



# Incrementos de BDNF Mediados por Ejercicio

Trabajo Final de Grado



**Grado en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte**

**Curso académico: 2021-2022**

**Alumno: Arturo Terol García**

**Tutor académico: Francisco David Barbado Murillo**

## Tabla de contenido

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Resumen .....</b>  | <b>3</b>  |
| <b>Introducción .....</b>                                     | <b>4</b>  |
| <b>Métodos de búsqueda .....</b>                              | <b>6</b>  |
| <b>Resultados.....</b>  | <b>7</b>  |
| <b>Discusión.....</b>   | <b>14</b> |
| <i>Entrenamiento de resistencia cardiorrespiratoria .....</i> | <i>14</i> |
| <i>Entrenamiento de fuerza.....</i>                           | <i>15</i> |
| <i>Entrenamiento combinado.....</i>                           | <i>16</i> |
| <i>Limitaciones.....</i>                                      | <i>16</i> |
| <i>Conclusiones.....</i>                                      | <i>16</i> |
| <b>Referencias.....</b>                                       | <b>17</b> |



## Resumen

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurodegenerativa desmielinizante, cuya etiología más aceptada es de naturaleza autoinmune. Es la segunda causa más frecuente de discapacidad neurológica en adultos jóvenes. La degeneración funcional varía ampliamente dependiendo del tipo de EM y progresión en el tiempo. El BDNF (brain-derived neurotrophic factor) es una neurotrofina encargada de la supervivencia neuronal que podría tener un peso considerable a la hora de paliar los síntomas de la EM. El objetivo de este trabajo ha sido llevar a cabo una revisión sistemática de la bibliografía existente respecto al ejercicio físico y su relación con el BDNF en pacientes con EM. Se llevó a cabo una búsqueda en las bases de datos de PubMed, Embase y Scopus, los artículos fueron evaluados según la escala PEDro posteriormente. Se incluyeron 14 estudios y obtuvieron un total de puntos entre 6-8, mostrando una calidad metodológica aceptable, aunque por las características de los estudios no hubo cegamiento de sujetos, terapeutas o evaluadores. La generación de BDNF inducida por ejercicio a corto plazo fue significativa, y también en menor medida lo fue a largo plazo.

*Palabras clave:* Entrenamiento de fuerza, entrenamiento cardiovascular, ejercicio físico, BDNF, esclerosis múltiple.



## Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa de carácter principalmente inflamatorio y desmielinizante, si bien también produce daños en la sustancia gris (Sanfilippo et al., 2006), cuya patogénesis más aceptada responde a un mecanismo autoinmune (Goldman, 2016). Es la segunda causa más frecuente (la primera son los traumatismos) de discapacidad neurológica en adultos jóvenes y presenta una prevalencia de 2.800.000 en todo el mundo (Multiple Sclerosis International Federation, 2021), aunque pueden ser datos infraestimados debido a la dificultad de reconocer la enfermedad, especialmente en países menos desarrollados (Goldman, 2016). Dependiendo del tipo de EM, la evolución de la enfermedad varía. La mayoría de las personas que sufren esta enfermedad padecen fases de remisión y recurrencia (i.e., brotes) en los procesos inflamatorios, lo que se conoce como esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR). Muchas veces, tras un periodo de tiempo padeciendo EMRR la enfermedad evoluciona a un proceso inflamatorio constante, que se denomina esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP). A veces, esta fase de deterioro constante en ausencia de brotes aparece desde el comienzo, el cual es llamado esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP). Finalmente, existe casos en los cuales se combina el deterioro constante y la aparición de brotes, denominada esclerosis múltiple progresiva recurrente (EMPR) (Goldman, 2016).

Durante las fases activas de la enfermedad, la degeneración neuronal tiene como consecuencia un declive funcional que varía ampliamente dependiendo del tipo de EM y el tiempo transcurrido padeciendo la enfermedad (entre otros factores) siendo como norma general, los casos avanzados de esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) los más afectados y los tempranos de esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) los más leves (Goldman, 2016). El pronóstico tras 45 años de enfermedad es de un 76% de necesidad de ayuda ambulatoria, y un 52% ayuda bilateral o peor (andador o silla de ruedas) y tan sólo un 8% no tiene o apenas tiene afectadas las actividades de la vida diaria (Kister et al. 2013). El pronóstico es severo y destaca la importancia de investigar sobre actuales y nuevas formas de tratar esta enfermedad que eviten la reducción de capacidad permanente, la cual parece principalmente resultado de la pérdida de axones cumulativa (Ferguson et al. 1997). Actualmente no existe tratamiento curativo, pero existen una serie de medidas paliativas basadas en fármacos para aliviar los síntomas y para reducir la duración y el número de relapsos en la EMRR (Murray, 2006). Estas terapias no revierten el daño neuronal causado por los procesos inflamatorios, aunque sí lo disminuyen en cierta medida (Goldman, 2016), lo que llevó a los investigadores a buscar nuevas formas de tratar la enfermedad. Una terapia complementaria como el ejercicio físico, que fue contraindicada en los años 90, comenzó a utilizarse a principios de este siglo al desmitificar la exacerbación asociada de síntomas (Kjølhede et al., 2012). El ejercicio físico que fue prescrito inicialmente como terapia para paliar síntomas de la enfermedad como la fatiga, o la debilidad muscular, se ha demostrado efectivo en otras poblaciones para revertir ciertos procesos neurodegenerativos, como la pérdida de memoria causada por el envejecimiento (Erickson et al., 2011). A raíz de estudios similares al de Erickson et al. (2011), se analizaron los posibles mediadores de las mejoras a nivel cognitivo, destacando el papel de un neurotransmisor como posible candidato, el BDNF (Coelho et al., 2013).

El brain-derived neurotrophic factor (BDNF) o factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC) en castellano, es un miembro de la familia de las neurotrofinas, proteínas encargadas de la supervivencia de las neuronas. Su función es regular varios de los procesos de la neurogénesis, como la diferenciación y supervivencia celulares (Liu & Nusslock, 2018). En la EM se han observado aumentos de BDNF en las áreas inflamadas, aunque estos incrementos son claramente insuficientes para proteger y reparar, ya que las lesiones axonales y neuronales persisten en la patología (Goldman, 2016). También se observaron aumentos de células inflamatorias como respuesta a la presencia de BDNF, tanto perivasculares como en zonas de lesión (Hohlfeld et al., 2006), pudiendo ser esta la hipótesis por la que el BDNF ve reducida su eficacia en condiciones de sedentarismo. El BDNF también ha mostrado inducir a una proliferación de oligodendrocitos y una mielinización de los axones

regenerados en lesiones de la médula espinal experimentales (Hohlfeld, 2010), por lo que podría tener un papel en la preservación y/o regeneración tras la muerte neuronal que sufren estos pacientes durante las recaídas de la enfermedad, disminuyendo el impacto sobre su independencia funcional y calidad de vida.

