

ارتباط سکنه مغزی و فعالیت بدنی: نقش ورزش در پیشگیری و بازتوانی: یک مقاله مروری

چکیده

دریافت: ۱۴۰۲/۰۷/۰۴ ویرایش: ۱۴۰۲/۰۷/۱۰ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۹/۲۳ آتالین: ۱۴۰۲/۱۰/۰۱

حمیدرضا چوبداری^۱، محمدعلی قرائت^{۲*}

۱- گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران.
۲- گروه آموزش تربیت بدنی، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران.

سکنه مغزی یک عامل تهدیدکننده سلامتی است. این عارضه به دو نوع ایسکمیک با شیوع بسیار بالاتر و هموراژیک با شیوع پایین تر دسته‌بندی می‌شود. سکنه ایسکمیک ناشی از پارگی پلاک‌های شریانی عروق مغزی، انفارکتوس مغزی-قلبی و انفارکتوس عروق کوچک است. التهاب، استرس اکسیداتیو، مرگ سلولی و اتوفازی از عوامل تشدیدکننده این عارضه هستند. در حالی که سکنه هموراژیک ناشی از خونریزی خودبه‌خودی درون مغزی و زیر عنکبوتیه و در مردان شایع‌تر است. کاهش عوامل خطرزا همچون تروما، فشارخون بالا، الکل، لیپوپروتئین چگالی پایین و گلیسیرید، دخانیات و مواد مخدر می‌تواند در پیشگیری از این عارضه موثر باشد. فعالیت‌های بدنی از عوامل بازدارنده و موثر در بازتوانی پس از سکنه هستند. فعالیت‌های هوازی، ترکیبی یا شدید با برقراری تعادل بین مسیرهای آپوپتوزی و ضدآپوپتوزی، رگ‌زایی، کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی از بافت مغز محافظت می‌کنند. مکانیزم‌های درگیر در بازتوانی پس از سکنه مغزی ایسکمیک با فعالیت بدنی، بیشتر به بهبود عملکرد دندریت‌ها و سیناپس‌ها، انعطاف‌پذیری سیناپسی، تنظیم گیرنده‌های یونوتروپیک، افزایش فاکتور رشد شبه انسولینی برمی‌گردد. در بیماران سکنه ایسکمیک حاد، تمرین شدید موجب بهبود توجه، استقلال، توانایی راه رفتن و توان هوازی می‌شود. همچنین اثرات مثبت آغاز تمرین یک روز پس از بروز سکنه مغزی نشان داده شده است. در سکنه مغزی هموراژیک نیز، ورزش موجب کاهش فشارخون سیستولی، تنظیم پاراسمپاتیکی فشارخون استراحتی و رگ‌زایی در سیستم عصبی می‌شود. ورزش سبک تا متوسط میان‌مدت یا طولانی‌مدت در مقایسه با ورزش کوتاه‌مدت با شدت زیاد در این عارضه توصیه می‌شود. همچنین آغاز زودهنگام فعالیت بدنی در دوران ریکاوری پس از سکنه می‌تواند مفید باشد.

کلمات کلیدی: سکنه مغزی هموراژیک، سکنه مغزی ایسکمیک، تمرین فعالیت بدنی، بازتوانی.

* نویسنده مسئول: تهران، بلوار فرحزادی، دانشگاه فرهنگیان، گروه آموزش تربیت بدنی.
صندوق پستی ۸۸۹-۱۴۶۶۵

تلفن: ۰۲۱-۸۶۹۸۸۵۵

E-mail: alighara@cfu.ac.ir

رژیم غذایی ناسالم، چاقی شکمی و مصرف الکل باعث افزایش خطر سکنه مغزی در سنین پایین‌تر شده‌اند.^۱ سکنه مغزی به دو دسته ایسکمیک و هموراژیک تقسیم می‌شود. سکنه ایسکمیک شایعترین نوع سکنه مغزی است که دومین عامل اصلی مرگ‌ومیر در سراسر جهان است.^۲ این نوع سکنه هنگامی رخ می‌دهد که جریان خون به مغز کاهش یابد یا به‌طور کامل توسط یک لخته یا سایر

سکنه مغزی به‌عنوان عاملی خطرزا در بین اختلالات قلبی-عروقی شناخته می‌شود.^۱ رواج زندگی بی‌تحرك که نیاز بسیار کمتری به فعالیت‌های بدنی دارد و دریافت کالری بیش از نیاز روزانه، منجر به افزایش اپیدمی سکنه مغزی شده و عواملی همچون فعالیت بدنی اندک، فیبریلاسیون دهلیزی، فشارخون بالا، چربی خون، هایپرهموسیستینمی (Hyperhomocysteinemia)، دیابت، مصرف دخانیات،

سه مکانیسم اصلی زیربنای آسیب‌های عصبی ناشی از سکتة ایسکمیک و انفارکتوس مغزی وجود دارد. نخست آنکه از دست دادن نوروهای ناشی از ایسکمیک و انفارکتوس، یکی از علل اصلی آسیب‌های عصبی است. دوم آنکه انسداد عروقی ناشی از ایسکمیک پیش از حد باعث تولید گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive oxygen species, ROS) شده، استرس اکسیداتیو آسیب عصبی را تشدید می‌کند و منجر به نقص عملکردی شدید می‌شود. سوم آنکه التهاب ناشی از ایسکمیک می‌تواند منجر به آسیب عصبی بیشتر پس از بروز سکتة شود.^{۱۶-۱۸} بنابراین مکانیسم‌های پاتولوژیک که منجر به بروز سکتة مغزی ایسکمیک می‌شوند شامل التهاب، استرس اکسیداتیو، آپوپتوز، اتوفازی هستند که در ادامه مورد بحث قرار گرفته‌اند.

مکانیسم‌های پاتولوژیک سکتة مغزی ایسکمیک: در پی آسیب حاد مغزی، یک واکنش التهابی بنام التهاب عصبی در بافت مغز رخ می‌دهد.^{۱۷،۳۰} افزایش التهاب عصبی پیش از سکتة ایسکمیک، عامل مهمی برای پیش‌بینی این سکتة و جلوگیری از آن است.^{۲۰،۱۹} شروع فرآیند التهابی به پارگی سد خونی مغزی کمک می‌کند و به سلول‌های ایمنی خونی فعال مانند نوتروفیل‌ها و سلول‌های T اجازه می‌دهد تا به پارانشیم مغزی برسند و در بافت درگیر در ایسکمیک تجمع پیدا کنند.^{۲۱،۲۲} به‌دنبال تجمع سلول‌های ایمنی در پی سکتة ایسکمیک، میکروگلیاها در مغز از طریق غشای پلاسمایی آسیب‌دیده سلول‌های در حال مرگ فعال می‌شوند. میکروگلیاها فعال، عوامل پیش‌التهابی مانند سایتوکاین‌ها را ترشح نموده و خواص فاگوسیتی و کمپلکس سازگاری بافتی اصلی سطح ۲ را ایجاد می‌کنند.^{۲۳،۲۴} فعال‌سازی میکروگلیالی باعث تولید فاکتورهای رشد همچون فاکتورهای نوروتروفیک مشتق از مغز (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) و حذف بافت مرده پس از ایسکمیک می‌شود.^{۲۵} با این حال، انتشار سایتوکین‌های پیش‌التهابی مانند فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (Tumor necrosis factor α , TNF α)، گونه‌های فعال اکسیژن و اکسید نیتریک به‌دنبال فعال شدن میکروگلیال‌ها مضر است.^{۲۶،۲۷} همراه با آسیب بافت مغز، سیگنال‌های خطرناک مولکولی با فعال کردن میکروگلیای بیشتر و نفوذ به لکوسیت‌ها در یک پاسخ پیش‌رونده، سایتوکین‌های بیشتری را با اثر پیش‌التهابی آزاد می‌کنند. افزایش بیان سایتوکین‌ها موجب افزایش بیان مولکول‌های چسبنده بر روی سلول‌های اندوتلیال شده که جذب لکوسیت‌های بیشتر از خون را در

مسدودکننده‌های عروقی، بسته شود.^{۲۸} سکتة مغزی هموراژیک ۱۰ تا ۲۰٪ سکتة‌های مغزی را شامل می‌شود که میزان مرگ‌ومیر و عوارض آن بیشتر از سکتة ایسکمیک است. به‌طور کلی سکتة‌هایی که در اثر پارگی رگ‌های خونی در مغز ایجاد می‌شوند، سکتة‌های هموراژیک نامیده می‌شوند.^{۵-۷}

در بررسی پژوهش‌ها پیرامون سکتة مغزی، عوامل تشدیدکننده آن، فاکتورهای اثرگذار در پیشگیری از آن و بازتوانی پس از بروز سکتة، نتایج متنوعی گزارش شده است. پژوهش حاضر بر آن است تا به بررسی عوامل گوناگون سکتة مغزی و مسیرهای سلولی و فیزیولوژیکی این روند بپردازد. ضمن اینکه نقش فعالیت‌های بدنی در پیشگیری سکتة‌های مغزی و بازتوانی پس از سکتة می‌تواند جالب توجه باشد. پژوهشگران در این مقاله به بررسی نقش فعالیت‌های بدنی گوناگون در دو نوع سکتة پرداخته‌اند.

سکتة مغزی ایسکمیک: بیش از نیمی از سکتة‌ها ناشی از پارگی پلاک‌های شریانی عروق مغزی تحت تأثیر تنگی عروق به‌دلیل تصلب شریانی است که این پارگی، در نهایت ایجاد لخته نموده و باعث سکتة ترومبوتیک می‌شود. انفارکتوس مغزی-قلبی و انفارکتوس لاکونار از ضایعات عروق کوچک (سکتة آمبولیک) و سایر علل خاص مانند واسکولیت و انسداد ثانویه شریان خارج جمجمه از دیگر علل سکتة مغزی است.^{۲۹} از نظر بیوشیمیایی هنگام ایجاد سکتة مغزی ایسکمیک، کاهش شدید در میزان آدنوزین تری‌فسفات (Adenosine Triphosphate, ATP) داخل سلولی در زمان کوتاهی (احتمالاً برای کمتر از یک دقیقه) در طول ایسکمیک ایجاد می‌شود. اگر انسداد جریان خون بیش از چند ثانیه ادامه یابد، سلول‌های مغز به‌دلیل کمبود اکسیژن شروع به پاسخ به این چالش می‌کنند. اگر زمان کمبود اکسیژن مغز چند دقیقه به‌طول بیانجامد، سلول‌های مغزی آسیب‌پذیر شروع به از بین رفتن می‌کنند و آسیب عصبی دائمی ایجاد می‌شود.^{۳۰،۳۱} انواع مختلف آسیب مغزی ناشی از سکتة مغزی ایسکمیک و انفارکتوس مغزی، از جمله ضایعات بافت مغزی و آسیب ساختاری، مرگ و نقایص عصبی گزارش شده است. علایم بالینی این نوع آسیب‌ها را می‌توان در بیماران مبتلا به بیماری‌هایی مانند آلزایمر، نقص عملکرد حرکتی، اختلال در نمره بهره هوشی و نقص‌های عملکردی شناختی متعدد (توجه انتخابی و کارکرد) از جمله حافظه، پردازش اطلاعات، استدلال انتزاعی و درک کلامی مشاهده کرد.^{۳۲-۳۵}

پی دارد. این فرآیند منجر به افزایش مرگ سلول‌های عصبی می‌شود که ایجاد ناحیه انفارکتوس بزرگتر نموده و پیامد عصبی بدتری در پی دارد. بنابراین به دنبال سکنه مغزی ایسکمیک، فلوگوز موضعی و سیستمیک ایجاد می‌شود و در تمام مراحل مکانیسم ایسکمیک، از توقف جریان خون تا فرآیندهای بازسازی دیررس مرتبط با ترمیم بافت‌های درگیر در ایسکمی، نقش مهمی ایفا می‌کند.^{۲۲}

استرس اکسیداتیو زمانی رخ می‌دهد که میزان تولید رادیکال‌های آزاد مانند گونه‌های فعال اکسیژن/نیتروژن (Reactive oxygen species/reactive nitrogen species, ROS/RNS) بر میزان ظرفیت مهار رادیکال آزاد توسط سیستم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی غلبه کند.^{۲۷} شواهد تجربی نشان می‌دهند که در تمام اشکال آسیب‌های سکنه مغزی، تشکیل رادیکال‌های آزاد افزایش یافته است.^{۲۹،۳۸} همچنین ROS و RNS عوامل مهم آسیب بافتی در سکنه مغزی ایسکمیک حاد هستند. تولید رادیکال آزاد در پی نرسیدن خون کافی به مغز موجب سمیت تحریکی، ترشح بیش از حد Ca^{2+} ، اختلال عملکرد میتوکندری، و فعال‌سازی بیش از حد اکسیدنیتریک سنتاز نورونال (Neuronal nitric oxide synthase, nNOS) شده که منجر به آپوپتوز سلولی می‌گردد.^{۳۱،۳۰} پس از سکنه مغزی ایسکمیک، کاهش انرژی باعث تجمع اسید لاکتیک و اسیدوز بیشتر نورون‌ها می‌شود. اسیدوز از طریق افزایش غلظت H^{+} ، افزایش سرعت تبدیل آنیون سوپراکسید (O_2^-) به پراکسید هیدروژن (H_2O_2) و رادیکال هیدروپروکسید O_2 ، یک اثر پرواکسیدانی دارد.^{۳۲} بر خلاف سایر اندام‌ها، مغز به دلیل دارا بودن محیط اکسیژن‌خواه ناشی از حضور نورون‌ها، در برابر حملات رادیکال‌های آزاد بشدت آسیب‌پذیر است که منجر به فعال شدن چندین سیستم آنزیمی تولید کننده ROS از جمله NADPH اکسیداز (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX)، دپلاریزاسیون میتوکندری، گزانتین اکسیداز (Xanthine oxidase, XO) و نیتریک اکسید سنتز می‌شوند.^{۳۴-۳۱}

