

نقش فعالیت بدنی در تنظیم عوامل رشد عصبی (Brain-Derived Neurotrophic Factor یا BDNF و Nerve Growth Factor یا NGF) در مبتلایان به Multiple Sclerosis: مرور نظام‌مند

مطهره مختارزاده^۱، روح‌اله رنجبر^۲، نسترن مجدی نسب^۳، رئوف نگارش^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: Multiple Sclerosis (MS) یک عامل ناتوانی عصبی شایع در بزرگسالان و یک بیماری خود ایمن با مکانیسم ناشناخته و پیچیده است که با آسیب آکسونی و دمیالینه شدن نورون‌های سیستم عصبی مرکزی مشخص می‌شود. یکی از مکانیسم‌های مطرح در بیماری‌زایی MS، عوامل رشد عصبی هستند. از طرفی، فعالیت بدنی می‌تواند یکی از مکانیسم‌های مؤثر در تنظیم عوامل رشد عصبی در افراد مبتلا به MS باشد. هدف از انجام این مطالعه مروری، بررسی نظام‌مند تأثیر فعالیت بدنی بر عوامل رشد عصبی در افراد مبتلا به MS است.

روش‌ها: مطالعه مروری نظام‌مند، بر اساس واژه‌های سیستم Medical subject headings در پایگاه‌های اطلاعاتی Pubmed، Google scholar، Scienedirect و Springer به زبان انگلیسی و پایگاه‌های اطلاعاتی Magiran و SID به زبان فارسی انجام شد. معیارهای انتخاب مطالعه، شامل فارسی یا انگلیسی بودن زبان مقاله، بازه‌ی زمانی ۱۵ سال اخیر، تمرکز صرف مطالعه بر روی مبتلایان به MS، مداخله‌ی ورزشی یا فعالیت بدنی در مبتلایان به MS به همراه ارزیابی عوامل رشد عصبی بود. روش کار مطالعات، با استفاده از مقیاس Physiotherapy evidence database ارزیابی شد.

یافته‌ها: از بین ۱۶۱ مطالعه‌ی مورد بررسی، ۹ مطالعه شرایط مورد نظر را داشتند. میانگین شاخص Physiotherapy evidence database مطالعات مرور شده ۶/۵۵ بود. مطالعات اغلب از Brain-derived neurotrophic factor (۸ مطالعه) و Nerve growth factor (۴ مطالعه) استفاده کرده بودند. نتایج اغلب مطالعات نشان داد که فعالیت بدنی منجر به افزایش Brain-derived neurotrophic factor می‌شود، اما تغییرات معنی‌دار Nerve growth factor را به دنبال ندارد.

نتیجه‌گیری: فعالیت بدنی منظم، می‌تواند به عنوان یک روش درمانی کمکی در بیماری MS مورد توجه باشد و از طریق تنظیم عوامل رشد عصبی و به خصوص Brain-derived neurotrophic factor، بر روند بیماری MS مؤثر باشد؛ هر چند برای اثبات قطعی این یافته، انجام مطالعات بیشتری مورد نیاز است.

واژگان کلیدی: فعالیت بدنی، Multiple sclerosis، Brain-derived neurotrophic factor، Nerve growth factor

ارجاع: مختارزاده مطهره، رنجبر روح‌اله، مجدی نسب نسترن، نگارش رئوف. نقش فعالیت بدنی در تنظیم عوامل رشد عصبی (Brain-Derived Neurotrophic Factor یا BDNF و Nerve Growth Factor یا NGF) در مبتلایان به Multiple Sclerosis: مرور نظام‌مند.

مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۳۸): ۸۵۴-۸۴۲

بیماری MS به عنوان سومین عامل ناتوانی‌های نورولوژیکی در بزرگسالان شناخته شده است (۵). این بیماری در کشورهای غربی ۱ نفر از ۲۰۰۰ نفر را درگیر می‌کند و شیوع آن در زنان نسبت به مردان بیشتر (۲ به ۱) است (۶، ۴). طی چند سال اخیر، مطالعات انجام گرفته در منطقه‌ی خاور میانه و ایران، حاکی از شیوع با تعداد بالای این بیماری در این مناطق است. در حال حاضر، تخمین زده

مقدمه

Multiple sclerosis (MS) یک بیماری التهابی و خود ایمنی مزمن و دمیالینه کننده‌ی سیستم عصبی مرکزی است (۱-۲) که به طور بالقوه ناتوان کننده است. از این بیماری، به عنوان شایع‌ترین بیماری نورولوژیکی در افراد زیر ۳۰ سال نام می‌برند که به صورت ناتوانی غیر مترقبه‌ای در افراد جوان و میان‌سال بروز می‌کند (۳-۴). همچنین،

- ۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران، اهواز، ایران
- ۲- استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران، اهواز، ایران
- ۳- دانشیار، گروه نورولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور، اهواز، ایران
- ۴- دانشجوی دکتری تخصصی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

Email: mz.mokhtarzade@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤول: مطهره مختارزاده

شواهد قاطعی وجود دارد که فعالیت بدنی و استرس ورزشی، اثرات سودمندی بر ساختار مغز و عملکردهای شناختی آن در انسان دارد (۱۶-۱۷). مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)، یکی از مهم‌ترین و محوری‌ترین میانجی‌گرهای اثرات سودمند فعالیت بدنی در مغز سالم می‌باشد (۱۸). فعالیت بدنی داوطلبانه، منجر به افزایش بیان BDNF در هیپوکمپ و دیگر مناطق مغز می‌شود. این در حالی است که تأثیر سودمند فعالیت بدنی منظم بر عملکردهای شناختی مغز با سرکوب بیان BDNF در موش‌های ترانس ژنیک، محدود می‌شوند (۱۸).

BDNF، یکی از اعضای خانواده‌ی نوروتروفیک‌ها است. این خانواده، شامل Nerve growth factor (NGF)، نوروتروفین-۳، نوروتروفین-۴/۵ و نوروتروفین-۶ نیز می‌باشد. در حقیقت، فراوان‌ترین و اولین عامل رشد عصبی کشف شده در بین خانواده‌ی عوامل رشد عصبی، BDNF می‌باشد که در تفکیک نورونی، شکل‌گیری مویرگ‌های جدید از مویرگ‌های قبلی در Central nervous system (CNS)، شکل‌پذیری سیناپسی، مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلولی، جذب غذا و متابولیسم، حافظه و یادگیری و عملکردهای رفتاری نقش دارد (۱۸-۱۹).

BDNF، به صورت گسترده‌ای در مغز پستانداران بالغ و به همان ترتیب، در تعدادی از بافت‌های محیطی از جمله بافت چربی و عضلانی تولید می‌شود و به گردش خون راه پیدا می‌کند (۱۹). علاوه بر این، مطالعات گزارش داده‌اند که BDNF در متابولیسم اعضا نیز نقش ایفا می‌کند (۲۰). علاوه بر BDNF، عامل NGF نیز یک پروتئین ترشحی کوچک خانواده‌ی نوروتروفین‌ها می‌باشد که برای رشد، ترمیم و ادامه‌ی حیات نورون‌های خاصی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. همچنین، NGF به عنوان یک مولکول علامت دهنده نیز عمل می‌کند و برای بقا و ترمیم نورون‌های حسی و سمپاتیکی مورد نیاز می‌باشد و مهار آن، منجر به آپوپتوز نورونی می‌شود (۲۱).

عوامل متعددی نظیر سن، شرایط بیماری و جنسیت، ممکن است با اثرات فعالیت بدنی بر عوامل رشد عصبی تعامل ایجاد کنند. به تازگی، چند مطالعه‌ی مروری، اثر و نقش تنظیمی فعالیت بدنی منظم را بر BDNF بررسی کرده‌اند. مطالعه‌ی Knaepen و همکاران، اثر فعالیت بدنی را بر سطح BDNF در گردش خون در افراد سالم و دارای برخی ناتوانی‌ها را بررسی کردند (۲۲). در مطالعه‌ی دیگری نیز Coelho و همکاران، ۶ مطالعه در زمینه‌ی بررسی اثر فعالیت بدنی بر بیان BDNF در افراد سالمند را مورد بررسی قرار دادند (۲۳). هر دو مطالعه، از نقش مهم و تأثیرگذار فعالیت بدنی در تنظیم و تعدیل BDNF حمایت کردند، اما هیچ مطالعه‌ای اثر فعالیت بدنی در بیماران مبتلا به MS را با تأکید بر عوامل رشد عصبی مرور نکرده بود. از این

می‌شود که بیش از ۴۰۰۰۰۰ بیمار مبتلا به MS نیز در ایران وجود داشته باشد. در حالی که تعداد آن‌ها رو به افزایش است (۵). بخش عمده‌ای از علت ناتوانی دایمی در بیماران مبتلا به MS را به تخریب میلین آکسون‌های مسیر هرمی که مسؤوّل انتقال پیام‌های حرکتی از سیستم عصبی مرکزی به اندام‌ها هستند، نسبت می‌دهند (۷-۶، ۴). نشانه‌های این بیماری از دامنه‌ی وسیعی برخوردار است که با توجه به محل و حجم ضایعه، می‌تواند شامل علائمی مانند ضعف عضلات، آتاکسی، اسپاستیسیته (Spasticity)، اختلالات بینایی، اختلالات حسی و شناختی، افسردگی و خستگی زودرس باشد (۳، ۱).

