

# Spor ve Nöroendokrin Sistem

## Sport and Neuroendocrine System: Review

İbrahim BALCIOĞLU,<sup>a</sup>  
Yasin YILMAZ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Psikiyatri AD,  
<sup>b</sup>İngilizce Bölümü,  
İstanbul Üniversitesi  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,  
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 21.11.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 21.02.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Yasin YILMAZ  
İstanbul Üniversitesi  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
İngilizce Bölümü, İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
dryasinyilmaz@gmail.com

**ÖZET** Spor, vücut homeostasisi üzerine modülatör etki yapmaktadır. Beyin biyokimyasını ve nöroendokrin sistemi çeşitli yollardan etkileyerek değiştirmektedir. Bu derlemede, fiziksel egzersiz ve sporun nöroendokrin sistem üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar incelenmiştir. Bu amaçla MEDLINE ve ULAKBİM veri tabanlarından spor, fiziksel egzersiz, antrenman, nöroendokrin sistem ve beyin monoaminleri sözcükleri tarandı, ilgili makaleler toplandı ve nöroendokrin sistem üzerine odaklanmayan çalışmalar inceleme dışı bırakıldı. Literatürler spor ve beyin monoaminleri ile spor ve hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) aks olmak üzere iki ana başlık olarak tasnif edildi. Fiziksel egzersiz ve spor, santral sinir sistemini etkileyerek; dopamin, serotonin ve noradrenalin gibi duygu durumu ilgilendiren beyin monoaminlerini artırmaktadır. Stres durumlarında cevap mekanizması olarak görev yapan HPA aksı, uzun süreli fiziksel egzersizle baskılanmaktadır. Sporun nöroendokrin sistem üzerindeki etkilerini araştıran çalışmaların ortak taraflarından birisi sporu ve fiziksel egzersizi bir stresör olarak görmeleridir. Gerçekten de spor, vücudun var olan dinamik dengesini, yani homeostasisini değiştirmeye yöneliktir ve bu açıdan bakıldığında stresör olarak kabul edilmesi doğru olmaktadır. Fakat ne var ki, spor vücudun bu dengesini pozitif yönde modüle etmekte ve diğer stresörlerin etkisini daha aza indirebilmektedir. Spora bu açıdan bakıldığında “olumlu stresör” olarak nitelenecek daha doğru olacaktır. Sporun fizyolojisi üzerine yapılan çalışmalar; depresyon, alkol bağımlılığı ve hipertansiyon gibi hastalıkların tedavisinde de etkili olabileceğini göstermiştir. Sonuç olarak spor, vücut homeostasisi üzerine önemli etkiler yaparak gerek duygudurumun düzeltilmesinde gerekse stresin azaltılmasında ilaç dışı tedavinin en önemli basamağını oluşturmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Spor; fiziksel egzersiz; antrenman; nöroendokrin sistem; beyin monoaminleri

**ABSTRACT** Sport makes modulator effect on body homeostasis. It changes brain biochemistry and neuroendocrine system by various ways. In this paper, the studies that search the effects of physical exercise and sport on neuroendocrine system were examined. For this purpose, we searched literature about sport, physical exercise, training, neuroendocrine system and brain monoamines by using MEDLINE and ULAKBİM databases. We excluded papers that do not focus on neuroendocrine system. We divided literature into two parts: the sport and brain monoamines, the sport and hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. By effecting central nervous system, physical exercise and sport increase brain monoamines like dopamine, serotonin and norepinephrine which are related to mood. By sustained physical exercise, the HPA axis that serves as a response mechanism in stressed conditions can be suppressed. One of common sides of studies that search effect of sport on neuroendocrine system is regarding sport and physical exercise as a stressor. Indeed, sport is directed to change the body homeostasis and when considered from this point of view it would be right to accept the sport as a stressor. However, sport modulates the balance of body on positive direction and lessens the effects of other stressors. When viewed from this aspect, it would be more right to describe sport as “positive stressor”. The studies about physiology of sport have shown that sport can be effective for treatment of depression, alcohol dependence and hypertension etc. As a result, sport makes up the most important step of non-pharmacological therapy in both rehabilitating of mood and reducing of stress by practicing substantial effect on body homeostasis.

**Key Words:** Sport; physical exercise; training; neuroendocrine system; brain monoamines

Fiziksel egzersizin sağlık açısından öneminin her geçen gün artmasıyla konularında otoriter kurumlar olan “Hastalıkları Önleme ve Korunma Merkezi (CDC)” ile “Amerikan Spor Hekimliği Koleji (ACSM)” bir panel sonucunda, toplum sağlığının korunması ve hastalıkların önlenmesi için haftanın mümkünse her günü otuz dakika süreyle orta şiddette fiziksel aktivite ve egzersiz yapılmasını önermiştir.<sup>1</sup> Bu bildiriden yaklaşık 10 yıl sonra ACSM ve “Amerikan Kalp Derneği (AHA)” tarafından yayınlanan bildiride haftanın beş günü ve günde en az otuz dakika orta şiddette fiziksel egzersiz yapılması tavsiye edilmektedir.<sup>2</sup> İngiltere Spor ve Egzersiz Bilimleri Birliği'nin en yakın tarihli bildirisinde fiziksel egzersizin ABC'si oluşturularak (A: All healthy adults; tüm sağlıklı yetişkinler; B: Beginners; yeni başlayanlar ve C: Conditioned individuals; kondisyonlu bireyler) tüm sağlıklı yetişkinlerin haftada en az yüz elli dakika orta şiddette egzersiz veya en az yetmiş beş dakika yüksek şiddette egzersiz yapmaları; yeni başlayanların aktivitelerini yavaş yavaş artırarak yetişkin bireylerin yapabileceği aktivite düzeyine erişmelerini, bunu her gün fazladan 10 dakika yürümeyle başabilecekleri; kondisyonlu bireylerin haftada üç yüz dakika veya daha fazla orta şiddette egzersiz ya da yüz elli dakika veya daha fazla yüksek şiddette egzersiz yapmaları tavsiye edilmektedir.<sup>3</sup>

