

Review Paper

The Effect of Exercise Training on Middle Cerebral Artery Blood Flow Velocity: A Meta-Analytic Study**H. Smayili Rad¹, A. Zarneshan², K. Azali Alamdari²**

1. MSc. in Sport Physiology, Department of Sport Sciences, Faculty of Education and Psychology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran

2. Assistant Professor in Sport Physiology, Department of Sport Sciences, Faculty of Education and Psychology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran

3. Associate Professor in Sport Physiology, Department of Sport Sciences, Faculty of Education and Psychology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran (Corresponding Author)

Received: 2021/10/16

Accepted: 2022/02/05

Abstract

This study aimed to determine the effect of exercise training, higher cardiopulmonary fitness and/or physical activity history on middle cerebral artery blood flow velocity (MCAv) in healthy subjects. The published studies in this area in peer-reviewed journals up to July 2020 were searched in the databases of PubMed, Google Scholar, SID and Magiran. Totally, 14 studies (including 21 interventions) comprised from those with pre- and post-intervention design (7 studies) and others with ex post facto design (7 studies) fulfilled the eligibility criteria. The random effects model was used for the analysis of the data reported as Difference in Means using CMA2 software. Moreover, correlations between the effect sizes of exercise training or physical fitness level on MCAv with participants' maximal oxygen consumption, age, mean arterial pressure, body weight, body mass index, resting heart rate, end-tidal carbon dioxide partial pressure and also with the duration of exercise training were assessed using meta-regression. Exercise training causes a non-significant increase of 0.569 cm/s in MCAv ($p=0.60$) regardless of the participants' characteristics as well as the number of training weeks. Additionally, no significant correlations were observed in meta-regression assessments ($p>0.05$). The results indicated that it is not possible to rely on the effects of exercise training, higher cardiopulmonary fitness and/or participants' exercise history to improve cerebral blood flow or prevent its reduction. Hence, more clinical trials are still warranted to be done in this area.

Keywords: Exercise Training, Cerebral Blood Flow, Healthy Subjects, Meta-Analysis**Extended Abstract**

1. Email: smayili@azaruniv.ac.ir
2. Email: zarneshan@azaruniv.ac.ir
3. Email: azalof@yahoo.com



Background and Purpose

The brain has a high metabolic demand and requires oxygen delivery and waste removal for optimal function and neural tissue preservation. Middle cerebral artery blood flow velocity (MCAv) assessed by Transcranial Doppler (TCD) as a valid index for cerebral blood flow is associated with brain structure and function and a diminished MCAv could lead to neurodegenerative diseases and cognitive decline. Physical exercise, and especially aerobic training, may attenuate the reduced cerebral blood perfusion (1); however, there is no consensus about the effects of exercise training, higher cardiopulmonary fitness (CRF) and/or physical activity history on resting cerebral blood flow in healthy subjects (2). Therefore, we determined the quantitative effect (Difference in Means) of exercise training, higher cardiopulmonary fitness and/or physical activity history on MCAv of healthy subjects in this meta-analysis.

Material and Methods

The published studies related to the present study's subject in peer-reviewed journals were searched in PubMed, Google Scholar, SID and Magiran databases, as well as by review of relevant literature up to July 2020. Key search terms were Cerebral blood flow velocity/ Cerebral blood flow (CBF)/ Cerebral Hemodynamic/ Middle Cerebral Artery Blood Flow Velocity (MCAv)/ exercise training/ cerebral perfusion/ exercise training & CBF/ resistance exercise training, life-long exercise, life-long activity, habitual exercise, habitual physical activity and MCAv.

We included the studies that had been published in English-language journals, conducted with people at least 18 years old, lasted for at least 2 weeks, and reported changes in MCAv from baseline to follow-up, as well as variances or data to estimate them. The studies were excluded if they were reviews, reports, letters, or comments. Adherence to the program of physical activity and sample size was not defined as inclusion criteria, but its influence on MCAv was identified as an issue to be investigated. Two authors independently extracted all related data from the published papers. A 3rd author would be involved to solve the disagreements and differences during data extraction. The study quality was evaluated according to the Physiotherapy Evidence Database (PEDro) scale. Extracted data included number of participants and participant characteristics (age, sex and body mass index (BMI)). CRF was extracted as either measured or estimated $V\dot{e}O_2$ peak expressed relative to bodyweight. Based on the selection strategies, a total of 187 researches were included, 141 of which, however, were excluded through title scanning, as well as abstract and full text reading. After reading full texts of the remaining 46 researches, 32 of them were excluded,



including investigating acute exercise effect or measuring MCAv during exercise (n=12), studying diseased samples (n=7), the studies on animals (n=6), investigating the synchronized effects of other interventions (e.g. cognitive training or taekwondo) along with exercise training (n=2), quantification of MCAv with methods other than TCD (n=2), and the studies that were unable to obtain related data (n=3). Finally, a total of 14 studies dealing with 21 interventions were included in the meta-analysis, consisting of those with pre- and post-intervention design (7 studies) and others with ex post facto design (7 studies). The random effects model was used for the quantitative meta-analysis of the data reported as Difference in Means using CMA2 software. The publication biases were estimated by Egger test. Besides, the “leave one out” method was used for sensitivity evaluations. Moreover, correlations between the effect sizes of exercise training or physical fitness level on MCAv with subjects’ maximal oxygen consumption, age, mean arterial pressure, body weight, body mass index, resting heart rate, end-tidal carbon dioxide partial pressure and also with the duration of exercise training were assessed using simple random model meta-regression (method of the moments).

Findings

Exercise training causes a non-significant increase of 0.569 cm/s in MCAv ($p=0.60$) regardless of the participants’ characteristics and the number of training weeks. Additionally, no significant correlations were observed in meta-regression assessments ($p>0.05$).



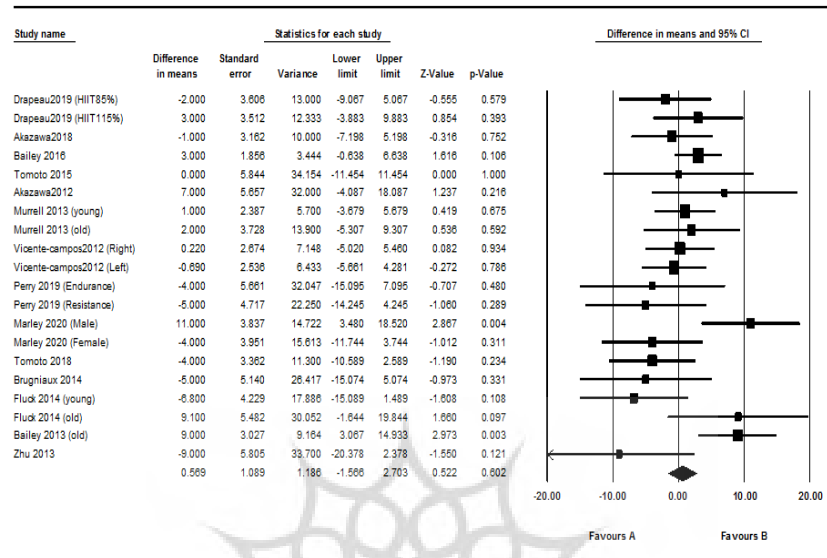


Fig 1. Forest plot of the changes in MCAv induced by Exercise training in all the included studies (n=21)

Conclusion

Based on the results, it is not possible to rely on the effects of exercise training, higher cardiopulmonary fitness and/or participants' exercise history to improve cerebral blood flow or prevent its reduction. However, the existing results are currently inconclusive and original, and the high-quality, randomized controlled trials investigating the efficacy of elevated cardiorespiratory fitness and exercise training for benefits of cerebrovascular function are needed.

Our findings are not in line with previous studies which have reported that regional changes in cerebral perfusion were observed with an increase in hippocampus (3) and anterior cingulate cortex (4) perfusion following training. These results indicate that there may be specific regions within the brain that increase perfusion following an exercise intervention, which are not captured by measures of global cerebral blood flow. However, improvements in regional perfusion were not observed across all studies. One reason may be the presence of a time-course effect of exercise training on vascular adaptations, whereby short-term changes in vascular function are superseded by longer-term improvements in artery structure (5). Specifically, due to the range of intervention durations (2 to 12 months), differences in findings between studies may relate to the potential structural adaptation of cerebral vessels, as opposed to short-term



increases in cerebrovascular function. The time-course of cerebrovascular adaptation, including both function and structure, however, remains to be determined.

However, as CRF is often compromised in clinical populations, understanding the interaction between changes in CRF and cerebral blood flow outcomes with exercise training would greatly enhance our understanding in this area (6). Moreover, interventional studies should consider additional outcomes of global cerebrovascular health including assessments of cognition and structural and functional imaging to understand more how exercise can be used as therapy for the cerebrovascular system across different population groups.

Furthermore, as important topics in future studies, it might also be better to focus on the exact amount of blood perfusion to each individual cerebral cell as well as the quality of trans-blood brain barrier substance delivery instead of quantifying the speed of blood flows through cerebral vessels.

Article message:

Based on the results of this meta-analysis, it seems that we cannot merely rely on the potential benefits expected from exercise training or CRF elevation to effectively blunt the cerebral blood flow reduction along with aging process, and alternative interventions (e.g. medication therapy) are certainly warranted.

Keywords: Exercise Training, Cerebral Blood flow, Healthy Subjects, Meta-Analysis

References

1. Ainslie PN, Cotter JD, George KP, Lucas S, Murrell C, Shave R, et al. Elevation in cerebral blood flow velocity with aerobic fitness throughout healthy human ageing. *The Journal of physiology*. 2008;586(16):4005-10.
2. Akazawa N, Tanahashi K, Kosaki K, Ra SG, Matsubara T, Choi Y, et al. Aerobic exercise training enhances cerebrovascular pulsatility response to acute aerobic exercise in older adults. *Physiological reports*. 2018;6(8):e13681.
3. Kaufman CS, Honea RA, Pleen J, Lepping RJ, Watts A, Morris JK, et al. Aerobic exercise improves hippocampal blood flow for hypertensive Apolipoprotein E4 carriers. *271678X21990342*.
4. Maass A, Düzel S, Goerke M, Becke A, Sobieray U, Neumann K, et al. Vascular hippocampal plasticity after aerobic exercise in older adults. 2015;20(5):585-93.
5. Green DJ, Hopman MT, Padilla J, Laughlin MH, Thijssen DHJPr. Vascular Adaptation to Exercise in Humans: Role of Hemodynamic Stimuli. 2017;97(2):495-528.
6. Furby HV, Warnert EA, Marley CJ, Bailey DM, Wise RGJJoCBF, Metabolism. Cardiorespiratory fitness is associated with increased middle cerebral arterial compliance and decreased cerebral blood flow in young healthy adults: a pulsed ASL MRI study. 2020;40(9):1879-89.