Prometedores estudios en modelos animales también han mostrado un incremento en el número de células T reguladoras y una disminución de la respuesta inflamatoria en el grupo que realizó ejercicio respecto al sedentario (Xie et al., 2019) así como un incremento en los valores de BDNF hipocámpico (Kim 2017). Naghibzadeh (2018) encontró que los valores de BDNF aumentaron en mayor medida en ratones que realizaron HIIT respecto a los que realizaron entrenamiento continuo de baja intensidad. Sin embargo, algunos autores de estos estudios en animales mostraron resultados contradictorios tanto en valores de BDNF como en capacidad funcional (Patel 2016), aunque podría deberse a una intensidad insuficiente en el protocolo de ejercicio, ofreciendo la hipótesis de que la producción de BDNF es dependiente de la intensidad.

En base a lo anteriormente expuesto, el objetivo de esta revisión sistemática consiste en comparar estudios sobre producción de BDNF a nivel agudo y crónico tras la realización de distintos protocolos de ejercicio físico, para poder responder a las siguientes preguntas: ¿se producen incrementos de BDNF en población con EM tras un protocolo de ejercicio físico? Si es así, ¿qué modalidad de entrenamiento produce mayores mejoras, resistencia cardiovascular o fuerza muscular? ¿Se observan diferencias en la producción de BDNF en función de las variables de entrenamiento, intensidad y volumen? ¿Se producen los mismos cambios en sujetos con diferente capacidad funcional (EDSS)?



## Métodos de búsqueda

Esta revisión está basada en una búsqueda sistemática en diferentes bases de datos (PubMed, Scopus y Embase) que fue realizada utilizando los términos “multiple sclerosis” en combinación con “exercise” y “BDNF”, y eliminando los que contenían “review” (para términos de búsqueda exactos, ver Tabla 1). Las búsquedas se realizaron con fecha de 8 de mayo de 2021.

El total de la literatura proveyó de 72 publicaciones de las cuales 38 fueron duplicados, dejando 34 publicaciones únicas para screening basadas en su título y abstract. El screening reveló 23 publicaciones relevantes para lectura extensiva. Sólo las publicaciones que utilizaron entrenamientos de fuerza y/o resistencia aeróbica en pacientes con EM fueron incluidos, consecuentemente 4 publicaciones que no cumplieron estos criterios fueron excluidas, los estudios que utilizaron muestras diferentes a las procedentes de plasma sanguíneo fueron rechazadas, por lo que 8 artículos se excluyeron siendo los que incluyeron modelos animales con muestras de tejido muscular, hipocámpico o medular. Por ser revisiones o ser el idioma diferente al inglés o español se excluyeron 2. Las 3 publicaciones que no incluyeron datos objetivos sobre valores de BDNF en suero fueron descartadas. Por último, los artículos duplicados que se filtraron a través del primer screening y aquellos que el idioma fuera diferente al inglés o español no fueron incluidos.

Un total de 14 estudios fueron incluidos. Después fueron divididos en (1) estudios controlados y aleatorizados y (2) estudios cuasi-experimentales controlados. A pesar de no ser todos los estudios aleatorizados y controlados, fueron evaluados usando la escala PEDro original, y se le asignaron de 0 a 11 puntos. El propósito de la escala PEDro es determinar la validez externa (criterio 1) e interna (criterios 2-9) de un estudio a la vez que evaluar si hay suficiente información estadística presentada para hacer los resultados repetibles (criterios 10 y 11). Los resultados de la escala PEDro se muestran en la Tabla 2. La información detallada con relación a las características de los estudios seleccionados se presenta en la Tabla 3.

**TABLA 1.** Lista detallada de los artículos recuperados y términos de búsqueda aplicados en tres bases de datos diferentes.

| Base de datos | Artículos recuperados | Términos de búsqueda   |
|---------------|-----------------------|--|
| PubMed        | 13                    | ((multiple sclerosis[MeSH Terms]) AND (bdnf[MeSH Terms])) AND (exercise) NOT (review[Publication Type])              |
| Scopus        | 25                    | (TITLE-ABS-KEY (multiple AND sclerosis) AND TITLE-ABS-KEY (bdnf) AND TITLE-ABS-KEY (exercise) ) AND NOT DOCTYPE (re) |
| Embase        | 34                    | 'multiple sclerosis':ti,ab,kw AND 'brain derived neurotrophic factor':ti,ab,kw AND exercise:ti,ab,kw NOT review:it   |

## Resultados

Los resultados de esta revisión sistemática indican una tendencia positiva hacia el incremento de los niveles de BDNF, especialmente a nivel crónico (ver figura 2).

El entrenamiento de resistencia produjo a nivel crónico incrementos en el 37.5% del total de estudios. Un 62.5% no encontró cambios significativos. Ningún estudio encontró decrementos a nivel crónico, pero sí a nivel agudo (16.7% de los estudios) de forma significativa. A nivel agudo un 50% de los estudios encontraron incrementos significativos, y un 33.3% estudios no encontró cambios significativos. El incremento o descenso de BDNF a nivel agudo en los estudios fue dependiente del momento de extracción del plasma, siendo al instante de finalización (0 min) y 30 min post ejercicio donde se encontraron mayores incrementos, y los decrementos bajo niveles basales ocurrieron 60 min o posterior al ejercicio.

Se analizaron dos estudios que siguieron un protocolo de entrenamiento de fuerza. Uno produjo incrementos significativos a nivel crónico y en el otro no encontraron cambios. A nivel agudo se analizó uno en el que no encontraron cambios.

Los protocolos de entrenamiento combinado solo aportaron resultados a nivel crónico en el cuál se encontraron aumentos en el 75% de los estudios y no encontraron cambios significativos en el 25%.

