

Alzheimer Hastalığında Egzersizin Önemi

Raviye Özen Koca¹
Z. Işık Solak Görmüş²
Hatice Solak³

Özet

Alzheimer hastalığı (AH), hafızayı ve bilişsel muhakemeyi bozan ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. AH, yaşlı popülasyonda demansın önde gelen nedenidir ve artan morbidite/mortalite ile de yakından ilişkilidir. AH'nin, önümüzdeki yıllarda hasta sayısının artmasıyla beraber daha büyük bir sağlık sorunu haline geleceği tahmin edilmektedir. AH için mevcut farmakolojik tedaviler hastalığın geç evrelerini hedeflemektedir. Egzersizin, AH'nin erken evrelerinde tedavi seçeneği olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir. AH hastalarında egzersiz ile süre ve şiddetten bağımsız olarak dikkat ve hafıza fonksiyonları ile ilgili anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Sonuç olarak AH hasta ve yakınları ilgili kuruluşlara yönlendirilerek bu hastalık ile başa çıkma konusunda eğitim alarak desteklenmeli ve tedavi seçenekleri ile ilgili bilgilendirilmelilerdir. Hastalığın önlenmesi ve özellikle erken evre AH hastalarında farmakoterapi yanında hastalara uygun egzersiz programlarının uygulanması yaygınlaştırılmalıdır.

Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı (AH), hafızayı ve bilişsel muhakemeyi bozan ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. AH, yaşlı popülasyonda demansın önde gelen nedenidir ve yaşlılarda önemli bir sosyal yük, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (Cass ve ark 2017). AH demansın en yaygın nedenidir ve vakaların %60-80'in de görülmektedir (Loera-Valencia ve ark 2018). Dünya

- 1 Dr. Öğr. Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya, raviyeozen@gmail.com, Orcid: 0000-0001-6295-5548
- 2 Doç. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya, igormus@gmail.com, Orcid: 0000-0001-6762-6225
- 3 Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kütahya, hhaticesolak@gmail.com, Orcid: 0000-0002-3554-3051

çapında 50 milyondan fazla insanın demans hastası olduğu bilinmektedir. Bu sayının 2050 yılına kadar 150 milyonu geçmesi tahmin edilmektedir (Alzheimer's Disease International 2019).

İlerleyen yaş demans riskinin artmasıyla yakından ilişkilidir. Yaşlanma aynı zamanda AH gelişimi için en büyük risk faktörüdür. AH'si olan kişilerin %80'inin 75 yaş veya üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. AH, hücre içi nörofibriler yumaklar ve amiloid protein birikiminden oluşan plaklar gibi karakteristik nöropatolojik bulgulara sahiptir (Scheltens ve ark 2016). AH'de karakteristik amiloid β ($A\beta$) ve tau patolojisine ek olarak serebral kan akışındaki değişiklikler de belirgindir. AH hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla genel kan akışında %40'lık bir azalma söz konusudur (Austin ve ark 2011).

AH'nin erken dönemlerinde etkilenen hipokampal devrelerin de epizodik bellek için çok önemli olduğu düşünülmektedir. Büyük hipokampal hacimlerin gelişmiş bilişsel işlevsellik ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bir yıllık süre boyunca yapılan hafif-orta şiddette egzersizin hipokampal hacim atrofisini önlediği görülmüştür. Hipokampal hacim değişikliklerinin kardiyovasküler sistem değişikliklerinden etkilenebileceği rapor edilmiştir (Duzel ve ark 2016).

Farmakoterapi AH'nin tedavisinde her zaman ilk tercih olmaktadır (Cui ve ark 2018). AH tedavisinde asetilkolinesteraz enzim (AChE) inhibitörleri ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri kullanılmaktadır. Bu ilaçların nöron kaybını ve beyin atrofisini tam olarak önleyemediği bilinmektedir (Alzheimer's Association 2020). AH'yi tedavi etmek ve dünya çapında hızla artan demans prevalansını ve maliyetlerini azaltmak için yeni yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Fiziksel hareketsizlik, AH için önemli bir değiştirilebilir risk faktörüdür. Dünya çapındaki AH vakalarının %12,7'sine hareketsiz yaşamın katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir (Huuha ve ark 2022).

