Cestari V, et al. Essential role for TrkB receptors in hippocampus-mediated learning. *Neuron.* 1999 Oct;24(2):401-14.
70. Ishibashi H, Hihara S, Takahashi M, Heike T, Yokota T, Iriki A. Tool-use learning induces BDNF expression in a selective portion of monkey anterior parietal cortex. *Brain Res Mol Brain Res.* 2002 Jun 15;102(1-2):110-2.
71. Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, Kolachana BS, Callicott JH, Egan MF, et al. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci.* 2003 Jul 30;23(17):6690-4.
72. Goldberg TE, Iudicello J, Russo C, Elvevag B, Straub R, Egan MF, et al. BDNF Val66Met polymorphism significantly affects d' in verbal recognition memory at short and long delays. *Biol Psychol.* 2008 Jan;77(1):20-4.
73. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell.* 2003 Jan 24;112(2):257-69.
74. Antal A, Chaieb L, Moliadze V, Monte-Silva K, Poreisz C, Thirugnanasambandam N, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms shape cortical plasticity in humans. *Brain Stimul.* 2010 Oct;3(4):230-7.
75. Patterson SL, Abel T, Deuel TA, Martin KC, Rose JC, Kandel ER. Recombinant BDNF rescues deficits in basal synaptic transmission and hippocampal LTP in BDNF knockout mice. *Neuron.* 1996 Jun;16(6):1137-45.
76. Castren E, Pitkanen M, Sirvio J, Parsadanian A, Lindholm D, Thoenen H, et al. The induction of LTP increases BDNF and NGF mRNA but decreases NT-3 mRNA in the dentate gyrus. *Neuroreport.* 1993 Jul;4(7):895-8.
77. Figurov A, Pozzo-Miller LD, Olafsson P, Wang T, Lu B. Regulation of synaptic responses to high-frequency stimulation and LTP by neurotrophins in the hippocampus. *Nature.* 1996 Jun 20;381(6584):706-9.
78. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci.* 2004 Nov;20(10):2580-90.
79. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. The select action of hippocampal calcium calmodulin protein kinase II in mediating exercise-enhanced cognitive function. *Neuroscience.* 2007 Feb 9;144(3):825-33.
80. Ma YL, Wang HL, Wu HC, Wei CL, Lee EH. Brain-derived neurotrophic factor antisense oligonucleotide impairs memory retention and inhibits long-term potentiation in rats. *Neuroscience.* 1998 Feb;82(4):957-67.
81. Mu JS, Li WP, Yao ZB, Zhou XF. Deprivation of endogenous brain-derived neurotrophic factor results in impairment of spatial learning and memory in adult rats. *Brain Res.* 1999 Jul 24;835(2):259-65.
82. Zigova T, Pencea V, Wiegand SJ, Luskin MB. Intraventricular administration of BDNF increases the number of newly generated neurons in the adult olfactory bulb. *Mol Cell Neurosci.* 1998 Jul;11(4):234-45.
83. Pencea V, Bingaman KD, Wiegand SJ, Luskin MB. Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. *J Neurosci.* 2001 Sep 1;21(17):6706-17.
84. Benraiss A, Chmielnicki E, Lerner K, Roh D, Goldman SA. Adenoviral brain-derived neurotrophic factor induces both neostriatal and olfactory neuronal recruitment from endogenous progenitor cells in the adult forebrain. *J Neurosci.* 2001 Sep 1;21(17):6718-31.
85. Katoh-Semba R, Asano T, Ueda H, Morishita R, Takeuchi IK, Inaguma Y, et al. Riluzole

enhances expression of brain-derived neurotrophic factor with consequent proliferation of granule precursor cells in the rat hippocampus. *FASEB J.* 2002 Aug;16(10):1328-30.

86. Torres-Aleman I. Toward a comprehensive neurobiology of IGF-I. *Dev Neurobiol.* 2010 Apr;70(5):384-96.

87. Velloso CP. Regulation of muscle mass by growth hormone and IGF-I. *Br J Pharmacol.* 2008 Jun;154(3):557-68.

88. Davila D, Piriz J, Trejo JL, Nunez A, Torres-Aleman I. Insulin and insulin-like growth factor I signalling in neurons. *Front Biosci.* 2007 May 1;12:3194-202.