FIGURA 1. Diagrama de flujo del proceso de inclusión-exclusión

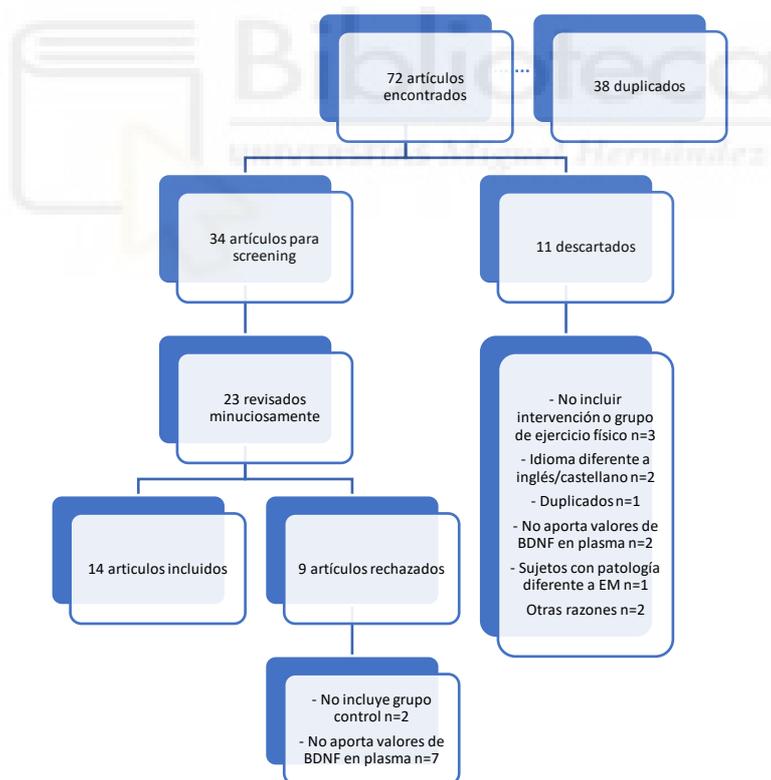


TABLA 2. Artículos incluidos de acuerdo con la escala PEDro

| Tipo | Estudio             | #1 | #2 | #3 | #4 | #5 | #6 | #7 | #8 | #9 | #10 | #11 | Puntuación |
|------|---------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|------------|
| RCT  | Briken (2016)       | Sí | Sí | No | Sí | No | No | No | Sí | Sí | Sí  | Sí  | 7/11       |
| RCT  | Jørgensen (2019)    | Sí | Sí | Sí | Sí | No | No | No | Sí | Sí | Sí  | Sí  | 8/11       |
| RCT  | Mokhtarzadea (2018) | Sí | Sí | No | Sí | No | No | No | Sí | Sí | Sí  | Sí  | 7/11       |
| RCT  | Ozkul (2018)        | Sí | Sí | No | Sí | No | No | No | Sí | Sí | Sí  | Sí  | 7/11       |
| RCT  | Wens (2016)         | Sí | Sí | No | Sí | No | No | No | Sí | Sí | Sí  | Sí  | 7/11       |
| QEC  | Gold (2003)         | Sí | No | No | Sí | No | No | No | Sí | Sí | Sí  | Sí  | 6/11       |
| QEC  | Castellano (2008)   | Sí | No | No | Sí | No | No | No | Sí | Sí | Sí  | Sí  | 6/11       |
| RCT  | Bansi (2012)        | Sí | Sí | Sí | Sí | No | No | No | Sí | Sí | Sí  | Sí  | 8/11       |
| QEC  | Devasahayam (2021)  | Sí | No | No | Sí | No | No | No | Sí | Sí | Sí  | Sí  | 6/11       |
| RCT  | Savšek (2021)       | Sí | Sí | No | Sí | No | No | No | Sí | Sí | Sí  | Sí  | 7/11       |
| RCT  | Banitalebi (2020)   | Sí | Sí | Sí | Sí | No | No | No | Sí | Sí | Sí  | Sí  | 8/11       |
| RCT  | Abbaspoor (2020)    | Sí | Sí | No | Sí | No | No | No | No | Sí | Sí  | Sí  | 6/11       |
| RCT  | Eftekhari (2018)    | Sí | Sí | Sí | Sí | No | No | No | Sí | Sí | Sí  | Sí  | 8/11       |
| RCT  | Schulz (2004)       | Sí | Sí | No | Sí | No | No | No | No | Sí | Sí  | Sí  | 6/11       |

RCT: Randomized Controlled Trial. QEC: Quasi-Experimental Control group design

Criterio #1: Criterios de elección

Criterio #2: Aleatorización de sujetos

Criterio #3: Ocultación de asignación

Criterio #4: Similitud de sujetos entre grupos

Criterio #5: Cegamiento de sujetos

Criterio #6: Cegamiento de terapeutas

Criterio #7: Cegamiento de evaluadores

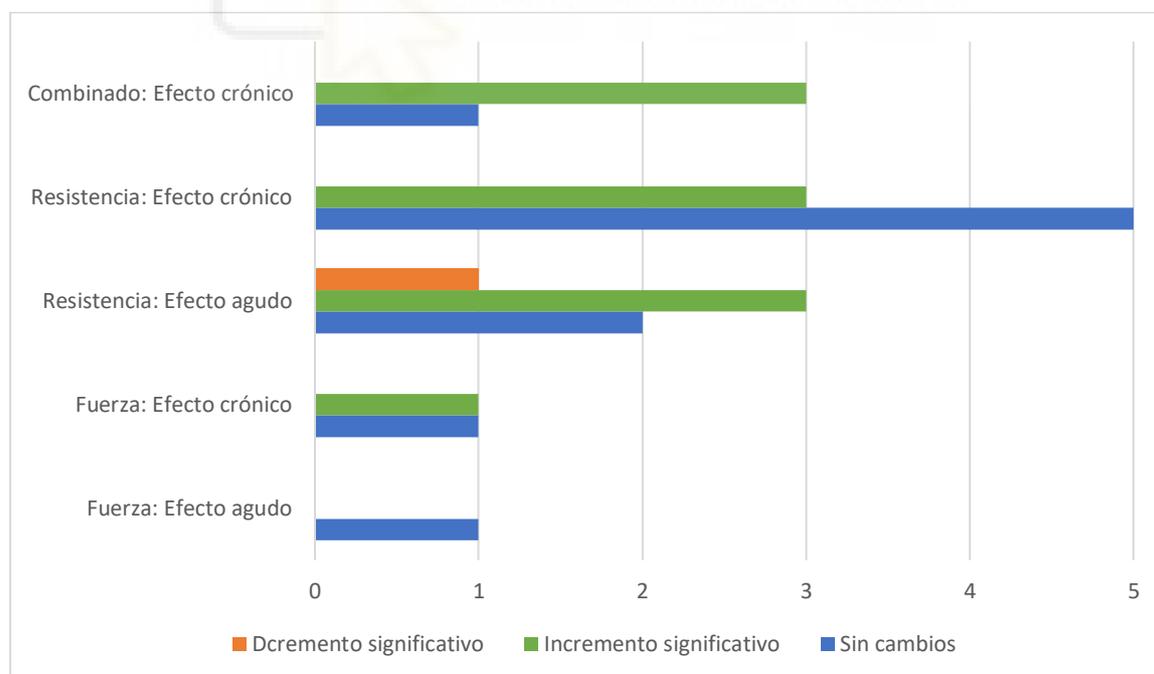
Criterio #8: Resultados obtenidos de > 85% de la muestra inicial

Criterio #9: Todos los resultados se presentaron o fueron analizados por "intención de tratar"

Criterio #10: Comparaciones estadísticas entre grupos

Criterio #11: Medidas puntuales y de variabilidad

FIGURA 2. Gráfico-resumen de los principales resultados respecto a los valores de BDNF agudos y crónicos en los diferentes protocolos de entrenamiento