تأثیر تمرین ورزشی بر سرعت جریان خون در شریان مغزی میانی: یک مطالعه فراتحلیل

حسین اسمعیلی راد^۱، اعظم زرنشان^۲، کریم آزالوف^۳

۱. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران
۲. استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران (نویسنده مسئول)
۳. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۷/۲۴

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۱/۱۶

چکیده

اهداف: هدف این پژوهش، تعیین تأثیر تمرین ورزشی، سطح آمادگی قلبی-تنفسی و سابقه فعالیت بدنی بر سرعت جریان خون در شریان مغزی میانی (MCAv) افراد سالم بود. مواد و روش‌ها: مداخلات بررسی شده روی بزرگسالان سالم جست‌وجو شدند که مقالات در نشریه‌های پژوهشی تا قبل از پایان جولای سال ۲۰۲۰ میلادی در پایگاه‌های Sid، Magiran و Google Scholar، Pubmed منتشر شده بودند. در مجموع، ۱۴ پژوهش (شامل ۲۱ مداخله) متشکل از هفت پژوهش دارای طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون و هفت پژوهش دارای طرح علی پس از وقوع، شاخص‌های ورود به فراتحلیل را کسب کردند. مدل اثرات تصادفی برای تحلیل داده‌های گزارش شده بر حسب اندازه اثر اختلاف میانگین توسط نرم‌افزار CMA2 استفاده شد. به علاوه، همبستگی بین اندازه‌های اثر تمرین ورزشی یا سطح آمادگی جسمانی بر MCAv با حداکثر اکسیژن مصرفی، فشار متوسط سرخرگی، سن، وزن، شاخص توده بدن، ضربان قلب استراحتی، فشار سهمی دی‌اکسیدکربن انتهای بازدم و همچنین مدت‌زمان اجرای تمرینات ورزشی با فرارگرسیون مدل تصادفی ساده بررسی شد. یافته‌ها: تمرین ورزشی بدون توجه به ویژگی‌های آزمودنی‌ها و تعداد هفته‌های تمرین، سبب افزایش غیرمعنادار 0.569 سانتی‌متر بر ثانیه در MCAv ($P=0.60$) شد. همچنین در بررسی‌های فرارگرسیونی همبستگی‌های معناداری مشاهده نشد ($P>0.05$). نتیجه‌گیری: در حال حاضر

1. Email: smayili@azaruniv.ac.ir
2. Email: zarneshan@azaruniv.ac.ir
3. Email: azalof@yahoo.com



نمی‌توان به تأثیر تمرین ورزشی، آمادگی جسمانی قلبی-تنفسی و داشتن سابقه ورزشی برای بهبود جریان خون مغزی یا جلوگیری از افت جریان خون مغزی اتکا کرد. هنوز به انجام کارآزمایی‌های بالینی بیشتر در این زمینه نیاز است.

واژگان کلیدی: تمرین ورزشی، جریان خون مغزی، افراد سالم، فراتحلیل.

مقدمه

مغز تنها دو درصد از وزن بدن را تشکیل می‌دهد، اما ۱۵ درصد از کل برون‌ده قلبی و تا ۲۰ درصد از اکسیژن و مواد مغذی تأمین‌شده توسط سیستم قلبی-عروقی را استفاده می‌کند (۱). جریان خون مغزی (CBF) اندازه‌ای از حجم خون عبوری از یک نقطه در گردش مغزی در واحد زمان است که تنظیم آن برای عملکرد طبیعی و بقای مغز اهمیت بسیار دارد (۲). حفظ CBF برای تأمین مداوم اکسیژن و مواد مغذی برای حفظ عملکرد مناسب عصبی و شناختی و تشکیل و تقویت حافظه ضروری است (۳)، اما سرعت خون در شریان مغزی میانی (MCAV) ^۲ به‌عنوان یک شاخص معتبر از CBF است (۴، ۵) که به‌طور معمول با استفاده از داپلر فراصوت ترانس‌کranial (TCD) ^۳ اندازه‌گیری می‌شود (۲). پرفیوژن خون ^۴ (قابلیت تزریق خون به رگ‌ها توسط نیروهای همودینامیک) مسئول تحویل اکسیژن است که برای متابولیسم هوازی سوبسترا توسط نورون‌ها (عمدتاً گلوکز، اما همچنین اجسام کتون و لاکتات (۶)) ضروری است. پرفیوژن مغزی باعث تحویل خون به بستر مویرگی می‌شود (۷) و هم هیپوپرفیوژن ^۵ (جریان خون مغزی ناکافی) و هم هیپرپرفیوژن ^۶ (جریان خون مغزی مفرط) می‌توانند از طریق آسیب ایسکمیک باعث آسیب مغزی شده و حتی با تجزیه سد خونی-مغزی به سردردهای تشنجی، انسفالوپاتی ^۷ و هر دو نوع سکنه مغزی ایسکمیک و هموراژیک ^۸ منجر شوند (۸). عوامل پاتولوژیک متعددی مانند ترومای سر، بیماری شریان کاروتید، هموراژ زیر عنکبوتیه ^۹ و سکنه

1. Cerebral Blood Flow
2. Middle Cerebral Artery Blood Flow Velocity
3. Transcranial Doppler
4. Blood Perfusion
5. Hypoperfusion
6. Hyperperfusion
7. Encephalopathy
8. Hemorrhagic
9. Subarachnoid Hemorrhage



مغزی به اختلال در مکانیسم‌های تنظیمی کنترل CBF منجر می‌شوند (۹)، اما عوامل کلیدی تعیین‌کننده CBF کافی برای حفظ تحویل اکسیژن مغزی عبارت‌اند از: الف. حساسیت به تغییرات در فشار اکسیژن (PO₂) و فشار سهمی کربن دی‌اکسید (PaCO₂)^۱ در خون سرخرگی (واکنش عروق مغزی)^۲ و توانایی منحصر به فرد برای استخراج مقدار زیادی از اکسیژن در دسترس؛ ب. تنظیم خودکار یا خودتنظیمی مغزی (CA)^۳ کارآمد (که ضمن کمک به حفظ جریان خون مغزی در طیفی از فشارهای تزریقی^۴، در جلوگیری از تزریق بیش از حد یا کمتر از حد^۵ و بروز خون‌ریزی^۶ یا ایسکمی متعاقب نیز کمک‌کننده است)؛ ج. تطبیق جریان خون با نیازهای متابولیک موضعی (جفت شدن عصبی-عروقی)^۷ (۲)؛ باین‌حال، در طی روند سالمندی طبیعی، در فواصل بین سنین سی تا هفتادسالگی، کاهش پیش‌رونده‌ای (در حدود ۲۸ تا ۵۰ درصد) در CBF روی می‌دهد که این یافته‌ها توسط چندین تکنیک تصویربرداری تأیید شده است (۱۲-۱۰). به نظر می‌رسد، این مسئله می‌تواند به هیپوپرفیوژن مغزی منجر شود که با کاهش میزان تحویل اکسیژن و عملکرد متابولیک در مناطق آسیب‌پذیر مغز مانند هیپوکامپ، به تخریب عصبی و زوال شناختی^۸ منجر می‌شود (۱۴، ۱۳).

البته انجام فعالیت بدنی یا تمرینات ورزشی هوازی ممکن است کاهش پرفیوژن مغزی را بهبود دهد (۱۵، ۱۰)؛ باین‌حال، تأثیر تمرینات ورزشی بر همودینامیک مغزی هنگام استراحت هنوز هم بحث‌برانگیز است (۱۶). برخی پژوهشگران ارتباطی مثبت بین شاخص‌های فعالیت بدنی عادی^۹ (آمادگی هوازی، خودگزارشی فعالیت بدنی یا هر دو) و عملکرد عروق مغزی در بزرگسالان سالم گزارش کرده‌اند. همچنین بزرگسالان مسن‌تر دارای آمادگی هوازی و بسیار فعال، در مقایسه با هم‌تایان کمترآماده و غیرفعال، سرعت جریان خون مغزی استراحتی (rCBFv)^{۱۰} بیشتری داشته‌اند (۱۸، ۱۷، ۱۰). آکازاوا^{۱۱} و همکاران (۱۹) و مورل^{۱۲} و همکاران (۲۰) در بررسی‌های آزمایشی نیز نشان داده‌اند،

1. Partial Pressure of Arterial Carbon Dioxide
2. Cerebrovascular Reactivity
3. Cerebral Auto Regulation
4. Perfusion Pressures
5. Over/Under Perfusion
6. Hemorrhage
7. Neurovascular Coupling
8. Cognitive Decline
9. Habitual Physical Activity
10. Resting Cerebral Blood Flow velocity
11. Akazawa
12. Murrell



تمرینات ورزشی هوازی باعث افزایش سرعت جریان خون مغزی (CBFv)^۱ در افراد مسن می‌شود، اما توموتو^۲ و همکاران گزارش دادند، سرعت جریان خون مغزی در حالت استراحت پس از یک دوره تمرین ورزشی هوازی در افراد ورزشکار جوان تغییر نمی‌کند (۲۱). در مجموع، در مطالعات گذشته انسانی (۲۰، ۱۹، ۱۶، ۱۰) و حیوانی (۲۴-۲۲)، کاهش (۲۶، ۲۵)، افزایش (۲۰، ۱۹) و تغییر نکردن (۲۷، ۲۱) CBF در اثر فعالیت ورزشی بدنی، تمرینات ورزشی و بدنی عادی و همیشگی یا در افراد دارای ظرفیت هوازی بیشتر، مشاهده شده است؛ بنابراین اطلاعات فراهم‌شده توسط پژوهش‌های منفرد در این زمینه هم اندک و هم متناقض‌اند و هنوز امکان نتیجه‌گیری قاطع در این زمینه وجود ندارد.

همچنین پژوهش‌های گذشته از لحاظ تنوع آزمودنی‌های بررسی‌شده شامل افراد با اختلال شناختی خفیف (۲۸)، بازماندگان سکته مغزی همی‌پارتیک^۳ (۲۹)، افراد مبتلا به بیماری مزمن انسداد ریه (۳۰)، افراد مبتلا به آلزایمر (۳۱) و آزمودنی‌های حیوانی مانند رت (۲۴)، نوع تمرینات ورزشی استفاده‌شده شامل دوچرخه‌سواری و پیاده‌روی (۱۹)، یوگا (۳۲)، تمرینات تکواندو (۳۳)، غوطه‌وری در آب (۳۴) و... و همچنین مدت فعالیت‌های ورزشی شامل یک جلسه فعالیت ورزشی یا تمرینات چند هفته تا چند سال (به‌صورت همیشگی و عادی) تنوع درخور ملاحظه‌ای داشته‌اند؛ بنابراین انجام چنین مطالعه فراتحلیلی با تعیین اثر کمی واحد، باعث برجسته‌شدن ضرورت انجام تمرینات ورزشی منظم یا عادی بر جریان خون مغزی می‌شود؛ بدین ترتیب هدف این پژوهش، بررسی فراتحلیلی به‌منظور دست‌یافتن به نتیجه‌گیری جامع و کمی درباره تأثیر تمرینات ورزشی، آمادگی جسمانی قلبی-تنفسی یا داشتن سابقه فعالیت بدنی بر سرعت جریان خون در شریان مغزی میانی و تأثیر همبستگی بین مقدار این پاسخ با برخی ویژگی‌های خصیصه‌ای آزمودنی‌ها از قبیل سن، حداکثر اکسیژن مصرفی (VO₂max)، فشار میانگین سرخرگی (MAP)^۴، وزن، شاخص توده بدن (BMI)^۵، ضربان قلب استراحتی و فشار سهمی کربن دی‌اکسید در انتهای بازدم (PetCO₂) و همچنین مدت‌زمان اجرای برنامه تمرینی بود.