در این بیماری، دستگاه ایمنی بدن فرد مبتلا بر علیه بافت عصبی واکنش التهابی نشان می‌دهد و منجر به تخریب میلین‌های سیستم عصبی می‌شود (۴). درمان‌های عمده‌ی بیماری MS در جهت جلوگیری از عود و به تأخیر انداختن عوارض و ناتوانی بیماری به کار می‌روند. مراقبت‌ها و خدمات بهداشتی-درمانی رایج که به طور عمده خارج از قواعد پزشکی متداول و مرسوم صورت می‌گیرد، به عنوان طب مکمل و کمکی در نظر گرفته می‌شود (۸). محمودیان و حسینی، گزارش کردند که ۸۵ درصد بیماران از طب مکمل استفاده می‌کنند که یکی از رایج‌ترین آن‌ها، روش‌های فیزیکی و حرکتی (۳۹/۴ درصد) بود (۸). در مجموع، اغلب مبتلایان به بیماری MS را افراد غیر فعال تشکیل می‌دهند که اغلب با کاهش ظرفیت‌های عملکردی مواجه می‌باشند (۹-۱۰). در نتیجه، کاهش فعالیت بدنی و ورزش، می‌تواند خطر ابتلا به بیماری‌های ثانویه‌ی ناشی از بی‌حرکتی مانند بیماری‌های قلبی، دیابت و اضافه وزن را گسترش دهد (۱۱). طی چند سال گذشته، توجه خاصی به فعالیت بدنی و به ویژه ورزش‌های هوازی شده است. اگر چه ورزش نمی‌تواند روند از بین رفتن میلین را متوقف یا آن را بازسازی کند (۹، ۴)، اما با روش‌های دیگری فرد مبتلا به MS را حمایت می‌کند که شامل تأثیر مثبت در وضعیت روان‌شناختی، کنترل وزن، کاهش خستگی و بهبود در وضعیت خواب است (۱۲، ۴). نتایج پژوهشی نشان داده است که انجام تمرینات منظم ورزشی با افزایش قدرت عضلانی، باعث بهبود علائم بیماری نظیر خستگی، تعادل و تحرک می‌شود (۱۲، ۵). با این وجود، برخی مطالعات نیز نقش فعالیت بدنی منظم را در بهبود تعادل سیتوکاین‌های التهابی و ضد التهابی، سلول‌های سیستم ایمنی و سایر نشانگرهای زیستی مرتبط با بیماری نیز گزارش داده‌اند (۱۳، ۶). یکی از نشانگرهای زیستی مرتبط با بیماری MS، نوروتروفین‌ها هستند. نوروتروفین‌ها، یک خانواده از پروتئین‌ها هستند که باعث بقای رشد و بهبود عملکرد نورون‌ها می‌شوند. این خانواده‌ی پروتئین‌های ترشحی، متعلق به دسته‌ای از عوامل رشدی هستند که باعث رشد و نمو و تمایزپذیری سلول‌ها نیز می‌شوند (۱۵-۱۴).

نمونه‌های مورد مطالعه بود. در صورتی که مقاله‌ی مورد نظر هر یک از این شرایط را نداشت یا علاوه بر فعالیت بدنی روش‌ها و مداخلات دیگری مانند مکمل و دارو (به عنوان مداخله و به جز داروهای معمول بیماری MS) در طول دوره‌ی تمرینی در آن استفاده شده بود، از نمونه‌های مورد مطالعه خارج می‌شد. در نهایت، پس از حذف مقالات تکراری، تعداد ۹ مقاله برای بررسی نهایی که دارای شرایط پیش‌گفته بودند، به مطالعه وارد شدند (شکل ۱). برای دقت در انتخاب و پالایش مطالعات، تمام جستجوها و روند انتخاب مقالات توسط دو محقق به صورت مجزا صورت گرفت.

از مقیاس PEDro (PEDro) Physiotherapy evidence database برای ارزیابی کیفیت مطالعات انجام شده استفاده گردید (۲۴). این مقیاس، جهت طبقه‌بندی و ارزیابی کیفیت روش کار مطالعات، بر اساس ۱۱ معیار، استفاده می‌شود که می‌تواند عددی در دامنه‌ی ۰-۱۰۰ برای هر مطالعه باشد (عدد بالاتر نشان دهنده‌ی کیفیت بالاتر است)؛ به طوری که اگر مطالعه هر کدام از معیارهای ۱۱ گانه را دارا بود، نمره‌ی یک را برای آن معیار دریافت می‌کرد و در صورت عدم برخورداری از معیار، نمره‌ای برای آن معیار نمی‌گرفت. در پایان، جمع نمرات ۱۱ معیار، بیانگر کیفیت روش کار مطالعه بود.

رو، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی و مرور مطالعاتی بود که اثر فعالیت بدنی منظم را بر عوامل رشد عصبی از جمله BDNF و NGF مورد مطالعه قرار داده بودند.

روش‌ها

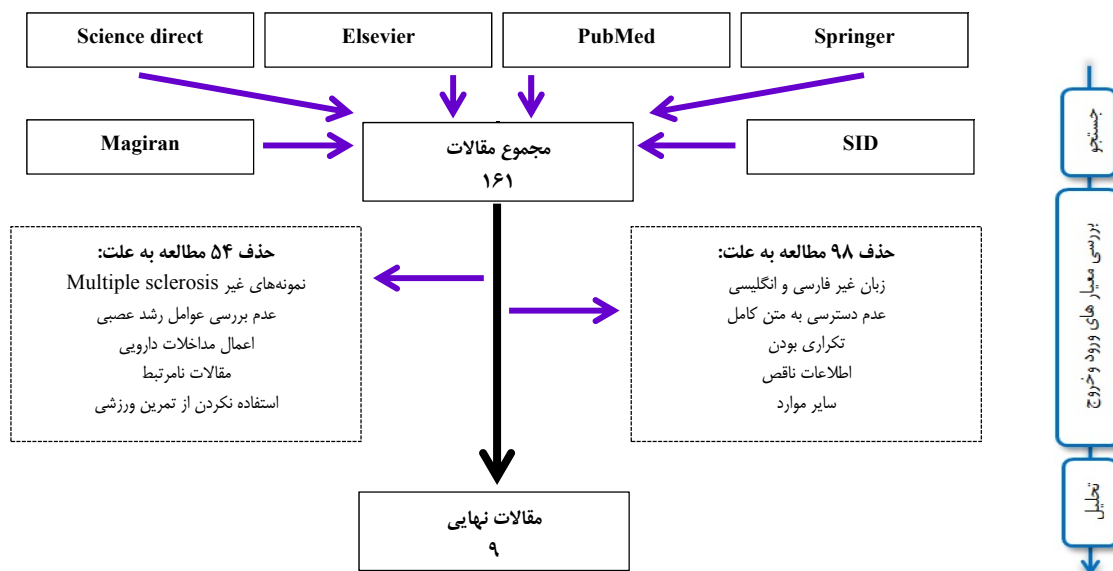
این مطالعه‌ی مروری، با هدف مطالعه‌ی اثر فعالیت بدنی و تمرین ورزشی بر عوامل رشد عصبی در مبتلایان به MS انجام شد. بدین منظور، جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی Pubmed، Sciondirect و Elsevier به زبان انگلیسی و پایگاه‌های اطلاعاتی Springer و Magiran و جهاد دانشگاهی به زبان فارسی به صورت مجزا توسط دو محقق انجام شد.

جستجو با استفاده از سربرنده‌های Medical subject headings صورت گرفت و شامل واژه‌های MS/Multiple sclerosis، Exercise/training/physical activity/therapy و Insulin-like growth factor) Neurotrophic factor/BDNF/NGF/IGF (در بخش جستجو در پایگاه‌های انگلیسی در بازه‌ی زمانی ژانویه ۲۰۰۰ تا فوریه ۲۰۱۷ و واژه‌های معادل در بخش جستجو در پایگاه‌های فارسی در بازه‌ی زمانی ۱۳۸۰ تا پایان ۱۳۹۵ بود. پس از جستجو، تعداد ۱۶۱ مقاله حاصل گردید.

شرایط ورود به مطالعه شامل فارسی یا انگلیسی بودن زبان مقاله، بازه‌ی زمانی مورد نظر، انحصار مطالعه بر روی مبتلایان به MS، در دسترس بودن متن کامل مقاله، بررسی کردن اثر فعالیت یا تمرین ورزشی در مبتلایان به MS، ارزیابی عوامل رشد عصبی و انسان بودن

یافته‌ها

در نهایت، از ۱۶۱ مقاله‌ی دریافت شده از پایگاه‌های اطلاعاتی داخلی و خارجی در ۱۵ سال اخیر و پس از اعمال متغیرهای ورودی و خروجی، تعداد ۹ مقاله، مرور شدند.