**TABLA 3.** Lista con los diferentes estudios recogidos, información sobre la muestra, intervención de ejercicio y resultados

| Estudio             | Tipo de estudio | Intervención | Tamaño muestra<br>Abandonos  | Escala EDSS<br>Tipo EM                             | Duración y frecuencia semanal | Régimen de entrenamiento  | Resumen resultados   | Resultado efecto agudo  | Resultado efecto crónico  |
|---------------------|-----------------|--------------|--|--|-------------------------------|---|--|---|---|
| Briken (2016)       | RCT             | R            | Total n = 47<br>Con n = 10<br>TG n= 32<br>Abandonos n = 5<br>(13.51%)  | EDSS 4.9 ± 0.8<br>EMPP y EMPS                      | 9 semanas<br>2-3 sesiones     | Entrenamiento interválico estandarizado en ergómetro (manual, ciclo o remo) con progresión en duración e intensidad   | BDNF agudo ↑ *<br><br>BDNF crónico →                             | Se produce un aumento en los niveles de BDNF tras finalizar el ejercicio. Tras 30 minutos post-ejercicio se produce una disminución, incluso por debajo de los niveles basales. Diferencias significativas. | Se produce un incremento en los niveles crónicos de BDNF tanto en el grupo control como en el grupo intervención, siendo este último más acusado. No fueron significativos.   |
| Jørgensen (2019)    | RCT             | F            | Total n = 35<br>Con n = 14<br>TG n = 16<br>Abandonos n = 5<br>(14.29%)   | EDSS 3 (2.0-3.5)<br>EMRR                           | 24 semanas<br>2 sesiones      | Entrenamiento de fuerza progresivo<br>Ejercicios: Prensa de pierna, flexión de cadera, extensión de rodilla, flexión de rodilla, jalón en polea, extensión de codo en polea.<br>Progresión de 10 rep a 15RM a 6rep a 6RM.<br>Series de 3 a 5 con 2-3 min de recuperación  | BDNF agudo →<br>BDNF crónico →                                   | Se produjeron resultados dispares entre los sujetos. No se produjeron cambios significativos en los niveles de BDNF.  | Se produjeron más cambios en el grupo intervención respecto al grupo control. No se produjeron cambios significativos en los niveles de BDNF.   |
| Mokhtarzadea (2018) | RCT             | R            | Total n = 66<br>Con NW n = 15-1<br>TG NW n = 18-1<br>Con OW n = 15-2<br>TG OW n = 18-1<br>Abandonos n = 5<br>(7.58%) | EDSS NW 1.46 ± 0.95<br>EDSS OW 1.75 ± 1.13<br>EMRR | 8 semanas<br>3 sesiones       | Entrenamiento interválico en cicloergómetros (alternando miembro inferior y superior).<br>3 intervalos (10 min trabajo y 2 min recuperación pasiva) incrementando gradualmente hasta 6 intervalos durante la semana 8.<br>Intensidad de 60% $W_{pico}$ la semana 1, incrementando 5% por semana hasta llegar a 75% $W_{pico}$ en la semana 8. Las RPM fueron fijadas a 50.<br>La duración de la sesión se incrementó de 42 a 66 min de acuerdo a la progresión. | BDNF crónico en normopeso ↑ *<br><br>BDNF crónico en sobrepeso → | Sin datos   | Hubo cambios positivos y significativos en los niveles de BDNF en los sujetos con normo-peso que siguieron el programa de ejercicio físico. Los sujetos que no realizaron ejercicio con y sin sobrepeso, y los sujetos con sobrepeso que realizaron ejercicio, mantuvieron niveles de BDNF similares. |

TABLA 3. (Continuación)

|              |     |   |   |  |                            |  |  |   |   |
|--------------|-----|---|---|--|----------------------------|--|--|---|---|
| Ozkul (2018) | RCT | C | Total n = 41<br>Con n = 20<br>TG n = 21<br>Abandonos n = 5<br>(12.20%)      | EDSS Con 1 (1-2)<br>EDSS TG 1 (0.87–<br>2.12)<br>EMRR                | 8 semanas<br>3 sesiones    | Entrenamiento de resistencia: 60-70% FCmax (220-edad) durante 4 primeras semanas y 70-80% FCmax durante las 4 últimas, durante 20 min.<br>Entrenamiento Pilates: 10 reps durante 4 primeras semanas y 20 reps durante las 4 últimas, sesiones de 60 min  | BDNF crónico ↑ *   | Sin datos   | Se produjo un incremento significativo en los niveles de BDNF en el grupo intervención. El grupo control se mantuvo sin cambios significativos.   |
| Wens (2016)  | RCT | C | Total n = 22<br>Con n = 7<br>TG n = 15<br>Abandonos n = 0<br>(0%)           | EDSS Con 2.6 ± 0.3<br>EDSS TG 2.7 ± 0.3<br>EMRR                      | 24 semanas<br>2-3 sesiones | Entrenamiento de resistencia en cicloergómetro o cinta: 1x6 min/sesión progresando hasta 3x10 min/sesión.<br>Entrenamiento de fuerza: prensa de pierna, flexión de rodilla, extensión de rodilla, tracción vertical, flexión de codo, y press pectoral, realizados en máquina. Tren inferior realizado de manera unilateral. 1x10 progresando hasta 4x15 @ 12-14(20) RPE | BDNF crónico ↑ *   | Sin datos   | Se produjo un aumento significativo en los niveles de BDNF en el grupo ejercicio tras 24 semanas de intervención. El grupo sedentario tuvo disminuciones significativas en los niveles de BDNF. |
| Bansi (2012) | RCT | R | Total n = 60<br>Tierra n = 30<br>Agua n = 30<br>Abandonos n = 8<br>(13.34%) | EDSS Tierra 4.7 (4.1–<br>5.3)<br>EDSS Agua 4.6 (4.0–<br>5.2)<br>EMRR | 3 semanas<br>5 sesiones    | Entrenamiento en cicloergómetro: 50 RPM @ 70%FCmax o 60% VO2max. La duración fue de 30min, siendo los primeros y últimos 2min de calentamiento y vuelta a la calma. En le grupo acuático la profundidad de la piscina se fijó a 130cm y la temperatura a 28°C  | BDNF agudo<br>Tierra →<br><br>BDNF agudo<br>Agua ↑ *<br><br>BDNF crónico<br>Tierra →<br><br>BDNF crónico<br>Agua ↑ * | Total n = 60<br>Tierra n = 30<br>Agua n = 30<br>Abandonos n = 8<br>(13.34%) | Sin datos   |