Alzheimer Hastalığında Fiziksel Egzersizin Etkileri

Egzersiz, yaşlanan beyindeki bilişsel gerilemeyi önlemek veya geciktirmek için iyi bir seçenek olarak görülmektedir. Bu nedenle, yaşlanan beyin fizyolojisini ve egzersizin bu duruma nasıl etki edebileceğini anlamak için birçok araştırma yapılmaktadır. Egzersizin etkileyebileceği üç alan vasküler sistem, hipokampal aktivite ve nöroenezdir. Beyin kan akımı ilerleyen yaşla birlikte olumsuz etkilenir. Orta yoğunlukta egzersizin beyne giden kan akışının akut olarak artmasına neden olduğu gösterilmiştir (Barnes ve ark 2015).

Dünya Sağlık Örgütü, 65 yaş ve üstü yetişkinlerin rutin fiziksel aktivitelerine ek olarak düşmeleri önlemek ve fonksiyonel kapasiteyi artırmak için haftada en az 3 gün, orta/yüksek yoğunlukta fonksiyonel denge ve kuvvet antrenmanını içeren çok bileşenli fiziksel aktivite yapmasını önermektedir (World Health Organization 2020).

AH, önümüzdeki yıllarda hasta sayısının artmasıyla beraber daha büyük bir sağlık sorunu haline gelecektir. AH için mevcut farmakolojik tedaviler, ciddi morbidite ve mortalitenin görülebileceği hastalığın geç evrelerini hedeflemektedir. Egzersiz, AH'nin erken evreleri için olduğu kadar genel olarak demansın önlenmesi için yararlı bir tedavi ve hastalığı önleme yöntemi gibi görünmektedir. Büyük ölçekli prospektif çalışmaların yanı sıra sistematik incelemeler fiziksel aktivitenin faydalarını göstermiştir. Egzersizin AH ve hafif bilişsel bozukluğu önleme ve tedavi etme potansiyeline sahip olup olmadığını gerçekten belirlemek için daha yüksek kaliteli randomize çalışmalar gereklidir (Cass ve ark 2017).

Düzenli fiziksel egzersizin, AH'nin patogenezinde yer alan kardiyovasküler risk faktörleri için yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Egzersiz aynı zamanda, egzersizle indüklenen metabolik faktörler ve kas kaynaklı miyokinlerdeki artışlar yoluyla nörojenezi teşvik eder ve bu da beyin kaynaklı nörotrofik faktör gibi nörotrofinlerin üretimini uyarır. Düzenli egzersiz, antiinflamatuvar etkiler gösterir, böylece AH'de görülen amiloid- β birikimini engelleyerek hastalığın fizyopatolojisinde olumlu değişikliklere neden olabilir. Fiziksel egzersiz, AH'nin riskini ve ilerlemesini önlemeye yardımcı olabilecek farklı yollarla sayısız fayda sağlayabilir. Bununla birlikte, insan çalışmalarına dayanan daha fazla kanıtı ihtiyaç bulunmaktadır (Valenzuela ve ark 2020).

İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan egzersiz çalışmaları, egzersizin beyin plastisitesi ve bilişsel işlevler üzerinde yararlı etkilerini göstermiştir. Hayvan çalışmalarında ise egzersizin AH fizyopatolojisini iyileştirdiği gözlenmiştir. Egzersizin bu etkilerinin altında yatan mekanizmalar, temel olarak egzersiz performansı veya kardiyorespiratuvar zindelik ile ilişkili görünmektedir. Ek olarak, egzersizle indüklenen periferik kaynaklı moleküller AH fizyopatolojisinin iyileştirilmesinde önemli rol oynamaktadır (Huuha ve ark 2022).

Fiziksel aktivitenin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri de AH fizyopatolojisi için önemlidir. Uzun süreli yoğun egzersizler bağışıklık sistemini baskılayabilirken, orta yoğunlukta düzenli egzersizin yararlı etkileri vardır. Benzer şekilde akut egzersiz dönemleri oksidatif stresi indükleyebilir ve proinflamatuvar bir uyarıcı görevi görebilirken, düzenli egzersiz bir antiinflamatuvar yanıtı düzenleyebilir. Egzersizin mikroglyal aktivasyonu inhibe ettiği hayvan

modellerinde ve hastalarda enflamatuar sitokinlerin (IL-1 β veya TNF- β) ekspresyonunu azaltarak AH patogenezi iyileştirdiği gösterilmiştir (Lopez-Ortiz ve ark 2021).