شکل ۱. نمودار چگونگی جستجو و انتخاب مطالعات

جدول ۱. مقیاس کیفیت روش کار PEDro Physiotherapy evidence database برای هر یک از مطالعات

مطالعه	شاخص‌ها											
	#۱	#۲	#۳	#۴	#۵	#۶	#۷	#۸	#۹	#۱۰	#۱۱	مجموع
Briken و همکاران (۲۵)	۱	۱	۰	۱	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۱	۷
Wens و همکاران (۲۶)	۱	۱	۰	۱	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۱	۷
Bansi و همکاران (۲۷)	۱	۱	۰	۱	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۱	۷
White و Castellano (۲۸)	۱	۱	۰	۱	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۱	۷
Schulz و همکاران (۲۹)	۱	۱	۰	۱	۰	۰	۱	۱	۱	۱	۱	۸
Gold و همکاران (۳۰)	۱	۱	۰	۱	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۱	۷
ثاقب‌جو و همکاران (۳۱)	۱	۱	۰	۱	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۱	۶
مقدسی و همکاران (۳۲)	۱	۱	۰	۱	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۱	۵
مقدسی و همکاران (۳۳)	۱	۱	۰	۱	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۱	۵

#۱: شاخص‌های ورود و خروج (شاخص‌های منتخب) شرکت کنندگان، #۲: اختصاص تصادفی شرکت کنندگان به گروه‌ها، #۳: تخصیص پنهان شده‌ی شرکت کنندگان، #۴: شبیه بودن شاخص‌های مهم در حالت پایه در گروه‌ها، #۵: کورسازی شرکت کنندگان، #۶: کورسازی محققان/درمانگرها، #۷: کورسازی ارزیاب‌ها/اندازه‌گیرها، #۸: ارزیابی نهایی حداقل بیش از ۸۵ درصد شرکت کنندگان اختصاص داده شده به گروه‌ها در یکی از شاخص‌های کلیدی، #۹: آنالیز با توجه به درمان، #۱۰: مقایسه‌ی بین گروهی حداقل برای یکی از شاخص‌ها و #۱۱: نمایش پراکندگی و مرکزیت شاخص‌ها حداقل برای یکی از شاخص‌ها

۴ مطالعه (۴۴/۴ درصد) و IGF-1 تنها در ۱ مقاله (۱۱/۱ درصد) بررسی شده بود. شرکت کنندگان در مطالعات یا غیر فعال بودند و سابقه‌ی تمرین ورزشی به صورت منظم نداشتند یا مطالعات، اطلاعات دقیقی در این زمینه ندادند. در نهایت، مطالعات مرور شده از تمرین استقامتی یا هوازی (۵ مطالعه)، مقاومتی (۲ مطالعه)، ترکیبی (۱ مطالعه) و پیلاتس (۱ مطالعه) استفاده کرده بودند. مشخصات مداخلات تمرینی در جدول ۲، آمده است.

تمام مطالعات مرور شده از نمونه‌ی خونی برای ارزیابی سطوح عوامل رشد عصبی استفاده کرده بودند. پنج مطالعه از سرم (۳۳-۳۲، ۲۸، ۲۶-۲۵) و دو مطالعه از پلاسما (۳۰-۲۹) استفاده کرده بودند. در حالی که Bansi و همکاران از مایه‌ی رویی خون پس از سانتریفیوژ به عنوان محیط ارزیابی سطح عامل مورد نظر به روش Flow cytometric استفاده کرده بودند (۲۷). به جز مطالعات Schulz و همکاران (۲۹) و نیز Gold و همکاران (۳۰)، سایر مطالعات، نمونه‌ی خونی را در حالت ناشتا (۱۲-۸ ساعت) اخذ کردند. در حالی که مطالعه‌ی White و Castellano زمان نمونه‌گیری خون را ۴۸ ساعت پس از مصرف دارو گزارش کردند (۲۸)، اما اغلب مطالعات فاصله‌ی زمانی مصرف داروهای مخصوص MS تا زمان نمونه‌گیری را گزارش نکردند.

اثر حاد فعالیت بدنی بر عوامل رشد عصبی: از بین مقالات مرور شده، پنج مورد اثر حاد فعالیت بدنی را بر عوامل رشد عصبی در بیماران MS بررسی کرده بودند. همه‌ی این مطالعات، از فعالیت بدنی هوازی استفاده کرده بودند؛ در حالی که در مطالعه‌ی Briken و همکاران، فعالیت هوازی تا زمان رسیدن به واماندگی ادامه داشت (۲۵).

تمام این مقالات، اثر حاد و مزمن فعالیت بدنی و تمرین ورزشی را بر عوامل رشد عصبی در گردش خون بررسی کردند. برای ارزیابی کیفیت روش کار مطالعات، از مقیاس Physiotherapy evidence database استفاده شد. این مقیاس، برای مطالعات مرور شده بین امتیازهای ۵-۸ متغیر بود. میانگین شاخص Physiotherapy evidence database در مطالعات مرور شده ۶/۵۵ (بیشترین فراوانی نمره‌ی ۷ با ۵ تکرار) بود (جدول ۱). با این حال، کورسازی شرکت کنندگان و محققان (شاخص‌های ۵ و ۶) در پژوهش‌هایی با مداخلات تمرینی و ورزشی کمتر اجرایی است؛ از این رو، بیشتر تحقیقات در این زمینه و زمینه‌های مشابه، امتیاز این بخش را دریافت نمی‌کنند. همچنین، ۶ مورد از مطالعات مرور شده، دارای کیفیت بالا (نمره‌ی ۷ و بالاتر) بودند (جدول ۱).

در ۶ مطالعه، جنسیت شرکت کنندگان مرد و زن (۶۶/۶ درصد) بود (۳۰-۲۵). در حالی که جنسیت شرکت کنندگان در ۳ مطالعه، فقط زن (۳۳/۳ درصد) بود (۳۳-۳۱). همچنین، ۴ مطالعه (۴۴/۵ درصد) فقط بر روی بیماران MS عود-بهبود بود (۳۳-۳۱، ۲۸). در حالی که ۵ مطالعه (۵۵/۵ درصد) یا تمام انواع MS و یا ترکیبی از چند مدل بیماری (۳ مطالعه) را در بر می‌گرفت و یا نوع MS شرکت کنندگان را مشخص نکرده بودند (۲ مطالعه). اغلب مطالعات به جز مطالعات مقدسی و همکاران (۳۳-۳۲)، دامنه‌ی سنی شرکت کنندگان را گزارش نکرده بودند؛ با این حال، به نظر می‌رسد که دامنه‌ی سنی به کار رفته در مطالعات، ۷۰-۲۰ سال را در بر می‌گرفت. شاخص ناتوانی شرکت کنندگان در پژوهش، در دامنه‌ی ۰-۶/۵ بود. از بین عوامل رشد عصبی، BDNF در ۸ مطالعه (۸۸/۸ درصد)، NGF در

جدول ۲. ویژگی شرکت کنندگان و برنامه‌ی تمرینی مطالعات مرور شده

نویسندگان	شرکت کنندگان	سن (سال)	طرح و نوع تمرین	شدت و مدت تمرین
Briken و همکاران (۲۵)	افراد مبتلا به SPMS و PPMS با EDSS ۴-۶	گروه مورد ۴۹/۹ ± ۷/۶	مزمین و حاد: تمرین رکاب زدن استقامتی تا سر حد واماندگی	۹ هفته، ۳-۲ بار در هفته
Wens و همکاران (۲۶)	افراد مبتلا به RRMS با EDSS = ۲/۶ ± ۰/۲	گروه مورد ۴۲/۰ ± ۳/۰	مزمین: راه رفتن، دویدن و تمرین مقاومتی	۲۴ هفته با شاخص درک فشار ۱۴-۱۲ و ۳-۲ بار در هفته
Bansi و همکاران (۲۷)	افراد مبتلا به MS با EDSS > ۶/۵	گروه تمرین خشکی ۵۲	مزمین و حاد: تمرین رکاب زدن هوازی	۳ هفته با سرعت ۵۰ تا ۶۰ دور در دقیقه و شدت HR _{max} ۷۰ درصد
Castellano و White (۲۸)	افراد سالم و مبتلا به RRMS با EDSS > ۵/۵	گروه MS ۴۰/۰ ± ۱۰/۰	مزمین و حاد: تمرین رکاب زدن هوازی	مزمین: ۸ هفته، ۳ بار در هفته حاد: ۳۰ دقیقه با شدت VO _{2peak} ۶۰ درصد
Schulz و همکاران (۲۹)	افراد مبتلا به MS با EDSS > ۵	گروه مورد ۳۹/۰ ± ۹/۰	مزمین: تمرین هوازی تناوبی حاد: تمرین استقامتی	مزمین: ۸ هفته، ۲ بار در هفته با ۷۵ درصد وات بیشینه حاد: ۳۰ دقیقه با شدت VO _{2max} ۶۰ درصد
Gold و همکاران (۳۰)	افراد سالم و مبتلا به MS با EDSS > ۵	گروه MS ۳۹/۲ ± ۱/۸	حاد: تمرین استقامتی	۳۰ دقیقه با شدت VO _{2max} ۶۰ درصد
نابق‌جو و همکاران (۳۱)	زنان مبتلا به RRMS با EDSS > ۶	گروه مورد ۳۷/۳ ± ۸/۲	مزمین: تمرین پیلاتس	۸ هفته، ۳ بار در هفته به مدت ۶۰ دقیقه
مقدسی و همکاران (۳۲)	زنان مبتلا به RRMS با EDSS > ۶	گروه شاهد ۲۰-۵۰	مزمین: تمرین مقاومتی	مزمین: ۸ هفته، ۳ جلسه در هفته با ۵۰-۶۵ درصد یک تکرار بیشینه
مقدسی و همکاران (۳۳)	زنان مبتلا به RRMS با EDSS > ۴/۵	گروه شاهد ۲۰-۵۰	مزمین: تمرین مقاومتی	مزمین: ۸ هفته، ۳ جلسه در هفته با ۵۰-۶۵ درصد یک تکرار بیشینه