TABLA 3. (Continuación)

|                   |     |   |  |                                      |                         |   |  |   |  |
|-------------------|-----|---|--|--------------------------------------|-------------------------|---|--|---|--|
| Castellano (2008) | RCT | R | Total n = 22<br>Con n = 11<br>MS n = 11<br>Abandonos n = 0 | EDSS 3.36<br>EMRR                    | 8 semanas<br>3 sesiones | Entrenamiento en cicloergómetro: 3 min calentamiento + 30 min @ 60%VO <sub>2</sub> Max. La intensidad pudo modificarse puntualmente para adaptarse a las capacidades de los sujetos | BDNF agudo ↓ *<br><br>BDNF crónico ↑ * | En el grupo EM se produjo un incremento significativo en los niveles de BDNF post ejercicio respecto a los basales en las primeras semanas (0-4). Tanto en EM en las semanas 4 a 8 como en controles sanos se produjo una disminución significativa en los niveles de BDNF 2 h post ejercicio, pero no 30 min post. | Se produjeron incrementos significativos de BDNF en las semanas 0 a 4, volviendo a niveles similares a los basales en las semanas 4 a 8. |
| Gold (2003)       | RCT | R | Total n = 45<br>Con n = 20<br>TG n = 25<br>Abandonos n = 0 | EDSS 2.3±0.2<br>EMRR, EMPP y<br>EMPS | Sin datos               | Prueba maximal en cicloergómetro  | BDNF agudo ↑ *                         | Se produce un aumento en los niveles de BDNF tras finalizar el ejercicio. Tras 30 minutos post-ejercicio se produce una disminución hasta los niveles basales. Diferencias significativas.  | Sin datos  |

TABLA 3. (Continuación)

|                    |     |   |  |   |                          |   |                  |   |  |
|--------------------|-----|---|--|---|--------------------------|---|------------------|---|--|
| Devasahayam (2021) | RCT | R | Total n = 22<br>Con n = 8<br>MS n = 14<br>Abandonos n = 1 (4.54%)  | EDSS 6-6.5<br>EMPP y EMPS                               | Sin datos                | Prueba maximal en cicloelíptica   | BDNF agudo →     | No hubo diferencias significativas en ambos grupos. | Sin datos  |
| Savšek (2021)      | RCT | R | Total n = 28<br>Con n = 14<br>TG n = 14<br>Abandonos n = 3 (10.71%)  | EDSS Con 3.0 (1.0–6.0)<br>EDSS TG 2.5 (1.0–6.5)<br>EMRR | 12 semanas<br>2 sesiones | Entrenamiento de resistencia coreografiado: 6-10 min de calentamiento, 30-40 min @ 60-70% FCres, 6-10 min de vuelta a la calma. El entrenamiento consistió en combinaciones simples de subidas a step y rotaciones sobre el eje vertical. También se incluyeron “constraints” cognitivos, como atención audiovisual   | BDNF crónico →   | Sin datos   | Se encontró una débil asociación entre ejercicio aeróbico e incrementos de BDNF (no significativos). Las diferencias en los niveles de BDNF parecen no tener impacto sobre los resultados principales. |
| Banitalebi (2020)  | RCT | C | Total n = 94<br>Con LD n = 23<br>Con MD n = 13<br>Con HD n = 11<br>TG LD n = 23<br>TG MD n = 13<br>TG HD n = 11<br>Abandonos n = 6 (6.38%) | EDSS LD < 4.5<br>EDSS MD 4.5-6<br>EDSS HD > 6.5<br>EMRR | 12 semanas<br>3 sesiones | Low Disability (LD) y Medium Disability (MD):<br>Flexión codo, extensión codo, press banca, remo sentado, flexión plantar, extensión de rodilla, sentadilla. 3x12 rep @ 40 –70% 1RM.<br>Cicloergómetro o cinta. 50–70% FCmax 20 min.<br>Control postural: 15 min<br>Pilates 15 min<br>Estiramientos: 15min hasta umbral de dolor.<br>High Disability (HD):<br>Flexión codo, extensión codo, press banca, remo sentado, flexión plantar, extensión de rodilla, sentadilla. 3x12 rep @ 40 –70% (aproximado por el investigador).<br>Marcha en cinta con peso corporal soportado o cicloergómetro @ 50–70% FCMax 20 min.<br>Control postural: 15 min<br>Pilates 15 min<br>Estiramientos: 15min hasta umbral de dolor | BDNF crónico ↑ * | Sin datos   | Se produjeron aumentos significativos en los niveles de BDNF en todos los rangos de limitación funcional en EM tras 12 semanas de ejercicio.   |

TABLA 3. (Continuación)

|                  |     |   |  |   |                         |  |                     |           |  |
|------------------|-----|---|--|---|-------------------------|--|---------------------|-----------|--|
| Abbaspoor (2020) | QEC | C | Total n = 20<br>Con n = 10<br>TG n =10<br>Abandonos n = 4<br>(20%)         | EDSS Con 3.00 ± 1.10<br>EDSS TG 3.06 ± 1.20<br>EMRR         | 8 semanas<br>3 sesiones | Entrenamiento de resistencia: aerobico rítmico @ 55–70%FCMax con movimientos: “march/walk, step out y step in, V step, mambo, baby mambo, step touch, double step touch, Grapevine, lung, toe touch”. Duración de la sesión 15 min semanas 1-2 y 20 min semanas 3-8.<br>Entrenamiento de fuerza: entrenamiento en suspensión y autocargas (Remo, sentadilla, zancada, y sit-ups.) y con bandas elásticas (flexión de bíceps, tríceps, cuádriceps y bíceps femoral). La intensidad fue de 10-13 las 4 primeras semanas y 13-16 las cuatro últimas (escala 6-20 RPE) | BDNF<br>crónico →   | Sin datos | No se hallaron diferencias significativas entre control e intervención tras 8 semanas de entrenamiento combinado.  |
| Eftekhari (2018) | QEC | F | Total n = 30<br>Con n = 12<br>TG n =13<br>Abandonos n = 5<br>(16.67%)      | EDSS 2-6<br>EMRR  | 8 semanas<br>3 sesiones | Entrenamiento Pilates:<br>Calentamiento (5 min):<br>Movilidad articular y trabajo respiratorio.<br>Parte principal (30-40 min): “100”, “roll-up”, “roll-down” y movimientos circulares unilaterales de miembro inferior.<br>Volumen: 1º mes 1 serie, 2º mes 2 series, incrementando de 3 a 10 repeticiones.<br>Densidad: 10s ejercicio por 10s recuperación con 30s entre movimientos y 60s entre series (cada ejercicio duró unos 7 min)  | BDNF<br>crónico ↑ * | Sin datos | Se encontró un incremento significativo en los niveles de BDNF después de 8 semanas de entrenamiento en comparación con el grupo control.                                      |
| Schulz (2004)    | QEC | R | Total IES n = 46<br>Con n = 13<br>TG n =15<br>Abandonos n = 18<br>(39.13%) | EDSS Con 2.5±0.8<br>EDSS TG 2.0±1.4<br>EMRR, EMPP y<br>EMPS | 8 semanas<br>2 sesiones | Entrenamiento Interválico en clicloergómetro: 30 min con picos de intensidad máximos de un 75% de los watt máximos alcanzados en test incremental  | BDNF<br>crónico →   | Sin datos | Se observó un incremento en los niveles de BDNF tras 8 semanas en el grupo intervención, mientras que en el grupo control disminuyó. Las diferencias no fueron significativas. |

Intervención R: Entrenamiento de resistencia cardiovascular, F: Entrenamiento de fuerza muscular. C: Entrenamiento combinado. EDSS: Expanded Disability Status Scale. EMPP: Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva. EMSP: Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva. EMRR: Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente. (\*): Cambio significativo. ↑ aumento de los niveles de BDNF. → Sin cambios en los niveles de BDNF. ↓ descenso de los niveles de BDNF.