1. Cerebral Blood Flow velocity
2. Tomoto
3. Hemiparetic Stroke Survivors
4. Mean Arterial Pressure
5. Body Mass Index



روش پژوهش

پژوهش حاضر با هدف کاربردی در قالب روش نظری و با استفاده از فراتحلیل انجام شد. جست‌وجوی سیستماتیک در سایت‌های Pubmed و Scholar Google با استفاده از کلید واژه‌های زیر انجام شد:

Cerebral blood flow velocity/ Cerebral blood flow (CBF)/ Cerebral Hemodynamic/ Middle Cerebral Artery Blood Flow Velocity (MCAv)/ Exercise training/ Cerebral perfusion/ Exercise training & CBF/ Resistance exercise training, Life-long exercise, Life-long activity, Habitual exercise, Habitual physical activity & MCAv.

منابع ارجاعی در مقالات یافت‌شده نیز دوباره بررسی شد. همچنین مقالات به زبان فارسی براساس ترجمه فارسی همین عنوان‌ها در سایت‌های Google، Sid، Noormags، Magiran و جست‌وجو شد.

شاخص‌های ورود و خروج: شاخص‌های ورود مطالعات به این پژوهش عبارت بودند از: ۱. اجرای تمرینات ورزشی (شامل استقامتی، مقاومتی پویا، مقاومتی ایزومتریک و ترکیبی) و فعالیت بدنی و ورزشی عادی یا تمرینات درازمدت توسط آزمودنی‌های انسانی بیشتر از چهار هفته؛ ۲. بررسی سرعت جریان خون مغزی آزمودنی‌ها از طریق سرعت متوسط سرخرگ مغزی میانی (MCAv mean) با استفاده از TCD؛ ۳. گزارش میانگین و انحراف استاندارد (یا خطای استاندارد) سرعت میانگین سرخرگ مغزی میانی در قبل و پس از مداخله تمرین ورزشی یا گزارش میانگین و انحراف استاندارد (یا خطای استاندارد) سرعت میانگین سرخرگ مغزی میانی در گروه تمرین کرده و گروه غیرفعال؛ ۴. انتشار مقاله در نشریات معتبر تا پایان ماه جولای سال ۲۰۲۰ میلادی؛ ۵. بالابودن کیفیت مطالعه از حد متوسط (برحسب امتیاز ≥ 4 PEDro). شاخص‌های خروج مطالعات از این پژوهش عبارت بودند از:

۱. گزارش داده‌ها به شکل غیر قابل استفاده توسط نرم‌افزار فراتحلیل جامع (CMA2)؛ ۲. قراردادن آزمودنی‌ها در سنین کمتر از ۱۸ سال؛ ۳. ابتلای آزمودنی‌ها به بیماری‌های قلبی-عروقی (مانند پرفشار خونی و اختلال انعقاد خون)، عروق مغزی (مانند سکته مغزی، حمله ایسکمیک زودگذر، میگرن)، تنفسی (مانند آسم، اختلال انسداد مزمن ریوی)، عصبی-عروقی، زوال عقل، آلزایمر، دیابت نوع دو، سرطان یا انجام شیمی‌درمانی و پرتودرمانی؛ ۴. مصرف داروهای ضد فشارخون و داروهای وازواکتیو به جز استاتین؛ ۵. چاقی ($BMI < 34$)؛ ۶. سیگاری بودن؛ ۷. اندازه‌گیری سرعت جریان خون مغزی (در MCA) از طریق روشی غیر از TCD؛ ۸. انجام مداخله تمرین همراه با سایر مداخلات دارویی یا تست‌های شناختی و ذهنی؛ ۹. مصرف مکمل‌های غذایی از جمله آنتی‌اکسیدان‌های بدون نسخه یا داروهای ضدالتهابی مؤثر بر عملکرد عروق مغزی، به طوری که اثر خالص تمرینات ورزشی، فعالیت بدنی



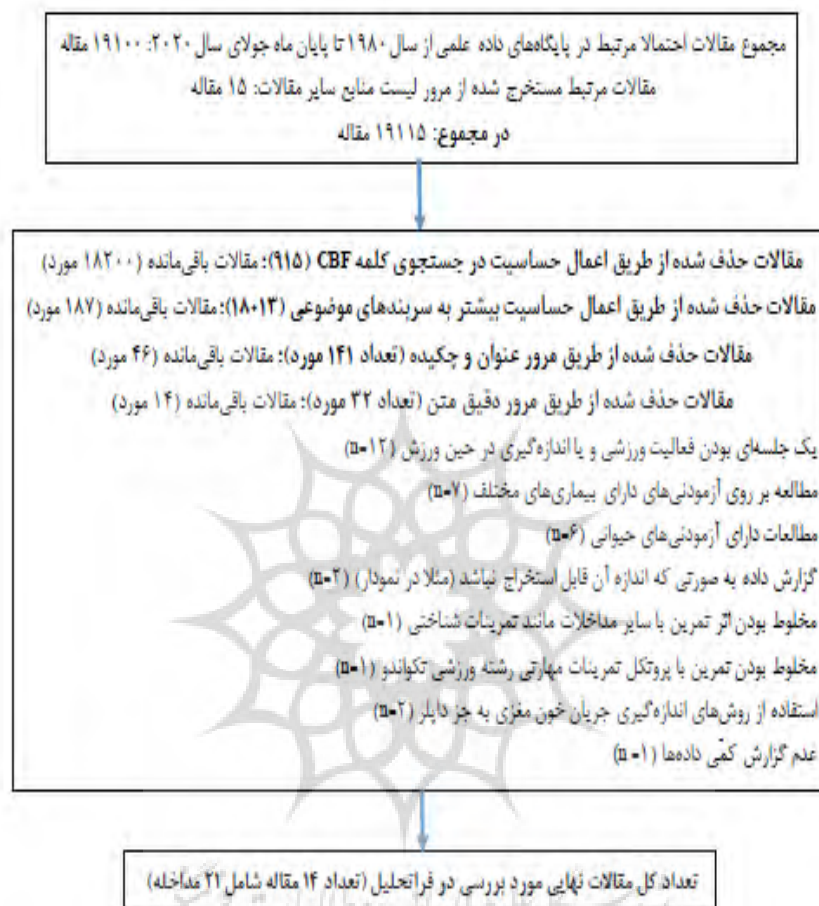
و ورزشی همیشگی قابل استخراج نباشد. تمامی مقالات به طور مستقل توسط دو پژوهشگر بررسی شد و در موارد وجود اختلاف پس از بحث و تبادل نظر تصمیم گیری شد.

استخراج داده‌ها: داده‌های مربوط به ویژگی‌های آزمودنی‌ها و پیامد اصلی مطالعه شده، به طور منظم مرور شد. اطلاعات مربوط توسط هر پژوهشگر به طور مستقل در یک پایگاه داده (Excel) بایگانی شد و در صورت نبود توافق نظر با تبادل نظر تصمیم گیری شد. کیفیت مطالعات با استفاده از شاخص (PEDro) بررسی شد (۳۵)، ولی با توجه به ماهیت پژوهش، مسئله دوسوکور بودن درمانگر و آزمودنی و پنهان سازی تخصیص تصادفی^۱ از سؤالات مقیاس حذف شد و بیشترین امتیاز، هشت در نظر گرفته شد (۳۶). همچنین استفاده از کاوشگر TCD به عنوان اندازه گیری محقق کور (یک مقوله از جدول PEDro) در نظر گرفته شد. طرح شماتیک اقدامات انجام شده برای تعیین مقالات بررسی شده نهایی در شکل شماره یک ارائه شده است. همچنین به برخی پژوهشگران پژوهش‌های بررسی شده در این مطالعه، نامه‌هایی از طریق ایمیل ارسال شد؛ به طوری که داده‌های MCAv و BMI مقاله آکازاوا و همکاران (۱۹) به این شیوه دریافت شد. در مجموع، ۱۴ مقاله (۳۷-۴۱، ۳۴، ۲۷-۲۵، ۲۱-۱۹، ۱۷، ۱۶) شامل ۲۱ مداخله، برای فراتحلیل حاضر انتخاب شد. این مقالات از دو دسته مختلف از پژوهش‌ها انتخاب شد. دسته اول حاوی هفت مقاله دارای پیش‌آزمون و پس‌آزمون بود که در مجموع شامل ۱۰ مداخله (۴۱، ۳۴، ۲۷، ۲۱، ۲۱-۲۱، ۱۹-۱۶) بود و دسته دوم حاوی هفت مقاله از نوع علی پس از وقوع (۴۰-۳۷، ۲۶، ۲۵، ۱۷) بود که در مجموع شامل ۱۱ مداخله بودند. در جدول شماره یک، جزئیات بررسی کیفیت مطالعات بررسی شده در این پژوهش (برطبق جدول PEDro) ارائه شده است.

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی

1. Allocation Concealment





شکل ۱- طرح شماتیک اقدامات انجام شده برای انتخاب مقالات بررسی شده در فراتحلیل
Fig1- Flow chart diagram of the study selection in meta-analysis

تحلیل آماری: فراتحلیل با استفاده از نرم‌افزار CMA2 انجام شد. داده‌های مربوط به متوسط سرعت خون در شریان مغزی میانی (MCAv) به‌عنوان پیامد اصلی بود که با استفاده از مدل اثرات تصادفی تحلیل شد. ناهمگونی آماری در بین مطالعات با استفاده از آزمون کوکران بررسی شد. اندازه I^2 بیش از ۵۰ درصد به‌عنوان ناهمگونی بسیار تلقی شد و در صورت وجود ناهمگونی، در ادامه تحلیل

حساسیت^۱ از طریق روش خارج کردن یک به یک مطالعات^۲ با لحاظ کردن I^2 کمتر از ۵۰ درصد به عنوان ملاک انجام شد (۴۲). در پژوهش‌های مقایسه‌کننده مداخلات ورزشی مختلف با یک گروه کنترل واحد، تعداد اعضای گروه کنترل مشترک بر تعداد گروه‌های مداخله تقسیم شد (۴۳). سطح اطمینان آماری برای تمام تناوب‌های اطمینان برابر با ۰/۹۵ در نظر گرفته شد. به علاوه، برای ارزیابی کمی سوگیری انتشار، فونل پلات‌های مربوط به اندازه اثر در برابر خطای استاندارد رسم شد و با استفاده از تست‌های بگ و اگر^۳، تقارن نداشتن فونل پلات ارزیابی شد و در صورت بیشتر بودن sig بیش از ۰/۱، سوگیری معنادار قلمداد شد (۴۴). همچنین روش جایگزینی تریم و فیل^۴ برای تخمین اثر سوگیری انتشار بر تفسیر نتایج به کار رفت (۴۵). برای ارزیابی همبستگی بین اندازه اثر تمرین ورزشی بر MCAv با سن، حداکثر اکسیژن مصرفی، MAP، وزن، BMI، ضربان قلب استراحتی، فشار سهمی کربن دی‌اکسید در انتهای بازدم (PetCO₂) و مدت زمان اجرای تمرین ورزشی، از فرارگرسیون مدل تصادفی ساده (روش اثر لحظه‌ای) استفاده شد. به علاوه، در برخی پژوهش‌ها، حداکثر اکسیژن مصرفی (۳۷، ۲۵، ۱۹، ۴۱)، وزن (۳۹، ۳۴، ۱۷)، ضربان قلب استراحتی (۳۹، ۳۸، ۱۷)، فشار سهمی کربن دی‌اکسید در انتهای بازدم (PetCO₂) (۴۱، ۳۹، ۳۸، ۱۹، ۱۷) و مدت زمان اجرای تمرین ورزشی (۳۷-۴۰، ۲۶، ۲۵، ۱۷) گزارش نشده بود؛ بنابراین در بررسی همبستگی فرارگرسیونی بین اندازه اثر تمرین ورزشی بر MCAv با متغیرهای مذکور، مداخلات استنادشده در بالا کنار گذاشته شد.