Orta şiddetteki fiziksel egzersiz, fiziksel ve ruhsal iyilik hali sağlamaktadır. Fiziksel etkilerinin en önemli örnekleri koroner kalp hastalığı, Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) ve inme gibi hastalıkların oluşma riskini %50'ye kadar azaltmasıdır.<sup>4</sup> Fiziksel egzersizin ruh sağlığına olan etkileri kişinin kendisini daha iyi hissetmesi, özgüvenini artırması, algıyı güçlendirmesi, kişisel kontrolü sağlaması ve gerilimin azalmasını sağlamasıyla mümkün olabilmektedir.<sup>5-8</sup> Aynı zamanda fiziksel egzersiz, kaygı ve depresif semptomları azaltabilmektedir.<sup>9-11</sup> Bu etkisinden dolayı depresyon tedavisinde psikoterapi kadar etkin yer tutmaktadır.<sup>12,13</sup>

Fiziksel egzersiz ve sporun ruh sağlığına olan etkilerine dair çeşitli görüşlerin üzerinde durulmaktadır. Fiziksel egzersizin kendisinden çok, oluşturduğu aktif olma durumunun iyilik haline sebep olduğu; nitekim aktivite değiştiğinde iyilik halinin

devam ettiği ileri sürülmüştür.<sup>14</sup> Diğer mekanizmalar fiziksel egzersizin beyin nörobiyokimyasını (dopamin, serotonin, noradrenalin seviyelerini değiştirerek) ve dolaşım fizyolojisini (serebral kan akımını ve vücut ısısını düzenleyerek) değiştirmeyle etkili olduğu üzerinedir.<sup>4</sup>

Bu derlemede, fiziksel egzersiz ve sporun nöroendokrin sistem üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar incelenmiştir. Bu amaçla yerli ve yabancı literatürler taranarak egzersizin ve sporun nöroendokrinolojik yönden etkileri, spor ve beyin monoaminleri ile spor ve hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aksı olmak üzere iki bölüme ayrılarak incelenmiştir.

## SPOR VE NÖROENDOKRİN SİSTEM

Fiziksel egzersizin, santral sinir sistemine olan etkilerini araştırmaya dönük çalışmalar yaklaşık 50 yıl öncesinden başlamıştır.<sup>15,16</sup> Bu çalışmalarda egzersizin fizyolojik stresör tarafına değinilmiştir. Ancak stres tanımının, egzersizin vücutta oluşturduğu bu “homeostasis” düzenini hangi şekilde kapsadığı iyi analiz edilmelidir.

Stres, vücudun var olan dinamik dengesini bozabilecek her türlü fizyolojik ve psikolojik durumdur.<sup>17</sup> Bu tanımdan yola çıkarak fiziksel egzersizi bir stresör olarak kabul etmek gerekir.<sup>18,19</sup> Selye, stres üzerine yaptığı çalışmalar sonucu stresi olumlu stres (eustress) ve olumsuz stres (distress) olarak temelde ikiye ayırmıştır.<sup>20</sup> Olumlu stres, güdülenmeyi sağlayıcı, performansı arttıran, direnç sağlayan, enerji veren ve mutluluk sağlayan stresdir. Yapılan çalışmalar ve kurulan hipotezler ışığında, orta şiddetteki fiziksel egzersizi olumlu stres kategorisine koymak uygun olacaktır.<sup>21,22</sup> Ayrıca fiziksel egzersizin sadece akut fazının güçlü bir stresör olduğu ve kronikleşen dönemde kurulmuş yeni homeostasisin koruyucusu olduğu görülmektedir.

İlk çalışmalarda olduğu gibi sonraki çalışmaların da hemen hepsi deney hayvanları üzerinde yapılmıştır. İnsanlarda nörotransmitter ölçüm zorluğu, bilim insanlarını deney hayvanlarına yönlendirmiştir. İnsanlarda ve hayvanlarda serum monoaminleri ölçülmüş fakat beyin monoaminleriyle paralel olup olmadığı tartışmalı bulunmuştur.<sup>23-26</sup>

Son yıllarda beyin nörotransmitterlerini ölçmek için mikrodializ ve voltametre gibi doku travmasını en aza indirerek spesifik beyin bölgelelerinden nörotransmitter ölçümü yapabilen teknikler geliştirilmiştir.<sup>27,28</sup>

### SPOR VE BEYİN MONOAMİNLERİ

Beynin belirli bölgelerinde özel monoaminler bulunmaktadır. Raphe nükleusunda, nükleus akkumbenste ve ponsdan tüm seviyelere yayılan hücre gövdelerinde serotonin; striatum, nigrostriatal, mezolimbik ve tuberoinfundibular traktta dopamin; pontin medullar bölgede, lokus seruleusta ve beyinin birçok bölgesinde norepinefrin yoğun olarak bulunmaktadır.<sup>29-43</sup>

Fiziksel egzersiz ile beyin nörobiyokimyası bu monoaminler üzerinden değişmektedir. Beyinde bulunan bu monoaminler ve genel olarak nörotransmitterler kişinin duygudurum (ruh hali), hafıza, kognitif fonksiyon, davranış, performans, motivasyon, bağımlılık, haz, uyku düzeni, ağrı, vücut ısısı gibi vücudun yönetimini ve dinamik dengesini ilgilendiren temel görevlerden sorumludur. Fiziksel egzersiz ve spor, düzenli beden hareketleri ile periferik sinir sistemi aracılığıyla beyne ileti göndererek, vücudun var olan dinamik dengesini modüle etmektedir. Bu monoaminler seviyesindeki ve reseptörlerindeki değişiklikler, egzersizin ruh sağlığına ve fiziki sağlığa olan etkilerinin temelini oluşturmaktadır.

### Serotonin

Serotonin, beyin raphe nükleusunda yoğun olarak bulunmaktadır. Temelde uyku düzeni, ağrı algılanması, vücut sıcaklığı, hormonal aktivite, duygudurum, agresyon ve anksiyeteden sorumludur. Eksikliğinde ve disregulasyonunda depresyon, anksiyete, yorgunluk, uyku bozukluğu, azalmış özsaygı, keyifsizlik ve kognitif fonksiyonlarda bozulma gibi günlük yaşam kalitesini azaltabilecek bozukluklara neden olabilmektedir. Fiziksel egzersiz antidepresan ve anksiyolitik etkisini serotonin ve noradrenalin üzerinden gösterdiği tahmin edilmektedir.