در پی سکنه مغزی، انتقال اکسیژن، گلوکز و سایر سوپستراها به شدت محدود می‌شود. در نتیجه، نورون‌ها مسیرهای تامین گلوکز و همچنین مسیر متابولیسم گلوکز را از اکسیداسیون هوازی به اکسیداسیون بی‌هوازی تغییر می‌دهند. گلوکز سیتوزولی موجود توسط اکسیداسیون بی‌هوازی متابولیزه و به منبع اصلی تولید ATP تبدیل می‌شود. این یعنی تامین انرژی از فرآیند فسفوریلاسیون که به جای ۳۸ مولکول ATP تولید شده در شرایط هوازی، این مسیر بی‌هوازی تنها ۲ مولکول ATP از یک مولکول گلوکز تولید می‌کند. چنین افتی شیب یونی را کاهش می‌دهد و در عین حال تبادل Na^{+}/Ca^{2+} و خروج K^{+} را نیز مختل می‌کند.^{۳۹،۴۰} این رویدادهای سلولی، کانال‌های Ca^{2+} وابسته به ولتاژ را فعال‌تر می‌کنند و باعث آزاد شدن اسیدهای آمینه تحریک‌کننده در فضای خارج سلولی می‌شوند. در ادامه و در پی تجمع Ca^{2+} داخل سلولی، آپوپتوز ذاتی و چندین رویداد سیتوپلاسمی و هسته‌ای دیگر راه‌اندازی می‌شوند.^{۴۱} در طول ایسکمی مغزی، نورون‌ها دپولاریزه شده و منجر به آزاد شدن انتقال‌دهنده‌های عصبی تحریکی، به ویژه گلوتامات می‌شود.^{۴۲} سلول‌های عصبی نیز به دلیل کاهش انرژی و اختلال عملکردی ناقل‌های باز جذب، قادر به حذف گلوتامات اضافی نیستند. این موضوع به نوبه خود منجر به

استرس اکسیداتیو زمانی رخ می‌دهد که میزان تولید رادیکال‌های آزاد مانند گونه‌های فعال اکسیژن/نیتروژن (Reactive oxygen species/reactive nitrogen species, ROS/RNS) بر میزان ظرفیت مهار رادیکال آزاد توسط سیستم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی غلبه کند.^{۲۷} شواهد تجربی نشان می‌دهند که در تمام اشکال آسیب‌های سکنه مغزی، تشکیل رادیکال‌های آزاد افزایش یافته است.^{۲۹،۳۸} همچنین ROS و RNS عوامل مهم آسیب بافتی در سکنه مغزی ایسکمیک حاد هستند. تولید رادیکال آزاد در پی نرسیدن خون کافی به مغز موجب سمیت تحریکی، ترشح بیش از حد Ca^{2+} ، اختلال عملکرد میتوکندری، و فعال‌سازی بیش از حد اکسیدنیتریک سنتاز نورونال (Neuronal nitric oxide synthase, nNOS) شده که منجر به آپوپتوز سلولی می‌گردد.^{۳۱،۳۰} پس از سکنه مغزی ایسکمیک، کاهش انرژی باعث تجمع اسید لاکتیک و اسیدوز بیشتر نورون‌ها می‌شود. اسیدوز از طریق افزایش غلظت H^{+} ، افزایش سرعت تبدیل آنیون سوپراکسید (O_2^-) به پراکسید هیدروژن (H_2O_2) و رادیکال هیدروپروکسید O_2 ، یک اثر پرواکسیدانی دارد.^{۳۲} بر خلاف سایر اندام‌ها، مغز به دلیل دارا بودن محیط اکسیژن‌خواه ناشی از حضور نورون‌ها، در برابر حملات رادیکال‌های آزاد بشدت آسیب‌پذیر است که منجر به فعال شدن چندین سیستم آنزیمی تولید کننده ROS از جمله NADPH اکسیداز (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX)، دپلاریزاسیون میتوکندری، گزانتین اکسیداز (Xanthine oxidase, XO) و نیتریک اکسید سنتز می‌شوند.^{۳۴-۳۱}

استرس اکسیداتیو زمانی رخ می‌دهد که میزان تولید رادیکال‌های آزاد مانند گونه‌های فعال اکسیژن/نیتروژن (Reactive oxygen species/reactive nitrogen species, ROS/RNS) بر میزان ظرفیت مهار رادیکال آزاد توسط سیستم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی غلبه کند.^{۲۷} شواهد تجربی نشان می‌دهند که در تمام اشکال آسیب‌های سکنه مغزی، تشکیل رادیکال‌های آزاد افزایش یافته است.^{۲۹،۳۸} همچنین ROS و RNS عوامل مهم آسیب بافتی در سکنه مغزی ایسکمیک حاد هستند. تولید رادیکال آزاد در پی نرسیدن خون کافی به مغز موجب سمیت تحریکی، ترشح بیش از حد Ca^{2+} ، اختلال عملکرد میتوکندری، و فعال‌سازی بیش از حد اکسیدنیتریک سنتاز نورونال (Neuronal nitric oxide synthase, nNOS) شده که منجر به آپوپتوز سلولی می‌گردد.^{۳۱،۳۰} پس از سکنه مغزی ایسکمیک، کاهش انرژی باعث تجمع اسید لاکتیک و اسیدوز بیشتر نورون‌ها می‌شود. اسیدوز از طریق افزایش غلظت H^{+} ، افزایش سرعت تبدیل آنیون سوپراکسید (O_2^-) به پراکسید هیدروژن (H_2O_2) و رادیکال هیدروپروکسید O_2 ، یک اثر پرواکسیدانی دارد.^{۳۲} بر خلاف سایر اندام‌ها، مغز به دلیل دارا بودن محیط اکسیژن‌خواه ناشی از حضور نورون‌ها، در برابر حملات رادیکال‌های آزاد بشدت آسیب‌پذیر است که منجر به فعال شدن چندین سیستم آنزیمی تولید کننده ROS از جمله NADPH اکسیداز (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX)، دپلاریزاسیون میتوکندری، گزانتین اکسیداز (Xanthine oxidase, XO) و نیتریک اکسید سنتز می‌شوند.^{۳۴-۳۱}

ROS موجب تخریب بافت و مرگ سلولی توسط فرآیندهایی از جمله آسیب DNA، تخریب پروتئین، پراکسیداسیون لیپیدی، آزادسازی Ca^{2+} از ذخایر درون سلولی، آسیب ساختاری اسکلت سلولی و مسمومیت‌های شیمیایی می‌شود. برخی از این اثرات منجر به فعال شدن مکانیسم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی برای متعادل کردن تخریب ROS می‌شود.^{۲۹} از این رو، H_2O_2 ، O_2 و پرواکسی نیتريت

فیزیولوژیکی در ساختار مغز در طول زندگی برای بهبود کارکرد سیستم عصبی است. این فرآیند را می‌توان با بسیاری از نشانگرهای مولکولی ارزیابی کرد. سیناپتوژنز (Synaptogenesis) نقش مهمی در نوروپلاستیسته دارد و می‌توان آنرا با سیناپتوفیزین، نشانگر پلاستیسته سیناپسی در ایسکمی و آسیب مغزی اندازه‌گیری نمود.^{۵۷،۵۹} جالب توجه است که سیناپتوفیزین با شرطی‌سازی ایسکمی و ورزش افزایش می‌یابد. افزون بر این، نوروپلاستیسته توسط پروتیین cAMP response element, CREB (cAMP)، BDNF و گیرنده تروپومیوزین کیناز B (Tyrosine protein kinase B, TrkB) تنظیم می‌شود که همگی به‌طور هماهنگ عمل می‌کنند.^{۶۰-۵۸} CREB با تشویق به بازیابی عملکردی از نورون‌های پشتیبانی می‌کند و انعطاف‌پذیری مدار مغزی را پس از سکته افزایش می‌دهد. همچنین آنتی‌اکسیدان‌ها و پروتیین‌های ضدآپوپتوتیک را برای افزایش بقای سلولی فعال می‌کنند.^{۶۱-۶۳} مقادیر کافی پروتیین BDNF برای حفظ سلول‌های عصبی و بهبود عملکرد سیناپسی ضروری است. BDNF با تروپومیوزین کیناز B (TrkB) یک آبشار سیگنال‌دهی درون سلولی را برای یکپارچگی سلول و تمایز عصبی، رگ‌زایی و نوروپلاستیسته ایجاد می‌کند.^{۶۴-۶۷}

پروتیین شوک گرمایی $\alpha 1$ (Heat shock protein-1 α , HIF-1 α) نیز نشانگری است که در شرایط هایپوکسیک تنظیم می‌شود و با القای فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (Vascular endothelial growth factor, VEGF)، اریتروپویتین (Erythropoietin, EPO) و گیرنده‌های مربوطه، به واسطه ایجاد شرایط هایپوکسی به رگ‌زایی کمک می‌کند.^{۶۸} از طرفی HIF-1 α انتقال O₂ و گلوکز به مغز را تسهیل می‌کند.^{۶۹} فاکتور VEGF نیز توانبخشی شناختی را تسریع می‌کند. در شرایط ایسکمی، HIF-1 α به همراه فعالیت ورزشی افزایش می‌یابد.^{۶۹،۷۰} همچنین ورزش از طریق افزایش HIF-1 α ، مسیر BDNF/TrkB/CREB را در بهبود سکته مغزی ایسکمی تقویت می‌کند.^{۷۱،۷۲} عواملی همچون شدت، نوع و زمان انجام ورزش در پیشگیری از سکته مغزی و بازتوانی پس از وقوع آن موثرند. در بیماران مبتلا به سکته مغزی حاد با اختلالات شناختی کم، تمرین شدید موجب پیشرفت قابل توجه سرعت پردازش و تخصیص توجه گردید.^{۷۳} تمرین شدید دویدن روی تردمیل منجر به بهبود بیشتری در توانایی راه رفتن، طول گام، و تقارن راه رفتن، افزایش اکسیژن مصرفی بیشینه (Volume of oxygen

تجمع مقادیر زیادی گلوتامات در فضای خارج سلولی می‌شود و هجوم سریع یون‌ها را امکان‌پذیر می‌کند.^{۴۴،۴۳}

اتوفازی فرآیندی است که در طی آن، مواد زائد یا کل سلول به مواد مغذی قابل جذب تبدیل شده و در فرآیند رشد و ترمیم سلولی به‌کار می‌روند. در آسیب ایسکمی مغز، مسیرهای اتوفازی به شدت فعال می‌شوند. در مدل ابتدایی ایسکمی، فسفوریلاسیون پروتیین اتصال‌دهنده عنصر پاسخ پروتیین کیناز B (Akt) و آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) در سلول‌های عصبی افزایش یافته و فسفو Akt و فسفو cAMP با Beclin 1 کلواکلیزه می‌شوند.^{۴۵،۴۶} مطالعات نشان داده‌اند که درمان ورتمانین که مهارکننده Akt نیز است، به‌طور قابل توجهی فسفوریلاسیون Akt و cAMP و همچنین اثر محافظت عصبی راپامایسین را در این مدل کاهش می‌دهد.^{۴۵} در ادامه به بررسی نقش ورزش در بازداری از سکته ایسکمی و یا بازتوانی پس از بروز این نوع سکته خواهیم پرداخت.