## Discusión

Tras los resultados obtenidos podemos observar una tendencia positiva hacia el incremento de los valores de BDNF post ejercicio, aunque hubo un número idéntico en la totalidad de modalidades que no encontraron cambios, tan sólo uno de ellos encontró una disminución respecto a los niveles basales. Esta inconsistencia entre incrementos y sin cambios podría deberse a la diversidad en los protocolos de entrenamiento en cada estudio que variaron en intensidad, volumen y frecuencia. Para explicar esta inconsistencia en la variable volumen podemos encontrar que el 75% que realizaron 3 sesiones semanales obtuvo incrementos a nivel crónico en contraste con los que entrenaron con un volumen de 2 sesiones por semana en el que ningún estudio encontró incrementos significativos.

Los estudios que encontraron incrementos significativos lo hicieron con sujetos de diversa puntuación en la escala EDSS, indicando que el ejercicio podría ser igual de beneficioso en sujetos con diversa afectación de la enfermedad.

Las modalidades que mejores resultados obtuvieron fueron el entrenamiento de resistencia y el combinado. El entrenamiento de fuerza fue el que peores resultados arrojó, aunque esto puede deberse a la poca cantidad de estudios analizados.

### Entrenamiento de resistencia cardiorrespiratoria

El mayor número de estudios que recoge esta revisión se encuentran en esta categoría, dándonos amplio margen de discusión. Comenzando por las variables de entrenamiento, la intensidad utilizada en los estudios que se incluyeron en la revisión ondulaba entre el 50% hasta el 80% de la FCMax, 60-65% WattMax y 60% VO<sub>2</sub>Max, siguiendo la mayoría una progresión ascendente. El volumen fue de 30 minutos de trabajo efectivo por sesión en la mayoría de los estudios. Esto sugiere que intensidades y duraciones moderadas son suficientes para producir incrementos en los valores de BDNF. Para comparar la intensidad y el volumen con población sana, Schmolesky et al. (2013) llevaron a cabo un estudio donde encontraron un mayor incremento de BDNF en sujetos que siguieron una intensidad vigorosa (80% FCRes) respecto a los que realizaron una intensidad moderada (60% FCRes), aunque no de forma significativa. Respecto al volumen los que realizaron intensidad vigorosa durante 40 min obtuvieron mejores resultados que los que realizaron 20 min a intensidad vigorosa y 20 o 40 a intensidad moderada, también de forma no significativa. Comparando los estudios de esta revisión con el de Schmolesky et al. (2013) podemos ver cierta similitud, indicando que las intensidades y volúmenes de entrenamiento necesarios para estimular la producción de BDNF en población con EM pueden ser similares a los utilizados en población sana y que una intensidad más elevada podría estar relacionada con una mayor producción de BDNF. Respecto a la metodología empleada, el entrenamiento interválico dio mejores resultados que el continuo y, debido a la naturaleza de éste, puede ser de especial utilidad gracias a la menor percepción de esfuerzo que conlleva en esta población, con tendencia a una gran fatiga.

A nivel agudo encontramos 3 estudios que no encontraron cambios en los niveles de BDNF post ejercicio y uno en el se encontraron niveles inferiores a los basales. En el estudio de Bansi et al. (2012) en el que utilizaron dos protocolos de entrenamiento (acuático vs terrestre), no encontraron cambios en el grupo terrestre pero sí en el grupo acuático. En este caso hay una serie de cambios fisiológicos que podrían explicar la diferencia de resultados, como diferencias en la distribución de sangre entre medio acuático y terrestre que podrían afectar a la muestra de sangre o la frecuencia cardíaca, aunque ésta si fue adaptada para entrenamiento en medio acuático, disminuyéndola en 7lpm respecto al entrenamiento terrestre. Otro factor podría ser la diferencia biomecánica que existe entre un ciclo de pedalada en el medio acuático vs el medio terrestre, siendo el medio acuático más exigente respecto al número de fibras requeridas por pedalada probablemente. En el estudio de Devasahayam et al. (2021) compararon los niveles agudos de BDNF de un grupo con EM con un grupo control sano. Los autores no encontraron diferencias significativas entre grupos en los niveles de BDNF,

pero sí una relación positiva entre incremento de BDNF mediado por ejercicio y velocidad de la marcha, así como una mayor fatiga. En el estudio de Castellano y White (2008) encontraron decrementos significativos a nivel agudo. Esto se puede explicar por el tipo de muestra al que se refieren en su estudio. Las muestras que se extrajeron 2 y 3 horas después de la realización de ejercicio tuvieron menores valores de BDNF respecto a los niveles basales. La muestra que se extrajo 30 min post ejercicio no tuvo diferencias significativas respecto a niveles basales. Quizás si hubiesen analizado una muestra justo tras finalizar el protocolo de ejercicio (0 min) encontrarían resultados en línea con otros estudios. Estos autores además presentan una hipótesis en la que el BDNF producido por ejercicio es transportado del plasma al SNC para, presumiblemente, reparar el daño producido por los procesos inflamatorios de la EM, lo que podría explicar esta transición de incremento hacia reducción de BDNF progresiva a nivel agudo.