MS: Multiple sclerosis; SPMS: Secondary-progressive MS; PPMS: Primary progressive multiple sclerosis; RRMS: Relapsing-remitting MS; EDSS: Expanded disability status scale; HR_{max}: Heart rate maximum; VO_{2max}: Volume oxygene maximum

طولانی‌ترین دوره مربوط به مطالعه‌ی Wens و همکاران با ۲۴ هفته تمرین بود (۲۶). از بین مطالعاتی که سطوح سرمی BDNF را بررسی کرده بودند، مطالعات Castellano و White پس از چهار هفته تمرین (۲۸)، Wens و همکاران پس از بیست و چهار هفته تمرین (۲۶) و نیز مقدسی و همکاران پس از هشت هفته تمرین (۳۳)، افزایش معنی‌داری را گزارش کردند. با این حال، مطالعات Bansi و همکاران (۲۷) و نابق‌جو و همکاران (۳۱) نیز افزایش معنی‌داری را در گروه تمرین گزارش کردند؛ در حالی که اختلاف معنی‌داری را بین گروه مورد و شاهد پس از دوره‌ی تمرینی مشاهده نکردند (۲۷، ۳۱). عوامل رشد عصبی و یافته‌های مطالعات مرور شده در جدول ۳ آمده است.

اثر مزمین فعالیت بدنی بر متغیرهای بالینی، روان‌شناختی و عملکردی: پرکاربردترین شاخص‌ها در این بخش شامل

Expanded disability status scale (EDSS)، خستگی و توان هوازی بود. در مطالعه‌ی Schulz و همکاران (۲۹)، بهبود معنی‌دار Fatigue impact scale که با استفاده از پرسش‌نامه‌ی Fatigue impact scale و آزمایش راه رفتن ۳۰ دقیقه ارزیابی شده بود، مشاهده نگردید.

مطالعات Schulz و همکاران (۲۹) و نیز Gold و همکاران (۳۰)، پاسخ معنی‌داری را به دنبال فعالیت بدنی نشان ندادند. در حالی که مطالعه‌ی Bansi و همکاران در گروه تمرین در آب افزایش معنی‌داری را دو و سه ساعت بعد از فعالیت (۲۷) و مطالعه‌ی Briken و همکاران بلافاصله بعد از فعالیت (۲۵) در سطوح سرمی BDNF مشاهده کردند. در مقابل، در مطالعه‌ی Castellano و White، مشاهده شد که سطوح BDNF در پاسخ به فعالیت بدنی، دو و سه ساعت بعد از فعالیت، کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد (۲۸). در پژوهش Castellano و White، این کاهش معنی‌دار، چهار و هشت هفته بعد از تمرین بدنی منظم نیز به دنبال اجرای یک جلسه تمرین به صورت حاد مشاهده شد (۲۸).

اثر مزمین فعالیت بدنی بر عوامل رشد عصبی: از بین نه مطالعه

مرور شده، هشت مطالعه اثر مزمین فعالیت بدنی منظم را بر سطوح عوامل رشد عصبی در حالت استراحت بررسی کرده بودند. برنامه‌ی تمرینی این مطالعات، شامل تمرین تناوبی (۲۹)، پیلاتس (۳۲)، مقاومتی (۳۲-۳۳)، استقامتی یا هوازی (۲۸-۲۷، ۲۵) و ترکیبی (۲۶) بود. کوتاه‌ترین دوره‌ی تمرین مربوط به مطالعه‌ی Bansi و همکاران با ۳ هفته تمرین (۲۷) و

جدول ۳. عوامل رشد عصبی و یافته‌های مطالعات مرور شده

نویسندگان	عوامل اصلی	یافته‌های مهم
Briken و همکاران (۲۵)	BDNF IL-6 آیزین	پس از دوره‌ی تمرینی، تغییرات معنی‌داری در هیچ یک از نشانگرهای زیستی مشاهده نشد. بلافاصله پس از اجرای شیوه‌نامه‌ی تمرینی، افزایش معنی‌دار BDNF مشاهده شد، اما ۳۰ دقیقه بعد کاهش معنی‌داری نشان داد.
Wens و همکاران (۲۶)	BDNF	مبتلایان به MS سطح پایین‌تری از BDNF را در حالت پایه داشتند. پس از دوره‌ی تمرین، میزان BDNF در گروه مورد به طور معنی‌داری افزایش یافت.
Bansi و همکاران (۲۷)	BDNF NGF TNF-a IL-6 sIL-6R	غلظت استراحتی BDNF در گروه تمرین در آب افزایش معنی‌داری را پس از دوره‌ی تمرینی نشان داد. همچنین، NGF نیز تمایل غیر معنی‌داری را جهت افزایش نشان داد. یک جلسه تمرین در آب، با افزایش معنی‌دار BDNF قبل و بعد از دوره‌ی تمرینی همراه بود؛ در حالی که سایر عوامل تغییر معنی‌داری را نشان ندادند.
Castellano و White (۲۸)	BDNF IGF-1	غلظت BDNF در گروه MS در شروع شیوه‌نامه‌ی تمرین و پس از هشت هفته کمتر از گروه سالم بود. افزایش معنی‌دار BDNF در هفته‌ی چهارم تمرین در گروه MS مشاهده شد. غلظت BDNF در دو گروه در پاسخ به یک جلسه تمرین، کاهش معنی‌داری را در سه زمان قبل از شروع دوره‌ی تمرین، هفته‌ی چهارم و پس از پایان تمرین نشان داد.
Schulz و همکاران (۲۹)	BDNF NGF IL-6 sIL-6R	با وجود تمایل غیر معنی‌دار NGF جهت کاهش پس از دوره‌ی تمرین، هیچ کدام از نشانگرهای زیستی تغییر معنی‌داری را در حالت مزمن و حاد نشان ندادند.
Gold و همکاران (۳۰)	BDNF NGF	در حالت پایه، غلظت NGF به طور معنی‌داری در گروه MS بالاتر بود. بلافاصله و یک ساعت پس از تمرین، تغییر معنی‌داری در شاخص‌ها مشاهده نشد.
ثاقب‌جو و همکاران (۳۱)	BDNF MDA TAC	افزایش معنی‌دار BDNF در گروه مورد مشاهده شد؛ در حالی که MDA و TAC در گروه شاهد به ترتیب افزایش و کاهش معنی‌داری را نشان داد.
مقدسی و همکاران (۳۲)	NGF IL-6	تغییر معنی‌داری به دنبال یک دوره‌ی تمرین مشاهده نشد. ارتباط معنی‌دار و مستقیمی بین NGF و IL-6 قبل و بعد از دوره‌ی تمرینی مشاهده شد.
مقدسی و همکاران (۳۳)	BDNF	افزایش معنی‌دار BDNF در گروه تمرین پس از دوره‌ی تمرین مشاهده شد. ارتباط معنی‌دار و معکوسی بین BDNF و EDSS مشاهده شد.

MS: Multiple sclerosis; BDNF: Brain-derived neurotrophic factor; NGF: Nerve growth factor; IGF-1: Insulin-like growth factor 1; IL-6: Interleukin 6; MDA: Malondialdehyde; TAC: Total antioxidant capacity; TNF- α : Tumor necrosis factor-alpha; EDSS: Expanded disability status scale; sIL-6R: Soluble IL-6 receptor

عوامل رشد عصبی بررسی کرده باشند، اندک هستند. با وجود ویژگی بیماری MS، تنوع عوامل رشد عصبی و عملکردهای آن‌ها، به سختی می‌توان پاسخ و سازگاری عوامل رشد عصبی را به دنبال فعالیت بدنی تفسیر و تعیین کرد. پژوهش‌های پیشین، به خوبی نشان داده‌اند که فعالیت بدنی منظم، استعداد ابتلا به بیماری‌های عفونی، خود ایمنی و نورولوژیک شایع را تحت تأثیر قرار می‌دهد. هر چند نشان داده شده است که فعالیت بدنی شدید و رقابتی، می‌تواند خطر ابتلا به عفونت را افزایش دهد، اما فعالیت بدنی منظم با شدت متوسط، به پیش‌گیری از برخی از بیماری‌ها و عوارض کمک می‌کند (۳۴-۳۵، ۴).