Egzersiz ile ilgili elde edilen kanıtlar, egzersizin AH fizyopatolojisinde yer alan kolinerjik ve monoaminerjik nöronların dejenerasyonunu geciktirerek bilişsel işlevi iyileştirebileceğini göstermektedir. Artan asetilkolin, norepinefrin, serotonin, dopamin seviyeleri ve belirli nörotransmitterlerle ilişkili reseptörlerin aktivitesinin modüle edilmesi AH'de egzersizin etkileri arasında sayılmaktadır. Egzersiz, AH ve nörotransmitter sistemler ile ilgili artan bilgiler, egzersizin AH'de terapötik bir yaklaşım olabileceği potansiyelini vurgulamaktadır (Zong ve ark 2022).

Egzersiz aynı zamanda dokularda, öncelikle beyin mikrogliaları ve astrositler tarafından üretilen beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) gibi nörotrofik faktörlerin seviyelerini de artırır. BDNF'nin TNF- α gibi sitokinlerin seviyelerini düşürdüğü ve böylece nöroinflamasyonu azaltarak AH semptomlarını hafiflettiği bilinmektedir (Spielman ve ark 2016). Birkaç çalışma, fiziksel egzersizin A β plaklarının birikmesi ve tau proteininin hiperfosforilasyonu dahil olmak üzere hastalıkla ilişkili hücresel belirteçleri de olumlu yönde etkilediğini öne sürmektedir (Stephen ve ark 2017).

İlaçların yan etkileri nedeniyle egzersiz, klinik öncesi AH için önleme ve geç evre AH için bir tedavi stratejisi olarak kabul edilmektedir. Egzersizin beyin kan akışını iyileştirdiği, hipokampal hacmi artırdığı ve nörojenezi iyileştirdiği bilinmektedir. Prospektif çalışmalar, fiziksel hareket eksikliğinin AH gelişimi için en yaygın önlenemez risk faktörlerinden biri olduğunu ve daha yüksek fiziksel aktivite düzeylerinin, hastalık geliştirme riskinin azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Fiziksel egzersiz AH hastalarında kognitif fonksiyonların iyileşmesini, nöropsikiyatrik semptomların azalmasını ve günlük yaşam aktivitelerinin artırılmasını sağlayabilir. Egzersizin ilaçlara kıyasla daha az yan etkisi ve daha iyi uyumu olduğu da bilinmektedir (Cass ve ark 2017).

Biriken kanıtlar, egzersizin yaşlılarda bilişsel bozukluğun ilerlemesini iyileştirebileceğini göstermektedir. Hafif bilişsel bozukluk, nörodejenerasyonun nöroplastisite yoluyla tersine çevrilebileceği AH'nin prelinik aşamasıdır. Bu nedenle, hafif bilişsel bozukluk evresinde egzersiz yapmak bilişsel bozulma sürecini yavaşlatabilir ve demans için uygun maliyetli, farmakolojik olmayan bir tedavi sağlayabilir (Cui ve ark 2018).

Yetişkin hipokampal nörojenezi öğrenme ve hafıza için çok önemlidir. İnsanlarda nörojenezi belirlemek oldukça zordur, ancak egzersizin sıçan-

larda hipokampal nörogenezi iyileştirdiği gösterilmiştir. İnsan beyninin nörogenezini değerlendirmek için araştırmalar devam etmektedir (Ryan ve Nolan 2016).

Son yıllarda serebrovasküler sağlık, fiziksel egzersiz ve Alzheimer hastalığı arasındaki ilişkiye giderek daha fazla odaklanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, hafif ila orta şiddette AH olan hastalarda orta-yüksek yoğunluklu aerobik egzersizin serebral kan akışı üzerindeki etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Elli bir hasta, 16 hafta boyunca olağan bakım veya orta-yüksek yoğunluklu aerobik egzersiz için randomize edilmiştir. Egzersizin tüm beyin veya bölgesel serebral kan akışı üzerinde tutarlı bir etkisi olmamıştır. Bu nedenle, on altı haftalık egzersizin az sayıda AH hastasında serebral kan akışında tutarlı bir artış sağlamak için yeterli olmayabileceği ve egzersiz süresinin daha uzun olması gerektiği sonucuna varılmıştır (van der Kleij ve ark 2018).