ورزش و سکته مغزی ایسکمی: ورزش یک استراتژی توانبخشی امیدوارکننده برای بیماران سکته مغزی ایسکمی حاد است. کارآزمایی‌های بالینی نشان می‌دهند که توانبخشی ورزشی می‌تواند به بازگرداندن گردش خون مغزی یاری رساند. همچنین یکپارچگی و حفظ سد خونی-مغزی را با بهبود عملکردهای عصبی و مهارت‌های حرکتی بازسازی می‌کند و به جلوگیری از مرگ نوروئی کمک می‌کند.^{۴۶} این موضوع از مشاهدات مرتبط با کاهش اختلالات عصبی و کاهش تخریب حافظه پشتیبانی می‌کند.^{۴۷،۴۸} ورزش پیش‌آگهی را بهبود می‌بخشد، عوارض پس از بروز ایسکمی را کاهش می‌دهد و عملکرد حرکتی را افزایش می‌دهد.^{۴۹،۵۰} ورزش با مهار عامل آپوپتوزی (B-cell lymphoma 2, Bcl 2)، تعدیل تنظیم نوروپلاستیسته و رگ‌زایی مجدد، از بافت مغز در برابر آسیب محافظت می‌کند. همچنین ورزش موجب تعدیل نسبت Bcl 2/Bax شده که برای بقای نرون مفید است.^{۵۱} عامل آپوپتوزی استرس اکسیداتیو (ROS) در پی ورزش کاهش یافته که این کاهش با افزایش کاتالاز و گلوکاتایون پراکسیداز همراه است.^{۵۲،۵۳} همچنین فعالیت آنتی‌اکسیدانی در پی ورزش از طریق افزایش گلوکاتایون، کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز (Super oxide dismutase, SOD) افزایش می‌یابد و تولید NO به‌عنوان یک عامل رگ‌گشا و تحریک‌کننده آنژیوژنز را افزایش می‌دهد.^{۵۴-۵۶} نوروپلاستیسته شامل تغییرات

فیزیولوژیک اولیه به سکتی مغزی را مهار کند و بنابراین از حداکثر بازسازی ظرفیت‌های قبل از سکتی جلوگیری کند. برعکس، مطالعاتی که بر روی موش‌ها انجام شد نشان داد که تمرین بین یک تا پنج روز پس از سکتی، اندازه انفارکتوس را به بیشترین میزان کاهش می‌دهد.^{۸۲} افزون‌براین، ورزش درمانی در بیماران سکتی مغزی مزمن (بیش از شش ماه پس از سکتی مغزی) دارای مزایای بسیار است و تعادل، راه رفتن و عملکرد شناختی را بهبود می‌بخشد.^{۸۳،۸۴} پس به‌طور کلی می‌توان گفت ورزش درمانی حداقل ۲۴ ساعت پس از سکتی مغزی و در مرحله مزمن توانبخشی ایمن و مؤثر است.

مکانیسم‌هایی که بازایی عملکردی وابسته به ورزش را بهبود می‌بخشند: دندریت‌ها و آکسون‌ها اجزای مهم نوروها هستند و نقش مهمی در انعطاف‌پذیری عصبی وابسته به ورزش دارند. شواهد پژوهشی نشان می‌دهد که تعداد ریشه‌های دندریتیک در ناحیه قشر آسیب دیده موش‌ها پس از سکتی ایسکمیک به‌طور معناداری کمتر است. همچنین حرکت درمانی همراه با محدودیت (Constraint-induced movement therapy) می‌تواند به‌طور مؤثر انشعابات دندریت‌ها را افزایش دهد و منجر به برقراری مجدد اتصالات آکسونی بین نیمکره‌ها شود.^{۸۵} انجام تمرین دسترسی (Reach training) پیش از دویدن، بیان MAP2 را در قشر حرکتی نیمکره مقابل مغز کمی افزایش می‌دهد که این موضوع نشان‌دهنده انشعاب دندریتی بیشتر در قشر حرکتی موش‌ها است.^{۸۶} فاکتور نوتروفیکی مشتق از مغز در پی فعالیت ورزشی به شکل تغییر در یک پروتیین پیش‌ساز گلیکوزیله (proBDNF) به شکل فعال BDNF تبدیل می‌شود.^{۸۷}

مطالعات نشان داده‌اند که چهار هفته ورزش هوازی نسبت mBDNF/proBDNF را در هیپوکامپ ایسکمیک موش‌ها افزایش می‌دهد.^{۸۸} تعادل بین mBDNF و proBDNF به دلیل اثرات متضاد mBDNF و proBDNF بر انعطاف‌پذیری عصبی، نقش مهمی در شکل‌پذیری ستون فقرات دندریتی ایفا می‌کند. پیچیدگی دندریتی و بیان تراکم پس‌سیناپسی-۹۵ (Postsynaptic Density95, PSD-95) و BDNF در هیپوکامپ موش‌های صحرائی تحت تمرین با شدت کم در مقایسه با موش‌های کم‌تحرک افزایش یافته و عملکرد حافظه فضایی به وضوح بهبود یافته است. ورزش با شدت بالا عملکرد حافظه فضایی یا شکل‌پذیری سیناپسی را به‌طور معنادار بهبود

consumption, VO2) اوج و کاهش هزینه راه رفتن در مقایسه با تمرین با شدت کم دویدن روی تردمیل شد. برعکس، مطالعات دیگر نشان داده‌اند که عملکردهای شناختی نه با شدت بالا و نه با شدت کم، بهبود نمی‌یابد.^{۷۶-۷۴}

نوع ورزش یکی دیگر از پارامترهایی است که قابل بررسی است. ورزش هوازی به‌طور گسترده‌ای در حوزه محافظت عصبی در توانبخشی پس از سکتی مغزی استفاده می‌شود. تمرین هوازی موجب بهبود شناخت، حافظه و توجه شده که این موضوع توسط معاینه شناختی اصلاح شده آدنبروک (Addenbrooke's cognitive examination-revised)، اندازه‌گیری استقلال عملکردی (Functional Independence Measure, FIM)، پتانسیل‌های مرتبط با رویداد (Event related potential, ERP)، آزمون کوتاه وضعیت ذهنی (Mini-Mental State Examination, MMSE) و ارزیابی شناختی مونترال (Montreal Cognitive Assessment, MoCA Test) در بیمار پس از سکتی مغزی ارزیابی شده است.^{۷۷،۷۶} همچنین، بررسی یک رژیم ورزشی ترکیبی نشان داد که آمیزه‌ای از تمرین گرفتن قدرتی دستگیره، تمرین دیجی فلکس و تمرین روی تردمیل همراه با حمل کیسه شن بر نتایج شناختی در بیماران مبتلا به سکتی مزمن مؤثر بود. افزون‌براین، مطالعه دیگری اثر فعالیت را بر روی پارامترهای تعادل، سطح عملکرد مستقل و حرکت در بیماران سکتی مغزی مورد بررسی قرار داد. نتایج نشان داد که فعالیت دارای تأثیر مثبت بر تعادل و کنترل وضعیتی بیماران است.^{۷۹،۷۸} این مطالعات نشان می‌دهند که اشکال مختلف ورزش قادر به تقویت شناخت پس از سکتی مغزی هستند. زمان‌بندی درمان با ورزش، متغیر دیگری است که در ارتباط با توانبخشی پس از سکتی مغزی مورد بررسی قرار گرفته است.

یک کارآزمایی پیرامون توانبخشی خیلی زود هنگام پس از سکتی نشان داد که شروع تمرین ورزشی در ساعات پس از وقوع سکتی مغزی، یعنی در مرحله فوق‌حاد، آسیب‌های ناشی از سکتی را تشدید می‌کند.^{۸۰} مطالعه دیگری با استفاده از مدل‌های انسداد شریان مغز میانی در موش‌ها نشان داد که استفاده انحصاری از اندام جلویی آسیب‌دیده بلافاصله پس از ایسکمی کانونی برای عملکرد حسی-حرکتی مضر است و استفاده اولیه از آن منجر به عوارض جانبی بیشتر می‌شود.^{۸۱} در مجموع، این یافته‌ها نشان می‌دهد ورزش خیلی زود هنگام پس از بروز سکتی ایسکمیک مغزی ممکن است پاسخ

متوسط سیناپسی همراه است. تغییر در شکنج دنداندار (Dentate gyrus) در مغز احتمالاً با تشکیل مسیرهای حافظه‌ای مرتبط است.^{۹۷} تمرین حرکتی، به ویژه آموزش مهارتی مربوط به هماهنگی و تعادل، به ایجاد سیناپس جانبی منحصر به فرد در تالاموس کمک می‌کند.^{۹۸} آموزش حرکات ارادی شامل بالا رفتن از دیوار یا نردبان برای رسیدن به آب و غذا، در افزایش پروتیین کیناز C (PKC) که منجر به انعطاف‌پذیری سیناپسی در اطراف ناحیه ایسکمیک موش صحرایی می‌گردد مفیدتر از شنا است.^{۹۹} در این بخش، برخی از عوامل دخیل در انعطاف‌پذیری سیناپسی وابسته به ورزش برای بهبود مکانیسم‌های عملکردی پس از سکته بیان شده‌اند.

تنظیم گیرنده‌های آمینو-۳-هیدروکسیل-۵-متیل-۴-ایزوکسازول پروپیونات (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA) نیز از عوامل موثر در پی ورزش است. گیرنده‌های AMPA تا حد زیادی انتقال عصبی تحریکی و انعطاف‌پذیری وابسته به فعالیت را تنظیم می‌کنند.^{۱۰۰} سطوح mRNA GluA1 و GluA4 پس از مداخله حرکتی ارادی در موش‌های صحرایی در مرحله حاد سکته مغزی ایسکمیک به‌طور معناداری افزایش یافت و انتقال سیناپسی و پلاستیسیته مغز را بهبود بخشید.^{۱۰۱ و ۱۰۲}

گیرنده‌های یونوتروپیک دریچه‌دار با گلوتامات (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDA) نیز در پیشگیری از سکته و بازتوانی پس از آن موثرند. ساختار NMDA در پی فعالیت ورزشی تعدیل می‌شود. تمرین تردمیل پیش از سکته ایسکمیک، از بیان بیش از حد mRNA گیرنده متابوتروپیک گلوتامات ۵ (mGluR5) جلوگیری می‌کند و باعث کاهش آسیب مغزی، احتمالاً از طریق فسفاتیدیل کیناز (Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase, PI3K) می‌شود.^{۱۰۳} بیان گیرنده (Phospho-GluN2B, P-GluN2B) در هیپوکامپ موش‌ها نیز با ورزش کاهش می‌یابد و این تغییر به اثر محافظت عصبی ناشی از ورزش کمک می‌کند.^{۱۰۴} Lou و همکاران نشان دادند که در هیپوکامپ موش‌ها پس از سکته مغزی ایسکمیک، پروتیین GluN2B در پی فعالیت ورزشی افزایش و پروتیین GluN2A کاهش می‌یابد.^{۱۰۵} درمان با آنتاگونیست گیرنده‌های NMDA پس از سکته مغزی می‌تواند اثرات ورزش با تردمیل را تقویت کند که احتمالاً با افزایش بیان VEGF در مغز و رگ‌زایی همراه است.^{۱۰۶} افزایش نوروتروفین‌ها (Neurotrophins) ناشی از تمرین‌های

نمی‌بخشد.^{۹۰ و ۹۱} ولی پلاستیسیته آکسون پس از درمان ترکیبی تمرین ویژه کار افزایش یافت که یک رویکرد امیدوارکننده برای ارتقاء بازیابی عملکرد موش‌های صحرایی مبتلا به ایسکمیک فتوترومبوتیک (Photothrombotic Ischemia) در مرحله مزمن سکته مغزی است.^{۹۱} تمرین‌های ورزشی، بازیابی آکسونی مربوط به کاهش گیرنده‌های NgR-1 (Nogo-A/Nogo66 receptor-1) یا پروتیین مبدل رها (Ras Homolog Family Member A, RhoA) را در ناحیه ایسکمیک موش‌های دچار سکته مغزی با فشار خون بالا تسهیل می‌کند.^{۹۲} حرکت‌درمانی با ایجاد محدودیت (Constraint-induced movement therapy, CIMT) رشد آکسونی را تسهیل می‌کند و انعطاف‌پذیری سیناپسی را با غلبه بر سیگنال‌های بازدارنده رشد آکسون سه‌گانه برای بهبود کاستی‌های رفتاری ایجاد می‌کند. همچنین در پی ورزش، بیان Growth Associated Protein-43 (GAP-43) و PKC که مربوط به بهبودی پارالیزیس ناشی از ورزش است افزایش می‌یابد. تعامل بین GAP-43 و PKC با بازسازی اتصالات قشر مغز و انعطاف‌پذیری عصبی در موش صحرایی مبتلا به انفارکتوس مغزی مرتبط است.^{۹۵ و ۹۸} می‌توان گفت ورزش از طریق افزایش انشعابات دندرتیتی و رشد آکسونی ممکن است به شکل‌دهی اتصالات سیناپسی جدید کمک کند، بنابراین سازمان‌دهی مجدد عملکرد عصبی را ارتقا می‌دهد.