A nivel crónico encontramos 5 estudios que no encontraron cambios significativos tras la finalización de su programación de entrenamiento. En el estudio de Schulz et al. (2004) siguieron un protocolo altamente estandarizado de entrenamiento en cicloergómetro tampoco encontraron cambios significativos. Sin embargo, los autores si indicaron un incremento de BDNF en los sujetos que siguieron el protocolo de ejercicio y un decremento en el grupo control o sedentario, aunque ambos fueron no significativos. Esto se podría atribuir al 39.13% de abandonos que tuvo este estudio, resultando en baja significación tras el análisis estadístico. En el estudio de Savšek et al. (2021) siguieron un protocolo de entrenamiento basado en coreografías de aeróbic. Este tipo de entrenamientos tienen el inconveniente de que los sujetos siguen un ritmo preestablecido de ejecución de movimientos, en el cual las diferencias individuales de intensidad percibida no son consideradas, dificultando mantener la intensidad prescrita y pudiendo afectar los resultados, que no arrojaron cambios significativos. Se hipotetizó también que los participantes del grupo que siguió la intervención de ejercicio físico ya realizaban actividad física previamente, ya que hubo diferencias de entorno al 10% en los niveles iniciales basales de BDNF entre grupo control e intervención, siendo superiores los del grupo intervención. Esto podría explicar la ausencia de cambios, ya que podrían haberse producido con anterioridad a la participación en el estudio. El estudio de Bansi et al. (2012) tenemos el mismo problema a nivel crónico: se comparan dos protocolos de entrenamiento con potencialmente diferentes respuestas fisiológicas. En el estudio de Mokhtarzade et al. (2018) compararon los niveles crónicos de BDNF entre sujetos con normo peso y sujetos con sobrepeso, además de sus respectivos controles. Los sujetos con normo peso que realizaron el programa de ejercicio obtuvieron incrementos significativos en los niveles de BDNF, sin embargo, en los sujetos con sobrepeso no encontraron diferencias significativas. Los autores hipotetizan de este modo que los sujetos con EM y sobrepeso no van a obtener los mismos beneficios del ejercicio físico. Esto podría afectar al resto de estudios, ya que no tuvieron en cuenta el índice de masa corporal, distorsionando posibles resultados positivos del ejercicio físico. En el estudio de Briken et al. (2016) encontraron cambios a nivel agudo, pero no a nivel crónico. Los autores atribuyen este resultado al insuficiente tamaño de la muestra, ya que se detectó un ligero incremento tras las 22 semanas de entrenamiento, pero no fue significativo. Indicaron también que los sujetos tuvieron una mayor respuesta en la producción de BDNF tras un periodo de entrenamiento respecto al inicio.

### **Entrenamiento de fuerza**

Los estudios de esta modalidad incluidos en la revisión son escasos, con solo 2 incluidos en esta categoría. Los resultados por lo tanto han de ser interpretados con prudencia. En el estudio de Jørgensen et al. (2019) en el cual no se produjeron cambios significativos en los niveles de BDNF, utilizaron la escala de intensidad de forma incorrecta, ya que prescribe al final de la progresión de cargas 6 repeticiones sobre 6 RM o 10 sobre 10 RM (100% de intensidad) y especificando de 3 a 5 series a esas intensidades, teniendo en cuenta los descansos (de 2 a 3 min) podemos pensar que la intensidad prescrita no fue real, ya que no sería posible mantenerla en las últimas series.

Eftekhari y Etemadifar (2018) siguieron un protocolo de entrenamiento de fuerza basado en Pilates. La categorización de Pilates como entrenamiento de fuerza puede ser discutible, en esta revisión se consideró como tal por la baja aclimatación al ejercicio de esta población. Los resultados de este estudio indicaron un aumento en los niveles de BDNF a nivel crónico. Además, los autores hipotetizaron que la respuesta de BDNF es dependiente de la intensidad y que esto podría explicar la diversidad en torno a los resultados en la bibliografía.

### **Entrenamiento combinado**

Los protocolos de entrenamiento combinado obtuvieron buenos resultados, aunque solo analizaron los valores de BDNF a nivel crónico. Una característica diferenciadora de estos estudios es el mayor volumen por sesión respecto al resto. Esto nos puede hacer pensar que el volumen, de igual modo que la intensidad, inducen a una mayor producción de BDNF con unos niveles más elevados que si hubieran sido más conservadores. Sin embargo, el estudio de Abbaspoor et al. (2020) indicó que no se produjeron cambios tras 8 semanas de entrenamiento. De la misma forma que Savšek et al. (2021) no encontraron cambios en su estudio, en el estudio de Abbaspoor et al. utilizaron un entrenamiento aeróbico basado en coreografía musical. Como he indicado previamente, en este tipo de entrenamiento es difícil de ajustar la intensidad.

### **Limitaciones**

Como limitación principal del trabajo hay que destacar que esta revisión no compara los incrementos de BDNF con la calidad de vida o independencia funcional de los sujetos, objetivos primordiales a mejorar en esta población y que podrían relacionarse con los efectos neuroprotectores del BDNF mediado por ejercicio, en el caso que se dieran. Otra de las limitaciones es la diversidad en las intervenciones de ejercicio, que podrían indicar la inconsistencia de resultados en algunos estudios. Además, la variable índice de masa corporal (IMC) no fue considerada en todos salvo un estudio, y esta parece tener un peso considerable en la producción de BDNF mediada por ejercicio.

### **Conclusiones**

El ejercicio físico produce una tendencia hacia el aumento de los valores de BDNF. El hecho de que haya un número similar de estudios que no encuentran cambios significativos con los que sí lo hacen podría explicarse por la diversidad respecto a las variables de entrenamiento que cada uno utiliza. Los estudios que prescribieron intensidades y volúmenes más altos consiguieron los mayores incrementos. Se necesita más trabajo de investigación teniendo en cuenta un mayor número de variables, como las características del entrenamiento y de los sujetos, en concreto si presentan sobrepeso o no, ya que parece ser un condicionante a la hora de mediar los incrementos de BDNF.

## Referencias

- Abbaspoor, E., Zolfaghari, M., Ahmadi, B., & Khodaei, K. (2020). The effect of combined functional training on BDNF, IGF-1, and their association with health-related fitness in the multiple sclerosis women. *Growth Hormone & IGF Research*, *52*, 101320.  
<https://doi.org/10.1016/j.ghir.2020.101320>
- Banitalebi, E., Ghahfarrokhi, M. M., Negaresh, R., Kazemi, A., Faramarzi, M., Motl, R. W., & Zimmer, P. (2020). Exercise improves neurotrophins in multiple sclerosis independent of disability status. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *43*, 102143.  
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102143>
- Bansi, J., Bloch, W., Gamper, U., & Kesselring, J. (2012). Training in MS: influence of two different endurance training protocols (aquatic versus overland) on cytokine and neurotrophin concentrations during three week randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis Journal*, *19*(5), 613–621. <https://doi.org/10.1177/1352458512458605>
- Briken, S., Rosenkranz, S. C., Keminer, O., Patra, S., Ketels, G., Heesen, C., Hellweg, R., Pless, O., Schulz, K. H., & Gold, S. M. (2016). Effects of exercise on Irisin, BDNF and IL-6 serum levels in patients with progressive multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, *299*, 53–58.  
<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.08.007>
- Castellano, V., & White, L. J. (2008). Serum brain-derived neurotrophic factor response to aerobic exercise in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, *269*(1–2), 85–91.  
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.12.030>
- Coelho, F. G. D. M., Gobbi, S., Andreatto, C. A. A., Corazza, D. I., Pedroso, R. V., & Santos-Galduróz, R. F. (2013). Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): A systematic review of experimental studies in the elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *56*(1), 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2012.06.003>

- Devasahayam, A. J., Kelly, L. P., Williams, J. B., Moore, C. S., & Ploughman, M. (2021). Fitness Shifts the Balance of BDNF and IL-6 from Inflammation to Repair among People with Progressive Multiple Sclerosis. *Biomolecules*, *11*(4), 504. <https://doi.org/10.3390/biom11040504>
- Eftekhari, E., & Etemadifar, M. (2018). Interleukin-10 and brain-derived neurotrophic factor responses to the Mat Pilates training in women with multiple sclerosis. *Scientia Medica*, *28*(4), 31668. <https://doi.org/10.15448/1980-6108.2018.4.31668>
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J. S., Heo, S., Alves, H., White, S. M., Wojcicki, T. R., Mailey, E., Vieira, V. J., Martin, S. A., Pence, B. D., Woods, J. A., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(7), 3017–3022. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>
- Ferguson, B. (1997). Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain*, *120*(3), 393–399. <https://doi.org/10.1093/brain/120.3.393>
- Gold, S. M., Schulz, K. H., Hartmann, S., Mladek, M., Lang, U. E., Hellweg, R., Reer, R., Braumann, K. M., & Heesen, C. (2003). Basal serum levels and reactivity of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls. *Journal of Neuroimmunology*, *138*(1–2), 99–105. [https://doi.org/10.1016/s0165-5728\(03\)00121-8](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(03)00121-8)
- Goldman, L., & Schafer, A. (2017). *Goldman-Cecil. Tratado De Medicina Interna + Expertconsult - 25ª Edición* (25.ª ed.). Elsevier.
- Hohlfeld, R., Kerschensteiner, M., Stadelmann, C., Lassmann, H., & Wekerle, H. (2000). The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, *107*(2), 161–166. [https://doi.org/10.1016/s0165-5728\(00\)00233-2](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(00)00233-2)

- Hohlfeld, R., Kerschensteiner, M., Stadelmann, C., Lassmann, H., & Wekerle, H. (2006). The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis. *Neurological Sciences, 27*(S1), s1-s7. <https://doi.org/10.1007/s10072-006-0537-7>
- Jørgensen, M., Kjølhede, T., Dalgas, U., & Hvid, L. (2019). Plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and sphingosine-1-phosphat (S1P) are NOT the main mediators of neuroprotection induced by resistance training in persons with multiple sclerosis—A randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis and Related Disorders, 31*, 106–111. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.03.029>
- Kim, T. W., & Sung, Y. H. (2017). Regular exercise promotes memory function and enhances hippocampal neuroplasticity in experimental autoimmune encephalomyelitis mice. *Neuroscience, 346*, 173–181. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.01.016>
- Kister, I., Chamot, E., Salter, A. R., Cutter, G. R., Bacon, T. E., & Herbert, J. (2013). Disability in multiple sclerosis: A reference for patients and clinicians. *Neurology, 80*(11), 1018–1024. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3182872855>
- Kjølhede, T., Vissing, K., & Dalgas, U. (2012). Multiple sclerosis and progressive resistance training: a systematic review. *Multiple Sclerosis Journal, 18*(9), 1215–1228. <https://doi.org/10.1177/1352458512437418>
- Liu, P. Z., & Nusslock, R. (2018). Exercise-Mediated Neurogenesis in the Hippocampus via BDNF. *Frontiers in Neuroscience, 12*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00052>
- Mokhtarzade, M., Motl, R., Negaresh, R., Zimmer, P., Khodadoost, M., Baker, J. S., Patel, D., Majdinasab, N., & Ranjbar, R. (2018). Exercise-induced changes in neurotrophic factors and markers of blood-brain barrier permeability are moderated by weight status in multiple sclerosis. *Neuropeptides, 70*, 93–100. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2018.05.010>
- Multiple Sclerosis International Federation. (2020, septiembre). *Atlas de EM - 3ª edición* (Primera parte: Mapa mundial de esclerosis múltiple: Las conclusiones epidemiológicas más

- importantes). <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/10/Atlas-Epidemiology-report-Sept-2020-Final-ES.pdf>
- Murray, T. J. (2006). Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *BMJ*, *332*(7540), 525–527. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7540.525>
- Naghizadeh, M., Ranjbar, R., Tabandeh, M., & Habibi, A. (2018). Effects of Two Training Programs on Transcriptional Levels of Neurotrophins and Glial Cells Population in Hippocampus of Experimental Multiple Sclerosis. *International Journal of Sports Medicine*, *39*(08), 604–612. <https://doi.org/10.1055/a-0608-4635>
- Ozkul, C., Guclu-Gunduz, A., Irkec, C., Fidan, I., Aydin, Y., Ozkan, T., & Yazici, G. (2018). Effect of combined exercise training on serum brain-derived neurotrophic factor, suppressors of cytokine signaling 1 and 3 in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, *316*, 121–129. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.01.002>
- Patel, D. I., White, L. J., Lira, V. A., & Criswell, D. S. (2016). Forced Exercise Increases Muscle Mass in EAE Despite Early Onset of Disability. *Physiological Research*, 1013–1017. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933096>
- Sanfilippo, M. P., Benedict, R. H., Weinstock-Guttman, B., & Bakshi, R. (2006). Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, *66*(5), 685–692. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000201238.93586.d9>
- Savšek, L., Stergar, T., Strojnik, V., Ihan, A., Koren, A., Špiclin, Z., & Jazbec, S. (2021). Impact of aerobic exercise on clinical and magnetic resonance imaging biomarkers in persons with multiple sclerosis: An exploratory randomized controlled trial. *Journal of Rehabilitation Medicine*, *53*(4), jrm00178. <https://doi.org/10.2340/16501977-2814>
- Schmolesky, M. T., Webb, D. L., & Hansen, R. (2013). The Effects of Aerobic Exercise Intensity and Duration on Levels of Brain- Derived Neurotrophic Factor in Healthy Men. *Journal of Sports Science and Medicine*, *12*, 502–511.

- Schulz, K. H., Gold, S. M., Witte, J., Bartsch, K., Lang, U. E., Hellweg, R., Reer, R., Braumann, K. M., & Heesen, C. (2004). Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 225(1–2), 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.06.009>
- Trapp, B. D., Peterson, J., Ransohoff, R. M., Rudick, R., Mörk, S., & Bö, L. (1998). Axonal Transection in the Lesions of Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 338(5), 278–285. <https://doi.org/10.1056/nejm199801293380502>
- Wens, I., Keytsman, C., Deckx, N., Cools, N., Dalgas, U., & Eijnde, B. O. (2016). Brain derived neurotrophic factor in multiple sclerosis: effect of 24 weeks endurance and resistance training. *European Journal of Neurology*, 23(6), 1028–1035. <https://doi.org/10.1111/ene.12976>
- White, L. J., & Dressendorfer, R. H. (2004). Exercise and Multiple Sclerosis. *Sports Medicine*, 34(15), 1077–1100. <https://doi.org/10.2165/00007256-200434150-00005>
- Xie, Y., Li, Z., Wang, Y., Xue, X., Ma, W., Zhang, Y., & Wang, J. (2019). Effects of moderate- versus high- intensity swimming training on inflammatory and CD4+ T cell subset profiles in experimental autoimmune encephalomyelitis mice. *Journal of Neuroimmunology*, 328, 60–67. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.12.005>