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
 رتال جامع علوم انسانی

1. Sensitivity Analysis
2. Leave One-out Method
3. Begg & Egger Tests
4. Trim & Fill



جدول ۱- کیفیت روش شناختی مطالعات بررسی شده برطبق مقیاس PEDro

Table 1- Methodological quality of included studies using PEDro Scale

شاخص ارزیابی شده Assessed factor	مقالات دارای پیش آزمون و پس آزمون (تعداد=۷) Articles with pre-test and post-test measurements (n=7)							مقالات دارای طرح علی پس از وقوع (تعداد=۷) Articles with Ex post facto design (n=7)						
	Vicente-Campos et al. (2012)	Murrell et al. (2013)	Akazawa et al. (2012)	Tomoto et al. (2015)	Bailey et al. (2016)	Akazawa et al. (2018)	Drapeau et al. (2019)	Zhu et al. (2013)	Bailey et al. (2013)	Flack et al. (2014)	Bruniaux et al. (2014)	Tomoto et al. (2018)	Marley et al. (2020)	Ferry et al. (2019)
معیار اختصاصی واجد شرایط بودن eligibility criteria	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
تقسیم تصادفی Random allocation	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
تشابه ویژگی‌های پیش آزمون Baseline characteristics similarity	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
اندازه‌گیری محقق کور Researcher allocation blinding	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
جمع‌آوری فاکتور اصلی از ۸۵ درصد آزمودنی‌های اولیه Measurement of key outcome in more than 85% of initially allocated subjects	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
تحلیل تمایل به درمان Intention to treatment analysis	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
مقایسه آماری بین گروهی Between group statistical comparisons	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1
اندازه‌گیری در مراحل و قواصل Point measurements	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
امتیاز کل Total Score	7	6	7	4	8	5	6	5	5	5	5	5	5	5



جدول ۲- ویژگی‌های مداخلات پژوهش‌های آزمایشی بررسی‌شده دارای پیش‌آزمون و پس‌آزمون
Table 2 - Characteristics of the included experimental studies with pre and post-test measurement

نام مطالعه Study name	ویژگی آزمودنی‌ها Subjects' characteristics	جزئیات تمرین Training details
Drapeau et al. (2019)	۱۷ مرد تمرین‌کرده در دو گروه: گروه HIIT85 (n=7) و HIIT115 (n=7) سن: ۲۶±۶ سال و گروه HIIT115 (n=7) سن ۲۸±۶ سال.	مداخله گروه HIIT85: هفته تمرین، ۶ بار در هفته، یا دوره‌های تکراری فعالیت ۱ تا ۷ دقیقه‌ای یا شدت ۸۵٪ توان بیشینه هوازی. مداخله گروه HIIT115: هفته تمرین، ۶ بار در هفته، یا دوره‌های تکراری فعالیت ۳۰ ثانیه یا شدت ۱۱۵٪ توان بیشینه هوازی.
Abazava et al. (2018)	۱۰ فرد سالم پیر ۵۲ تا ۶۶ سال، ۲ مرد و ۸ زن (سن ۶۲±۴ سال).	۱۲ هفته تمرین دوچرخه‌سواری یا پیاده‌روی، ۴ تا ۶ روز در هفته (۳ جلسه نظارت‌شده و ۱ تا ۳ جلسه در خانه) به مدت ۳۰ دقیقه در روز یا شدت نسبتاً کم (۶۰٪ HRmax). سپس شدت ورزش ۶۵٪ در هفته‌های اول و دوم، ۷۰٪ در هفته‌های سوم تا پنجم، ۷۵٪ در هفته‌های ششم تا دهم و ۸۰٪ در هفته‌های یازدهم و دوازدهم و مدت زمان ۳۵ دقیقه در هفته‌های ۲ تا ۴ و ۴۰ و ۴۵ دقیقه در هفته‌های پنجم تا هشتم و ۴۵ دقیقه در هفته‌های نهم تا دوازدهم.
Bailey et al. (2016)	۱۸ زن سالم (سن ۲۵±۵ سال) در دو گروه فعالیت ورزشی (n=۹) و غوطه‌وری در آب (n=۹).	گروه فعالیت ورزشی: ۸ هفته تمرین نظارت‌شده، ۳ جلسه تمرین در هفته، شدت ۷۰٪ حداکثر ضربان قلب، تمرین یا دوچرخه کارسج. گروه غوطه‌وری: ۱۶ هفته تمرین در ۳ فاز، ۳ جلسه تمرین ورزشی نظارت‌شده ۶۰ تا ۹۰ دقیقه‌ای در هر هفته.
Tomoto et al. (2015)	۱۳ بازیکن تنیس (سن ۲۰±۱ سال، ۷ مرد و ۶ زن) یا سابقه شرکت تمرینات اجباری تنیس (۵ روز در هفته، ۳ ساعت) به‌طور متوسط ۹۵±۲ سال تمرین تنیس.	فاز ۱: آمادسازی عمومی (هفته‌های اول تا چهارم) شامل دیدن آهسته (۸ تا ۱۰ کیلومتر) یا شدت متوسطه فاز ۲: (هفته‌های پنجم تا دهم)، افزایش شدت دیدن و تمرینات قدرتی پایین‌تنه و تمرینات ایستوار (مانند دوای سرعت و پلیومتریک). فاز نهایی: (هفته‌های یازدهم تا شانزدهم) افزایش تدریجی شدت تا ۸۰٪ با کاهش زمان تمرین یا حجم تمرین یکسان، شدت: ۷۶٪ تا ۹۰٪ از ضربان قلب ذخیره.
Abazava et al. (2012)	۲۰ زن سالمند غیرفعال یا سه در دو گروه تمرین (n=۱۰) و کنترل (n=۱۰) سن ۶۱±۲ سال.	۸ هفته تمرین ورزشی هوازی، ۲ تا ۶ جلسه در هفته (۲ تا ۳ جلسه نظارت‌شده و بقیه در منزل). در ابتدا دوچرخه‌سواری و پیاده‌روی برای ۳۰ دقیقه در روز یا شدت نسبتاً کم (۶۰٪ HRmax) و سپس ۶۰ تا ۹۰ دقیقه در روز تمرین هوازی یا شدت HRmax ۷۰٪ تا ۷۵٪.
Murrell et al. (2013)	۲۰ آزمودنی غیرفعال در دو گروه: گروه تمرین (n=۱۰) و میانیگن سنی ۳۳±۵ سال و گروه تمرین آزمودنی‌های جوان (n=۱۰) و میانیگن سنی ۱۵±۳ سال.	گروه تمرین آزمودنی‌های جوان: ۱۲ هفته تمرین هوازی غالباً نظارت‌شده شامل ۱۴ جلسه در هر هفته، پنج جلسه تمرین دایره‌ای در یانگه (شامل نرمال، دوچرخه ثابت، دستگاه قلیق‌رانی، استیپ، کرانک یازدهم، طناب‌زنی و...) و ۹ جلسه پیاده‌روی بجایگ. فرکانس جلسات: از ۳ جلسه در هفته‌های اول تا چهارم تا ۴ جلسه در هفته‌های نهم تا دوازدهم. شدت: از ۵۰٪ تا ۶۵٪ حداکثر ضربان قلب (هفته‌های اول تا چهارم) تا ۶۵٪ تا ۸۰٪ (هفته‌های نهم تا دوازدهم). مدت زمان جلسات: از ۲۰ تا ۳۰ دقیقه در هر جلسه (هفته‌های اول تا چهارم) تا ۴۰ تا ۵۰ دقیقه (هفته‌های نهم تا دوازدهم).
Vicente-Campos et al. (2012)	۴۳ مرد و زن در دو گروه: گروه مداخله (n=۲۲) میانیگن سنی ۶۴±۴ سال، ۱۲ زن و ۱۰ مرد) و گروه کنترل (n=۲۱) میانیگن سنی ۶۴±۵ سال، ۱۳ زن و ۸ مرد).	گروه مداخله (نمونه‌گیری MCA): از سمت راست: ۷ ماه تمرین در ۳ مرحله: مرحله ۱ (سازگاری) ۵ هفته اول افزایش شدت از ۵۰٪ ضربان قلب بیشینه تا ۶۰٪ افزایش مدت جلسات از ۲ جلسه ۱۵ دقیقه‌ای به ۳ جلسه در هفته: مرحله ۲: متشکل از ۲۴ جلسه ۲۰ دقیقه‌ای در طول ۸ هفته آغاز جلسات تا ۱۲ تا ۱۵ دقیقه گرم کردن (قدم‌زدن، حرکت مفاصل و کشش عضلات)، ۵۰ دقیقه عمدی تمرینات دایره‌ای شامل کارهای هوازی، ورزش‌های قدرتی، عضلات ورزش‌های هماهنگی، افزایش شدت از ۶۰٪ تا ۷۰٪، مرحله ۳: در طول ۱۵ هفته، افزایش از ۲ جلسه در هفته به ۴ جلسه در هفته اختصاص یکی از این جلسات به کارهای هوازی شامل ۵۰ دقیقه پیاده‌روی یا پیاده‌روی در شیب ثابت ۷۰٪ ضربان قلب بیشینه باقی جلسات مانند جلسات مرحله ۲ یا یازدهمی شدت. گروه کنترل (نمونه‌گیری MCA): از سمت چپ: همه موارد مشابه با گروه مداخله.



جدول ۳- ویژگی‌های مطالعات علی بررسی شده پس از وقوع

Table 3- Characteristics of the included Ex post Facto designated studies

نام مطالعه Study name	ویژگی آزمودنی‌ها Subjects' characteristics	جزئیات تمرین Training details
Perry et al. (2019)	۳۶ آزمودنی سالم، در سه گروه تمرین کرده مقاومتی (n=۱۲) مرد، میانگین سن ۲۵±۶ سال، تمرین کرده استقامتی (n=۱۲) مرد، میانگین سن ۹±۲۸ سال) و گروه بی‌تحرك (n=۱۲) ۳ زن، میانگین سن ۲۶±۶ سال).	گروه تمرین کرده مقاومتی: شرکت در هر حالتی از تمرین مقاومتی (المپیک، بدنسازی، پاورلیفتینگ) برای ۳۰ دقیقه ≥، ۳ جلسه در هفته ≥ و برای ۶ ماه ≥؛ عمر تمرین (سال): ۶±۵، فرکانس تمرین (در هفته): ۱±۵ و مدت زمان جلسه تمرین (دقیقه): ۷۸±۲۰ گروه تمرین کرده استقامتی: شرکت در تمرینات استقامتی (به استثنای قایقرانی) برای ۳۰ دقیقه ≥، ۳ جلسه در هفته ≥ و برای ۶ ماه ≥؛ عمر تمرین (سال): ۹±۷، فرکانس تمرین (در هفته): ۵±۲ و مدت زمان جلسه تمرین (دقیقه): ۸۰±۳۲
Marley et al. (2020)	۷۳ مرد و زن ۱۸ تا ۳۵ ساله، در چهار گروه طبقه‌بندی شده بر اساس سطح فعالیت بدنی و BMI: مردان تمرین کرده (n=۱۸، ۲۲±۳ ساله)، مردان بی‌تمرین (n=۱۸، ۲۴±۶ ساله)، زنان تمرین کرده (n=۱۸، ۳±۲۲ ساله) و زنان بی‌تمرین (n=۱۹، ۴±۲۲ ساله).	گروه آزمودنی‌های مرد تمرین کرده: طبق خوداظهاری سطوح فعالیت بدنی، بیش از ۱۵۰ دقیقه در هفته فعالیت ورزشی هواری با شدت متوسط تا شدید. گروه آزمودنی‌های زن تمرین کرده: طبق خوداظهاری سطوح فعالیت بدنی، بیش از ۱۵۰ دقیقه در هفته فعالیت ورزشی هواری با شدت متوسط تا شدید.
Tomoto et al. (2018)	۲۰ مرد سالم جوان، با توجه به سابقه اخیر در تمرینات ورزشی در دو گروه: گروه تمرین کرده استقامتی (n=۱۰، سن ۲±۲۲ سال) و گروه بی‌تحرك (n=۱۰، سن ۲۳±۲ سال).	گروه تمرین کرده استقامتی: در تمرینات استقامتی هواری برای ۱۲±۴ ساعت در هفته (به‌طور عمده تمرینات ورزشی استقامتی). مشغول دوی مسافت بلند و شنا برای ۱۰±۲ سال.