Dayanıklılık egzersizlerinin beyin yaşlanmasını geciktirdiği, hafızayı ve kognitif fonksiyonları koruduğu bilinmektedir. Dayanıklılık egzersizleri; Amyotrofik Lateral Skleroz, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı ve çeşitli ataksiler gibi nörodejeneratif patolojilerin semptomlarını iyileştirebilmektedir. Egzersizin yararlı etkilerinin altında yatan potansiyel mekanizmalar, nöronal hayatta kalma, plastisite, nörogenez, epigenetik modifikasyonlar, anjiyogenez, nörotrofinlerin ve sitokinlerin sentezini içerir. Hayvan modellerinde ve insanlarda çeşitli nörodejeneratif hastalıklar üzerinde dayanıklılık egzersizinin koruyucu etkilerini gösteren çalışmalar da giderek artmaktadır (Sujkowski ve ark 2021).

AH hastalarında süre ve şiddetten bağımsız olarak yapılan egzersizin etkileri değerlendirildiğinde dikkat ve bellek fonksiyonları ile ilgili anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Uzun süreli (6 ay, haftada 4 gün, 30 dk.) yapılan çalışmalar incelendiğinde düzenli yürüyüş gibi aerobik karakterdeki egzersizlerin AH hastalarında kognitif fonksiyonları iyileştirdiği, kuvvetlendirme/denge egzersizlerinin ise postür ve motor fonksiyonları düzenlediği görülmüştür (Keleş ve Özalevli 2018).

Egzersizin yararlı etkilerinin semptomatik mi yoksa hastalık modifiye edici mi olduğu açıklığa kavuşturulmalıdır. En önemli husus, egzersiz tipinin, dozajının ve yoğunluğunun optimal seçimini belirlemektir. Egzersiz dozunun biliş üzerindeki etkiyi değiştirebileceği gösterilmiştir (Hoffmann ve ark 2016).

Senil demanslı kadın hastalar ile yapılan bir çalışmada 12 ay boyunca günde 30 - 60 dakika, haftada 2 - 3 kez olacak şekilde uygulanan egzersiz programı ile kognitif fonksiyonların, günlük yaşam aktivitelerinin iyileştiği

ve egzersiz kapasite düzeylerinin (kas dayanıklılığı, esneklik, denge) arttığı rapor edilmiştir (Kwak ve ark 2008). Yapılan bir çalışmada hafif demansı olan yaşlılar, koşu bandında (Treadmill) haftada iki kez 30 dakika ve %60 VO₂ maks orta yoğunlukta egzersiz yaptığında fonksiyonel ve bilişsel kapasitede önemli bir gelişme gözlenmiştir. Koşu bandında yürüme gibi aerobik egzersizlerin AH'li hastalarda kuvvetlendirme tedavisi olarak önerilebileceği rapor edilmiştir (Arcoverde ve ark 2014).

DSÖ'nün tavsiyelerine göre, aerobik ve kuvvetlendirme bileşenleri dahil olmak üzere haftada 150-300 dakika orta şiddetli egzersizin hem yaşlı yetişkinler hem de nörodejeneratif hastalıkları olanlar için daha fazla fayda sağlayabileceğini göstermektedir (Ojagbemi ve ark 2019). DSÖ'nün tavsiyelerinin aksine, haftada 40-45 dakika arasındaki daha düşük yoğunluklu egzersizlerin, bilişsel işlevsellik için daha büyük genel faydalar ile ilişkili görüldüğü de rapor edilmiştir (Groot ve ark 2015).

Preseptomatik ve predemans hastalık evrelerinde yaşam tarzındaki değişiklikleri teşvik etmek, dünya çapında demansların üçte birini geciktirme potansiyeline sahip olabilir. Egzersiz, Aβ döngüsünü, enflamasyonu, nörotrofinlerin sentezini ve salınımını modüle eder. Fiziksel egzersiz programlarına katılmak etkili gibi görünse de tam olarak yeterli değildir. Multimodal müdahaleleri inceleyen araştırmalar, AH için çoklu risk faktörlerini ele alan entegre bir yaklaşımın, fayda sağlamada tek bileşenli müdahalelerden daha başarılı olabileceğini varsaymaktadır. Multimodal müdahaleler genellikle diyet, fiziksel aktivite ve bilişsel eğitimdeki değişiklikleri içermektedir (De la Rosa A ve ark 2020).

Mevcut bilgiler, egzersizin AH oluşumuna karşı önemli bir önleyici faktör olduğunu desteklemekte ve AH hastalarında optimal fonksiyonel beceri seviyelerinin sürdürülmesi veya düşüşünün yavaşlatılması için de çok önemli olduğunu vurgulamaktadır. Aerobik egzersizin, AH tedavisinde tercih edilmesi gerekmektedir. Fiziksel egzersizin AH ve diğer nörodejeneratif hastalıkların önlenmesinde faydalı olduğu bilinmektedir (Alpat ve Ersoy 2022).

Sonuç ve Öneriler

Her türden kanıt, fiziksel aktivite ve egzersizin kognitif bozukluğu olan hastalarda bilişsel performansını bir dereceye kadar iyileştirebileceğini düşündürmektedir, ancak egzersizin sıklığı, yoğunluğu, süresi ve türünün hangi kombinasyonlarının iyileşme üzerinde daha iyi bir etkiye sahip olabileceği hala belirsizdir (Jia ve ark 2019). Egzersiz tüm vücudu etkilediğinden, muhtemelen egzersizin tüm faydalarını taklit edebilecek tek bir terapötik hedef

yoktur. AH'nin önlenmesi ve tedavisinde fiziksel aktivite ve egzersiz eğitim potansiyelinin gözden geçirilmesi gerekir (Huuha ve ark 2022).

Sonuç olarak, egzersizin AH fizyopatolojisine yönelik etkilerini anlayabilmek için daha kapsamlı deneysel çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. AH'de uzun süreli egzersizin bilişsel bozukluğu iyileştirebileceği düşünülmektedir. AH'nin önlenmesi ve özellikle erken evre AH tedavisinde farmakoterapiye ek olarak hastalara uygun egzersiz programlarının uygulanması yaygınlaştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Alpat İ, Ersoy G. Alzheimer Hastalığında Koruyucu ve Tedavi Edici Bir Müdahale Olarak Egzersiz. *Journal of Geriatric Science* 2022;5(3):90-96.
- Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures Alzheimer's Dementia 2020; 391-460.
- Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2019: Attitudes to Dementia, London: Alzheimer's Disease International.
- Arcoverde C, Deslandes A, Moraes H, Almeida C, Araujo NB, Vasques PE, Silveira H, Laks J. Treadmill training as an augmentation treatment for Alzheimer's disease: a pilot randomized controlled study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014 Mar;72(3):190-6.
- Austin B.P., Nair V.A., Meier T.B., Xu G., Rowley H.A., Carlsson C.M., Johnson S.C., Prabhakaran V. Effects of hypoperfusion in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011;26(Suppl. 3):123-133. -
- Barnes JN. Exercise, cognitive function, and aging. *Adv Physiol Educ* 2015; 39:55-62.
- Cass SP. Alzheimer's Disease and Exercise: A Literature Review. *Curr Sports Med Rep* 2017;16(1):19-22.
- Cui MY, Lin Y, Sheng JY, Zhang X, Cui RJ. Exercise Intervention Associated with Cognitive Improvement in Alzheimer's Disease. *Neural Plast* 2018;2018:9234105.
- De la Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, Millan F, Salvador-Pascual A, García-Lucerga C, Blasco-Lafarga C, Garcia-Dominguez E, Carretero A, Correas AG, Viña J, Gomez-Cabrera MC. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *J Sport Health Sci* 2020 Sep;9(5):394-404.
- Duzel E, Van Praag H, Sendtner M. Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function? *Brain*. 2016; 139:662-73.
- Groot C, Hooghiemstra AM, Raijmakers PG, van Berckel BN, Scheltens P, Scherder EJ, van der Flier WM, Ossenkoppele R. The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: A meta-analysis of randomized control trials. *Ageing Res Rev*. 2016 Jan;25:13-23.
- Hoffmann K, Sobol NA, Frederiksen KS, Beyer N, Vogel A, Vestergaard K, Brændgaard H, Gottrup H, Lolk A, Wermuth L, Jacobsen S, Laugesen LP, Gergelyffy RG, Høgh P, Bjerregaard E, Andersen BB, Siersma V, Johannsen P, Cotman CW, Waldemar G, Hasselbalch SG. Moderate-to-High Intensity Physical Exercise in Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis*. 2016;50(2):443-53.
- Huuha AM, Norevik CS, Moreira JBN, Kobro-Flatmoen A, Scrimgeour N, Kivipelto M, Van Praag H, Ziaei M, Sando SB, Wisløff U, Tari AR. Can

- exercise training teach us how to treat Alzheimer's disease? *Ageing Res Rev.* 2022 Mar;75:101559.
- Jia RX, Liang JH, Xu Y, Wang YQ. Effects of physical activity and exercise on the cognitive function of patients with Alzheimer disease: a meta-analysis. *BMC Geriatr* 2019;19(1):181.
- Keleş E, Özalevli S. Alzheimer hastalığı ve tedavi yaklaşımları. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2018; 3(2), 39-42.
- Kwak YS, Um SY, Son TG, Kim DJ. Effect of regular exercise on senile dementia patients. *Int J Sports Med.* 2008 Jun;29(6):471-4. doi: 10.1055/s-2007-964853. Epub 2007 Nov 30. PMID: 18050054.
- Loera-Valencia R, Piras A, Ismai MAM, Manchanda S, Eyjolfssdottir H, Saido TC, Johansson J, Eriksdotter M, Winblad B, Nilsson P. Targeting Alzheimer's disease with gene and cell therapies. *J Intern Med* 2018; 28(1): 2-36.
- López-Ortiz S, Pinto-Fraga J, Valenzuela PL, Martín-Hernández J, Seisedos MM, García-López O, Toschi N, Di Giuliano F, Garaci F, Mercuri NB, Nisticò R, Emanuele E, Lista S, Lucia A, Santos-Lozano A. Physical Exercise and Alzheimer's Disease: Effects on Pathophysiological Molecular Pathways of the Disease. *Int J Mol Sci.*2021;22(6):2897.
- Ojagbemi A, Akin-Ojagbemi N. Exercise and quality of life in dementia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Appl Gerontol.* 2019 Jan;38(1):27-48.
- Ryan SM, Nolan YM. Neuroinflammation negatively affects adult hippocampal neurogenesis and cognition: can exercise compensate? *Neurosci Biobehav Rev* 2016:121–31.
- Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, Van der Flier WM. Alzheimer's disease. *Lancet* 2016;388(10043):505-17.
- Spielman LJ, Little JP, Klegeris A. Physical activity and exercise attenuate neuroinflammation in neurological diseases. *Brain Res Bull.* 2016 Jul;125:19-29. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.03.012. Epub 2016 Mar 26. PMID: 27021169.
- Stephen R, Hongisto K, Solomon A, Lönnroos E. Physical Activity and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017 Jun 1;72(6):733-739.
- Sujkowski A, Hong L, Wessells RJ, Todi SV. The protective role of exercise against age-related neurodegeneration. *Ageing Res Rev.* 2022 Feb;74:101543.
- Valenzuela PL, Castillo-García A, Morales JS, de la Villa P, Hampel H, Emanuele E, Lista S, Lucia A. Exercise benefits on Alzheimer's disease: State-of-the-science. *Ageing Res Rev* 2020;62:101108.

van der Kleij LA, Petersen ET, Siebner HR, Hendrikse J, Frederiksen KS, Sobol NA, Hasselbalch SG, Garde E. The effect of physical exercise on cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin* 2018;20:650-654.

World Health Organization. Guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva: World Health Organization; 2020.

Zong B, Yu F, Zhang X, Zhao W, Sun P, Li S, Li L. Understanding How Physical Exercise Improves Alzheimer's Disease: Cholinergic and Monoaminergic Systems. *Front Aging Neurosci.* 2022 May 18;14:869507.