Emerson ve ark. yaptıkları çalışmada, hareketleri kısıtlanan hayvanların (kertenkele) striatum, dorsal korteks, lokus seruleus ve nükleus akkum-

benste serotonerjik aktivite artışı olduğunu ve bu artışın fiziksel egzersiz ile geriye döndürüldüğünü göstermişlerdir.<sup>44</sup>

Clement ve ark. yaptıkları çalışmada, egzersiz sonrası ratların frontal korteksinde serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindol asetik asit miktarında artış olduğunu voltametre ile saptamışlardır. Aynı araştırmacının başka bir çalışmasında, hareketleri kısıtlanan ratlarda oluşan stresin ilk günlerinde beyindeki frontal korteks, dentate girus, raphe nükleus ve hipokampusta 5-HIAA artışı voltametre ile saptanmış ancak ilerleyen günlerde strese alışılmasıyla 5-HIAA seviyesinde azalma gösterilmiştir.<sup>45,46</sup>

Stres nedenli serotonerjik sistem aktivasyonu başka çalışmalarla da gösterilmiştir.<sup>47-52</sup> Fiziksel egzersiz, stres nedenli serotonerjik aktivasyonu geriye döndürebilmektedir. Greenwood ve ark. yaptıkları çalışmada, öğrenilmiş çaresizlik ve davranışsal depresyonda ratlarda altı haftalık egzersiz ile düzelmeye sağlandığını göstermiştir.<sup>53</sup> Araştırmacı bu düzelmeyi dorsal raphe nükleusundaki aşırı artmış serotonerjik aktivitenin, egzersiz ile baskılanması sonucu sağlandığını öne sürmüştür. Öğrenilmiş çaresizlik davranışları, insanlardaki depresyon ve anksiyeteye benzetildiğinden, primer serotonin kaynağı olan dorsal raphe nükleusu depresyon ve anksiyete tedavisinde ön plana çıkmaktadır.<sup>54-58</sup>

Depresyonda temel mekanizmanın norepinefrin ve serotonin eksikliği olduğu bilinmektedir.<sup>59-62</sup> Bir tür Çin egzersizi olan "Qigong" egzersizi üzerine yapılan çalışmada, egzersizin beyne triptofan sunumunu arttırdığı ve sonrasında serotonin seviyesini yükselttiği ileri sürülmüştür. Bu şekilde egzersizin, antidepresan türlerinden selektif serotonin gerilim inhibitörü benzeri etki yaptığı öne sürülmüştür.<sup>63</sup>

Son zamanlarda bulunan, sinaptik plastisite ve hücre oluşumu ile ilgili olan beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) ile serotonin arasında önemli ilişkiler gösterilmiştir.<sup>64</sup> Serotonin reseptör aktivasyonunun hipokampusta BDNF ekspresyonunu artırdığı ve BDNF tedavisinin raphe nükleusta triptofan hidroksilaz ekspresyonunu karşılıklı artırdığı gösterilmiştir.<sup>65,66</sup> Egzersiz ile BDNF'nin artış göstermesi, egzersizin anti-dep-

resan etkisinin BDNF aracılığıyla da olabileceği tezini güçlendirmiştir.<sup>64</sup>

Fiziksel egzersiz, diğer stresörlerin etkisini azaltarak beyni korumaktadır.<sup>67</sup> Raphe nükleusunda serotonerjik aktiviteyi düzenleyerek duygudurumu düzeltmede faydalı olmaktadır.

### Dopamin

Dopamin beyinde striatum, ventral tegmental alan, nigrostriatal, mezolimbik ve tuberoinfundibular trakta yoğun olarak bulunmaktadır. Ödüllendirici etki, haz, bağımlılık, motivasyon, dikkat, davranış ve istemli hareket ile ilişkilidir. Fiziksel egzersiz ile motivasyon sağlanması, lokomotor aktivitenin düzenlenmesi ve performansın artırılmasının dopamin üzerinden olduğu düşünülmektedir.

Santral dopaminerjik aktivitenin egzersiz ile ilgili olduğu gösterilmiştir.<sup>68</sup> Striatum ve hipotalamusta egzersiz sonrası dopaminerjik aktivite artışı saptanmıştır.<sup>69,70</sup> Treadmil egzersizinin nükleus akkumbenste ve striatumda dopamin salınımını ve D2 reseptör ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir.<sup>71</sup> Nükleus akkumbenste dopamin eksikliğinin egzersiz performansını azalttığı da bildirilmiştir.<sup>71</sup> Striatal dopaminerjik aktivitenin sporcularda dayanıklılık kapasitesiyle ilgili olduğu öne sürülmektedir.<sup>72</sup>

Fiziksel egzersiz sonrası lokomotor aktivite ile ilgili beyin bölgesi olan striatumda dopaminerjik aktivite artışının olması ve karşılıklı olarak striatum ve nükleus akkumbenste dopamin azalması sonucu performans düşüklüğü görülmesi, dopaminin egzersiz ile oldukça güçlü bir bağ taşıdığını vurgulamaktadır.

### Norepinefrin

Norepinefrin, pontin medullar bölgede, lokus seruleusta ve beynin birçok bölgesinde yoğun olarak bulunmaktadır. Temelde bir stres hormonu olarak görev yapan norepinefrin, santral sinir sisteminde duygudurum (ruh hali), dikkat, hafıza, fiziksel tepki ve hemodinamik değişikliklerden sorumludur. Depresyondan ajitasyona kadar geniş spektrumda rol oynayan norepinefrin, fiziksel egzersiz ile indüklenerek duygudurum üzerinde dengeleyici etki göstermektedir.

Dunn ve ark. yaptıkları çalışmada, treadmill egzersizi sonrası ratların pontin medullar bölgesinde norepinefrin artışı saptamışlardır.<sup>73</sup> Brown ve ark. yaptıkları çalışmada, sekiz haftalık egzersiz sonrası ratların beyninin birçok bölgesinde ve özellikle de serebral kortekste norepinefrin artışı tespit etmişlerdir.<sup>74</sup>

Gordon ve ark. egzersiz sonrası sempatik stimülasyonun artmasıyla norepinefrin düzeylerinin arttığını göstermiştir.<sup>75</sup> Ostman ve ark. yaptıkları çalışmada, kronik egzersiz sonrası rat beyinlerinde ölçülebilir norepinefrin oranının sedanter ratlara göre %26 oranında daha fazla olduğunu ve bunun kronik egzersize adaptasyon olarak gerçekleştiğini savunmuşlardır.<sup>76</sup>

Waters ve ark. yaptıkları çalışmada, hareketleri kısıtlanan hayvanlarda (kertenkele) oluşan stres sonucu hipokampus ve lokus seruleusta norepinefrin konsantrasyonunun azaldığını tespit etmişlerdir.<sup>77</sup> Hayvanlar sonradan egzersize tabi tutulduğunda norepinefrin seviyelerinin kontrol seviyelerine döndüğünü göstermişlerdir.