ادامه جدول ۳- ویژگی‌های مطالعات علی بررسی شده پس از وقوع

Table 3- Characteristics of the included Ex post Facto designated studies

نام مطالعه Study name	ویژگی آزمودنی‌ها Subjects' characteristics	جزئیات تمرین Training details
Fluck et al. (2014)	تقسیم‌بندی در چهار گروه براساس خوداظهاری و شرکت در تست فعالیت ورزشی بیشینه: گروه بی‌تمرین جوان ($n=10$)، میانگین سنی 25 ± 1 سال، گروه تمرین‌کرده جوان ($n=11$)، میانگین سنی 22 ± 0 سال، گروه بی‌تمرین پیر ($n=9$)، میانگین سنی 67 ± 1 سال و گروه تمرین‌کرده پیر ($n=8$)، میانگین سنی 65 ± 0 سال.	گروه آزمودنی‌های جوان تمرین‌کرده: طبق خودارزیابی و تست فعالیت ورزشی بیشینه، با $VO2max=65/1 \pm 6$. گروه آزمودنی‌های پیر تمرین‌کرده: طبق خودارزیابی و تست فعالیت ورزشی بیشینه، با $VO2max=40/2 \pm 5/5$.
Brugniaux et al. (2014)	۱۲ مرد فعال در گروه فعال (با میانگین سنی 26 ± 7 سال) و ۱۲ مرد بی‌تحرك در گروه بی‌تمرین (با میانگین سنی 24 ± 5 سال).	آزمودنی گروه فعال: طبق خوداظهاری، طی ۱۲ ماه اخیر ۲ تا ۳ جلسه در هفته، فعالیت بدنی متوسط تفریحی (فوتبال و آمادگی جسمانی عمومی).
Bailey et al. (2019)	مردان جوان (30 سال \leq) و مردان پیر (60 سال \geq). ۸۱ مرد براساس سن و سطوح فعالیت بدنی در چهار گروه: گروه بی‌تحرك جوان ($n=19$)، میانگین سنی 5 ± 25 سال، گروه تمرین‌کرده جوان ($n=20$)، میانگین سنی 23 ± 4 سال، گروه بی‌تحرك پیر ($n=19$)، میانگین سنی 5 ± 68 سال و گروه تمرین‌کرده پیر ($n=23$)، میانگین سنی 67 ± 5 سال.	گروه آزمودنی‌های جوان تمرین‌کرده: طبق خوداظهاری، بیش از ۱۵۰ دقیقه در هفته فعالیت هوازی تفریحی با شدت متوسط تا شدید پایدار در طول عمر بزرگسالی. گروه آزمودنی‌های پیر تمرین‌کرده: طبق خوداظهاری، بیش از ۱۵۰ دقیقه در هفته فعالیت هوازی تفریحی با شدت متوسط تا شدید پایدار در طول عمر بزرگسالی.
Zhu et al. (2013)	۱۱ فرد جوان سالم بی‌تحرك (سن: 27 ± 5 سال، ۵ زن)، ۱۰ فرد پیر سالم بی‌تحرك (سن: 72 ± 4 سال، ۳ زن) و ۱۰ ورزشکار حرفه‌ای (سن: 72 ± 6 سال، ۱ زن).	گروه ورزشکاران حرفه‌ای: دوندگانی با سابقه بیش از ۱۵ سال شرکت در تمرینات استقامتی، دویدن در هر هفته حدود ۲۰ تا ۵۰ مایل یا به‌طور معادل، دوچرخه‌سواری یا شنا.



نتایج

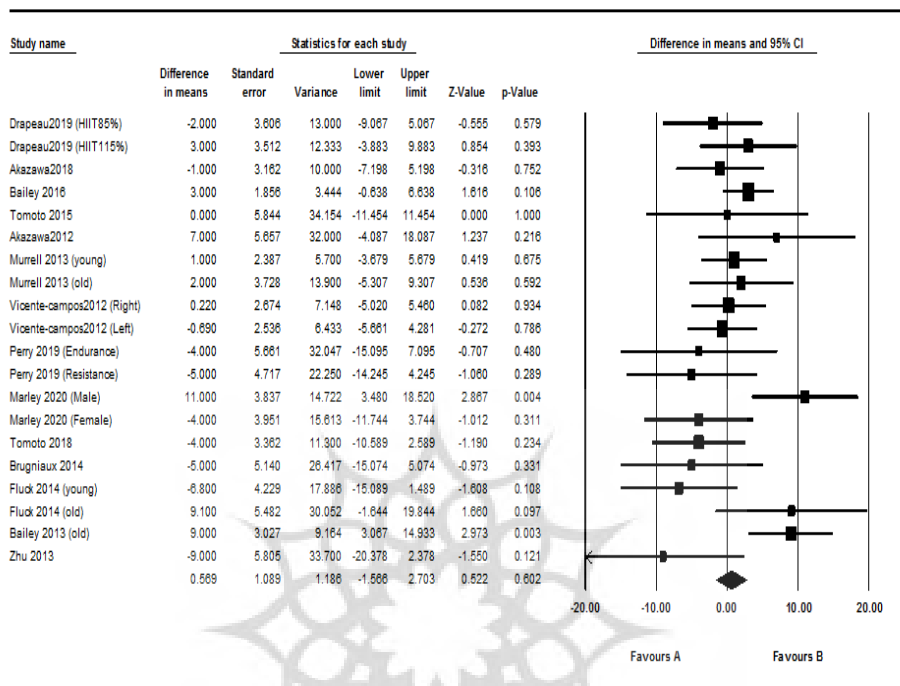
در فراتحلیل اثر کلی تمرین ورزشی بر سرعت خون در سرخرگ مغزی میانی، ابتدا نتایج کل ۲۱ مداخله وارد فراتحلیل شد که نشان داد، پرداختن به تمرین ورزشی در کل سبب $1/0.55$ سانتی‌متر بر ثانیه افزایش در سرعت خون در سرخرگ مغزی میانی می‌شود، اما این افزایش معنادار نبود ($P=0.36$). بررسی ناهمگونی آماری کل پژوهش‌ها (تعداد=۲۱) نیز حاکی از وجود ناهمگونی آماری بود ($P=0.003$ ، $I^2=52.54$).

بنابراین در ادامه برای اصلاح ناهمگونی، یک مداخله شامل مداخله آزمودنی‌های جوان پژوهش بیلی^۱ و همکاران (۱۷) به دلیل اندازه اثر بزرگ با تحلیل حساسیت به روش خارج کردن یک‌به‌یک مطالعات^۲ از فرایند فراتحلیل حذف شد (شکل شماره دو). و اندازه اثر اصلاح‌شده از $1/0.55$ به $0/0.569$ (با فاصله اطمینان ۹۵ درصد بین $-1/0.566$ و $2/0.703$) سانتی‌متر بر ثانیه سرعت خون در سرخرگ مغزی میانی رسید، اما این مقدار نیز معنادار نبود ($P=0.60$). نتیجه تست I^2 نشان‌دهنده نبود ناهمگونی آماری بود ($P=0.017$ ، $I^2=44.48$) و همچنین نتیجه آزمون رگرسیون اگر حاکی از نبود سوگیری انتشار معنادار بود (P of egger regression = 0.31).

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی

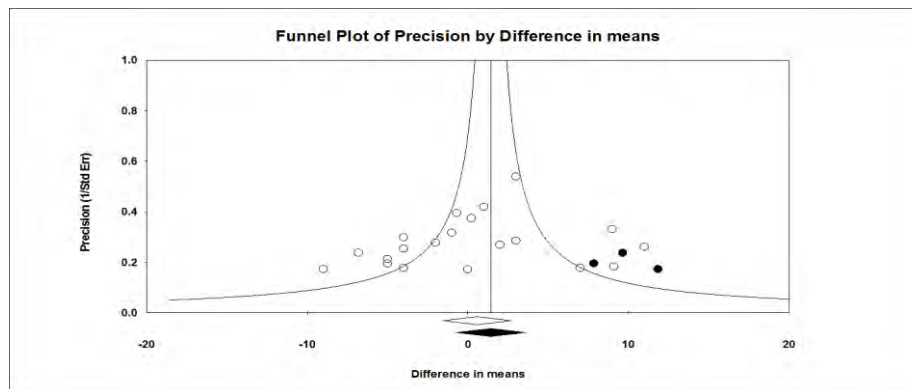
1. Bailey
2. Leave One Out Method





شکل ۲- نمودار بیشه‌ای تغییرات ناشی از تمرین ورزشی در MCAv در تمام مطالعات بررسی شده (n=21)
Fig 2. Forest plot of the changes in MCAv induced by Exercise training in all the included studies (n=21)

باین حال، پس از استفاده از روش چینش و تکمیل، سه پژوهش توسط نرم‌افزار به سمت راست نمودار کیفی (شکل شماره سه) اضافه شد و اندازه اثر اصلاح شده از ۰/۵۶۹ به ۱/۴۱۸ (با فاصله اطمینان ۹۵ درصد بین ۰/۷۳۸- و ۳/۵۷۵) سانتی‌متر بر ثانیه رسید. شایان ذکر است، از بین ۲۰ مداخله بررسی شده، تنها اندازه اثر انفرادی دو مداخله معنادار بود.



شکل ۳- نمودار کیفی مربوط به تغییرات سرعت خون در شریان مغزی میانی در اثر تمرین ورزشی در برابر دقت مطالعه

Fig 3- Funnel plot of the changes in MCAv induced by Exercise training vs. study precision

بنابراین نتیجه‌گیری می‌شود، اثر کلی مداخلات مطالعه‌شده (تعداد=۲۰)، بررسی‌کننده تأثیر تمرین ورزشی بر سرعت خون در سرخرگ مغزی میانی، معنادار نیست.