روند دمیلینه شدن آکسون‌ها با آسیب الیگودندروسیت‌ها که منجر به ظاهر شدن مناطق فاقد میلین می‌شود، مشخص می‌گردد (۴، ۶، ۱). دمیلینه شدن آکسون‌ها و فرایندهایی که در پی آن ایجاد می‌شود، می‌تواند در نهایت در پتانسیل عمل آکسون اختلال ایجاد کند. برخی آکسون‌ها، از طریق رشد و تکثیر سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیتی

در حالی که کیفیت زندگی بیماران بهبود معنی‌داری را نشان داد (۲۹). به همین ترتیب، Bansi و همکاران نیز بهبود معنی‌دار میزان خستگی پس از دوره‌ی تمرینی را مشاهده نکردند (۲۷). هر دوی مطالعات Schulz و همکاران (۲۹) و Bansi و همکاران (۲۷)، عدم تغییر معنی‌دار توان هوازی را پس از دوره‌ی تمرین گزارش کردند. مطالعه‌ی Wens و همکاران نیز نشان داد که قدرت پاها در زوایای مختلف بهبود داشته است (۲۶). در نهایت، مطالعات ثاقب‌جو و همکاران (۳۱) و نیز مقدسی و همکاران (۳۲-۳۳) که از EDSS به عنوان یک شاخص بالینی جهت ارزیابی اثر فعالیت بدنی بر مبتلایان به MS قبل و بعد از برنامه‌ی تمرینی استفاده کرده بودند، بهبود معنی‌داری را در گروه مورد گزارش دادند.

بحث

پژوهش‌هایی که اثر فعالیت بدنی را در مبتلایان به MS با تأکید بر

می‌کند (۳۹). Rojas و همکاران، مشاهده کرده بودند که ۳۰ دقیقه تمرین رکاب زدن با شدت معادل ۱۰ درصد بالاتر از آستانه‌ی بی‌هوایی، منجر به افزایش معنی‌داری در سطح BDNF می‌شود. در حالی که تمرین با شدتی معادل ۲۰ درصد زیر آستانه‌ی بی‌هوایی، منجر به این تغییرات معنی‌دار نشده است (۳۹).

یکی از موارد مهمی که باید در نحوه‌ی پاسخ BDNF به فعالیت بدنی مورد توجه قرار داد، منابع تولید و تنظیم BDNF می‌باشد. اگر چه ابتدا این عامل در مغز و سیستم عصبی مرکزی کشف شد، اما اکنون مشخص شده است که منابع محیطی مختلفی می‌توانند ترشح کننده‌ی این عامل باشند (۱۶). با این که نقش و ارتباط منابع محیطی BDNF در روند و عملکرد سیستم عصبی مرکزی و مغز مشخص نیست، اما مطالعات متعددی نیز ارتباط بین تغییرات BDNF در گردش خون محیطی را با گردش خون مغز در پاسخ به فعالیت بدنی را تأیید کرده‌اند (۲۵، ۱۶).

در مطالعه‌ی Briken و همکاران، مشخص شد که میزان افزایش BDNF بلافاصله پس از فعالیت بدنی و کاهش آن در دوره‌ی ریکاوری، با سطح آمادگی بدنی در ارتباط است (۲۵). پیش از این مطالعه، Castellano و White نیز بر این عقیده بودند که در بیماران MS نوع عود-بهبود، میزان ناپدید شدن BDNF را می‌توان به سرعت بالاتر انتقال دهنده‌های BDNF به مغز نسبت داد (۲۸)؛ در نتیجه، افزایش BDNF گردش خون می‌تواند غلظت آن را در مغز نیز تحت تأثیر قرار دهد. با وجود شواهد این مطالعات، Rasmussen و همکاران گزارش کردند که مغز، بزرگ‌ترین منبع (۷۰-۶۰ درصد) و مسؤول افزایش BDNF در گردش خون در هنگام فعالیت بدنی می‌باشد (۴۰). نکته‌ی مهم دیگر، نقش عضله‌ی اسکلتی و همکاری آن در تولید و ترشح BDNF به دنبال انقباض می‌باشد. اگر چه برخی مطالعات بر خلاف پیش‌فرض مطالعه‌ی Rasmussen و همکاران، اعتقاد دارند که عضله‌ی اسکلتی، BDNF تولیدی خود را به درون گردش خون نمی‌ریزد یا مسؤول تغییر غلظت BDNF در گردش خون نیست (۴۰).

یکی از محدودیت‌های پژوهش‌های مرور شده، عدم ارزیابی عوامل شناختی در مبتلایان به MS است. پیش از این، شواهد نشان داده است که فعالیت بدنی از طریق افزایش و تأثیر بر بیان BDNF می‌تواند منجر به بهبود عملکرد شناختی شود (۴۱، ۱۸). از این رو، بررسی ارتباط تغییرات BDNF با تغییرات عملکرد شناختی مغز به دنبال فعالیت بدنی نیز می‌تواند اطلاعات مفیدی را در اختیار محققین قرار دهد.

هفت مطالعه از بین مطالعات مرور شده، اثر یک دوره‌ی تمرینی را بر BDNF در مبتلایان به MS بررسی کرده بودند. اغلب این

در مناطق مجاور، می‌توانند تا مدتی زنده بمانند. هر چند این فرایند جبرانی برای مدت کوتاهی باقی می‌ماند، اما تغییرات خود ایمنی در بیماری MS توسط سلول‌های T کمکی ۱ (T helper 1 یا Th1) و سلول‌های T کمکی ۱۷ (Th17) و اثرات ضد التهابی سلول‌های T کمکی ۲ (Th2) با دوره‌ی بهبودی و ریکاوری این بیماری در ارتباط است (۳۶، ۴).

با توجه به نقش سیستم ایمنی در بیماری MS، تفسیر نتایج مرتبط با عوامل رشد عصبی پیچیده‌تر می‌شود. در سطح سلول‌های ایمنی بدن، فعالیت بدنی منظم منجر به یک افزایش اولیه در هنگام فعالیت بدنی در تعداد لنفوسیت‌های محیطی می‌شود، اما ۲۴-۳ ساعت پس از فعالیت بدنی، سطح لنفوسیت‌ها کمتر از مقدار قبل از فعالیت می‌شود (۳۶). از این رو، فعالیت بدنی منظم می‌تواند تعادل Th1/Th2 را تحت تأثیر قرار دهد که در بیماری MS مورد توجه است (۳۷-۳۶، ۴). با این حال، اثر فعالیت بدنی و ورزش چه بر سیتوکاین‌ها و دستگاه ایمنی و چه بر عوامل رشد عصبی، به خصوص در بیماران MS به طور کامل روشن نیست. برای مثال، در مرور نظام‌مندی که پیش از این مختارزاده و همکاران انجام دادند، مشاهده شد که مطالعات پیشین نتایج متناقضی در مورد اثر فعالیت بدنی منظم بر سیتوکاین‌ها در مبتلایان به MS گزارش کرده‌اند (۴). در این مطالعه نیز به نظر می‌رسد به علت کم بودن تعداد مطالعات و ارزیابی نشدن برخی عوامل رشد عصبی، پاسخ به این سؤال که «آیا فعالیت بدنی می‌تواند اثر سودمندی بر عوامل رشد عصبی در مبتلایان به MS داشته باشد یا نه؟» دشوار است.

اثر فعالیت بدنی بر BDNF اغلب مطالعات مرور شده، نشان داده‌اند که غلظت BDNF در پاسخ به فعالیت بدنی افزایش می‌یابد. اگر چه در برخی مطالعات، این افزایش معنی‌دار بود (۲۸-۲۷، ۲۵)، اما در برخی معنی‌دار نبود (۳۰-۲۹). با این وجود، غلظت BDNF در طول دوره‌ی ریکاوری به حالت پایه‌ی خود باز می‌گشت. منحنی دز-پاسخ BDNF به فعالیت بدنی به طور کامل مشخص نیست. با این حال، برخی از شواهد گذشته اذعان دارند که نحوه‌ی پاسخ BDNF، وابسته به شدت و نوع فعالیت بدنی می‌باشد (۲۵). به طور ویژه، در مطالعات مرور شده مشاهده می‌شود که اجرای فعالیت بدنی تا واماندگی با افزایش سطح BDNF بلافاصله بعد از قطع فعالیت همراه بوده است (۲۵)، اما ۳۰ دقیقه تمرین استقامتی با شدت ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی، تغییر معنی‌داری نشان نداد (۳۰-۲۹). پیش از این نیز در مطالعاتی که روی افراد سالم توسط Ferris و همکاران انجام شده بود نیز مشاهده شد که انجام فعالیت بدنی تا سطح واماندگی با افزایش سطح BDNF در گردش خون همراه است (۳۸). به همین شکل، مطالعه‌ی Rojas و همکاران نیز از این یافته‌ها حمایت

مطالعات، افزایش معنی‌داری را در غلظت BDNF گزارش دادند (۳۳، ۳۱، ۲۸-۲۵). در مقابل، مطالعه‌ی Schulz و همکاران، نشان داد که فعالیت بدنی منظم با ۷۵ درصد وات بیشینه به صورت تناوبی به مدت هشت هفته، تأثیر معنی‌داری بر BDNF در مبتلایان به MS ندارد (۲۹).