یکی دیگر از عوامل اثرگذار در پی ورزش، تسهیل انعطاف‌پذیری سیناپسی است. شکل‌پذیری سیناپسی برای بازیابی توان سیستم عصبی پس از آسیب مغزی مهم است. ایسکمیک مغزی ممکن است با اختلال در ساختار سیناپسی به اختلال عملکردی انجامد. شواهد بسیاری پیرامون بازیابی عملکرد عصبی زمینه‌ساز ترمیم سیناپسی پس از سکته مغزی ایسکمیک موجود است.^{۹۴ و ۹۳} عصب‌شناسان بر این باورند که فعال نمودن سیناپس‌ها باعث حفظ و نگهداری آنها می‌شود. تمرین توانبخشی (Rehabilitative training) ممکن است پایداری سیناپس‌های جدید تشکیل‌شده در هفته‌های نخست پس از انفارکتوس مغزی در موش‌های صحرایی را افزایش دهد. میزان افزایش پایداری با بهبود عملکرد حرکتی ماهرانه مرتبط است.^{۹۵ و ۹۶} در نسبت سیناپس به نورون و تراکم سیناپس موش‌هایی که در یک تمرین یادگیری فضایی شرکت جستند، در مقایسه با موش‌های هم سن آموزش ندیده، افزایش‌های آشکار موقتی مشاهده شد. این پیشرفت‌ها با کاهش موقتی در ناحیه چگالی پس‌سیناپسی و ارتفاع

باعث کاهش سایتوکین‌های التهابی مانند فاکتور نکروز تومور آلفا، اینترلوکین ۶ (Interlukine-6, IL-6)، IL-1 بتا (IL-1 β) و پروتیین واکنشی C می‌شود، درحالی‌که ورزش شدید آنها را افزایش می‌دهد.^{۱۲۰} آسیب عضلانی هم التهاب و هم جذب گلبول‌های سفید را افزایش می‌دهد.^{۱۲۱} با این حال، این عوامل گاهی به آسیب بافت کمک می‌کنند و گاهی پاکسازی بقایای سلولی و تسهیل بازسازی نرون را بالا می‌برند.^{۱۲۲}

سکنه مغزی هموراژیک: با وجود اینکه درصد بالایی از سکنه‌های مغزی از نوع ایسکمیک هستند، سکنه مغزی هموراژیک که در اثر پارگی رگ‌های خونی در مغز ایجاد می‌شوند نیز سالانه ۱۰ تا ۲۰ درصد سکنه‌های مغزی را شامل می‌شود. این نوع سکنه، میزان مرگ‌ومیر و عوارض جانبی بیشتر از سکنه ایسکمیک دارد، بروز آن در مردان شایع‌تر است و احتمال وقوع آن با افزایش سن بالا می‌رود.^{۵۰} خونریزی ناشی از سکنه هموراژیک در مغز بیشتر در عقده‌های قاعده‌ای (۵۰٪)، لوب‌های مغزی (۱۰ تا ۲۰٪)، تالاموس (۱۵٪)، ساقه مغز (۱۰ تا ۲۰٪) و مخچه (۱۰٪) می‌باشد.^۶ خونریزی خودبه‌خودی درون مغزی (Intracerebral hemorrhage, ICH) و خونریزی زیر عنکبوتیه (Subarachnoid hemorrhage, SAH) از زیرگروه‌های سکنه مغزی هموراژیک هستند.^{۱۲۳} خونریزی خودبه‌خودی درون مغزی (ICH) ۱۵ تا ۲۰٪ از سکنه‌های مغزی را تشکیل می‌دهد که با توجه به علت زمینه‌ای خونریزی، ICH به دو دسته اولیه (بدون ارتباط با ضایعات مادرزادی یا اکتسابی) یا ثانویه (مستقیماً مربوط به ضایعات مادرزادی یا اکتسابی) طبقه‌بندی می‌شود. ICH اولیه از پارگی سرخرگ‌های کوچک یا شریان‌های آسیب دیده به دو دلیل تصلب شرایین ناشی از فشارخون بالا و آنژیوپاتی آمیلوئید منشأ می‌گیرد. ICH ثانویه در تعداد کمی از بیماران به دلیل تومورهای مغزی، آنوریسم‌ها، ناهنجاری‌های عروقی و درمان ترومبولیتیک سکنه مغزی ایسکمیک رخ می‌دهد.^{۱۲۴} عوامل خطر قابل پیشگیری برای سکنه مغزی هموراژیک شامل کاهش فشارخون شریانی، کاهش مصرف الکل، کاهش کلسترول لیپوپروتئین با چگالی پایین، کاهش سطوح گلیسیرید سرم، مصرف داروهای تجویزی، کاهش مصرف دخانیات و مواد مخدر مانند کوکائین، هرویین، آمفتامین‌ها، و افدرین می‌باشند.^{۱۲۵} همچنین بیماری مزمن کبد احتمال ICH را به دلیل انعقاد خون و افزایش خاصیت ترومبوسیتوپنی افزایش می‌دهد.

ورزشی همچون BDNF، GAP-43 و فاکتور رشد شبه انسولینی (Insulin Like Growth Factor-1, IGF-1) نیز نقش مهمی در بهبود شکل‌پذیری سیناپسی دارد. ورزش باعث بهبود اختلالات حرکتی و شناختی در موش‌های دچار ایسکمیک پس از سکنه مغزی می‌شود و به افزایش نوروژن‌زایی، رگ‌زایی و شکل‌پذیری سیناپسی از طریق مسیر سیگنال‌دهی caveolin-1/VEGF در ارتباط با BDNF منجر می‌شود.^{۱۰۷} بهبود فلج موش‌های ایسکمیک مغزی همراه با ورزش ممکن است با بیش تنظیمی GAP-43 فسفریله شده در سرین ۴۱ مرتبط باشد.^{۱۰۸} افزون‌براین، تمرین بدنی ممکن است اختلالات رفتاری عصبی را بهبود بخشد، ساختار سیناپسی را حفظ کند و سطوح سیناپتوفیزین، MAP-2 و GAP-43 را در موش‌ها پس از ایسکمیک مغزی به‌طور معناداری افزایش دهد. Ploughman و همکاران نشان دادند که ورزش با شدت متوسط می‌تواند بیان پروتئین‌های مرتبط با پلاستیسیته سیناپسی مانند IGF-1، سیناپسین I و BDNF را در مغز تنظیم کند که احتمالاً به بهبود حرکت موش‌ها به دنبال سکنه ایسکمیک کمک می‌کند.^{۱۰۹} علاوه بر عوامل بالا، عوامل متعدد دیگری نیز در ایجاد نوروپلاستیسیته ناشی از ورزش نقش دارند. فعالیت بدنی ممکن است عملکرد شناختی را در بیماران پس از سکنه از طریق چندین مکانیسم عصبی بیولوژیکی که به فاکتورهای رشد مرتبطند بهبود بخشد، مانند VEGF که ممکن است توسط Caveolin-1 برای بهبود شکل‌پذیری سیناپسی و دندریتیک عمل کند.^{۱۱۰} روی هم رفته، تنظیم BDNF، GAP43، IGF-1 و سایر عوامل رشد ناشی از تمرین ورزشی نقش مهمی در ارتقاء انعطاف‌پذیری سیناپسی ایفا می‌کند. بنابراین، نقش نوروتروفین‌ها در انعطاف‌پذیری عصبی وابسته به ورزش مهم است.

ملاحظات ویژه در بازتوانی با فعالیت بدنی پس از سکنه مغزی ایسکمیک: اضافه‌بار کلسیم و کاهش ATP پس از ورزش به‌روشنی اثر منفی بر درمان سکنه مغزی ایسکمیک حاد دارند.^{۱۱۱} سمیت برانگیختگی گلوتامات نیز از پیامدهای مضر ورزش برای بیماران سکنه مغزی است. با این حال، این موارد تنها در ورزش شدید مشاهده می‌گردد.^{۱۱۶-۱۱۳} در حالی که ورزش کم‌شدت و متوسط باعث کاهش سطح گلوتامات می‌شود. ولی برخلاف انتظار، استرس اکسیداتیو ایجاد شده در پی ورزش برای بیماران مبتلا به بیماری‌های دستگاه عصبی مرکزی مفید است.^{۱۱۷-۱۱۹} ورزش کم‌شدت تا متوسط

نوکلئیک و سایر ماکرومولکول‌ها آسیب برساند و در نتیجه منجر به مرگ سلولی، آسیب اندوتلیال عروقی و اختلال در سد خونی مغزی (Blood-brain barrier, BBB) شود.^{۱۳۰}

مکانیسم‌های پاتولوژیک سکنه مغزی هموراژیک: CAA، تروما و آنوریسم از عوامل اثرگذار در بروز سکنه مغزی هموراژیک هستند. فشارخون بالا شایعترین علت غیرتروماتیک سکنه مغزی هموراژیک است.^{۱۳۱،۱۳۲} پر فشارخونی طولانی مدت باعث شکستن لایه الاستیک و تکه تکه شدن ماهیچه‌های صاف شریان‌ها می‌شود. محل‌های شایع خونریزی داخل مغزی ناشی از فشارخون بالا، شریان‌های کوچکی هستند که از شریان‌های بازیلار یا شریان‌های مغزی قدامی، میانی یا خلفی منشأ می‌گیرند. تغییرات فشارخون باعث خونریزی داخل جمجمه‌ای (ICH) می‌شود، پس پر فشارخونی حاد نیز می‌تواند باعث ICH شود.^{۱۳۱} CAA یکی از علل مهم خونریزی غیرتروماتیک داخل مغزی در افراد مسن است.^{۱۳۱،۱۳۲} CAA منجر به خونریزی خودبه‌خودی و اغلب کشنده می‌شود. رایج‌ترین شکل CAA از نوع β آمیلوئید ($A\beta$) است. مطالعات نشان داده‌اند که افزایش تولید $A\beta$ سلول‌های عضله صاف و رسوب پپتید آمیلوئید بتا در مویرگ‌ها، شریان‌های کوچک و متوسط در قشر مخ، لپتومنژها و مخچه و عروق مغزی منجر به از دست دادن سلول‌های ماهیچه صاف و ایجاد شکاف در دیواره عروق می‌شود. این امر موجب نشت آنتی‌ژن‌های پلاسما به دیواره عروق و هضم دیواره می‌شود.^{۱۳۳} این ضعیف شدن دیواره عروق با پارگی و خونریزی‌هایی همراه است که از خونریزی‌های کوچک مکرر متعدد تا هماتوم‌های بزرگ را شامل می‌شود، بنابراین CAA می‌تواند باعث سکنه مغزی هموراژیک شود.^{۱۳۴}

تروما آسیب اولیه ICH یا آسیب تروماتیک مغزی (Traumatic Brain Injury, TBI) ناشی از اثر توده حاد هماتوم درون مغزی است. پس از تروما، هماتوم در اوایل تکامل خود از گلبول‌های قرمز (RBC)، گلبول‌های قرمز تحلیل رفته و رسوب آنها و حوضچه‌های پراکنده پلاسما تشکیل شده که سمیت هموگلوبین آزاد شده از گلبول قرمز (Hemoglobin, Hb) و هم آهن مشتق از هموگلوبین منجر به از دست دادن نورون، آسیب ماده سفید، اختلال در سد خونی مغزی و کاهش عملکرد پس از ICH می‌شود.^{۱۳۳،۱۳۴} هماتوم منجر به تغییر شکل و فشار بر بافت مغز و افزایش فشار داخل جمجمه می‌شود و یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر است. آسیب عروقی ناشی از TBI منجر

خونریزی‌های بسیار کوچک در مغز (Cerebral Microbleeds, CMBs) مرتبط با فشارخون بالا و دیابت شیرین نیز، خطر ICH را افزایش می‌دهد. ضمن اینکه تومورهای گلیوبلاستوما، لنفوم، متاستاز، مننژیوم، آدنوم هیپوفیز و همانژیوبلاستوم بیشتر موجب خونریزی و از عوامل افزایش ICH هستند.^{۱۳۵}

تروما شایعترین علت بروز ICH است که ممکن است از طریق آسیب مستقیم یا غیرمستقیم شریان‌ها و وریدهای واقع در عمق جمجمه عمل نموده و منجر به ICH روی پارانشیم یا داخل پارانشیم مغز شود.^{۱۳۶} ICH را به دو قسمت تروماتیک و غیرتروماتیک هم دسته‌بندی می‌کنند که شایعترین انواع ICH تروماتیک شامل خونریزی زیر عنکبوتیه (SAH)، هماتوم اپیدورال، هماتوم ساب دورال، کوفتگی پارانشیمی هموراژیک و ریزخونریزی مغزی ناشی از آسیب برشی است.^{۱۳۷} همچنین علل ICH غیرتروماتیک در خونریزی مغزی شامل فشارخون بالا و آنژیوپاتی آمیلوئید مغزی (Cerebral amyloid angiopathy, CAA) است.^{۱۳۷} علل معمول خونریزی خودبخودی زیر عنکبوتیه (SAH) پارگی آنوریسم، ناهنجاری شریانی وریدی، واسکولیت، تشریح شریان مغزی، ترومبوز سینوس دورال و آپوپلکسی هیپوفیز می‌باشد که شایع‌ترین علت برای SAH تروما و آنوریسم داخل جمجمه است.^{۱۳۸،۱۳۹} در همه موارد مذکور، خون خارج شده تجمع یافته و با فشار التهابی بر بافت اطراف مغز، منجر به آسیب مغزی می‌شود. در بسیاری از بیماران مبتلا به سکنه هموراژیک ICH، خونریزی درون مغز وجود دارد که بلافاصله پس از این خونریزی، آسیب اولیه ناشی از ICH معمولاً به دلیل تشکیل هماتوم و گسترش آن در پارانشیم مغز، ادم اطراف هماتومی و خونریزی داخل بطنی است که منجر به آسیب ساختار سلول‌های مغز و افزایش فشار داخل جمجمه می‌شود. آسیب ثانویه ناشی از ICH توسط سه آشار تخریب‌کننده در هم‌تندیده از جمله التهاب، تحلیل گلبول‌های قرمز و تولید ترومبین ایجاد می‌شود که با تشکیل ادم مغزی، آپوپتوز عصبی و تحلیل بافتی موجب اختلالات شدید عصبی می‌شود.^{۱۳۸،۱۳۹} آسیب مغزی پس از سکنه هموراژیک SAH باعث نقص عملکرد عصبی می‌شود که مسیرهای متعددی از جمله اختلال در تنفس میتوکندری، اکسیداسیون هموگلوبین و واکنش‌های آنزیمی را فعال نموده که می‌تواند باعث تولید بیش از حد ROS و استرس اکسیداتیو شوند. استرس اکسیداتیو می‌تواند به پروتئین‌ها، فسفولیپیدها، اسیدهای

سکته‌های مغزی هموراژیک کشنده و یک سوم دیگر باعث ناتوانی افرادی که پس از سکته زنده مانده اند، می‌شود. افزایش فشارخون در حالت استراحت در طول سکته مغزی حد رایج است، بنابراین تجویز ورزش می‌تواند یکی از نکات اصلی در زمینه پیشگیری از سکته هموراژیک باشد.^{۱۳۹} در پژوهشی در میان مردان مسن، آنهایی که غیرفعال یا نیمه‌فعال بودند سه تا چهار برابر بیشتر از مردان فعال، سکته مغزی هموراژیک را تجربه کردند. خونریزی داخل مغزی در مردان غیرفعال یا نیمه‌فعال در مقایسه با افرادی که فعال بودند دو تا سه برابر بیشتر بود. همچنین خونریزی زیر عنکبوتیه بیش از حد در مردان مسن غیرفعال مشاهده شد. پس از حذف افراد مبتلا به فشارخون، دیابت شیرین و هایپرتروفی بطن چپ، خطر نسبی سکته مغزی هموراژیک برای مردان غیرفعال در مقایسه با مردان فعال بود.^{۱۴۰}

شواهد نشان می‌دهد که تمرین ورزشی یک رویکرد مؤثر برای مدیریت پیامدهای رایج سکته مغزی است و همچنین آغاز زود هنگام فعالیت بدنی در دوران ریکاوری بعد از سکته ممکن است مفید باشد.^{۱۳۸، ۱۳۹} تمرین ورزشی موجب بهبود ظرفیت فیزیولوژیکی و عملکردی همچون استقامت هوازی، قدرت عضلانی، استقامت عضلانی، توانایی راه رفتن، خستگی، افسردگی و کیفیت زندگی را پس از سکته مغزی شده و با کاهش فشارخون سیستولیک، خطر حوادث قلبی عروقی بعدی را کاهش می‌دهد.^{۱۴۱، ۱۳۸} مسیرهای بیولوژیکی فعالیت بدنی باعث کاهش آترواسکلروز، بهبود اختلال عملکرد اندوتلیال، کاهش التهاب سیستمیک و بهبود حساسیت به انسولین در سکته ایسکمیک و هموراژیک می‌شود.^{۱۴۲} البته تغییرات گردش خون محیطی و مغزی که پس از سکته مغزی رخ می‌دهد، می‌تواند مغز را در برابر اختلالات ناشی از فعالیت بدنی آسیب‌پذیر کند که ورزش هوازی، بسته به شدت و نوع، منجر به افزایش غلظت نورآدرنالین و آدرنالین پلاسما می‌شود و باعث افزایش فشارخون (Blood pressure, BP) سیستمیک می‌شود و می‌تواند به گردش خون مغزی آسیب بزند.^{۱۴۳، ۱۴۴}

در بررسی‌های پیشین برای تعیین زمان ایمن برای شروع ورزش و تحرک پس از سکته هموراژیک، عوامل زیر در نظر گرفته شده است: اختلال در تنظیم فشارخون شریانی، عوارض قلبی، اختلال سد خونی مغزی، تغییر شکل سکته مغزی هموراژیک، و عمر نیم سایه

به اختلال در خون رسانی به مغز می‌شود که ممکن است باعث سکته مغزی شود. همچنین تغییرات پاتولوژیک متعدد از جمله اختلالات همودینامیک، تغییرات در سیستم انعقادی، اختلالات اکسیژن‌رسانی مغزی و متابولیسم و ناهنجاری‌های عروقی در مغز رخ می‌دهد. التهاب‌های سیستمیک از واکنش‌های حاد شایع پس از TBI هستند. مصرف بیش از حد فاکتورهای انعقادی منجر به افزایش خطر خونریزی می‌شود که ممکن است در ایجاد سکته هموراژیک نقش داشته باشد. در ادامه، سلول‌های پاک‌کننده مانند میکروگلیاهای ساکن در سیستم عصبی مرکزی و ماکروفاژهای نفوذی، به سرعت به آسیب‌های مغزی مانند ICH پاسخ می‌دهند و مواد خارجی و بقایای سلولی را می‌بلعند. آنها نقش مهمی در پاکسازی خون از پارانشیم مغز، بهبود هماتوم، محدود کردن التهاب مغزی، کاهش آسیب عصبی، بهبود عملکردهای عصبی و کاهش اثرات مضر مکانیکی هماتوم دارند و از سمیت سلولی ناشی از اجزای خون از جمله آهن جلوگیری می‌کند.^{۱۳۳-۱۳۰}

آنوریزم یکی دیگر از علل این نوع سکته است. در شرایط فیزیولوژیکی، نیروی مکانیکی تولید شده توسط جریان خون پایدار در رگ‌های خونی، تعادل را با ساختار رگ‌های خونی حفظ می‌کند. هنگامی که رگ‌های خونی توسط جریان خون غیرطبیعی مداوم تحریک می‌شوند، ساختار عملکردی رگ‌های خونی تغییر می‌کند. این تحریک پایه‌گذار التهاب پاتوفیزیولوژیکی و آترواسکلروز عروق خونی شده و باعث بروز و توسعه آنوریزم درون جمجمه و خونریزی زیر عنکبوتیه (SAH) می‌شود.^{۱۳۴، ۱۳۵} پارگی آنوریزم درون جمجمه و ورود خون به فضای زیر عنکبوتیه باعث افزایش شدید فشار درون جمجمه‌ای می‌شود که منجر به کاهش فشار تزریق خون به مغز و کاهش جریان خون مغزی می‌شود.^{۱۳۶} در مرحله بعد، ایسکمی مغزی و هیپوکسی و فرآورده‌های خونی حاصل، منجر به آزادسازی بیش از حد گلوتامات می‌شود که سمیت تحریکی ایجاد می‌کند. افزون بر این، هجوم کلسیم ناشی از سمیت تحریکی منجر به اضافه بار کلسیم میتوکندری شده که باعث افزایش استرس اکسیداتیو و آپوپتوز می‌گردد.^{۱۳۷}

ورزش و سکته هموراژیک: سکته مغزی از شایعترین علل ناتوانی حرکتی است که در اثر آسیب در سیستم عصبی مرکزی در میان بزرگسالان در سراسر جهان ایجاد می‌شود.^{۱۳۸} تقریباً یک سوم

ایسکمیک. این اختلالات مرتبط با سکته مغزی می‌تواند با ورزش‌های حرکتی هوازی نامناسب تشدید شود. در این زمینه پس از سکته مغزی، آگاهی از وضعیت خودتنظیمی مغزی، سد خونی مغزی و تنظیم BP سیستمیک در حالت استراحت بسیار مهم است. سکته مغزی هموراژیک ملاحظات بیشتری مانند بررسی میزان پیشرفت سکته مغزی و اسپاسم عروقی تاخیری به دنبال خونریزی زیر عنکبوتیه (SAH) گسترش هماتوم به دنبال خونریزی داخل مغزی (ICH) را ضروری می‌کند.^{۱۳۹} مطالعات نشان می‌دهد که ورزش با حجم بیشتری از توده عضلانی و مدت طولانی‌تر در مقایسه با پروتکل‌های ورزشی کوتاه‌تر باعث کاهش بیشتر BP در طول دوره بهبودی پس از سکته مغزی می‌شود.^{۱۴۵، ۱۴۶}

پس از سکته مغزی، ورزش با شدت سبک توصیه می‌شود و بهتر است از ورزش با شدت بالا اجتناب شود. قرار گرفتن در معرض ورزش با شدت بالاتر پس از سکته مغزی ممکن است خطر شکست مکانیکی BBB، پیشرفت سکته مغزی، گسترش هماتوم در ICH و ایسکمی تاخیری و اسپاسم عروقی در SAH را افزایش دهد.^{۱۳۹} ورزش هوازی (AE) یکی از مداخلاتی است که به عنوان یکی از بهترین شیوه‌های درمان سکته مغزی برای بهبود راه رفتن و آمادگی قلبی عروقی توصیه می‌شود.^{۱۴۷} برای بهبود آمادگی بدنی توصیه می‌شود که AE در اکثر روزهای هفته با شدت افزایش تدریجی حداقل به مدت هشت هفته انجام شود.^{۱۴۸} AE اجباری با شدت متوسط، بلافاصله پس از سکته مغزی (۲۴ تا ۴۸ ساعت)، نوروتروفین‌ها، سیناپتوز و انشعاب دندریتیک را افزایش می‌دهد و از بافت اطراف در برابر آسیب اکسیداتیو محافظت می‌کند.^{۱۵۱-۱۴۹} شواهد پژوهشی نشان می‌دهند که خودتنظیمی مغزی CA می‌تواند در مراحل نخستین پس از سکته‌های هموراژیک ایسکمیک، داخل مغزی و زیر عنکبوتیه مختل شود و بازیابی عملکرد طبیعی CA تا سه ماه پس از سکته مغزی طول می‌کشد.^{۱۵۴-۱۵۲} این بدان معناست که در مراحل نخست پس از سکته مغزی ممکن است مغز به طور کامل از نوسانات BP که با تحرک یا ورزش هوازی رخ می‌دهد محافظت نشود. به نظر می‌رسد CA ضعیف با آسیب به واحد عصبی عروقی مرتبط است و در نتیجه بقای نورون‌ها و سلول‌های گلیال را تهدید می‌کند.^{۱۵۵} افزایش مزمن فشارخون شریانی در حالت استراحت سیستمیک (Systolic blood pressure, SBP) و دیاستولیک

(Diastolic blood pressure, DBP)، از مهمترین عوامل خطر در سکته مغزی هموراژیک است. کاهش فشارخون در مراحل اولیه ICH ممکن است به جلوگیری از گسترش هماتوم و بهبود نتایج بالینی کمک کند.^{۱۵۳} اثرات تمرین ورزشی روی فشارخون شریانی می‌تواند با روش‌های مختلف تمرین مانند تمرین استقامتی یا تمرین مقاومتی، تغییر در مدت جلسه، حجم کار یا شدت تمرین متفاوت باشد. مطالعات نشان می‌دهند که تمرین استقامتی، تمرین مقاومتی و تمرین ترکیبی به طور معناداری باعث کاهش فشارخون شریانی می‌شوند. در نهایت، کاهش بیشتر فشارخون پس از تمرین هوازی با مدت زمان کوتاه‌تر تمرین متوسط مشاهده شد. همچنین ورزش نه تنها باعث کاهش فشارخون در افراد مبتلا به فشار بالا می‌شود، بلکه به اندازه داروهای ضدفشارخون در کاهش فشار موثر است.^{۱۵۶، ۱۵۷} مطالعات چندی کاهش سطح BP را پس از یک جلسه تمرین هوازی برای بیماران مبتلا به فشارخون نشان داده‌اند.^{۱۵۸، ۱۵۹} اهمیت فعالیت بدنی در کاهش سطح BP در حال استراحت به خوبی ثابت شده و پدیده‌ای است که به عنوان افت فشارخون پس از ورزش (Post-exercise hypotension, PEH) شناخته می‌شود و می‌تواند به دلیل کاهش مقاومت عروق محیطی، افزایش فراهمی گشادکننده طبیعی عروقی، کاهش فعالیت عصب سمپاتیک، افزایش تغییرپذیری پاراسمپاتیکی و بهبود حساسیت بارورفلکس رخ دهد.^{۱۶۰-۱۶۱}

در مجموع می‌توان گفت جلسات کوتاه مدت ورزش هوازی با شدت کم، متوسط و بالا می‌تواند PEH را ارتقا دهد. افزون‌براین، تمرین هوازی منظم می‌تواند سطح BP را کاهش دهد. همچنین تغییراتی در متغیرهای اتونومیک و همودینامیک، مانند کاهش یا افزایش تغییرپذیری سمپاتیکی، بهبود حساسیت بارورفلکس، کاهش مقاومت عروقی و افزایش متعاقب آن در جریان خون مورد انتظار است.^{۱۶۳، ۱۶۶} فشارخون شریانی سیستمیک (SAH) با اختلال عملکرد اندوتلیال نیز مرتبط است. اختلال عملکرد اندوتلیال یک تغییر فنوتیپی در اندوتلیوم است که با شرایط پروترومبوتیک، التهابی و پیش انقباضی مشخص می‌شود. ورزش هوازی منظم، اولین راهبرد پیشگیری و درمان فشار خون است. تمرین ورزشی هوازی با شدت متوسط، فراهمی اکسید نیتریک (NO) را افزایش می‌دهد و در نتیجه عملکرد اندوتلیال بهبود می‌یابد. علاوه براین، بهبود اتساع عروق با تمرین ورزشی منظم هوازی با سطوح پایین‌تر فشارخون در افراد مبتلا

فعالیت بدنی یک روز پس از سکته موجب بهبود بازسازی سیستم عصبی از طریق تسهیل انعطاف‌پذیری سیناپسی می‌شود. از آنجا که افزایش فشارخون در حالت استراحت از عوامل مهم سکته مغزی هموراژیک است، فعالیت‌بدنی می‌تواند در پیشگیری از سکته هموراژیک اثر مثبت داشته باشد. جلسات کوتاه‌مدت ورزش هوازی با شدت کم، متوسط و بالا می‌تواند فشارخون را کاهش بخشد و با کاهش یا افزایش تغییرپذیری سمپاتیکی، بهبود حساسیت بارورفلکس، کاهش مقاومت عروقی اثرات مثبتی در پیشگیری از سکته هموراژیک ایجاد نماید.^{۱۵۰-۱۵۳} توصیه بیشتر مطالعات صورت گرفته به انجام فعالیت بدنی مناسب جهت بازسازی هر دو نوع سکته مغزی، و انجام فعالیت به‌ویژه با شدت سبک تا متوسط و به‌طور منظم در مرحله توانبخشی پس از بروز سکته است. توصیه‌های پژوهشگران مبنی بر اجتناب از ورزش با شدت بالا است.

به فشارخون همراه است.^{۱۴۷}

نتیجه‌گیری: ورزش یکی از موثرترین روش‌های بازتوانی بیماران سکته مغزی است. توانبخشی ورزشی می‌تواند گردش خون مغزی را بازگرداند، سد خونی-مغزی را با بهبود عملکردهای عصبی و مهارت‌های حرکتی بازسازی نموده و به از مرگ نورونی پیشگیری کند. ورزش از میزان آپوپتوز کاسته، نوروپلاستیسته و رگ‌زایی را تنظیم نموده و از این طریق از بافت مغز محافظت می‌کند. نتایج مطالعات نشان می‌دهد که تمرین شدید دویدن روی تردمیل در سکته مغزی حاد موجب بهبود سرعت پردازش، بهبود شناخت، حافظه و توجه می‌شود.^{۱۳۳} از سویی، مطالعات نشان داده‌اند که آغاز سریع فعالیت بدنی پس از بروز سکته ایسکمیک مغزی پاسخ فیزیولوژیک به سکته مغزی در ساعات نخست سکته را مهار می‌کند و از بازسازی بهینه فیزیولوژیکی سیستم عصبی پس از سکته می‌کاهد. برعکس، آغاز

References

- Cook DJ, Teves L, Tymianski M. Treatment of stroke with a PSD-95 inhibitor in the gyrencephalic primate brain. *Nature* 2012; 483(7388):213-7.
- Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circulation research* 2017; 120(3):472-95.
- Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron* 2010; 67(2):181-98.
- Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet* 2014; 383(9913):245-55.
- Luo Y, Reis C, Chen S. NLRP3 inflammasome in the pathophysiology of hemorrhagic stroke: a review. *Current neuropharmacology* 2019; 17(7):582-9.
- Unnithan AKA, M Das J, Mehta P. Hemorrhagic Stroke. In: StatPearls. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing* 2023.
- Wang J, Doré S. Inflammation after intracerebral hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2007; 27(5):894-908.
- Bailey EL, Smith C, Sudlow CL, Wardlaw JM. Pathology of lacunar ischemic stroke in humans—a systematic review. *Brain pathology* 2012; 22(5):583-91.
- Wang E, Wu Y, Cheung JS, Zhou IY, Igarashi T, Zhang X, Sun PZ. pH imaging reveals worsened tissue acidification in diffusion kurtosis lesion than the kurtosis/diffusion lesion mismatch in an animal model of acute stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2017; 37(10):3325-33.
- Boyle PA, Yang J, Yu L, Leurgans SE, Capuano AW, Schneider JA, Wilson RS, Bennett DA. Varied effects of age-related neuropathologies on the trajectory of late life cognitive decline. *Brain* 2017; 140(3):804-12.
- White LR, Edland SD, Hemmy LS, Montine KS, Zarow C, Sonnen JA, Uyehara-Lock JH, Gelber RP, Ross GW, Petrovitch H, Masaki KH. Neuropathologic comorbidity and cognitive impairment in the Nun and Honolulu-Asia Aging Studies. *Neurology* 2016; 86(11):1000-8.
- Buchman AS, Yu L, Boyle PA, Levine SR, Nag S, Schneider JA, et al. Microvascular brain pathology and late-life motor impairment. *Neurology* 2013; 80(8):712-8.
- Hogan AM, Kirkham FJ, Prengler M, Telfer P, Lane R, Vargha-Khadem F, et al. An exploratory study of physiological correlates of neurodevelopmental delay in infants with sickle cell anaemia. *British journal of haematology* 2006; 132(1):99-107.
- Bernaudin F, Verlhac S, Freard F, Roudot-Thoraval F, Benkerrou M, Thuret I, et al. Multicenter prospective study of children with sickle cell disease: radiographic and psychometric correlation. *Journal of Child Neurology* 2000; 15(5):333-43.
- Watkins KE, Hewes DE, Connelly A, Kendall BE, Kingsley DP, Evans JE, et al. Cognitive deficits associated with frontal-lobe infarction in children with sickle cell disease. *Developmental Medicine & Child Neurology* 1998; 40(8):536-43.
- Chen YC, Ma NX, Pei ZF, Wu Z, Do-Monte FH, Keefe S, et al. A NeuroD1 AAV-based gene therapy for functional brain repair after ischemic injury through in vivo astrocyte-to-neuron conversion. *Molecular Therapy* 2020; 28(1):217-34.
- Hu X, Wu D, He X, Zhao H, He Z, Lin J, et al. circGSK3 β promotes metastasis in esophageal squamous cell carcinoma by augmenting β -catenin signaling. *Molecular cancer* 2019; 18:1-4.
- Ren X, Hu H, Farooqi I, Simpkins JW. Blood substitution therapy rescues the brain of mice from ischemic damage. *Nature Communications* 2020; 11(1):4078.
- McColl BW, Allan SM, Rothwell NJ. Systemic infection, inflammation and acute ischemic stroke. *Neuroscience* 2009; 158(3):1049-61.
- Pan J, Palmateer J, Schallert T, Hart M, Pandya A, Vandenbark AA, et al. Novel humanized recombinant T cell receptor ligands protect the female brain after experimental stroke. *Translational stroke research* 2014; 5:577-85.
- Weiner HL, Selkoe DJ. Inflammation and therapeutic vaccination in CNS diseases. *Nature* 2002; 420(6917):879-84.
- Maida CD, Norrito RL, Daidone M, Tuttolomondo A, Pinto A. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches. *International journal of molecular sciences* 2020; 21(18):6454.

23. Davalos D, Grutzendler J, Yang G, Kim JV, Zuo Y, Jung S, et al. ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo. *Nature Neuroscience* 2005; 8(6):752-8.
24. Geissmann F, Gordon S, Hume DA, Mowat AM, Randolph GJ. Unravelling mononuclear phagocyte heterogeneity. *Nature Reviews Immunology* 2010; 10(6):453-60.
25. Mayer AM, Clifford JA, Aldulescu M, Frenkel JA, Holland MA, Hall ML, et al. Cyanobacterial *Microcystis aeruginosa* lipopolysaccharide elicits release of superoxide anion, thromboxane B₂, cytokines, chemokines, and matrix metalloproteinase-9 by rat microglia. *Toxicological Sciences* 2011; 121(1):63-72.
26. Ip CW, Kroner A, Groh J, Huber M, Klein D, Spahn I, et al. Neuroinflammation by cytotoxic T-lymphocytes impairs retrograde axonal transport in an oligodendrocyte mutant mouse. *PLoS One* 2012; 7(8), e42554.
27. Beckman KB, Ames BN. Mitochondrial Aging: Open Questions. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1998; 854(1):118-27.
28. Suh SW, Shin BS, Ma H, Van Hoecke M, Brennan AM, Yenari MA, et al. Glucose and NADPH oxidase drive neuronal superoxide formation in stroke. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 2008; 64(6):654-63.
29. Allen CL, Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *International journal of stroke* 2009; 4(6):461-70.
30. Love S. Oxidative stress in brain ischemia. *Brain pathology* 1999; 9(1):119-31.
31. Girouard H, Wang G, Gallo EF, Anrather J, Zhou P, Pickel VM, et al. NMDA receptor activation increases free radical production through nitric oxide and NOX2. *Journal of Neuroscience* 2009; 29(8):2545-52.
32. Saeed SA, Shad KF, Saleem T, Javed F, Khan MU. Some new prospects in the understanding of the molecular basis of the pathogenesis of stroke. *Experimental brain research* 2007; 182:1-0.
33. Adibhatla RM, Hatcher JF. Lipid oxidation and peroxidation in CNS health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox signaling* 2010; 12(1):125-69.
34. Wei EP, Kontos HA, Beckman JS. Mechanisms of cerebral vasodilation by superoxide, hydrogen peroxide, and peroxynitrite. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 1996; 271(3):H1262-6.
35. Liou AK, Clark RS, Henshall DC, Yin XM, Chen J. To die or not to die for neurons in ischemia, traumatic brain injury and epilepsy: a review on the stress-activated signaling pathways and apoptotic pathways. *Progress in neurobiology* 2003; 69(2):103-42.
36. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *science* 2009; 324(5930):1029-33.
37. Mookerjee SA, Gerencser AA, Nicholls DG, Brand MD. Quantifying intracellular rates of glycolytic and oxidative ATP production and consumption using extracellular flux measurements. *Journal of Biological Chemistry* 2018; 293(32):12649-52.
38. Zhang CS, Hawley SA, Zong Y, Li M, Wang Z, Gray A, et al. Fructose-1, 6-bisphosphate and aldolase mediate glucose sensing by AMPK. *Nature* 2017; 548(7665):112-6.
39. Scheinberg P. Survival of the ischemic brain: a progress report. *Circulation* 1979; 60(7):1600-5.
40. Leng T, Shi Y, Xiong ZG, Sun D. Proton-sensitive cation channels and ion exchangers in ischemic brain injury: new therapeutic targets for stroke? *Progress in neurobiology* 2014; 115:189-209.
41. Dimagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischemic stroke: an integrated view. *Trends in neurosciences* 1999; 22(9):391-7.
42. Chamorro A, Dimagl U, Urra X, Planas AM. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *The Lancet Neurology* 2016; 15(8):869-81.
43. Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection. *Progress in neurobiology* 2014; 115:157-88.
44. Nakagawa T. Structures of the AMPA receptor in complex with its auxiliary subunit cornichon. *Science* 2019; 366(6470):1259-63.
45. Carloni S, Girelli S, Scopa C, Buonocore G, Longini M, Balduini W. Activation of autophagy and Akt/CREB signaling play an equivalent role in the neuroprotective effect of rapamycin in neonatal hypoxia-ischemia. *Autophagy* 2010; 6(3):366-77.
46. Hatem SM, Saussez G, Della Faille M, Prist V, Zhang X, Dispa D, et al. Rehabilitation of motor function after stroke: a multiple systematic review focused on techniques to stimulate upper extremity recovery. *Frontiers in human neuroscience* 2016; 10:442.
47. Anthony SS, Date I, Yasuhara T. Limiting exercise inhibits neuronal recovery from neurological disorders. *Brain Circulation* 2017; 3(3):124-9.
48. Pan X, Jiang T, Zhang L, Zheng H, Luo J, Hu X. Physical exercise promotes novel object recognition memory in spontaneously hypertensive rats after ischemic stroke by promoting neural plasticity in the entorhinal cortex. *Frontiers in behavioral neuroscience* 2017; 11:185.
49. Pin-Barre C, Laurin J. Physical exercise as a diagnostic, rehabilitation, and preventive tool: influence on neuroplasticity and motor recovery after stroke. *Neural plasticity* 2015; 2015; 608581.
50. Powers, WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019; 50(12), e344-e418.
51. Zhang P, Zhang Y, Zhang J, Wu Y, Jia J, Wu J, et al. Early exercise protects against cerebral ischemic injury through inhibiting neuron apoptosis in cortex in rats. *International Journal of Molecular Sciences* 2013; 14(3):6074-89.
52. Lennon SL, Quindry J, Hamilton KL, French J, Staib J, Mehta JL, et al. Loss of exercise-induced cardioprotection after cessation of exercise. *Journal of Applied Physiology* 2004; 96(4):1299-305.
53. Frasier CR, Moukdar F, Patel HD, Sloan RC, Stewart LM, Alleman RJ, et al. Redox-dependent increases in glutathione reductase and exercise preconditioning: role of NADPH oxidase and mitochondria. *Cardiovascular Research* 2013; 98(1):47-55.
54. Morihira M, Hasebe N, Baljinnayam E, Sumitomo K, Matsusaka T, Izawa K, et al. Ischemic preconditioning enhances scavenging activity of reactive oxygen species and diminishes transmural difference of infarct size. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2006;290(2):H577-83.
55. Pluta RM, Rak R, Wink DA, Woodward JJ, Khaldi A, Oldfield EH, et al. Effects of nitric oxide on reactive oxygen species production and infarction size after brain reperfusion injury. *Neurosurgery* 2001; 48(4):884-93.
56. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, Linke A, Krankel N, Shu Y, et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2003; 107(25):3152-8.
57. Wang CJ, Wu Y, Zhang Q, Yu KW, Wang YY. An enriched environment promotes synaptic plasticity and cognitive recovery after permanent middle cerebral artery occlusion in mice. *Neural regeneration research* 2019; 14(3):462-9.
58. Hulsebosch CE, DeWitt DS, Jenkins LW, Prough DS. Traumatic brain injury in rats results in increased expression of Gap-43 that correlates with behavioral recovery. *Neuroscience letters* 1998; 255(2):83-6.
59. Liu W, Xue X, Xia J, Liu J, Qi Z. Swimming exercise reverses CUMS-induced changes in depression-like behaviors and

- hippocampal plasticity-related proteins. *Journal of affective disorders* 2018; 227:126-35.
60. Ramagiri S, Taliyan R. Remote limb ischemic post conditioning during early reperfusion alleviates cerebral ischemic reperfusion injury via GSK-3 β /CREB/BDNF pathway. *European Journal of Pharmacology* 2017; 803:84-93.
 61. Luo CX, Jiang J, Zhou QG, Zhu XJ, Wang W, Zhang ZJ, et al. Voluntary exercise-induced neurogenesis in the posts ischemic dentate gyrus is associated with spatial memory recovery from stroke. *Journal of neuroscience research* 2007; 85(8):1637-46.
 62. Caracciolo L, Marosi M, Mazzitelli J, Latifi S, Sano Y, Galvan L, et al. CREB controls cortical circuit plasticity and functional recovery after stroke. *Nature communications* 2018; 9(1):2250.
 63. Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung TT, L'Huillier I, et al. Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005; 112(14):2143-8.
 64. Ahn SM, Kim YR, Shin YI, Ha KT, Lee SY, Shin HK, et al. Therapeutic potential of a combination of electroacupuncture and TrkB-expressing mesenchymal stem cells for ischemic stroke. *Molecular Neurobiology* 2019; 56:157-73.
 65. Tejada GS, Díaz-Guerra MJJoms. Integral characterization of defective BDNF/TrkB signalling in neurological and psychiatric disorders leads the way to new therapies. *International journal of molecular sciences* 2017; 18(2), 268.
 66. Kermani P, Hempstead B. Brain-derived neurotrophic factor: a newly described mediator of angiogenesis. *Trends in cardiovascular medicine* 2007; 17(4):140-3.
 67. Waterhouse EG, Xu B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity. *Molecular and Cellular Neuroscience* 2009; 42(2):81-9.
 68. Sharp FR, Bernaudin M. HIF1 and oxygen sensing in the brain. *Nature Reviews Neuroscience* 2004; 5(6):437-48.
 69. Guo Y, Feng L, Zhou Y, Sheng J, Long D, Li S, Li Y. Systematic review with meta-analysis: HIF-1 α attenuates liver ischemia-reperfusion injury. *Transplantation Reviews* 2015; 29(3):127-34.
 70. Hummitzsch L, Zitta K, Berndt R, Wong YL, Rusch R, Hess K, et al. Remote ischemic preconditioning attenuates intestinal mucosal damage: insight from a rat model of ischemia-reperfusion injury. *Journal of translational medicine* 2019; 17:1-3.
 71. Li F, Geng X, Huber C, Stone C, Ding Y. In search of a dose: the functional and molecular effects of exercise on post-stroke rehabilitation in rats. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2020; 14:186.
 72. Geng X, Wang Q, Lee H, Huber C, Wills M, Elkin K, et al. Remote ischemic postconditioning vs. physical exercise after stroke: an alternative rehabilitation strategy?. *Molecular Neurobiology* 2021; 58:3141-57.
 73. Wills M, Ding Y. Mini-review (Part II): A clinical consideration on exercise and ischemic conditioning in stroke rehabilitation. *Brain Circulation* 2021; 7(4):225-9.
 74. Samadi M, Nazem F, Gharaat MA. Designing the simulation training of taekwondo competition according to heart rate, blood lactate and rating of perceived exertion. *Med Sport* 2014; 67:581-92.
 75. Tang A, Eng JJ, Krassioukov AV, Tsang TS, Liu-Ambrose T. High-and low-intensity exercise do not improve cognitive function after stroke: A randomized controlled trial. *Journal of rehabilitation medicine* 2016; 48(10):841-6.
 76. Nilsson L, Carlsson J, Danielsson A, Fugl-Meyer A, Hellström K, Kristensen L, et al. Walking training of patients with hemiparesis at an early stage after stroke: a comparison of walking training on a treadmill with body weight support and walking training on the ground. *Clinical rehabilitation* 2001; 15(5):515-27.
 77. El-Tamawy MS, Abd-Allah F, Ahmed SM, Darwish MH, Khalifa HA. Aerobic exercises enhance cognitive functions and brain derived neurotrophic factor in ischemic stroke patients. *NeuroRehabilitation* 2014; 34(1):209-13.
 78. Kim J, Yim J. Effects of an exercise protocol for improving handgrip strength and walking speed on cognitive function in patients with chronic stroke. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research* 2017; 23:5402.
 79. Ordahan B, Karahan AY, Basaran A, Turkoglu G, Kucuksarac S, Cubukcu M, et al. Impact of exercises administered to stroke patients with balance trainer on rehabilitation results: a randomized controlled study. *Hippokratia* 2015; 19(2):125.
 80. Bernhardt J, Langhorne P, Lindley RL, Thrift AG, Ellery F, Collier J, et al. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386(9988):46-55.
 81. Bland ST, Schallert T, Strong R, Aronowski J, Grotta JC. Early exclusive use of the affected forelimb after moderate transient focal ischemia in rats: functional and anatomic outcome. *Stroke* 2000; 31(5):1144-52.
 82. Schmidt A, Wellmann J, Schilling M, Strecker JK, Sommer C, Schäbitz WR, et al. Meta-analysis of the efficacy of different training strategies in animal models of ischemic stroke. *Stroke* 2014; 45(1):239-47.
 83. van Duijnhoven HJ, Heeren A, Peters MA, Veerbeek JM, Kwakkel G, Geurts AC, et al. Effects of exercise therapy on balance capacity in chronic stroke: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2016; 47(10):2603-10.
 84. Liu-Ambrose T, Eng JJ. Exercise training and recreational activities to promote executive functions in chronic stroke: a proof-of-concept study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2015; 24(1):130-7.
 85. Negin SM, Sabitha KR, Gupta A, Laxmi TR. Constraint induced movement therapy as a rehabilitative strategy for ischemic stroke—Linking neural plasticity with restoration of skilled movements. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2019; 28(6):1640-53.
 86. Ploughman M, Attwood Z, White N, Doré JJ, Corbett D. Endurance exercise facilitates relearning of forelimb motor skill after focal ischemia. *European Journal of Neuroscience* 2007; 25(11):3453-60.
 87. Tomás FJ, Turko P, Heilmann H, Trimbuch T, Yanagawa Y, Vida I, et al. BDNF expression in cortical GABAergic interneurons. *International journal of molecular sciences* 2020; 21(5):1567.
 88. Luo L, Li C, Du X, Shi Q, Huang Q, Xu X, et al. Effect of aerobic exercise on BDNF/proBDNF expression in the ischemic hippocampus and depression recovery of rats after stroke. *Behavioural brain research* 2019; 362:323-31.
 89. Qiao H, An SC, Xu C, Ma XM. Role of proBDNF and BDNF in dendritic spine plasticity and depressive-like behaviors induced by an animal model of depression. *Brain research* 2017; 1663:29-37.
 90. Shih PC, Yang YR, Wang RY. Effects of exercise intensity on spatial memory performance and hippocampal synaptic plasticity in transient brain ischemic rats. *PLoS one* 2013; 8(10):e78163.
 91. Choi IA, Lee CS, Kim HY, Choi DH, Lee J. Effect of inhibition of DNA methylation combined with task-specific training on chronic stroke recovery. *International journal of molecular sciences* 2018; 19(7):2019.
 92. Li C, Wen H, Wang Q, Zhang C, Jiang L, Dou Z, Luo X, Zeng J. Exercise training inhibits the Nogo-A/NGR1/Rho-A signals in the cortical peri-infarct area in hypertensive stroke rats. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2015; 94(12):1083-94.
 93. Kim Y, Lai B, Mehta T, Thirumalai M, Padalabalanarayanan S, Rimmer JH, Motl RW. Exercise training guidelines for multiple sclerosis, stroke, and Parkinson disease: rapid review and synthesis. *American journal of physical medicine & rehabilitation* 2019; 98(7):613-21.
 94. Qin L, Actor-Engel HS, Woo MS, Shakil F, Chen YW, Cho S, et al. An increase of excitatory-to-inhibitory synaptic balance in the contralateral cortico-striatal pathway underlies improved stroke recovery in BDNF Val66Met SNP mice. *Neurorehabilitation and neural repair* 2019; 33(12):989-1002.
 95. Raefsky SM, Mattson MP. Adaptive responses of neuronal mitochondria to bioenergetic challenges: Roles in neuroplasticity and disease resistance. *Free Radical Biology and Medicine* 2017; 102:203-16.
 96. Clark TA, Sullender C, Jacob D, Zuo Y, Dunn AK, Jones TA. Rehabilitative training interacts with ischemia-instigated spine

- dynamics to promote a lasting population of new synapses in peri-infarct motor cortex. *Journal of Neuroscience* 2019; 39(43):8471-83.
97. Eyre MD, Richter-Levin G, Avital A, Stewart MG. Morphological changes in hippocampal dentate gyrus synapses following spatial learning in rats are transient. *European Journal of Neuroscience* 2003; 17(9):1973-80.
 98. Ding Y, Li J, Clark J, Diaz FG, Rafols J. Synaptic plasticity in thalamic nuclei enhanced by motor skill training in rat with transient middle cerebral artery occlusion. *Neurological research* 2003; 25(2):189-94.
 99. Nie J, Yang X, Tang Q, Shen Q, Li S. Willed-movement training reduces brain damage and enhances synaptic plasticity related proteins synthesis after focal ischemia. *Brain research bulletin* 2016; 120:90-6.
 100. Geng X, Wang Q, Lee H, Huber C, Wills M, Elkin K, Li F, Ji X, Ding Y. Remote ischemic postconditioning vs. physical exercise after stroke: an alternative rehabilitation strategy?. *Molecular Neurobiology* 2021; 58:3141-57.
 101. Brudzynski SM. Ultrasonic calls of rats as indicator variables of negative or positive states: acetylcholine–dopamine interaction and acoustic coding. *Behavioural Brain Research* 2007; 182(2):261-73.
 102. Vickers NJ. Animal communication: when i'm calling you, will you answer too?. *Current biology* 2017; 27(14):R713-5.
 103. Zhao S, Zhao M, Xiao T, Jolkkonen J, Zhao C. Constraint-induced movement therapy overcomes the intrinsic axonal growth-inhibitory signals in stroke rats. *Stroke* 2013; 44(6):1698-705.
 104. Zhang A, Bai Y, Hu Y, Zhang F, Wu Y, Wang Y, et al. The effects of exercise intensity on p-NR2B expression in cerebral ischemic rats. *Canadian journal of neurological sciences* 2012; 39(5):613-8.
 105. Luo L, Li C, Deng Y, Wang Y, Meng P, Wang Q. High-intensity interval training on neuroplasticity, balance between brain-derived neurotrophic factor and precursor brain-derived neurotrophic factor in poststroke depression rats. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2019; 28(3):672-82.
 106. Ke Z, Hu S, Cui W, Sun J, Zhang S, Mak S, et al. Bis (propyl)-cognitin potentiates rehabilitation of treadmill exercise after a transient focal cerebral ischemia, possibly via inhibiting NMDA receptor and regulating VEGF expression. *Neurochemistry International* 2019; 128:143-53.
 107. Chen Z, Hu Q, Xie Q, Wu S, Pang Q, Liu M, et al. Effects of treadmill exercise on motor and cognitive function recovery of MCAO mice through the caveolin-1/VEGF signaling pathway in ischemic penumbra. *Neurochemical Research* 2019; 44:930-46.
 108. Zhou Y, Jin G, Mi R, Dong C, Zhang J, Liu F. The methylation status of the platelet-derived growth factor-B gene promoter and its regulation of cellular proliferation following folate treatment in human glioma cells. *Brain research* 2014; 1556:57-66.
 109. Ploughman M, Austin MW, Glynn L, Corbett D. The effects of poststroke aerobic exercise on neuroplasticity: a systematic review of animal and clinical studies. *Translational Stroke Research* 2015; 6:13-28.
 110. Xie Q, Cheng J, Pan G, Wu S, Hu Q, Jiang H, et al. Treadmill exercise ameliorates focal cerebral ischemia/reperfusion-induced neurological deficit by promoting dendritic modification and synaptic plasticity via upregulating caveolin-1/VEGF signaling pathways. *Experimental Neurology* 2019; 313:60-78.
 111. Yi D, Cunqing C, Lan X, Zhimin C, Hua A. Intense exercise can cause excessive apoptosis and synapse plasticity damage in rat hippocampus through Ca²⁺ overload and endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis pathway. *Chinese medical journal* 2014; 127(18):3265-71.
 112. Hargreaves M, Sprriet LL. Exercise metabolism: fuels for the fire. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2018; 8(8):a029744.
 113. Mahmoud S, Gharagozloo M, Simard C, Gris D. Astrocytes maintain glutamate homeostasis in the CNS by controlling the balance between glutamate uptake and release. *Cells* 2019; 8(2):184.
 114. Lau A, Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology* 2010; 460:525-42.
 115. Guezennec CY, Abdelmalki A, Seirurier B, Merino D, Bigard X, Berthelot M, et al. Effects of prolonged exercise on brain ammonia and amino acids. *International journal of sports medicine* 1998; 19(05):323-7.
 116. Maddock RJ, Casazza GA, Fernandez DH, Maddock MI. Acute modulation of cortical glutamate and GABA content by physical activity. *Journal of Neuroscience* 2016; 36(8):2449-57.
 117. Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nature Reviews Neuroscience* 2007; 8(1):57-69.
 118. Huang B, Chen Q, Wang L, Gao X, Zhu W, Mu P, et al. Aflatoxin B1 induces neurotoxicity through reactive oxygen species generation, DNA damage, apoptosis, and S-phase cell cycle arrest. *International Journal of Molecular Sciences* 2020; 21(18):6517.
 119. Powers SK, Deminice R, Ozdemir M, Yoshihara T, Bomkamp MP, Hyatt H. Exercise-induced oxidative stress: Friend or foe?. *Journal of sport and health science* 2020; 9(5):415-25.
 120. Paolucci EM, Loukov D, Bowdish DM, Heisz JJ. Exercise reduces depression and inflammation but intensity matters. *Biological psychology* 2018; 133:79-84.
 121. Paulsen G, Ramer Mikkelsen U, Raastad T, Peake JM. Leucocytes, cytokines and satellite cells: what role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise?. *Exercise Immunology Review* 2012;18.
 122. Hu X, Leak RK, Shi Y, Suenaga J, Gao Y, Zheng P, et al. Microglial and macrophage polarization—new prospects for brain repair. *Nature Reviews Neurology* 2015; 11(1):56-64.
 123. Zhou Y, Wang Y, Wang J, Stetler RA, Yang QW. Inflammation in intracerebral hemorrhage: from mechanisms to clinical translation. *Progress in neurobiology* 2014; 115:25-44.
 124. Musmar B, Adeb N, Ansari J, Sharma P, Cuellar HH. Endovascular Management of Hemorrhagic Stroke. *Biomedicine* 2022; 10(1):100.
 125. Garg R, Biller J. Recent advances in spontaneous intracerebral hemorrhage. *F1000Research* 2019; 8:F1000 Faculty Rev-302.
 126. Heit JJ, Iv M, Wintermark M. Imaging of intracranial hemorrhage. *Journal of stroke* 2017; 19(1):11.
 127. Winkler DT, Bondolfi L, Herzig MC, Jann L, Calhoun ME, Wiederhold KH, Tolnay M, Staufenbiel M, Jucker M. Spontaneous hemorrhagic stroke in a mouse model of cerebral amyloid angiopathy. *Journal of Neuroscience* 2001; 21(5):1619-27.
 128. Chen S, Zeng L, Hu Z. Progressing haemorrhagic stroke: categories, causes, mechanisms and managements. *Journal of neurology* 2014; 261:2061-78.
 129. Qin J, Ma X, Qi H, Song B, Wang Y, Wen X, et al. Transplantation of induced pluripotent stem cells alleviates cerebral inflammation and neural damage in hemorrhagic stroke. *PLoS one* 2015; 10(6):e0129881.
 130. Frantziias J, Sena ES, Macleod MR, Salman RA. Treatment of intracerebral hemorrhage in animal models: meta-analysis. *Annals of neurology* 2011; 69(2):389-99.
 131. Castello JP, Pasi M, Kubiszewski P, Abramson JR, Charidimou A, Kourkoulis C, et al. Cerebral small vessel disease and depression among intracerebral hemorrhage survivors. *Stroke* 2022; 53(2):523-31.
 132. Qu D, Li W, Zhang S, Li R, Wang H, Chen B. Traumatic brain injury is associated with both hemorrhagic stroke and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neuroscience* 2022; 16:814684.
 133. Xu J, Chen Z, Yu F, Liu H, Ma C, Xie D, et al. IL-4/STAT6 signaling facilitates innate hematoma resolution and neurological recovery after hemorrhagic stroke in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2020; 117(51):32679-90.

134. Tang H, Wang Q, Xu F, Zhang X, Zeng Z, Yan Y, et al. Underlying mechanism of hemodynamics and intracranial aneurysm. *Chinese Neurosurgical Journal* 2022; 8(02):120-7.
135. Xu Z, Rui YN, Hagan JP, Kim DH. Intracranial aneurysms: pathology, genetics, and molecular mechanisms. *Neuromolecular medicine* 2019; 21(4):325-43.
136. Blackburn SL, Kumar PT, McBride D, Zeineddine HA, Leclerc J, Choi HA, et al. Unique contribution of haptoglobin and haptoglobin genotype in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Frontiers in Physiology* 2018; 9:592.
137. Zhang Z, Zhang A, Liu Y, Hu X, Fang Y, Wang X, et al. New mechanisms and targets of subarachnoid hemorrhage: a focus on mitochondria. *Current neuropharmacology* 2022; 20(7):1278.
138. Gharaat MA, Kashaf M, Jameic B, Rajabi H. Effect of endurance and high intensity interval swimming training on cardiac structure and Hand2 expression of rats. *SSU Journal* 2017; 25(9):748-58.
139. Marzolini S, Robertson AD, Oh P, Goodman JM, Corbett D, Du X, et al. Aerobic training and mobilization early post-stroke: cautions and considerations. *Frontiers in Neurology* 2019; 10:490960.
140. Abbott RD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Curb JD. Physical activity in older middle-aged men and reduced risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *American journal of epidemiology* 1994; 139(9):881-93.
141. Mirzaaghajani A, Alikhani H, Hojjati Z, Gharaat M. Comparison of the effects of continuous and high intensity interval training on aerobic performance in elite male rowers. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport* 2016; 4(7):23-32.
142. Sattelmair JR, Kurth T, Buring JE, Lee IM. Physical activity and risk of stroke in women. *Stroke*. 2010; 41(6):1243-50.
143. Gharaat MA, Mehri Alvar Y. Effect of resistance training modalities on angiogenic indices in sedentary male students. *Tehran University of Medical Sciences Journal* 2023; 81(6):441-9.
144. Vleck M, Radikova Z, Penesova A, Kvetmanský R, Imrich R. Heart rate variability and catecholamines during hypoglycemia and orthostasis. *Autonomic Neuroscience* 2008; 143(1-2):53-7.
145. Carpio-Rivera E, Moncada-Jiménez J, Salazar-Rojas W, Solera-Herrera A. Acute effects of exercise on blood pressure: a meta-analytic investigation. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2016; 106:422-33.
146. Brito LC, Fecchio RY, Peçanha T, Andrade-Lima A, Halliwill JR, Forjaz CL. Postexercise hypotension as a clinical tool: a "single brick" in the wall. *Journal of the American Society of Hypertension* 2018; 12(12):e59-64.
147. Pedralli ML, Marschner RA, Kollet DP, Neto SG, Eibel B, Tanaka H, et al. Different exercise training modalities produce similar endothelial function improvements in individuals with prehypertension or hypertension: A randomized clinical trial. *Scientific reports* 2020; 10(1):7628.
148. Gharaat MA, Choobdari HR, Khajavi N, Shafabakhsh SR. Effect of Swimming Training on Cardiac Morphological Factors, Apelin and Insulin like Growth Factor-1 in Male Wistar Rats. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences* 2023; 31(8):6944-6954
149. Pan R, Cai J, Zhan L, Guo Y, Huang RY, Li X, et al. Buyang Huanwu decoction facilitates neurorehabilitation through an improvement of synaptic plasticity in cerebral ischemic rats. *BMC complementary and alternative medicine* 2017; 17:1-1.
150. Austin MW, Ploughman M, Glynn L, Corbett D. Aerobic exercise effects on neuroprotection and brain repair following stroke: a systematic review and perspective. *Neuroscience Research* 2014; 87:8-15.
151. Hasan SM, Rancourt SN, Austin MW, Ploughman M. Defining optimal aerobic exercise parameters to affect complex motor and cognitive outcomes after stroke: a systematic review and synthesis. *Neural Plasticity* 2016;2016.
152. Soehle M, Czosnyka M, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Continuous assessment of cerebral autoregulation in subarachnoid hemorrhage. *Anesthesia & Analgesia* 2004; 98(4):1133-9.
153. Ma H, Guo ZN, Liu J, Xing Y, Zhao R, Yang Y. Temporal course of dynamic cerebral autoregulation in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2016; 47(3):674-81.
154. Aries MJ, Elting JW, De Keyser J, Kremer BP, Vroomen PC. Cerebral autoregulation in stroke: a review of transcranial Doppler studies. *Stroke* 2010; 41(11):2697-704.
155. 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.
156. 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.
157. Naci H, Salcher-Konrad M, Dias S, Blum MR, Sahoo SA, Nunan D, Ioannidis JP. How does exercise treatment compare with antihypertensive medications? A network meta-analysis of 391 randomised controlled trials assessing exercise and medication effects on systolic blood pressure. *British journal of sports medicine* 2019; 53(14):859-69.
158. Quinn TJ. Twenty-four hour, ambulatory blood pressure responses following acute exercise: impact of exercise intensity. *Journal of human hypertension* 2000; 14(9):547-53.
159. Mota MR, Pardono E, Lima LC, Arsa G, Bottaro M, Campbell CS, Simões HG. Effects of treadmill running and resistance exercises on lowering blood pressure during the daily work of hypertensive subjects. *The Journal of Strength & Conditioning Research* 2009; 23(8):2331-8.
160. Kenney MJ, Seals DR. Postexercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. *Hypertension* 1993; 22(5):653-64.
161. Halliwill JR. Mechanisms and clinical implications of post-exercise hypotension in humans. *Exercise and sport sciences reviews* 2001; 29(2):65-70.
162. Lockwood JM, Wilkins BW, Halliwill JR. H1 receptor-mediated vasodilatation contributes to postexercise hypotension. *The Journal of physiology* 2005; 563(2):633-42.
163. Sheykhloovand M, Gharaat M. Optimal homeostatic stress to maximize the homogeneity of adaptations to interval interventions in soccer players. *Frontiers in Physiology* 2024;15:1377552.
164. Pober DM, Braun B, Freedson PS. Effects of a single bout of exercise on resting heart rate variability. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2004; 36(7):1140-8.
165. Halliwill JR, Buck TM, Laceywell AN, Romero SA. Postexercise hypotension and sustained postexercise vasodilatation: what happens after we exercise?. *Experimental physiology* 2013; 98(1):7-18.
166. Nascimento LS, Santos AC, Lucena JM, Silva LG, Almeida AE, Brasileiro-Santos MS. Acute and chronic effects of aerobic exercise on blood pressure in resistant hypertension: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017; 18(1):250.

The relationship between stroke and physical activity: effects of exercise on prevention and rehabilitation: a review article

Hamid Reza Choobdari M.Sc.¹
Mohammad Ali Gharaat
Ph.D.^{2*}

1- Department of Exercise
Physiology, Faculty of Sport
Sciences, Bu-Ali Sina University,
Hamedan, Iran.

2- Department of Physical
Education, Farhangian University,
Tehran, Iran.

* Corresponding author: Department of
Physical Education, Farhangian
University, Tehran, Iran.
P.O.Box 14665-889
Tel: +98-21-88698855
E-mail: alighara@cfu.ac.ir

Abstract

Received: 26 Sep. 2023 Revised: 02 Oct. 2023 Accepted: 14 Dec. 2023 Available online: 22 Dec. 2023

Stroke is a medical condition in which occluded blood flow to the brain causes cell necrosis. The main types of stroke are ischemic (due to lack of blood flow with much higher prevalence) and hemorrhagic (due to bleeding with low prevalence). Ischemic stroke is caused by the reduction of blood to the brain tissue or complete occlusion of brain vessels by a blood clot following arterial plaques rupture of cerebral arteries due to atherosclerosis, cerebral myocardial infarction and small vascular lesion infarction. Inflammatory reactions, increased oxidative stress, cell death and autophagy are the most aggravating factors in this condition. Instead, hemorrhagic stroke is caused by spontaneous intracranial hemorrhage and subarachnoid hemorrhage, highly common in men. To prevent the possible causes of stroke, investigators attempted to study about the ways that may decrease the risk factors such as trauma, high arterial hypertension, alcohol, low-density lipoprotein and glycerides, tobacco and drugs. Physical activity is a potent inhibitory factor which reported to be effective in prevention of stroke and post-stroke rehabilitation. Aerobic, combined or strenuous activities protect brain tissue by balancing apoptotic and anti-apoptotic pathways, stimulating angiogenesis, reducing oxidative stress, increasing antioxidant activity, optimizing Integrity and preservation of the blood-brain barrier, improving nerve functions and preventing neuronal death. The mechanisms involved in rehabilitation after ischemic stroke with physical activity mostly refer to improved dendrites and synapses, synaptic flexibility, regulation of inotropic receptors with glutamate, increased BDNF, GAP43 and insulin-like growth factor. In patients with cognitive impairments following acute ischemic stroke, high intensity exercise improves processing timing and attention allocation, self-independence, walking ability, aerobic power and reduces memory degradation. Moreover, early start of physical activity after ischemic stroke inhibits the initial physiological response to stroke and prevents optimal recovery. In contrary, reports show positive effects of onset of physical exercise a day after stroke. In hemorrhagic stroke, exercise reduces systolic blood pressure, moderates resting blood pressure via parasympathetic regulations and triggers angiogenesis in the nervous system. Light to moderate or long-term physical training is recommended in comparison to short-term high-intensity training. In addition, early onset of physical activity during recovery after stroke may be beneficial.

Keywords: hemorrhagic stroke, ischemic stroke, physical exercise, rehabilitation.

Copyright © 2024 Choobdari et al. Published by Tehran University of Medical Sciences.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.