همچنین در بررسی همبستگی از طریق فرارگرسیون مدل تصادفی ساده، هیچ همبستگی معناداری بین سرعت خون در شریان مغزی میانی و سن ($r=0.057$, $P=0.30$)، حداکثر اکسیژن مصرفی ($r=-0.086$, $P=0.56$)، وزن ($r=-0.039$, $P=0.71$)، شاخص توده بدنی ($r=0.32$, $P=0.52$)، ضربان قلب استراحتی ($r=-0.093$, $P=0.35$) و فشار سهمی کربن دی‌اکسید در انتهای بازدم ($P=0.0966$)، در آزمودنی‌های پژوهش‌های بررسی‌شده در فراتحلیل مشاهده نشد. برای بررسی همبستگی بین اندازه اثر تمرین ورزشی بر سرعت خون در سرخرگ مغزی میانی (MCAv) با مدت‌زمان اجرای تمرین ورزشی توسط آزمودنی‌های پژوهش‌های بررسی‌شده در فراتحلیل، ۱۰ مداخله‌ای انتخاب شد که مدت‌زمان اجرای تمرین در آن‌ها به تعداد هفته مشخص شده بود (۴۱، ۳۴، ۲۷، ۲۱-۱۹، ۱۶) و سپس فرارگرسیون مدل تصادفی ساده (روش اثر لحظه‌ای) برای آن‌ها انجام شد. با تحلیل نتایج، همبستگی معناداری نیز در این مورد مشاهده نشد ($r=-0.11$, $P=0.31$).

بحث و نتیجه‌گیری

در مهم‌ترین یافته این فراتحلیل، با بررسی کل پژوهش‌های بررسی‌شده (۲۱ مداخله) نشان داده شد، تأثیر کلی تمرین ورزشی بر سرعت جریان خون در سرخرگ مغزی میانی (MCAv) (به‌عنوان شاخصی معتبر و قابل‌اعتماد از جریان خون مغزی (۵، ۴)) معنادار نیست؛ البته باید اشاره شود که تمام پژوهش‌های منتشرشده موجود نیز تأثیر مثبت تمرین بدنی یا آمادگی جسمانی بیشتر یا فعالیت بدنی مداوم بر MCAv استراحتی را تأیید نکرده‌اند؛ برای مثال، در برخی مطالعات مقطعی، MCAv استراحتی (۱۷، ۱۰) یا CBF منطقه‌ای در قشر سینگولات خلفی (۴۶) در آزمودنی‌های سالمند در اثر تمرینات ورزشی در طول عمر افزایش داشته است. در افراد سالم نیز ارتباط بین فعالیت ورزشی هوازی کوتاه‌مدت مداوم یا اینتراوال یا دارای طول مدت متفاوت (دوازده هفته: ۲۸، ۲۰)، هشت هفته: (۳۰)} با بهبود آمادگی قلبی-تنفسی گزارش شده است (۲۷)؛ با این حال، برخی پژوهشگران هیچ تغییری در MCAv (۳۰) یا CBF کل مغز (۲۸) به ترتیب پس از هشت و دوازده هفته تمرین ورزشی مشاهده نکردند.

اما باید اشاره شود که پس از حذف یک مداخله برای برطرف کردن ناهمگونی، تنها اندازه اثر واحد دو مداخله از بین ۲۰ مداخله معنادار بود؛ بنابراین معنادارنشدن اندازه اثر کلی تمرینات ورزشی بر سرعت جریان خون در سرخرگ میانی مغزی، کاملاً موردانتظار و طبیعی است؛ با این حال باید توجه شود، چند مطالعه پژوهشی (۳۹، ۲۰، ۱۹، ۱۷) اثرات معناداری را در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل یا در آزمودنی‌های فعال و دارای آمادگی قلبی-تنفسی بیشتر یا دارای سابقه ورزشکاری در مقایسه با گروه کنترل یا آزمودنی‌های غیرفعال، دارای آمادگی قلبی-تنفسی کم یا فاقد سابقه ورزشکاری گزارش کردند. با توجه به اینکه تعداد قابل‌ملاحظه‌ای از پژوهش‌های بررسی‌شده در نشریه‌های معتبر علمی منتشر شده بودند، مشخص می‌شود که حتی در مجلات معتبر نیز قبل از آغاز روند بررسی مقالات نیاز توجه به مقدار اندازه اثر وجود دارد و مبنای تصمیم‌گیری و تفسیر نتیجه مطالعه نباید فقط بر مبنای معناداربودن یافته‌های گروه تجربی استوار شود.

به‌هرحال، تضعیف سرعت خون در شریان مغزی میانی، عامل خطر برای افت شناختی و آتروفی هیپوکامپ و آمیگدال^۱ در افراد سالم و بدون زوال عقل است (۴۷). همچنین با افزایش سن و روند سالمندی طبیعی، جریان خون مغزی کاهش فزاینده‌ای دارد (۱۲) که به تخریب عصبی (نورون‌زدایی) و آپوپتوز منجر می‌شود و با آتروفی مغزی سراسری مرتبط است (۱۹)؛ بنابراین نتایج این فراتحلیل

1. Hippocampal and Amygdalar Atrophy



نشان می‌دهد، حداقل در حال حاضر نمی‌توان به تأثیر تمرینات ورزشی بر بهبود یا جلوگیری از کاهش سرعت جریان خون مغزی در اثر سالمندی و به تبع آن کاهش احتمال تضعیف ظرفیت شناختی و سایر عوارض حاصل از کاهش جریان خون مغزی، امیدوار بود و حتماً باید بر سایر مداخلات از جمله دارودرمانی و تغذیه و همچنین کنترل چاقی و برخی عادات غیرسالم تکیه شود؛ چراکه مشخص شده است، عواملی مانند چاقی، نارسایی متابولیک، مصرف الکل، استعمال سیگار و برخی از داروها می‌توانند بر سرعت جریان خون مغزی تأثیر بگذارند (۴۸). همچنین در مطالعه‌ای مروری بیان شده است، در برخی مطالعات، اثرات سودمند مصرف حاد نیترات غذایی و پلی‌فنول‌ها^۱ بر جریان خون مغزی مشاهده شده است (۴۹).

اما انتظار می‌رود، تمرین بدنی از طریق افزایش استرس پاره‌کننده دیواره‌ها باعث افزایش بیان نیتریک اکساید سنتتاز (eNOS) اندوتلیال و رهایش NO و سایر عوامل گشادکننده عروقی از قبیل پروستاگلاندین‌ها شود که همه آن‌ها به گشادشدن عروق، کاهش التهابی و مهار پلاکتی و سایر آثار محافظت‌کننده قلبی-عروقی منجر می‌شوند (۵۱، ۵۰). همچنین تمرین ورزشی هوازی می‌تواند اختلال عملکرد اندوتلیالی مرتبط با سن را بهبود دهد (۵۳، ۵۲). در همین راستا، در مطالعات حیوانی نشان داده شده است، فعالیت ورزشی جسمانی داوطلبانه، رگ‌زایی در مغز را بهبود می‌دهد و جریان خون مغزی را از طریق افزایش سطوح eNOS افزایش می‌دهد (۲۳) و درمقابل، تزریق دی‌متیل آرژنین نامتقارن، یک مهارکننده درون‌زاد نیتریک اکساید سنتتاز، پرفیوژن مغزی را کاهش می‌دهد (۵۴)؛ بدین ترتیب تصور کردیم، احتمالاً در آزمودنی‌های بررسی‌شده در این فراتحلیل، با وجود تغییر نکردن سرعت جریان خون مغزی، تمرین بدنی باعث تغییرات چشمگیری در تنظیم وازوموتور عروق مغزی و به‌ویژه از نظر مقدار یا فعالیت NO یا سایر عوامل مؤثر بر تونوس عروق شده است؛ بنابراین شاید فقط اتکا به سرعت جریان خون در سرخرگ مغزی میانی، تصویر دقیقی از کیفیت خون‌رسانی به مغز را بازتاب ندهد؛ چراکه سرعت خون در شریان مغزی میانی فقط اندازه‌ای از سرعت عبور خون است و مقدار مطلق جریان خون در واحد زمان را منعکس نمی‌کند (۳۸). هرچند همبستگی زیاد بین جریان خون و سرعت جریان خون مشخص شده است (۵۵)، اشاره به این نکته ضروری است که اصولاً دبی لحظه‌ای (حجم جریان عبوری در واحد زمان) در مدار اهمیت دارد و مهم این است که در هر ثانیه چند سی‌سی خون از رگ عبور می‌کند و تزریق می‌شود؛ البته این مسئله نیازمند انجام بررسی‌های مستقیم بیشتر در پژوهش‌های آزمایشی آینده است.

1. Polyphenols



به علاوه، چنین پدیده‌ای بر فشارخون و حتی مقدار کشش و ضخامت دیواره مویرگی و مقدار نفوذپذیری عروق نیز تأثیر خواهد داشت. پیامد افزایش فشارخون در درازمدت، افزایش تنگ شدن عروقی جبرانی در چرخه‌ای معیوب و افزایش پیش‌رونده فشارخون و همچنین کاهش طول و وسعت بستر مویرگی است که همه این‌ها باید در یک زمان بررسی شوند؛ زیرا اگر کاهش وسعت بستر مویرگی - و به تبع آن، کاهش گنجایش خون عروق مغزی - به‌طور هم‌زمان با کاهش مقدار برون‌ده قلب برحسب لیتر در واحد زمان به‌سوی مغز روی داده باشد (مثلاً به‌دلیل کاهش قدرت انقباضی قلب یا کاهش حجم خون و...)، تغییر نکردن سرعت جریان خون در عروق بزرگ مغزی می‌تواند ثابت باقی بماند.

بنابراین تنها بررسی سرعت جریان خون و حتی دبی خون در عروق مغزی به‌تنهایی نمی‌تواند پیامد نهایی تزریق خون از سد خونی مغزی (BBB)^۱ به درون مایع مغزی نخاعی (CSF)^۲ را تعیین کند (با توجه به اینکه مغز اصولاً جریان خون مستقیم ندارد و مواد مختلف خون‌زاد، در بین خون و مایع مغزی-نخاعی منتقل می‌شود (۵۶))؛ بنابراین باید چنین مواردی از قبیل دبی لحظه‌ای خون، مقدار دقیق تزریق از میان سد خونی مغزی (مثلاً از طریق ردیابی با مواد نشان‌دار و...) در پژوهش‌های آینده به‌طور هم‌زمان بررسی شود. همچنین تأثیر عواملی از جمله سن، چاقی، سطح آمادگی بدنی و حتی چگونگی و کیفیت تزریق انجام‌شده از لحاظ انتشار اکسیژن و... لحاظ شود. نکته دیگر اینکه میزان تزریق خون به هر سلول واحد نیز اهمیت ویژه خود را دارد. کاهش جریان خون مغزی به‌دلیل پیروی به تخریب عصبی (نورون‌زدایی) و آپوپتوز منجر می‌شود. علاوه بر این، جریان کم خون مغزی با آتروفی مغزی سراسری مرتبط است (۱۹)؛ بنابراین احتمال دارد با وجود کاهش کلی جریان خون مغزی، ولی کاهش واقعی در حجم خون تزریق‌شده در واحد زمان به هر سلول واحد روی ندهد؛ البته تمام موارد مذکور از نکات بسیار ریزی هستند که در مرزهای دانش کنونی بشر قرار دارند و تقریباً هیچ اطلاعات مستقیمی در این زمینه یافت نشده است.