با وجود این که اغلب مطالعات نشان دهنده‌ی تأثیر مثبت فعالیت بدنی منظم در مبتلایان به MS بوده‌اند، دارای برخی محدودیت‌ها نیز بودند. برای نمونه، در مطالعه‌ی Bansi و همکاران که از دو گروه تمرین در آب و خشکی استفاده شده بود (۲۷)، عدم به کارگیری گروه شاهد و دوره‌ی کوتاه مدت تمرین (۳ هفته) از محدودیت‌های مطالعه بود. همچنین، در برخی از مطالعات نظیر مطالعه‌ی ناقب‌جو و همکاران، با وجود تغییر معنی‌دار BDNF در گروه تمرین، در نهایت اختلاف معنی‌دار آماری پس از دوره‌ی تمرینی مشاهده نشد (۳۱). چگونگی اثر فعالیت بدنی منظم بر غلظت BDNF نامشخص است؛ با این وجود، چند عامل و مسیر ممکن است در این فرایند دخیل باشند. یکی از این عوامل مؤثر، می‌تواند نیتریک اکساید باشد. در رابطه با اثر متقابل بین نیتریک اکساید و BDNF، مطالعات نشان دادند که فعالیت ورزشی باعث افزایش تولید نیتریک اکساید می‌شود که می‌تواند منجر به افزایش نورون‌زایی و کاهش اختلال در عملکرد آن‌ها، افزایش رشد نورونی و کاهش مرگ سلولی شود که در نهایت، برای شکل‌پذیری سیستم عصبی ناشی از BDNF ضروری به نظر می‌رسد (۴۱).

علاوه بر این، فعالیت ورزشی منظم می‌تواند سبب ایجاد سازگاری‌هایی در سیستم ضد اکسایشی شود. افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در نتیجه‌ی فعالیت بدنی، می‌تواند توانایی مغز را برای مقابله با تأثیرات آسیب‌رسان استرس اکسایشی افزایش دهد و سیستم عصبی را در برابر استرس اکسایشی محافظت نماید (۳۱) که در نهایت، می‌تواند حمایت‌کننده‌ی عملکرد و تولید BDNF نیز باشد. در حقیقت، شواهد نشان می‌دهند که افزایش استرس اکسایشی، می‌تواند با کاهش BDNF و در نتیجه، شکل‌پذیری سیناپسی همراه باشد (۳۱).

در مطالعه‌ی ثاقب‌جو و همکاران نیز مشاهده شد که فعالیت بدنی منظم با افزایش سطوح مالون دی‌آلدئید به عنوان یک آنتی‌اکسیدان محوری همراه است (۳۱).

مکانیسم دیگری که واسطه‌ی اثر فعالیت ورزشی و BDNF بر مغز است، محور هورمون رشد-عامل رشد شبه انسولینی (GH/IGF-1) است. فعالیت ورزشی، باعث افزایش هورمون رشد می‌شود که خود محرک اصلی تولید IGF-1 است. علاوه بر کبد که بخش اصلی IGF-1 موجود در گردش خون از آن مشتق می‌شود، مغز نیز می‌تواند IGF-1 تولید کند. در همین راستا، به نظر می‌رسد اثر

متقابلی بین BDNF و IGF-1 وجود دارد؛ چرا که وجود IGF-1 محیطی، باعث القای BDNF در هیپوکامپ می‌شود. همچنین، نشان داده شده است که فعالیت ورزشی، باعث افزایش IGF-1 در مغز می‌شود و برداشت IGF-1 توسط مغز از جریان خون را تحریک می‌کند و در نهایت، با نورون‌زایی هیپوکامپ در ارتباط است (۲۸). با وجود اهمیت IGF-1، تنها یک مطالعه نقش تنظیمی فعالیت بدنی را در مبتلایان به MS با در نظر گرفتن این عامل بررسی کرده است. از این رو، مطالعات بیشتری در این زمینه مورد نیاز است. تنها در مطالعه‌ی White و Castellano، گزارش شد که غلظت IGF-1 پس از چهار و هشت هفته تمرین هوازی تغییر معنی‌داری نداشته است (۲۸). با توجه به این که IGF-1 دارای شکل‌های مختلفی است، قابلیت ترشح در مغز را دارد و بیشتر در پاسخ به تمرین مقاومتی ترشح می‌شود (۴۲)، پایش تغییرات این عامل مهم در شکل‌پذیری نورونی ضروری به نظر می‌رسد.

اثر فعالیت بدنی بر NGF اولین بار NGF در سال ۱۹۸۳ در انسان شناسایی شد (۴۳). این عامل پلیوتروفیک در تکثیر، ترمیم و رشد نورون‌ها نقش محوری ایفا می‌کند. شواهد حاکی از افزایش سطوح سرمی NGF در برخی بیماری‌های خود ایمن مانند آرتریت مزمن و آسم می‌باشد (۳۲). همچنین، این پروتئین یکی از شاخص‌های مهم در پیشرفت بیماری MS به شمار می‌رود؛ به نحوی که شواهد حاکی از کاهش این عامل در بیماری MS هستند (۴۴). با وجود این شواهد، در تنها مطالعه‌ی مرور شده‌ای که از گروه سالم و MS استفاده کرده بود، افزایش معنی‌داری در سطوح استراحتی NGF قبل از اجرای فعالیت بدنی مشاهده شد (۳۰).

تنها سه مطالعه، اثر حاد فعالیت بدنی را بر NGF در بیماری MS بررسی کرده‌اند که هیچ یک از این مطالعات، تغییرات معنی‌داری را گزارش نکرده بودند (۳۰-۲۹، ۲۷). همچنین، سه مطالعه اثر مزمن فعالیت بدنی را بر سطوح استراحتی NGF بررسی کرده‌اند که به طور مشابه، هیچ یک از مطالعات تغییر معنی‌داری را گزارش نکردند (۳۲-۳۰، ۲۷). مطالعات گذشته در انسان‌های سالم یا مبتلا به دیابت نشان دهنده‌ی اثر سودمند فعالیت بدنی بر NGF می‌باشد (۴۵). با این وجود، اندک مطالعات موجود در زمینه‌ی MS تأیید کننده‌ی این اثر سودمند نبوده است. نوع تمرینات، طول دوره‌ی تمرینی و میزان ناتوانی ناشی از بیماری MS، ممکن است در عدم بهبود مشاهده شده، مؤثر باشد.

با توجه به تمرینات به کار گرفته شده توسط Gold و همکاران (۳۰) و نیز Bansi و همکاران (۲۷)، به نظر می‌رسد اثر تمرینات کوتاه مدت بر سطح NGF در بیماران MS با اثر تمرینات طولانی مدت، متفاوت است. با مقایسه‌ی نتایج تحقیقات موجود در این زمینه، این

شناخت هر چه بهتر اثرات فعالیت بدنی بر عوامل رشد عصبی را در بیماری MS نشان می‌دهد. علاوه بر عوامل رشد عصبی مطرح شده در مرور حاضر، نشان داده شد که ارتباط پیچیده‌ای بین سیستم ایمنی، آدیپوکاین‌ها و عوامل رشد عصبی وجود دارد. از طرفی، بافت چربی و آدیپوکاین‌ها با خطرات دیگری نظیر خطرات قلبی-عروقی و مرگ و میر نیز مرتبط است (۴). پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند که آدیپوکاین‌هایی مانند لپتین و آدیپونکتین نیز علاوه بر نقش متابولیک (۵۰)، بر سیستم ایمنی و سلامت سیستم عصبی مرکزی تأثیرگذار هستند (۵۱، ۴) و ممکن است در بیماری‌زایی MS نقش داشته باشند و لازم است اثر فعالیت بدنی بر آن‌ها در بیماری MS نیز شناخته شود.

با وجود احتمال نقش دیگر عوامل متابولیک مرتبط با بیماری، تنوع شیوه‌نامه‌ی تمرینی، مدت و شدت فعالیت‌های بدنی اعمال شده نیز می‌تواند از متغیرهای مداخله‌گر در نتایج پژوهش‌ها باشند. با این حال، با توجه به مطالعات Wens و همکاران (۲۶)، ثاقب‌جو و همکاران (۳۱) و نیز مقدسی و همکاران (۳۳)، اعمال تمرین در شرایطی که مقاومت (وزنه یا آب) وجود داشته باشد، بهبود مناسب‌تری را در شاخص BDNF نشان می‌دهد (۳۳، ۳۱، ۲۶). اگر چه این مطالعات نمی‌تواند با تأکید زیادی تمرین در مقابل مقاومت را به عنوان راه‌کار مؤثر در بیماران MS جهت تنظیم عوامل رشد عصبی تأیید کند، اما با توجه به بهبود در سایر عوامل عملکردی و روان‌شناختی در این مطالعات، می‌توان این شیوه‌ی تمرینی را برای مبتلایان به MS مناسب‌تر دانست.

مطالعات صورت گرفته به جز مطالعه‌ی Bansi و همکاران (۲۷)، اغلب از یک نوع تمرین به عنوان مداخله استفاده کرده بودند و مقایسه‌ای بین انواع تمرینات ورزشی و شدت‌های مختلف تمرینی صورت نگرفته است. پیشنهاد می‌شود با توجه به تنوع تمرینات ورزشی، مقایسه‌ای بین فعالیت‌های ورزشی مختلف (مقاومتی، استقامتی، ترکیبی و غیره) نیز صورت گیرد. همچنین، به تازگی برخی شواهد نشان داده‌اند که فعالیت بدنی تفریحی و لذت بردن از ورزش، عامل مهمی برای تنظیم غلظت BDNF و عوامل رشد عصبی می‌باشد (۱۸). با این حال، به نظر می‌رسد که تحقیقات مرور شده، همه از تمرین بدنی اجباری استفاده کردند. از این رو، تأکید و توجه به این نوع تمرین نیز می‌تواند نتایج مفیدی را در اختیار محققان قرار دهد.

در نهایت، تنوع سنی به کار رفته در مطالعات مرور شده علاوه بر این که یک محدودیت در نتیجه‌گیری کلی به وجود می‌آورد، ممکن است یک متغیر مؤثر بر نتایج باشد. پیش از این گزارش شده است که با روند افزایش سن، غلظت عوامل رشد عصبی کاهش می‌یابد (۵۲) و می‌تواند ظرفیت سازگاری و پاسخ عوامل رشد عصبی را به فعالیت

فرض مطرح می‌شود که ممکن است در یک دوره‌ی کوتاه مدت فعالیت بدنی منظم، سطح NGF تغییر معنی‌داری نکند، اما با افزایش طول دوره‌ی تمرینات، سطح NGF بهبود معنی‌داری را نشان دهد (۳۲).

محدودیت مطالعات طولانی مدت (بیشتر از هشت هفته) و تنوع فعالیت بدنی به کار رفته در مطالعات گذشته، از مواردی می‌باشد که نیاز است در مطالعات دیگری بررسی شود. به تازگی، نقش درمانی NGF در برخی بیماری‌ها و عوارض مورد توجه قرار گرفته و مشخص شده است که این عامل، ارتباط نزدیکی با عملکردهای ذهنی و شناختی دارد (۴۶). مقادیر بالای NGF نه تنها ترمیم اعصاب محیطی پس از آسیب و تعداد آکسون‌های میلین‌دار را افزایش می‌دهد، بلکه موجب توقف تخریب عصب نیز می‌شود (۳۲). از این رو، فعالیت بدنی می‌تواند به عنوان یک عامل مؤثر بر تنظیم عملکرد و غلظت این عامل، در کنترل برخی بیماری‌ها نظیر MS مطرح باشد.

فعالیت بدنی و سایر عوامل رشد عصبی: یکی از

محدودیت‌های مطالعات گذشته، ارزیابی نکردن سایر عوامل رشد عصبی به غیر از BDNF و NGF می‌باشد. در بررسی انجام شده، هیچ یک از مطالعات اثر فعالیت بدنی را بر نوروتروفین-۳، نوروتروفین-۴ و سایر عوامل مرتبط بررسی نکرده‌اند. نوروتروفین-۳، سومین عامل نوروتروفیک پس از NGF و BDNF است. در حقیقت، نوروتروفین-۳ یک عامل رشد پروتئینی است که بر روی نورون‌های مشخصی از سیستم عصبی محیطی و مرکزی عمل می‌کند و به ادامه‌ی حیات و تمایزپذیری نورون‌های موجود و رشد و تمایزپذیری نورون‌های جدید و سیناپس‌ها کمک می‌کند. نوروتروفین-۳، در مقایسه با دیگر نوروتروفین‌ها از نظر پتانسیل عمل بر تعداد نورون‌ها، منحصر به فرد می‌باشد و قابلیت فعال کردن هر دو گیرنده‌ی تیروزین کینازی نوروتروفینی (Tyrosine receptor kinase B یا TrkB و Tyrosine receptor kinase B یا TrkC) را دارد (۴۷). نوروتروفین-۴، یکی دیگر از عوامل نوروتروفیک می‌باشد که عملکرد خود را از طریق اتصال به گیرنده‌ی تیروزین کینازی TrkB انجام می‌دهد و همچنین، به نام‌های نوروتروفین-۵ و نوروتروفین-۴/۵ نیز شناخته می‌شود (۴۸). Chung و همکاران نیز گزارش کرده‌اند که تمرین روی ترمیم منجر به افزایش بیان نوروتروفین-۴ می‌شود (۴۸). در حالی که اسلامی و همکاران، کاهش نوروتروفین ۴/۵ عضلانی را به دنبال تمرین مقاومتی گزارش کرده‌اند (۴۹). این ویژگی سایر عوامل رشد عصبی، می‌تواند آن‌ها را به عنوان اهداف پژوهشی و درمانی مهمی مطرح کند.

نتایج متناقض اشاره شده در این مطالعه‌ی مروری و تنوع عوامل رشد عصبی و عملکردهای مختلف آن‌ها، تنوع روش‌های ارزیابی و شرایط بیماران، ضرورت پژوهش‌های دقیق‌تر و گسترده‌تری را برای

تشکر و قدردانی

این پژوهش برگرفته از پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی به شماره‌ی ۹۵۴۲۶۱۲ مصوب دانشکده‌ی علوم ورزشی دانشگاه شهید چمران می‌باشد. بدین وسیله، از تمام افرادی که ما را در انجام هرچه بهتر این پژوهش یاری کردند، صمیمانه قدردانی می‌گردد.

بدنی متأثر سازد (۵۳). در نهایت، در این مطالعات از دو محل (پلاسما و سرم)، در دو حالت (ناشتا و غیر ناشتا) و روش‌های متنوع ارزیابی عوامل (ELISA، Flow Cytometric، و غیره) استفاده شده بود. در نتیجه، شیوه‌ی نمونه‌گیری خون نیز می‌تواند بر عدم هم‌خوانی نتایج تأثیرگذار باشد.

References

- Torabipour A, Asl ZA, Majdinasab N, Ghasemzadeh R, Tabesh H, Arab M. A study on the direct and indirect costs of multiple sclerosis based on expanded disability status scale score in Khuzestan, Iran. *Int J Prev Med* 2014; 5(9): 1131-8.
- Frota ER, Rodrigues DH, Donadi EA, Brum DG, Maciel DR, Teixeira AL. Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) after multiple sclerosis relapse. *Neurosci Lett* 2009; 460(2): 130-2.
- Chahkhoie M, Shariati A, Majdi Nasab N, Asadzaker M, Latifi M, Chahkhoie F, et al. Collaborative care model effect on multiple sclerosis (MS) patients' lifestyle. *Jundishapur J Chronic Dis Care* 2013; 2(3): 47-56.
- Mokhtarzade M, Mahdinasab N, Rohollah R, Negaresh R. The effect of regular physical activity on some cytokines in people with multiple sclerosis: A systemic review. *Sport Physiol* 2017. [In Press]. [In Persian].
- Kargar M. Changes in quality of life and fatigue in women with multiple sclerosis after 8 weeks of aquatic exercise training. *J Fundam Ment Health* 2010; 12(47): 562-73. [In Persian].
- Mokhtarzade M, Ranjbar R, Majdinasab N, Patel D, Molanouri SM. Effect of aerobic interval training on serum IL-10, TNF α , and adipokines levels in women with multiple sclerosis: Possible relations with fatigue and quality of life. *Endocrine* 2017; 57(2): 262-71.
- Mokhtarzade M, Ranjbar R, Majdinasab N. The Relationship between the values of leptin, interleukin-10, and TNF α with fatigue and aerobic capacity in women with multiple sclerosis. *Shefaye Khatam* 2017; 5(3): 1-10. [In Persian].
- Mahmoudian A, Hosseini E. Using complementary and alternative medicine in multiple sclerosis. *J Isfahan Med Sch* 2017; 32(320): 2501-10. [In Persian].
- Mokhtarzadeh M, Majdinasab N, Negaresh R, Ranjbar R. Association of relapse of multiple sclerosis with increased serum levels of leptin and decreased aerobic capacity in women. *J Isfahan Med Sch* 2016; 34(403): 1251-5. [In Persian].
- Monjezi S, Negahban H, Tajali S, Yadollahpour N, Majdinasab N. Effects of dual-task balance training on postural performance in patients with Multiple Sclerosis: a double-blind, randomized controlled pilot trial. *Clin Rehabil* 2017; 31(2): 234-41.
- Wens I, Dalgas U, Stenager E, Eijnde BO. Risk factors related to cardiovascular diseases and the metabolic syndrome in multiple sclerosis - a systematic review. *Mult Scler* 2013; 19(12): 1556-64.
- Mokhtarzade M, Ranjbar R, Majdinasab N. The effect of interval aerobic training on some functional factors, quality of life, fatigue and sleep in women with multiple sclerosis. *Daneshvar Med* 2016; 24(125): 67-76. [In Persian].
- Alvarenga-Filho H, Sacramento PM, Ferreira TB, Hygino J, Abreu JE, Carvalho SR, et al. Combined exercise training reduces fatigue and modulates the cytokine profile of T-cells from multiple sclerosis patients in response to neuromediators. *J Neuroimmunol* 2016; 293: 91-9.
- Dinoff A, Herrmann N, Swardfager W, Liu CS, Sherman C, Chan S, et al. The effect of exercise training on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF): A meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11(9): e0163037.
- Leech KA, Hornby TG. High-intensity locomotor exercise increases brain-derived neurotrophic factor in individuals with incomplete spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2017; 34(6): 1240-8.
- Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(7): 3017-22.
- Aberg MAI, Pedersen NL, Toren K, Svartengren M, Backstrand Br, Johnsson T, et al. Cardiovascular fitness is associated with cognition in young adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2009; 106(49): 20906-11.
- Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci* 2004; 20(10): 2580-90.
- Huang T, Larsen KT, Ried-Larsen M, Moller NC, Andersen LB. The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. *Scand J Med Sci Sports* 2014; 24(1): 1-10.
- Pedersen BK, Pedersen M, Krabbe KS, Bruunsgaard H, Matthews VB, Febbraio MA. Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals. *Exp Physiol* 2009; 94(12): 1153-60.
- Chaldakov GN, Tonchev AB, Aloe L. NGF and BDNF: From nerves to adipose tissue, from neurokines to metabokines. *Riv Psichiatr* 2009; 44(2): 79-87.
- Knaepen K, Goekint M, Heyman EM, Meeusen R. Neuroplasticity - exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports Med* 2010; 40(9): 765-801.

23. Coelho FG, Gobbi S, Andreatto CA, Corazza DI, Pedroso RV, Santos-Galduroz RF. Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review of experimental studies in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2013; 56(1): 10-5.
24. Latimer-Cheung AE, Martin Ginis KA, Hicks AL, Motl RW, Pilutti LA, Duggan M, et al. Development of evidence-informed physical activity guidelines for adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2013; 94(9): 1829-36.
25. Briken S, Rosenkranz SC, Keminer O, Patra S, Ketels G, Heesen C, et al. Effects of exercise on Irisin, BDNF and IL-6 serum levels in patients with progressive multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2016; 299: 53-8.
26. Wens I, Keytsman C, Deckx N, Cools N, Dalgas U, Eijnde BO. Brain derived neurotrophic factor in multiple sclerosis: effect of 24 weeks endurance and resistance training. *Eur J Neurol* 2016; 23(6): 1028-35.
27. Bansi J, Bloch W, Gamper U, Kesselring J. Training in MS: influence of two different endurance training protocols (aquatic versus overland) on cytokine and neurotrophin concentrations during three week randomized controlled trial. *Mult Scler* 2013; 19(5): 613-21.
28. Castellano V, White LJ. Serum brain-derived neurotrophic factor response to aerobic exercise in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2008; 269(1-2): 85-91.
29. Schulz KH, Gold SM, Witte J, Bartsch K, Lang UE, Hellweg R, et al. Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004; 225(1-2): 11-8.
30. Gold SM, Schulz KH, Hartmann S, Mladek M, Lang UE, Hellweg R, et al. Basal serum levels and reactivity of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls. *J Neuroimmunol* 2003; 138(1-2): 99-105.
31. Saghebjo M, Dehghani Firouzabadi M, Etesami M, Mahmudzadeh T. Effect of pilates training on serum levels of brain-derived neurotrophic factor, malondialdehyde and total antioxidant capacity in women with multiple sclerosis. *Sport Physiology* 2016; 8(30): 143-58.
32. Moghadasi M, Edalatmanesh M, Moeini A, Nematollahzadeh mahani M S, Arvin H. Effect of 8 weeks resistance training on plasma levels of nerve growth factor and interleukin-6 in female patients with multiple sclerosis. *Iran South Med J* 2015; 18(3): 527-37. [In Persian].
33. Moghadasi M, Edalat Manesh M A, Moeini A, Namatollahzadeh M. Effects of eight weeks resistance training on brain derived neurotrophic factor in female patients with multiple sclerosis. *Koomesh* 2015; 17(1): 152-9. [In Persian].
34. Sa MJ. Exercise therapy and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol* 2014; 261(9): 1651-61.
35. Waschbisch A, Tallner A, Pfeifer K, Maurer M. Multiple sclerosis and exercise : effects of physical activity on the immune system. *Nervenarzt* 2009; 80(6): 688-92. [In German].
36. Florindo M. Inflammatory cytokines and physical activity in multiple sclerosis. *ISRN Neurol* 2014; 2014: 151572.
37. Heesen C, Gold SM, Hartmann S, Mladek M, Reer R, Braumann KM, et al. Endocrine and cytokine responses to standardized physical stress in multiple sclerosis. *Brain Behav Immun* 2003; 17(6): 473-81.
38. Ferris LT, Williams JS, Shen CL. The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39(4): 728-34.
39. Rojas VS, Struder HK, Vera WB, Schmidt A, Bloch W, Hollmann W. Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans. *Brain Res* 2006; 1121(1): 59-65.
40. Rasmussen P, Brassard P, Adser H, Pedersen MV, Leick L, Hart E, et al. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Exp Physiol* 2009; 94(10): 1062-9.
41. Biojone C, Casarotto PC, Joca SR, Castren E. Interplay between nitric oxide and brain-derived neurotrophic factor in neuronal plasticity. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2015; 14(8): 979-87.
42. Negaresh R, Ranjbar R, Habibi A, Gharibvand MM. Comparison of resistance training on muscle volume and cross section area and some anabolic and catabolic factor in elderly and young men [MSc Thesis]. Ahvaz, Iran: School of Sport Science, Shahid Chamran University; 2015. [In Persian].
43. Ullrich A, Gray A, Berman C, Dull TJ. Human beta-nerve growth factor gene sequence highly homologous to that of mouse. *Nature* 1983; 303(5920): 821-5.
44. Aloe L, Iannitelli A, Triaca V. Nerve growth factor and multiple sclerosis: studies on animal models and in humans. *Ann Ist Super Sanita* 2004; 40(1): 89-99. [In Italian].
45. Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, Di BN, Calandriello E, Leonetti F, et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* 2006; 20(4): 216-23.
46. Manni L, Rocco ML, Bianchi P, Soligo M, Guaragna M, Barbaro SP, et al. Nerve growth factor: basic studies and possible therapeutic applications. *Growth Factors* 2013; 31(4): 115-22.
47. Joo W, Hippenmeyer S, Luo L. Neurodevelopment. Dendrite morphogenesis depends on relative levels of NT-3/TrkC signaling. *Science* 2014; 346(6209): 626-9.
48. Chung JY, Kim MW, Bang MS, Kim M. Increased expression of neurotrophin 4 following focal cerebral ischemia in adult rat brain with treadmill exercise. *PLoS One* 2013; 8(3): e52461.
49. Eslami R, Gharakhanlou R, Mowla J, Rajabi H, Mohammadkhani R. Effect of resistance exercise on protein content and mRNA expression of NT 4/5 In rat slow and fast muscles. *J Gorgan Univ Med Sci* 2014; 16(1): 35-41. [In Persian].
50. Abolfathi F, Ranjbar R, Shakerian S, Yazdan Panah L. The effect of eight weeks aerobic interval training on adiponectin serum levels, lipid profile and hs-crp in women with type II diabetes. *Int J Endocrinol*

- Metab 2015; 17(4): 316-24. [In Persian].
51. Mokhtarzade M, Ranjbar R, Majdinasab N, Patel D, Molanouri SM. Effect of aerobic interval training on serum IL-10, TNFalpha, and adipokines levels in women with multiple sclerosis: possible relations with fatigue and quality of life. *Endocrine* 2017; 57(2): 262-71.
52. Erickson KI, Miller DL, Roecklein KA. The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF. *Neuroscientist* 2012; 18(1): 82-97.
53. Griffin EW, Mullally S, Foley C, Warmington SA, O'Mara SM, Kelly AM. Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiol Behav* 2011; 104(5): 934-41.

The Role of Physical Activity on Modulation of Nerve Growth Factors [Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Nerve Growth Factor (NGF)] in Patients with Multiple Sclerosis: A Systematic Review

Motahareh Mokhtarzadeh¹, Rohollah Ranjbar², Nastaran Majdinasab³, Raoof Negaresh⁴

Review Article

Abstract

Background: Multiple sclerosis is a common cause of neurological disability in adults and a disease with largely unknown and complex etiology that characterizes with axonal damage and central nervous system demyelination. One of the mechanisms involved in the pathogenesis of multiple sclerosis is nerve growth factors. On the other hand, physical activity can be one of the effective mechanisms in modulation of neural growth factors in patients with multiple sclerosis. The purpose of this review was the systematic investigation of the effect of physical activity on nerve growth factors in patients with multiple sclerosis.

Methods: A systematic review was made based on Medical Subject Headings system word on the databases of Pubmed, Google Scholar, Scisearch and Springer in English and the databases of Magiran and (SID) in Persian. The inclusion criteria were studies published in English or Persian, during a 15-year period, only in patients with multiple sclerosis, with sport or physical activity intervention, and assessment of nerve growth factors. Methodology assessed through Physiotherapy Evidence Database scale.

Findings: Between 161 reviewed studies, 9 that had the criteria were selected. Physiotherapy Evidence Database scale mean was 6.55. Studies had mostly assessed brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (8 studies) and nerve growth factor (NGF) (4 studies). Most of the results indicated that physical activity lead to an increase in brain-derived neurotrophic factor but is not associated with significant changes in nerve growth factor.

Conclusion: Although further studies are needed, regular physical activity can be considered as an adjuvant therapy in multiple sclerosis. It can affect multiple sclerosis disease process through regulation of nerve growth factors.

Keywords: Physical activity, Multiple sclerosis, Brain-derived neurotrophic factor, Nerve growth factor

Citation: Mokhtarzadeh M, Ranjbar R, Majdinasab N, Negaresh R. **The Role of Physical Activity on Modulation of Nerve Growth Factors [Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Nerve Growth Factor (NGF)] in Patients with Multiple Sclerosis: A Systematic Review.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(438): 842-54.

1- MSc Student, Department of Sport Physiology, School of Sport Sciences, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran

2- Assistant Professor, Department of Sport Physiology, School of Sport Sciences, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran

3- Associate Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

4- PhD Student, Department of Sport Physiology, School of Humanity, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Corresponding Author: Motahareh Mokhtarzadeh, Email: mz.mokhtarzade@yahoo.com