Santral katekolaminerjik aktivite, egzersize adaptasyonda büyük önem taşımaktadır. Egzersiz ile indüklenen katekolaminerjik aktivite artışı diğer stresörlerin de etkisini azaltmaktadır.<sup>78-80</sup>

### Diğer Nörotransmitterler

Egzersiz ile beyindeki glutamerjik sistemin aktivite artışı gösterdiği saptanmıştır.<sup>81</sup> Koşma sonucu, glutamerjik sistemin öğrenme ve hafıza ile ilişkili reseptörü olan N-Metil D-Aspartat (NMDA) reseptörlerinin hipokampusta bulunan NR2A/B alt tiplerinde artış tespit edilmiştir.<sup>81,82</sup> Beyinde sinaptik plastisite ve hücre oluşumuyla ilgisi bulunan BDNF nörotrofinin fiziksel aktivite ile regüle edildiği belirlenmiştir.<sup>64,65,83-85</sup>

Yorucu egzersizlerin metabolik asidoz oluşturması ve metabolik asidozun da beyindeki GABA salınımını artırmasıyla, yorucu egzersizlerin anti-konvülzan etki gösterdiği de öne sürülen hipotezlerdendir.<sup>86</sup> Başka bir hipotez ise, egzersizin beyindeki ekstraselüler adenozin konsantrasyonunu artırarak antikonvülzan etki gösterdiği üzerinedir.<sup>87</sup> Egzersiz sonrası görülen öforiden

beta-endorfinin sorumlu tutulduğu ileri sürülmüştür.<sup>88,89</sup>

### SPOR VE HİPOTALAMO-PİTÜİTER-ADRENAL AKS

Fiziksel egzersizi bir stres kaynağı olarak algılayan beyin, bu strese HPA aksındaki temel hormonlar olan kortikotropin-salıcı-hormon (CRH) ve vazopresin ile yanıt vermektedir. Hipotalamusun paraventriküler nükleusunda sentezlenen CRH, hipofizal portal kana salınarak ön hipofize etki eder. Ön hipofizde reseptörlerini uyaran CRH, buradan adrenokortikotropin hormon (ACTH) salgılatır. Hipofizden salgılanan ACTH, adrenal korteksten glukokortikoid, yani kortizol salınımına neden olur. Kortizol, negatif "feedback" ile hem hipofize hem de hipotalamusa etkir.<sup>17,90</sup> Hipotalamik CRH nöronlarının, aynı zamanda sempatik sistemin deşarj merkezi olan Lokus Seruleus'ta sonlanan aksonları vardır ve böylece sempatik sistem ile karşılıklı çalışabilmektedir.<sup>19,91</sup>

HPA aksı, vücudun strese karşı yanıt mekanizmasını oluşturur. Egzersizi de bir stres olarak ele aldığımızda, egzersize yanıt olarak kanda katekolamin ve kortizol artışı saptanmaktadır.<sup>92-99</sup> Buna ek olarak adrenokortikotropin hormon ile aynı prekürsör molekülden [proopiomelanocortin (POMC)] sentezlenen beta-endorfin salınımı da artmaktadır.<sup>92</sup>

Koşucularda yapılan çalışmada, yüksek düzeyde antrenmanlı koşucuların treadmill egzersizine daha az sempatik sistem yanıtı verdikleri görülmüştür.<sup>100</sup> Koşucular üzerinde yapılan başka bir çalışmada, treadmill egzersizinden sonra sedanter bireylere oranla antrenmanlı koşucularda HPA aksının yanıtında azalma olduğu saptanmıştır.<sup>101</sup> Ayrıca yüksek düzeyde antrenmanlı koşuculara intravenöz CRH verildiğinde daha az ACTH ve kortizol yanıtı alınmıştır. Farklı olarak bazal kortizol düzeyinin yüksek düzeyde antrenmanlı koşucularda artmış olduğu görülmüş ve buradan yüksek kondisyonlu sporcuların hafif hiperkortizolizm taşıdığı anlaşılmıştır. Bu hafif hiperkortizolizmin ileri derecedeki adaptasyondan kaynaklandığı öne sürülmüştür.<sup>91,101</sup> Bir Çin sporu olan "Qigong" sporunu yapanlarda plazma kortizol ve ACTH seviyelerinde azalma saptanmıştır.<sup>102,103</sup>

Kronik egzersiz ve spor ile HPA aksının eşik değerinin yükseldiği söylenebilir. Bunun başka şekilde ifadesi egzersizin sürekli yapıldığı dönemde stresör olmaktan çıkıp, modülatör halini alması olabilir.<sup>104</sup> Böylece egzersiz ve spor sonrası hormonal değişiklikler sadece küçük aralıkta olacak veya sportif faaliyet çok ağır olursa hormonal yanıt normalin oldukça üstüne çıkacaktır.

Bütün bu değişiklikler adaptasyon sonucu olarak, hedef dokularda reseptör sayısının ve sensitivitesinin artmasıyla mümkün olabilmektedir.<sup>18</sup> Bunun yanında kronik egzersiz sonucu kortizol cevabının arttığını veya değişmediğini öne süren çalışmalar da vardır.<sup>105-109</sup>

Egzersizin antidepresan ve anksiyolitik etkisinin HPA aksı aracılığıyla da olabileceği savunulmaktadır.<sup>110-112</sup> Nitekim hem kronik egzersiz sonrası hem de antidepresan kullanımı sonrası paraventriküler CRH-mRNA seviyesinde ve HPA cevabında azalma görülmektedir.<sup>113-115</sup>

Egzersiz sonrası, çevreden gelen stresörlere ve hareketsizlik stresine karşı daha düşük ACTH veya kortizol cevabı verildiği gösterilmiştir.<sup>116-118</sup> Kronik egzersizin ve sporun, stresörlerin etkisini azaltabileceği veya önleyebileceği yönünde bir kanı oluşmuştur.<sup>64,71,119-122</sup> Başka bir ifade ile egzersiz başlangıcında upregüle olan HPA aksı, egzersiz kronikleştikçe downregüle olmaktadır.<sup>123</sup>

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Fiziksel egzersizin, santral sinir sistemine olan etkilerini araştırmaya dönük çalışmaların yaklaşık 50 yıl önce deneysel hayvan çalışması niteliğinde başladığı ulaşılabildiğimiz en yakın tarihteki çalışmanın da (Campeau ve ark. 2010 Ağustos) yine deneysel hayvan çalışması olduğu görülmektedir.<sup>15,16,122</sup> Santral sinir sistemine yönelik çalışmaların zorluğu bilim insanlarını deneysel hayvan çalışmalarına yönlendirmiştir.

Fiziksel egzersiz, vücut için bir yeni bir homeostasis sağlarken bir "olumlu stresör" gibi davranmaktadır. Egzersiz kronikleştikçe değişim döneminde gerçekleşen aşırı uyarım yerini düşük bazal hormon seviyelerine bırakmaktadır. Deney hayvanları çalışmalarını kliniğe uyarlarlarken dikkat edil-

mesi gereken nokta, akut ve kısa süreli (saatler, günler, haftalar) yapılan egzersizlerin; kronik ve düzenli egzersiz olarak tanımlayabileceğimiz sportif faaliyetler ile aynı stres cevabı veremeyebileceği sonucudur.

Yapılan çalışmaların ortak noktalarından birisi egzersizlerin orta şiddette yapılarak sonuçlar alınmasıdır. Yüksek şiddette veya zorlayıcı egzersiz ve sporların fiziksel yaralanma, yeme alışkanlığında azalma, sporun kendisinin bağımlılık yapabilmesi gibi olumsuz etkileri bulunmaktadır.<sup>124,125</sup>

Egzersiz ve sporun, antidepresan ve anksiyolitik etki göstermesi nöroendokrinolojik verilerle ispat edilmiştir. Egzersiz sonrası beyin monoaminlerindeki artış, antidepresan ilaçların temel mekanizmasına paralellik göstermektedir. Ayrıca yapılan çalışmaların birçoğunda egzersiz dışında bir strese maruz kalan canlıda, bu stresörün oluşturduğu aşırı reaksiyonların (aşırı monoamin salınımı, aşırı HPA uyarılması) egzersiz ile geriye

döndürüldüğü veya düzeltilmiş görülmektedir. Egzersizin bu etkisi özellikle kronik dönemde ve sportif faaliyet esnasında görülmektedir.

Ruh sağlığına olan etkileri yanında koroner kalp hastalığı, Tip 2 DM ve inme gibi hastalıkların oluşma riskini %50'ye kadar azaltmasıyla da fiziksel aktivite hayatımızda önemli bir yer tutmaktadır.<sup>4</sup> Hastalıkların tedavisine büyük bütçelerin ayrıldığı çağda, gerek fiziksel gerekse ruhsal etkileriyle hayata düzen katan fiziksel aktivite ve sporun, non-farmakolojik tedavi olarak uygulanması pratik birçok yarar sağlayacaktır.

Sporun etkilerini daha iyi anlamak; psikiyatrik, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıkların tedavi ve önlenmesinde daha etkin bir seçenek olmasını sağlamak için daha fazla fizyolojik, nöroendokrinolojik ve sistematik çalışmalara ihtiyaç duyulmakla beraber sosyolojik ve psikolojik boyutlarının da integratif bir biçimde ele alınması yararlı olacaktır.

## KAYNAKLAR

- Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995;273(5):402-7.
- Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39(8):1423-34.
- O'Donovan G, Blazevich AJ, Boreham C, Cooper AR, Crank H, Ekelund U, et al. The ABC of Physical Activity for Health: a consensus statement from the British Association of Sport and Exercise Sciences. *J Sports Sci* 2010; 28(6):573-91.
- Department of Health. At Least Five a Week: Evidence on the impact of physical activity and its relationship to health. A Report from the Chief Medical Officer. London: Department of Health; 2004. p.128.
- Taylor CB, Sallis JF, Needle R. The relation of physical activity and exercise to mental health. *Public Health Rep* 1985;100(2):195-202.
- Kramer AF, Erickson KI. Effects of physical activity on cognition, well-being, and brain: human interventions. *Alzheimers Dement* 2007; 3(2 Suppl):S45-51.
- Sonstroem RJ, Potts SA. Life adjustment correlates of physical self-concepts. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28(5):619-25.
- Fox KR. Self-esteem, self-perceptions and exercise. *Int J Sport Psychol* 2000;31(2):228-40.
- Byrne A, Byrne DG. The effect of exercise on depression, anxiety and other mood states: a review. *J Psychosom Res* 1993;37(6):565-74.
- Hassmén P, Koivula N, Uutela A. Physical exercise and psychological well-being: a population study in Finland. *Prev Med* 2000;30(1): 17-25.
- Iwasaki Y, Zuzanek J, Mannell RC. The effects of physically active leisure on stress-health relationships. *Can J Public Health* 2001; 92(3):214-8.
- Lawlor DA, Hopker SW. The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2001;322(7289):763-7.
- Mutrie N. The relationship between physical activity and clinically defined depression. In: Biddle SJH, Fox KR, Boutcher SH, eds. *Physical Activity and Psychological Well-Being*. 1<sup>st</sup> ed. London: Routledge; 2000. p.46-62.
- Biddle SJH. Emotion, mood and physical activity. In: Biddle SJH, Fox KR, Boutcher SH, eds. *Physical Activity and Psychological Well-Being*. 1<sup>st</sup> ed. London: Routledge; 2000. p.63-87.
- Barchas JD, Freedman DX. Brain amines: Response to physiological stress. *Biochem Pharmacol* 1963;12:1232-5.
- Moore KE, Lariviere EW. Effects of stress and d-amphetamine on rat brain catecholamines. *Biochem Pharmacol* 1964;13:1098-100.
- Balcioğlu İ, Savrun M. [Stress and hormones]. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry* 2001;2(1):43-50.
- Hackney AC. Exercise as a stressor to the human neuroendocrine system. *Medicina (Kaunas)* 2006;42(10):788-97.
- Mastorakos G, Pavlatou M, Diamanti-Kandarakis E, Chrousos GP. Exercise and the stress system. *Hormones (Athens)* 2005;4(2):73-89.
- Selye H. Stress and distress. *Compr Ther* 1975;1(8):9-13.
- Mattson MP. Hormesis defined. *Ageing Res Rev* 2008;7(1):1-7.
- Li G, He H. Hormesis, allostatic buffering capacity and physiological mechanism of physical activity: a new theoretic framework. *Med Hypotheses* 2009;72(5):527-32.
- Pietraszek MH, Takada Y, Yan D, Urano T, Serizawa K, Takada A. Relationship between serotonergic measures in periphery and the brain of mouse. *Life Sci* 1992;51(1):75-82.

24. Agawa H, Yamada N, Enomoto Y, Suzuki H, Hosono A, Arakawa K, et al. Changes of mental stress biomarkers in ultramarathon. *Int J Sports Med* 2008;29(11):867-71.
25. Yan D, Urano T, Pietraszek MH, Shimoyama I, Uemura K, Kojima Y, et al. Correlation between serotonergic measures in cerebrospinal fluid and blood of subhuman primate. *Life Sci* 1993;52(8):745-9.
26. Sarrias MJ, Cabré P, Martínez E, Artigas F. Relationship between serotonergic measures in blood and cerebrospinal fluid simultaneously obtained in humans. *J Neurochem* 1990;54(3):783-6.
27. Meeusen R, De Meirleir K. Exercise and brain neurotransmission. *Sports Med* 1995;20(3):160-88.
28. Meeusen R, Piacentini MF, De Meirleir K. Brain microdialysis in exercise research. *Sports Med* 2001;31(14):965-83.
29. Gültekin H. [Serotonin]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(1):45-54.
30. Şengül AC, Herken H. [Serotonin, noradrenaline, dopamine and antidepressant drugs]. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2010;3(1):112-6.
31. Sabırlı S, Uzbay T. [Drug entrance into central nervous system and important pharmacokinetic properties of the drugs affected central nervous system]. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2010;3(1):7-13.
32. Chaouloff F. Physical exercise and brain monoamines: a review. *Acta Physiol Scand* 1989;137(1):1-13.
33. Hoffman BJ, Hansson SR, Mezey E, Palkovits M. Localization and dynamic regulation of biogenic amine transporters in the mammalian central nervous system. *Front Neuroendocrinol* 1998;19(3):187-231.
34. Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Takano H, Sahara T. Normal database of dopaminergic neurotransmission system in human brain measured by positron emission tomography. *Neuroimage* 2008;39(2):555-65.
35. Prasad AA, Pasterkamp RJ. Axon guidance in the dopamine system. *Adv Exp Med Biol* 2009;651:91-100.
36. Uzbay T. [Substance dependence and dopaminergic system]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(47):65-72.
37. Van den Heuvel DM, Pasterkamp RJ. Getting connected in the dopamine system. *Prog Neurobiol* 2008;85(1):75-93.
38. Doğan P. [The biosynthesis and the metabolic effects of catecholamines]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(3):88-92.
39. Dremencov E, el Mansari M, Blier P. Brain norepinephrine system as a target for antidepressant and mood stabilizing medications. *Curr Drug Targets* 2009;10(11):1061-8.
40. Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety* 2000;12(Suppl 1):2-19.
41. Delgado PL, Moreno FA. Role of norepinephrine in depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 1):5-12.
42. Sofuoğlu M, Sewell RA. Norepinephrine and stimulant addiction. *Addict Biol* 2009;14(2):119-29.
43. Smythies J. Section III. The norepinephrine system. *Int Rev Neurobiol* 2005;64:173-211.
44. Emerson AJ, Kappenman DP, Ronan PJ, Renner KJ, Summers CH. Stress induces rapid changes in serotonergic activity: restraint and exertion. *Behav Brain Res* 2000;111(1-2):83-92.
45. Clement HW, Schäfer F, Ruwe C, Gemsa D, Wesemann W. Stress-induced changes of extracellular 5-hydroxyindoleacetic acid concentrations followed in the nucleus raphe dorsalis and the frontal cortex of the rat. *Brain Res* 1993;614(1-2):117-24.
46. Clement HW, Kirsch M, Hasse C, Opper C, Gemsa D, Wesemann W. Effect of repeated immobilization on serotonin metabolism in different rat brain areas and on serum corticosterone. *J Neural Transm* 1998;105(10-12):1155-70.
47. Rueter LE, Jacobs BL. A microdialysis examination of serotonin release in the rat forebrain induced by behavioral/environmental manipulations. *Brain Res* 1996;739(1-2):57-69.
48. Houdouin F, Cespuoglio R, Gharib A, Sarda N, Jouvet M. Detection of the release of 5-hydroxyindole compounds in the hypothalamus and the n. raphe dorsalis throughout the sleep-waking cycle and during stressful situations in the rat: a polygraphic and voltammetric approach. *Exp Brain Res* 1991;85(1):153-62.
49. Mendlin A, Martín FJ, Rueter LE, Jacobs BL. Neuronal release of serotonin in the cerebellum of behaving rats: an in vivo microdialysis study. *J Neurochem* 1996;67(2):617-22.
50. Adell A, Garcia-Marquez C, Armario A, Gelpi E. Effects of chronic stress on serotonin and noradrenaline in the rat brain. *Biogenic Amines* 1990;7(1):19-26.
51. Vahabzadeh A, Fillenz M. Comparison of stress-induced changes in noradrenergic and serotonergic neurons in the rat hippocampus using microdialysis. *Eur J Neurosci* 1994;6(7):1205-12.
52. Culman J, Kiss A, Kvetnanský R. Serotonin and tryptophan hydroxylase in isolated hypothalamic and brain stem nuclei of rats exposed to acute and repeated immobilization stress. *Exp Clin Endocrinol* 1984;83(1):28-36.
53. Greenwood BN, Foley TE, Day HE, Campisi J, Hammack SH, Campeau S, et al. Freewheel running prevents learned helplessness/behavioral depression: role of dorsal raphe serotonergic neurons. *J Neurosci* 2003;23(7):2889-98.
54. Graeff FG, Guimaraes FS, De Andrade TG, Deakin JF. Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. *Pharmacol Biochem Behav* 1996;54(1):129-41.
55. Kent JM, Coplan JD, Gorman JM. Clinical utility of the selective serotonin reuptake inhibitors in the spectrum of anxiety. *Biol Psychiatry* 1998;44(9):812-24.
56. Anderson IM, Mortimore C. 5-HT and human anxiety. Evidence from studies using acute tryptophan depletion. *Adv Exp Med Biol* 1999;467:43-55.
57. Ninan PT. The functional anatomy, neurochemistry, and pharmacology of anxiety. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 22):12-7.
58. Blier P. Crosstalk between the norepinephrine and serotonin systems and its role in the antidepressant response. *J Psychiatry Neurosci* 2001;26(Suppl):S3-10.
59. Kalia M. Neurobiological basis of depression: an update. *Metabolism* 2005;54(5 Suppl 1):24-7.
60. Nemeroff CB. Recent advances in the neurobiology of depression. *Psychopharmacol Bull* 2002;36(Suppl 2):6-23.
61. Arıcıoğlu F. [Development in neurobiology of depression: neuroplasticity, neurotrophic factors and cytokines]. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics* 2010;3(1):20-7.
62. Bozkurt A, Karlıdere T. [Pharmacotherapy in depression]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(47):51-6.
63. Tsang HW, Fung KM. A review on neurobiological and psychological mechanisms underlying the anti-depressive effect of qigong exercise. *J Health Psychol* 2008;13(7):857-63.
64. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* 2007;30(9):464-72.
65. Vaidya VA, Marek GJ, Aghajanian GK, Duman RS. 5-HT<sub>2A</sub> receptor-mediated regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the hippocampus and the neocortex. *J Neurosci* 1997;17(8):2785-95.
66. Siuciak JA, Clark MS, Rind HB, Whittemore SR, Russo AF. BDNF induction of tryptophan hydroxylase mRNA levels in the rat brain. *J Neurosci Res* 1998;52(2):149-58.
67. Smith AD, Zigmond MJ. Can the brain be protected through exercise? Lessons from an animal model of parkinsonism. *Exp Neurol* 2003;184(1):31-9.
68. Heyes MP, Garnett ES, Coates G. Central dopaminergic activity influences rats ability to exercise. *Life Sci* 1985;36(7):671-7.

69. Heyes MP, Garnett ES, Coates G. Nigrostriatal dopaminergic activity is increased during exhaustive exercise stress in rats. *Life Sci* 1988;42(16):1537-42.
70. Hauber W. Involvement of basal ganglia transmitter systems in movement initiation. *Prog Neurobiol* 1998;56(5):507-40.
71. Dishman RK, Berthoud HR, Booth FW, Cotman CW, Edgerton VR, Fleshner MR, et al. Neurobiology of exercise. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14(3):345-56.
72. Gilbert C. Optimal physical performance in athletes: key roles of dopamine in a specific neurotransmitter/hormonal mechanism. *Mech Ageing Dev* 1995;84(2):83-102.
73. Dunn AL, Reigle TG, Youngstedt SD, Armstrong RB, Dishman RK. Brain norepinephrine and metabolites after treadmill training and wheel running in rats. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28(2):204-9.
74. Brown BS, Payne T, Kim C, Moore G, Krebs P, Martin W. Chronic response of rat brain norepinephrine and serotonin levels to endurance training. *J Appl Physiol* 1979;46(1):19-23.
75. Gordon R, Spector S, Sjoerdsma A, Udenfriend S. Increased synthesis of norepinephrine and epinephrine in the intact rat during exercise and exposure to cold. *J Pharmacol Exp Ther* 1966;153(3):440-7.
76. Ostman I, Nybäck H. Adaptive changes in central and peripheral noradrenergic neurons in rats following chronic exercise. *Neuroscience* 1976;1(1):41-7.
77. Waters RP, Emerson AJ, Watt MJ, Forster GL, Swallow JG, Summers CH. Stress induces rapid changes in central catecholaminergic activity in *Anolis carolinensis*: restraint and forced physical activity. *Brain Res Bull* 2005; 67(3):210-8.
78. Dishman RK. Brain monoamines, exercise, and behavioral stress: animal models. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29(1):63-74.
79. Dishman RK, Renner KJ, Youngstedt SD, Reigle TG, Bunnell BN, Burke KA, et al. Activity wheel running reduces escape latency and alters brain monoamine levels after footshock. *Brain Res Bull* 1997;42(5):399-406.
80. Soares J, Holmes PV, Renner KJ, Edwards GL, Bunnell BN, Dishman RK. Brain noradrenergic responses to footshock after chronic activity-wheel running. *Behav Neurosci* 1999; 113(3):558-66.
81. Molteni R, Ying Z, Gómez-Pinilla F. Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray. *Eur J Neurosci* 2002;16(6):1107-16.
82. Farmer J, Zhao X, van Praag H, Wodtke K, Gage FH, Christie BR. Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague-Dawley rats in vivo. *Neuroscience* 2004;124(1):71-9.
83. Ang ET, Wong PT, Mochhala S, Ng YK. Neuroprotection associated with running: is it a result of increased endogenous neurotrophic factors? *Neuroscience* 2003;118(2):335-45.
84. Ding Y, Li J, Luan X, Ding YH, Lai Q, Rafols JA, et al. Exercise pre-conditioning reduces brain damage in ischemic rats that may be associated with regional angiogenesis and cellular overexpression of neurotrophin. *Neuroscience* 2004;124(3):583-91.
85. Li J, Luan X, Clark JC, Rafols JA, Ding Y. Neuroprotection against transient cerebral ischemia by exercise preconditioning in rats. *Neurol Res* 2004;26(4):404-8.
86. Arida RM, Scorza FA, Terra VC, Scorza CA, de Almeida AC, Cavalheiro EA. Physical exercise in epilepsy. What kind of stressor is it? *Epilepsy Behav* 2009;16(3):381-7.
87. Draganow M, Goddard GV, Laverly R. Is adenosine an endogenous anticonvulsant? *Epilepsia* 1985;26(5):480-7.
88. Cunha GS, Ribeiro JR, Oliveira AR. Levels of beta-endorphin in response to exercise and overtraining. *Arg Bras Endocrinol Metabol* 2008;52(4):589-98.
89. Morgan WP. Affective beneficence of vigorous physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 1985;17(1):94-100.
90. Mastorakos G, Ilias I. Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum. *Ann N Y Acad Sci* 2003;997:136-49.
91. Mastorakos G, Pavlatou M. Exercise as a stress model and the interplay between the hypothalamus-pituitary-adrenal and the hypothalamus-pituitary-thyroid axes. *Horm Metab Res* 2005;37(9):577-84.
92. Kelso TB, Herbert WG, Gwazdauskas FC, Goss FL, Hess JL. Exercise-thermoregulatory stress and increased plasma beta-endorphin/beta-lipotropin in humans. *J Appl Physiol* 1984;57(2):444-9.
93. Coleman MA, Garland T Jr, Marler CA, Newton SS, Swallow JG, Carter PA. Glucocorticoid response to forced exercise in laboratory house mice (*Mus domesticus*). *Physiol Behav* 1998;63(2):279-85.
94. Devenport L, Doughty D, Heiberger B, Burton D, Brown R, Stith R. Exercise endurance in rats: roles of type I and II corticosteroid receptors. *Physiol Behav* 1993;53(6):1171-5.
95. Kraemer WJ, Fleck SJ, Dziados JE, Harman EA, Marchitelli LJ, Gordon SE, et al. Changes in hormonal concentrations after different heavy-resistance exercise protocols in women. *J Appl Physiol* 1993;75(2):594-604.
96. Kuoppasalmi K, Naveri H, Harkonen M, Adlercreutz H. Plasma cortisol, androstenedione, testosterone and luteinizing hormone during exercise of different intensities. *Scand J Clin Lab Invest* 1980;40(5):403-9.
97. Schnabel A, Kindermann W, Steinkraus V, Salas-Fraire O, Biro G. Metabolic and hormonal responses to exhaustive supramaximal running with and without adrenergic blockade. *Eur J Appl Physiol* 1984;52(2):214-8.
98. Snegovskaya V, Viru A. Steroid and pituitary hormone responses to rowing: relative significance of exercise intensity and duration and performance level. *Eur J Appl Physiol* 1993; 67(1):59-65.
99. Viru M, Litvinova L, Smirnova T, Viru A. Glucocorticoids in metabolic control during exercise: glycogen metabolism. *J Sports Med Phys Fitness* 1994;34(4):377-82.
100. Deuster PA, Chrousos GP, Luger A, DeBolt JE, Bernier LL, Trostmann UH, et al. Hormonal and metabolic responses of untrained, moderately trained, and highly trained men to three exercise intensities. *Metabolism* 1989; 38(2):141-8.
101. Luger A, Deuster PA, Kyle SB, Gallucci WT, Montgomery LC, Gold PW, et al. Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise. Physiologic adaptations to physical training. *N Engl J Med* 1987;316(21):1309-15.
102. Lee MS, Kang CW, Lim HJ, Lee MS. Effects of qi-training on anxiety and plasma concentrations of cortisol, ACTH, and aldosterone: A randomized placebo-controlled pilot study. *Stress Health* 2004;20(5):243-8.
103. Ryu H, Jun CD, Lee BS, Choi BM, Kim HM, Chung HT. Effect of qigong training on proportions of T-lymphocyte subsets in human peripheral blood. *Am J Chin Med* 1995;23(1): 27-36.
104. Galbo H. Influence of aging and exercise on endocrine function. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2001;11(Suppl):S49-57.
105. Sylvester PW, Forczek S, Ip MM, Ip C. Exercise training and the differential prolactin response in male and female rats. *J Appl Physiol* 1989;67(2):804-10.
106. Tharp GD, Buuck RJ. Adrenal adaptation to chronic exercise. *J Appl Physiol* 1974;37(5): 720-2.
107. Borer KT, Bestervelt LL, Mannheim M, Brosamer MB, Thompson M, Swamy U, et al. Stimulation by voluntary exercise of adrenal glucocorticoid secretion in mature female hamsters. *Physiol Behav* 1992;51(4):713-8.
108. Dellwo M, Beauchene RE. The effect of exercise, diet restriction, and aging on the pituitary: adrenal axis in the rat. *Exp Gerontol* 1990; 25(6):553-62.
109. Girard I, Garland T Jr. Plasma corticosterone response to acute and chronic voluntary exercise in female house mice. *J Appl Physiol* 2002;92(4):1553-61.



110. Droste SK, Schweizer MC, Ulbricht S, Reul JM. Long-term voluntary exercise and the mouse hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: impact of concurrent treatment with the antidepressant drug tianeptine. *J Neuroendocrinol* 2006;18(12):915-25.
111. Fox KR. The influence of physical activity on mental well-being. *Public Health Nutr* 1999; 2(3A):411-8.
112. Salmon, P. Effects of physical exercise on anxiety, depression, and sensitivity to stress: a unifying theory. *Clin Psychol Rev* 2001;21(1): 33-61.
113. Reul JM, Gesing A, Droste S, Stec IS, Weber A, Bachmann C, et al. The brain mineralocorticoid receptor: greedy for ligand, mysterious in function. *Eur J Pharmacol* 2000;405:235-49.
114. Reul JM, Stec I, Söder M, Holsboer F. Chronic treatment of rats with the antidepressant amitriptyline attenuates the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system. *Endocrinology* 1993;133(1):312-20.
115. Brady LS, Whitfield HJ Jr, Fox RJ, Gold PW, Herkenham M. Long-term antidepressant administration alters corticotropin-releasing hormone, tyrosine hydroxylase, and mineralocorticoid receptor gene expression in rat brain. Therapeutic implications. *J Clin Invest* 1991; 87(3):831-7.
116. Droste SK, Gesing A, Ulbricht S, Müller MB, Lindthorst AC, Reul JM. Effects of long-term voluntary exercise on the mouse hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrinology* 2003;144(7):3012-23.
117. Droste SK, Chandramohan Y, Hill LE, Linthorst AC, Reul JM. Voluntary exercise impacts on the rat hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis mainly at the adrenal level. *Neuroendocrinology* 2007;86(1):26-37.
118. Fediuc S, Campbell JE, Riddell MC. Effect of voluntary wheel running on circadian corticosterone release and on HPA axis responsiveness to restraint stress in Sprague-Dawley rats. *J. Appl. Physiol* 2006;100(6):1867-75.
119. Fleshner M. Physical activity and stress resistance: sympathetic nervous system adaptations prevent stress-induced immunosuppression. *Exerc Sport Sci Rev* 2005;33(3): 120-6.
120. Greenwood BN, Fleshner M. Exercise, learned helplessness, and the stress-resistant brain. *Neuromolecular Med* 2008;10(2):81-98.
121. Moraska A, Fleshner M. Voluntary physical activity prevents stress-induced behavioral depression and anti-KLH antibody suppression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;281(2):484-9.
122. Campeau S, Nyhuis TJ, Sasse SK, Kryskow EM, Herlihy L, Masini CV, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to low-intensity stressors are reduced after voluntary wheel running in rats. *J Neuroendocrinol* 2010; 22(8):872-88.
123. Campbell JE, Rakhshani N, Fediuc S, Bruni S, Riddell MC. Voluntary wheel running initially increases adrenal sensitivity to adrenocorticotrophic hormone, which is attenuated with long-term training. *J Appl Physiol* 2009; 106(1):66-72.
124. Holmes DS, Roth DL. Effects of aerobic exercise training and relaxation training on cardiovascular activity during psychological stress. *J Psychosom Res* 1988;32(4-5):469-74.
125. Bamber D, Cockerill IM, Carroll D. The pathological status of exercise dependence. *Br J Sports Med* 2000;34(2):125-32.