بدین ترتیب می‌توان تصور کرد، به نظر می‌رسد نباید هرگونه تغییر در MCAv، همواره پیامدی مثبت در نظر گرفته شود و به‌جای آن شاید بهتر باشد در شرایط بالینی به‌جای بررسی MCAv، بر کیفیت تزریق و مقدار دقیق خون‌رسانی به هر سلول واحد از مغز تمرکز شود؛ باین‌حال، باید توجه شود که مغز به خون وابستگی و حساسیت زیادی دارد و انتظار می‌رود، هرگونه نارسایی و نقصان در جریان خون مغزی توسط فرایندهای خودتنظیمی، تنظیم موضعی و سیستمیک فعالیت وازوموتور جبران

1. Blood Brain Barrier
2. Cerebrospinal Fluid



شود، اما درمورد قابلیت دستکاری این حساسیت در تنظیم جریان خون مغزی با گذشت سن یا در نتیجه سایر عوامل از جمله فعالیت بدنی نیز اطلاعاتی مستقیمی وجود ندارد که نیازمند بررسی‌های بیشتر در آینده است؛ اگرچه به نظر نمی‌رسد، کاهش تزریق خون (هیپوپرفیوژن) به بافت مغزی در اثر مرور زمان به حدی برسد که به هیپوکسی موضعی بینجامد؛ زیرا در این صورت باید نشانه‌های بارز هیپوکسی مانند سرگیجه (۵۷) در افراد رؤیت شود.

همچنین باید توجه کرد، همه آثار سوء سالمندی، چاقی، سبک زندگی غیرفعال و... بر ظرفیت شناختی فقط بر نظریه تزریق خون استوار نیست؛ هرچند مقدار تزریق خون می‌تواند بر هر سه عامل سیناپتوژنز، آنژیوژنز و نوروژنز به‌عنوان مهم‌ترین عوامل مؤثر بر شناخت (۵۸) تأثیرگذار باشد.

به‌هرحال، یافته‌های فرارگرسیونی پژوهش حاضر نشان داد، بین اندازه اثر تمرین ورزشی بر سرعت خون در سرخرگ مغزی میانی (MCAv) با سن، حداکثر اکسیژن مصرفی، فشار متوسط سرخرگی، وزن، شاخص توده بدنی، ضربان قلب استراحتی، فشار سهمی کربن دی‌اکسید در انتهای بازدم و مدت‌زمان اجرای تمرینات ورزشی در پژوهش‌های بررسی‌شده، همبستگی معناداری وجود ندارد. اثر کلی تعداد کل مداخلات بررسی‌کننده تأثیر تمرین ورزشی بر سرعت خون در سرخرگ مغزی میانی نیز معنادار نشد؛ بنابراین به نظر می‌رسد، تمرینات ورزشی یا آمادگی جسمانی بیشتر در آزمودنی‌های مختلف با سن، حداکثر اکسیژن مصرفی، فشار متوسط سرخرگی، وزن، شاخص توده بدنی، ضربان قلب استراحتی، فشار سهمی کربن دی‌اکسید در انتهای بازدم متفاوت است. همچنین در اثر اجرای تمرینات ورزشی دارای مدت‌زمان‌های متفاوت، تغییری در سرعت جریان خون مغزی ایجاد نمی‌شود. بین اندازه اثر تمرین ورزشی بر سرعت خون در سرخرگ مغزی میانی با فشار سهمی کربن دی‌اکسید در انتهای بازدم (PetCO₂) همبستگی معنادار مشاهده نشد، اما باید اشاره شود معمولاً در حالت استراحت، PetCO₂ به‌طور دقیق نشانگر PaCO₂ شریانی است (۵۹)؛ با این حال، هیچ مدرکی نیست که نشان دهد فرایند طبیعی سالمندی بر رابطه خطی بین PaCO₂ و PetCO₂ تأثیر می‌گذارد (۶۰). به نظر می‌رسد بررسی چند پژوهش مطالعه‌شده از نظر بررسی و گزارش PetCO₂ قابل توجه باشد؛ برای مثال، در پژوهش بروگنیاکس^۱ و همکاران در مقایسه گروه آزمودنی‌های فعال (VO₂max بیشتر) و آزمودنی‌های بی‌تمرین، هیچ تفاوت معناداری میان PetCO₂ گروه‌ها مشاهده نشد (۲۶). در پژوهش توموتو و همکاران نیز تفاوت معناداری بین مقدار PetCO₂ قبل و بعد از شانزده هفته تمرین ورزشی مشاهده نشد (۲۱)، اما در پژوهش مورل و همکاران درحالی‌که MCAv استراحتی در اثر تمرین بدون

1. Brugniaux



تغییر باقی ماند، ولی PetCO₂ پس از تمرین به طور معناداری کاهش یافت و پس از اصلاح MCAv برحسب مقدار تغییرات پس از تمرین در PetCO₂ (با استفاده از واکنش هیپوکاپنی پس از تمرین)، افزایش MCAv به دنبال تمرین ورزشی تأیید شد. این افزایش در ۱۷ نفر از ۲۰ آزمودنی این پژوهش مشهود بود و به طور متوسط 4 ± 6 سانتی متر بر ثانیه (دامنه ۸- تا ۱۸+ سانتی متر بر ثانیه) بود (۲۰)؛ بدین ترتیب مشخص می شود در بررسی جریان خون مغزی در پاسخ به تمرین یا آمادگی بدنی، اندازه گیری PaCO₂ و حتی PetCO₂ نیز نقشی مهم دارد و نباید از نقش واکنش عروق درون جمجمه ای، مانند شریان مغزی میانی، نسبت به کرین دی اکسید (۶۵-۶۱) در پاسخ به فعالیت بدنی غافل شد؛ پس به نظر می رسد، همه پژوهش های آینده باید با اندازه گیری واکنش عروق مغزی به شرایط هیپوکاپنی، هیپرکاپنی و استراحتی و پس از تمرین بدنی و اصلاح مقدار MCAv با مقدار PetCO₂، نتایج دقیق تری را به دست آورند تا امکان فراتحلیل های جامع تر، عمیق تر و با دقت بیشتر فراهم شود.

لازم است اشاره شود، در این فراتحلیل آزمودنی های بررسی شده در پیوستاری از دامنه سنی (از ۲۰ سال تا ۷۲ سال) قرار داشتند؛ بنابراین شاید در بیشتر آزمودنی های پژوهش های بررسی شده، مشکل بارزی از لحاظ سرعت جریان خون مغزی وجود نداشت؛ به بیان دیگر، شاید مشابه با سایر متغیرهای فیزیولوژیک (مثلاً قند خون که دامنه طبیعی ۹۰ تا ۱۲۰ میلی گرم در دسی لیتر دارد یا فشارخون که دارای دامنه طبیعی ۸۵ تا ۱۳۰ میلی متر جیوه است)، این متغیر نیز دامنه طبیعی معینی دارد و نیازی به تغییر آن نبوده است؛ به بیان دیگر، شاید همواره این نکته موردانتظار نباشد که مثلاً تمرین بدنی، سرعت جریان خون و مقدار پرفیوژن را کاهش یا افزایش دهد؛ زیرا در این صورت ممکن است از دامنه طبیعی خارج شود و فرد با خطر کاهش هوشیاری، سردرد، ضعف، شوک، غش یا حتی عوارض جدی تر مانند ادم مغزی، خونریزی مغزی و... مواجه خواهد شد. ضمن اینکه نکته مذکور باید در تفسیر نتایج در نظر گرفته شود، اما به نظر می رسد انجام مطالعات مشابه در جمعیت های دارای سطوح غیرطبیعی جریان خون مغزی، برای مثال فقط در افراد سالمند، ارزش بالینی و اهمیت کاربردی بیشتری خواهد داشت.

پیام مقاله

با توجه به نتایج پژوهش حاضر که برگرفته از وضعیت دانش کنونی است، به نظر می رسد برای جلوگیری از کاهش جریان خون مغزی و بهبود آن، صرفاً نمی توان به اجرای تمرینات ورزشی و بهبود آمادگی جسمانی اتکا کرد؛ بلکه شاید به استفاده از درمان دارویی یا سایر روش های جلوگیری کننده



از افت جریان خون مغزی نیز نیاز باشد. اثرات فعالیت بدنی در این زمینه هنوز نیازمند بررسی‌های بیشتر است، اما شاید اصولاً بهتر باشد در شرایط بالینی به جای سرعت عبور خون از عروق مغزی، به مقدار دقیق تزریق خون به هر سلول واحد از مغز و همچنین کیفیت تبادل مواد بین خون و سد خونی مغزی تمرکز شود. بررسی چنین مواردی به‌عنوان یک مسئله داغ پژوهشی و کاربردی، پیش روی پژوهشگران آینده است.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی‌ارشد نویسنده اول مقاله است. نویسندگان سوم و دوم، به‌ترتیب به‌عنوان استادان راهنما و مشاور، در همه مراحل اجرایی، تحلیل داده‌ها و تهیه گزارش نهایی مشارکت داشتند.

منابع

1. Attwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, MacVicar BA, Newman EA. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*. 2010;468(7321):232-43.
2. Willie C, Colino F, Bailey D, Tzeng Y, Binsted G, Jones L, et al. Utility of transcranial Doppler ultrasound for the integrative assessment of cerebrovascular function. *Journal of Neuroscience Methods*. 2011;196(2):221-37.
3. Willie CK, Tzeng YC, Fisher JA, Ainslie PN. Integrative regulation of human brain blood flow. *The Journal of Physiology*. 2014;592(5):841-59.
4. Serrador J, Picot PA, Rutt BK, Shoemaker JK, Bondar RL. MRI measures of middle cerebral artery diameter in conscious humans during simulated orthostasis. *Stroke*. 2000; 31:1672-8.
5. Peebles K, Celi L, McGrattan K, Murrell C, Thomas K, Ainslie PN. Human cerebrovascular and ventilatory CO₂ reactivity to end tidal, arterial and internal jugular vein PCO₂. *The Journal of Physiology*. 2007;584(1):347-57.
6. Bélanger M, Allaman I, Magistretti PJ. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell METABOLISM*. 2011;14(6):724-38.
7. Liu TT, Brown GG. Measurement of cerebral perfusion with arterial spin labeling: Part 1. Methods. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2007;13(3):517-25.
8. Tzeng Y-C, Ainslie PN. Blood pressure regulation IX: cerebral autoregulation under blood pressure challenges. *Eur J Appl Physiol*. 2014;114(3):545-59.
9. Panerai RB. Complexity of the human cerebral circulation. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. 2009;367(1892):1319-36.