89. Bondy CA, Lee WH. Patterns of insulin-like growth factor and IGF receptor gene expression in the brain. functional implications. *Ann N Y Acad Sci.* 1993 Aug 27;692:33-43.

90. Schwarz AJ, Brasel JA, Hintz RL, Mohan S, Cooper DM. Acute effect of brief low- and high-intensity exercise on circulating insulin-like growth factor (IGF) I, II, and IGF-binding protein-3 and its proteolysis in young healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Oct;81(10):3492-7.

91. Ding Q, Vaynman S, Akhavan M, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function. *Neuroscience.* 2006 Jul 7;140(3):823-33.

92. Werther GA, Abate M, Hogg A, Cheesman H, Oldfield B, Hards D, et al. Localization of insulin-like growth factor-I mRNA in rat brain by in situ hybridization--relationship to IGF-I receptors. *Mol Endocrinol.* 1990 May;4(5):773-8.

93. Marks JL, Porte D, Jr, Baskin DG. Localization of type I insulin-like growth factor receptor messenger RNA in the adult rat brain by in situ hybridization. *Mol Endocrinol.* 1991 Aug;5(8):1158-68.

94. Ocrant I, Fay CT, Parmelee JT. Characterization of insulin-like growth factor binding proteins produced in the rat central nervous system. *Endocrinology.* 1990 Sep;127(3):1260-7.

95. Reinhardt RR, Bondy CA. Insulin-like growth factors cross the blood-brain barrier. *Endocrinology.* 1994 Nov;135(5):1753-61.

96. Aleman A, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I and cognitive function: Neuromodulation throughout the lifespan. *Prog Neurobiol.* 2009 Nov;89(3):256-65.

97. Bellar D, Glickman EL, Juvancic-Heltzel J, Gunstad J. Serum insulin like growth factor-1 is associated with working memory, executive function and selective attention in a sample of healthy, fit older adults. *Neuroscience.* 2011 Mar 31;178:133-7.

98. Aleman A, Verhaar HJ, De Haan EH, De Vries WR, Samson MM, Drent ML, et al. Insulin-like growth factor-I and cognitive function in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Feb;84(2):471-5.

99. Deijen JB, de Boer H, Blok GJ, van der Veen EA. Cognitive impairments and mood disturbances in growth hormone deficient men. *Psychoneuroendocrinology.* 1996 Apr;21(3):313-22.

100. Trejo JL, Carro E, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci.* 2001 Mar 1;21(5):1628-34.

101. Raab S, Plate KH. Different networks, common growth factors: Shared growth factors and receptors of the vascular and the nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007 Jun;113(6):607-26.

102. Palmer TD, Willhoite AR, Gage FH. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J Comp Neurol.* 2000 Oct 2;425(4):479-94.

103. Shen Q, Goderie SK, Jin L, Karanth N, Sun Y, Abramova N, et al. Endothelial cells stimulate self-renewal and expand neurogenesis of neural stem cells. *Science.* 2004 May 28;304(5675):1338-40.

104. Jin K, Zhu Y, Sun Y, Mao XO, Xie L, Greenberg DA. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Sep 3;99(18):11946-50.

105. Schanzer A, Wachs FP, Wilhelm D, Acker T, Cooper-Kuhn C, Beck H, et al. Direct stimulation of adult neural stem cells in vitro and neurogenesis in vivo by vascular endothelial growth factor. *Brain Pathol.* 2004 Jul;14(3):237-48.

106. Cao L, Jiao X, Zuzga DS, Liu Y, Fong DM, Young D, et al. VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. *Nat Genet.* 2004 Aug;36(8):827-35.
107. Fabel K, Fabel K, Tam B, Kaufer D, Baiker A, Simmons N, et al. VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci.* 2003 Nov;18(10):2803-12.
108. Carro E, Nunez A, Busiguina S, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *J Neurosci.* 2000 Apr 15;20(8):2926-33.
109. McCusker RH, McCrea K, Zurich S, Dantzer R, Broussard SR, Johnson RW, et al. Insulin-like growth factor-I enhances the biological activity of brain-derived neurotrophic factor on cerebrocortical neurons. *J Neuroimmunol.* 2006 Oct;179(1-2):186-90.
110. Zheng WH, Quirion R. Comparative signaling pathways of insulin-like growth factor-1 and brain-derived neurotrophic factor in hippocampal neurons and the role of the PI3 kinase pathway in cell survival. *J Neurochem.* 2004 May;89(4):844-52.
111. Lopez-Lopez C, LeRoith D, Torres-Aleman I. Insulin-like growth factor I is required for vessel remodeling in the adult brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Jun 29;101(26):9833-8.
112. Mirowsky J. Cognitive decline and the default american lifestyle. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2011 Jul;66 Suppl 1:i50-8.
113. Panza F, Frisardi V, Seripa D, Imbimbo BP, Sancarlo D, D'Onofrio G, et al. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment, and dementia. *Curr Alzheimer Res.* 2011 May 23.
114. Raffaitin C, Feart C, Le Goff M, Amieva H, Helmer C, Akbaraly TN, et al. Metabolic syndrome and cognitive decline in french elders: The three-city study. *Neurology.* 2011 Feb 8;76(6):518-25.
115. Perry VH. The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: Implications for chronic neurodegenerative disease. *Brain Behav Immun.* 2004 Sep;18(5):407-13.
116. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI, et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA.* 2004 Nov 10;292(18):2237-42.
117. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008 Jan;9(1):46-56.
118. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: The role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry.* 2009 May 1;65(9):732-41.
119. Leonard BE. Inflammation, depression and dementia: Are they connected? *Neurochem Res.* 2007 Oct;32(10):1749-56.
120. World Health Organization (WHO), "Physical activity: A Global Public Health Problem", 2008, available via: http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_inactivity/en/index.html, bekeken op 22 juni 2011.
121. A. van der Meulen en I. Keij-Deerenberg, Centraal Bureau voor de Statistiek, "Sterfte aan dementie", 2004
122. World Health Organization (WHO), "Physical activity: A Global Public Health Problem", 2008, available via: http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_inactivity/en/index.html, bekeken op 22 juni 2011 <http://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/en/index.html>
123. World Health Organization (WHO), "Global recommendations on physical activity for health", 2010, available via: http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_adults/en/, bekeken op 22 juni 2011
124. Miller EK, Cohen JD, An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:167-202
125. van Praag H, Schinder A F, Christie B R, Toni N, Palmer T D, Gage F H. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature.* 2002; 415: 6875:1030-1034
126. Schmidt-Hieber C, Jonas P, Bischofberger J, et al. Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. *Nature.* 2004;429: 6988:184-187
127. Winocur G, Wojtowicz J M, Sekeres M, Snyder J S, Wang S. Inhibition of neurogenesis interferes with hippocampus-dependent memory function. *Hippocampus.* 2006;16:3:296-304

128. Rios M, Fan G, Fekete C, Kelly J, Bates B, Kuehn R, et al. Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. *Mol Endocrinol* 2001;15:1748–1757.

129. Lopez-Lopez C. Insulin-like growth factor I is required for vessel remodeling in the adult brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004; 101, 9833–9838

130. Rosenstein J M, Mani N, Silverman W M, Krum J M. Patterns of brain angiogenesis after vascular endothelial growth factor administration *in vitro* and *in vivo*, *PNAS*, 2008

131. Nemet D, Connolly P H, Pontello-Pescatello A M, Rose-Gottron C, Larson J K, Galassetti P. Negative energy balance plays a major role in the IGF-I response to exercise training. *J.Appl.Physiol.*, 2004;96:1:276-282

132. Nemet D, Connolly P H, , Rose-Gottron C, Larson J K, Galassetti P, Cooper D M. Negative energy balance plays a major role in the IGF-I response to exercise training. *J.Appl.Physiol.*, 2004;96:1:276-282

Dankwoord

Bij deze wil ik prof. dr. Anton J.W. Scheurink bedanken voor geduldige begeleiding en zijn verhelderende input tijdens onze korte besprekingen.