10. Ainslie PN, Cotter JD, George KP, Lucas S, Murrell C, Shave R, et al. Elevation in cerebral blood flow velocity with aerobic fitness throughout healthy human ageing. *The Journal of Physiology*. 2008;586(16):4005-10.
11. Beason-Held LL, Moghekar A, Zonderman AB, Kraut MA, Resnick SM. Longitudinal changes in cerebral blood flow in the older hypertensive brain. *Stroke*. 2007;38(6):1766-73.
12. Stoquart-ElSankari S, Balédent O, Gondry-Jouet C, Makki M, Godefroy O, Meyer M-E. Aging effects on cerebral blood and cerebrospinal fluid flows. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2007;27(9):1563-72.
13. De la Torre J. Critically attained threshold of cerebral hypoperfusion: the CATCH hypothesis of Alzheimer's pathogenesis. *Neurobiology of Aging*. 2000;21(2):331-42.
14. Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide in neurological disorders. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2009;87(8):581-94.
15. Rogers RL, Meyer JS, Mortel KF. After reaching retirement age physical activity sustains cerebral perfusion and cognition. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1990;38(2):123-8.
16. Akazawa N, Tanahashi K, Kosaki K, Ra SG, Matsubara T, Choi Y, et al. Aerobic exercise training enhances cerebrovascular pulsatility response to acute aerobic exercise in older adults. *Physiological Reports*. 2018;6(8): e13681.
17. Bailey DM, Marley CJ, Brugniaux JV, Hodson D, New KJ, Ogoh S, et al. Elevated aerobic fitness sustained throughout the adult lifespan is associated with improved cerebral hemodynamics. *Stroke*. 2013;44(11):3235-8.
18. Brown AD, McMorris CA, Longman RS, Leigh R, Hill MD, Friedenreich CM, et al. Effects of cardiorespiratory fitness and cerebral blood flow on cognitive outcomes in older women. *Neurobiology of Aging*. 2010;31(12):2047-57.
19. Akazawa N, Choi Y, Miyaki A, Sugawara J, Ajisaka R, Maeda S. Aerobic exercise training increases cerebral blood flow in postmenopausal women. *Artery Research*. 2012;6(3):124-9.
20. Murrell CJ, Cotter JD, Thomas KN, Lucas SJ, Williams MJ, Ainslie PN. Cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity at rest and during sub-maximal exercise: effect of age and 12-week exercise training. *Age*. 2013;35(3):905-20.
21. Tomoto T, Sugawara J, Nogami Y, Aonuma K, Maeda S. The influence of central arterial compliance on cerebrovascular hemodynamics: insights from endurance training intervention. *Journal of Applied Physiology*. 2015;119(5):445-51.
22. Endres M, Gertz K, Lindauer U, Katchanov J, Schultze J, Schröck H, et al. Mechanisms of stroke protection by physical activity. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2003;54(5):582-90.
23. Gertz K, Priller J, Kronenberg G, Fink KB, Winter B, Schröck H, et al. Physical activity improves long-term stroke outcome via endothelial nitric oxide synthase-dependent augmentation of neovascularization and cerebral blood flow. *Circulation Research*. 2006;99(10):1132-40.



24. Viboolvorakul S, Patumraj S. Exercise training could improve age-related changes in cerebral blood flow and capillary vascularity through the upregulation of VEGF and eNOS. *BioMed Research International*. 2014;2014.
25. Zhu Y-S, Tarumi T, Tseng BY, Palmer DM, Levine BD, Zhang R. Cerebral vasomotor reactivity during hypo-and hypercapnia in sedentary elderly and Masters athletes. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2013;33(8):1190-6.
26. Brugniaux JV, Marley CJ, Hodson DA, New KJ, Bailey DM. Acute exercise stress reveals cerebrovascular benefits associated with moderate gains in cardiorespiratory fitness. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2014;34(12):1873-6.
27. Drapeau A, Labrecque L, Imhoff S, Paquette M, Le Blanc O, Malenfant S, et al. Dynamic cerebral autoregulation of endurance-trained men following 6 weeks of high-intensity interval training to exhaustion. *BioRxiv*. 2019:605667.
28. Alfini AJ, Weiss LR, Nielson KA, Verber MD, Smith JC. Resting cerebral blood flow after exercise training in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019;67(2):671-84.
29. Ivey FM, Ryan AS, Hafer-Macko CE, Macko RF. Improved cerebral vasomotor reactivity after exercise training in hemiparetic stroke survivors. *Stroke*. 2011;42(7):1994-2000.
30. Lewis N, Gelinas JC, Ainslie PN, Smirl JD, Agar G, Melzer B, et al. Cerebrovascular function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the impact of exercise training. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2019;316(2):H380-H91.
31. Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE, Habeck CG, Hilton J, Flynn J, et al. Association of life activities with cerebral blood flow in Alzheimer disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Archives of Neurology*. 2003;60(3):359-65.
32. Cohen DL, Wintering N, Tolles V, Townsend RR, Farrar JT, Galantino ML, et al. Cerebral blood flow effects of yoga training: preliminary evaluation of 4 cases. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2009;15(1):9-14.
33. Cho S-Y, So W-Y, Roh H-T. The effects of taekwondo training on peripheral neuroplasticity-related growth factors, cerebral blood flow velocity, and cognitive functions in healthy children: A randomized controlled trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(5):454.
34. Bailey TG, Cable NT, Miller G, Sprung V, Low D, Jones H. Repeated warm water immersion induces similar cerebrovascular adaptations to 8 weeks of moderate-intensity exercise training in females. *Int J Sports Med*. 2016;37(10):757-65.
35. Mohammadpour Z, Alamdari KA, Zarneshan A. Effect of regular aquatic exercises on blood pressure in Hypertensive subjects: a meta-analysis. *Research in Sport Medicine Technology*. 2021;18(20):59-76. (In Persian).
36. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(1):e004473.
37. Tomoto T, Imai T, Ogoh S, Maeda S, Sugawara J. Relationship between aortic compliance and impact of cerebral blood flow fluctuation to dynamic orthostatic challenge in endurance athletes. *Frontiers in Physiology*. 2018; 9:25.



38. Flück D, Braz ID, Keiser S, Hüppin F, Haider T, Hilty MP, et al. Age, aerobic fitness, and cerebral perfusion during exercise: role of carbon dioxide. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2014;307(4):H515-H23.
39. Marley CJ, Brugniaux JV, Davis D, Calverley TA, Owens TS, Stacey BS, et al. Long-term exercise confers equivalent neuroprotection in females despite lower cardiorespiratory fitness. *Neuroscience*. 2020; 427:58-63.
40. Perry BG, Cotter JD, Korad S, Lark S, Labrecque L, Brassard P, et al. Implications of habitual endurance and resistance exercise for dynamic cerebral autoregulation. *Experimental Physiology*. 2019;104(12):1780-9.
41. Vicente-Campos D, Mora J, Castro-Piñero J, González-Montesinos JL, Conde-Caveda J, Chicharro JL. Impact of a physical activity program on cerebral vasoreactivity in sedentary elderly people. *J Sports Med Phys Fitness*. 2012;52(5):537-44.
42. Wen H, Wang L. Reducing effect of aerobic exercise on blood pressure of essential hypertensive patients: a meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(11).
43. Rohani H, Azali Alamdari K, Helali Zadeh M. Effect of aerobic training on overall metabolic risk and indices levels in patients with metabolic syndrome: a meta-analysis study. *Sport Physiology*. 2016;8(31):17-44. (In Persian).
44. Khalafi M, Alamdari KA, Symonds ME, Nobari H, Carlos-Vivas J. Impact of acute exercise on immediate and following early post-exercise FGF-21 concentration in adults: Systematic review and meta-analysis. *J Hormones*. 2021;20(1):23-33.
45. Rohani H, Azali-Alamdari K. Effect of Aerobic Training on Blood Pressure in Hypertensive Patients: A Meta-Analysis Study. *Journal of Applied Exercise Physiology*. 2019;15(30):77-102. [In Persian].
46. Thomas BP, Yezhuvath US, Tseng BY, Liu P, Levine BD, Zhang R, et al. Life long aerobic exercise preserved baseline cerebral blood flow but reduced vascular reactivity to CO₂. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2013;38(5):1177-83.
47. Ruitenbergh A, den Heijer T, Bakker SL, van Swieten JC, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2005;57(6):789-94.
48. Farhoudi M, Kermani SN, Sadeghi-Bazargani H. Relatively higher norms of blood flow velocity of major intracranial arteries in North-West Iran. *BMC Research Notes*. 2010;3(1):174.
49. Joris PJ, Mensink RP, Adam TC, Liu TT. Cerebral blood flow measurements in adults: a review on the effects of dietary factors and exercise. *Nutrients*. 2018;10(5):530.
50. Koller A, Kaley G. Endothelial regulation of wall shear stress and blood flow in skeletal muscle microcirculation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1991;260(3):H862-H8.
51. Lelbach A, Koller A. Mechanisms underlying exercise-induced modulation of hypertension. *J Hypertens Res*. 2017;3(2):35-43.



52. DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, Dinunno FA, Monahan KD, Tanaka H, et al. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation*. 2000;102(12):1351-7.
53. Yoshizawa M, Maeda S, Miyaki A, Misono M, Choi Y, Shimojo N, et al. Additive beneficial effects of lactotripeptides intake with regular exercise on endothelium-dependent dilatation in postmenopausal women. *American Journal of Hypertension*. 2010;23(4):368-72.
54. Kielstein JT, Donnerstag F, Gasper S, Menne J, Kielstein A, Martens-Lobenhoffer J, et al. ADMA increases arterial stiffness and decreases cerebral blood flow in humans. *Stroke*. 2006;37(8):2024-9.
55. Brauer P, Kochs E, Werner C, Bloom M, Policare R, Pentheny S, et al. Correlation of transcranial Doppler sonography mean flow velocity with cerebral blood flow in patients with intracranial pathology. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 1998;10(2):80-5.
56. Cipolla MJ. The cerebral circulation. *Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function*. 2009;1(1):1-59.
57. Tadibi V, Cheraghi S. Comparing serum orexin-a levels between affected and non-affected people to acute mountain sickness. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2020;7(1):91-6. (In Persian).
58. Babaei P, Azali Alamdari K, Soltani Tehrani B, Damirchi A. Effect of six weeks of endurance exercise and following detraining on serum brain derived neurotrophic factor and memory performance in middle aged males with metabolic syndrome. *J Sports Med Phys Fitness*. 2013;53(4):437-43.
59. Williams J, Babb T. Differences between estimates and measured Pa CO₂ during rest and exercise in older subjects. *Journal of Applied Physiology*. 1997;83(1):312-6.
60. Marsden K, Haykowsky M, Smirl J, Jones H, Nelson M, Altamirano-Diaz LA, et al. Aging blunts hyperventilation-induced hypocapnia and reduction in cerebral blood flow velocity during maximal exercise. *Age*. 2012;34(3):725-35.
61. Coverdale NS, Badrov MB, Shoemaker JK. Impact of age on cerebrovascular dilation versus reactivity to hypercapnia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2017;37(1):344-55.
62. Coverdale NS, Lalande S, Perrotta A, Shoemaker JK. Heterogeneous patterns of vasoreactivity in the middle cerebral and internal carotid arteries. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2015;308(9):H1030-H8.
63. Coverdale NS, Gati JS, Opalevych O, Perrotta A, Shoemaker JK. Cerebral blood flow velocity underestimates cerebral blood flow during modest hypercapnia and hypocapnia. *Journal of Applied Physiology*. 2014;117(10):1090-6.
64. Verbree J, Bronzwaer A, van Buchem MA, Daemen MJ, van Lieshout JJ, van Osch MJ. Middle cerebral artery diameter changes during rhythmic handgrip exercise in humans. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2017;37(8):2921-7.



65. Verbree J, Bronzwaer A-SG, Ghariq E, Versluis MJ, Daemen MJ, van Buchem MA, et al. Assessment of middle cerebral artery diameter during hypocapnia and hypercapnia in humans using ultra-high-field MRI. *Journal of Applied Physiology*. 2014;117(10):1084-9.

استناد به مقاله

اسمعیلی حسین، زرنشان اعظم، آزالی علمداری کریم. تأثیر تمرین ورزشی بر سرعت جریان خون در شریان مغزی میانی: یک مطالعه فراتحلیل. فیزیولوژی ورزشی. پاییز ۱۴۰۱؛ ۱۴(۵۵): ۴۸-۱۷. شناسه دیجیتال: 10.22089/SPJ.2022.11562.2164

H. Smayili Rad, A. Zarneshan, Azali Alamdari, K. The Effect of Exercise Training on Middle Cerebral Artery Blood Flow Velocity: A Meta-Analytic Study. *Fall 2022*; 14(55): 17-48. (In Persian). Doi: 10.22089/SPJ.2022.11562.2164

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی

