

## Research Paper

## The Effect of Home-Based Exercise on the Thalamic Pathology and Metabolites Concentration in People with Multiple Sclerosis: Evidence from Magnetic Resonance Imaging, Spectroscopy and Diffusion

R. Negaresh<sup>1</sup>, R. Gharakhanlou<sup>2</sup>, M. A. Sahraeian<sup>3</sup>, M. Abolhassani<sup>4</sup>, Ph. Zimmer<sup>5</sup>

1. Ph.D. in Exercise Physiology, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
2. Professor in Exercise Physiology, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran (Corresponding author)
3. Professor in Neurology, Multiple Sclerosis Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Assistant Professor, Multiple Sclerosis Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
5. Professor in Exercise Physiology, Department for Molecular and Cellular Sports Medicine, German Sport University Cologne, Cologne, Germany

Received: 2020/11/11

Accepted: 2021/02/20

---

### Abstract

**Purpose:** To enhance knowledge about the role of regular physical activity in brain structure and function in multiple sclerosis, this study investigated the effect of 6-month home-based exercise on the thalamic pathology and metabolites concentration using magnetic resonance imaging, diffusion and spectroscopy techniques.

**Materials and Methods:** In this study, 56 people with multiple sclerosis (39 female and 13 male, age:  $37.33 \pm 9.59$  year) were randomly divided into two groups, namely home-based exercise and control. Intervention included aerobic (3-session per week, 50-75 % heart rate reserve) and resistance (2-session per week, rating of perceived exertion 5-8) exercise. Brain and thalamic volume using magnetic resonance imaging, thalamic metabolites using spectroscopy, and microstructure changes using diffusion technique were assessed before and after the intervention.

**Findings:** Results showed that six months of home-based exercise did not have a significant effect on brain, thalamic volume and diffusion parameters including fractional

- 
1. Email: ghara\_re@modares.ac.ir
  2. Email: raoof.negaresh@yahoo.com
  3. Email: msahrai@tums.ac.ir
  4. Email: dr\_m\_abolhasani@yahoo.com
  5. Email: p.zimmer@dshs-koeln.de



anisotropy, mean penetration, axial penetration, and radial penetration ( $p > 0.05$ ). Besides, thalamic metabolites analysis revealed that home-based exercise resulted in a significant increase in the ratio of N-acetylaspartate and N-acetylaspartylglutamate to creatine ( $p < 0.007$ ) and a significant decrease in the ratio of choline to creatine and inositol to creatine ( $p < 0.22$  and  $p < 0.002$ , respectively).

**Conclusion:** Overall, the results provided evidence about the beneficial effects of regular physical activity on thalamic metabolites associated with myelin loss and axonal function in the brain of people with MS using spectroscopy imaging. However, home-based exercise was not associated with change in diffusion parameters as indicators of changes in thalamic microstructures, which may indicate that longer-term intervention is needed.

**KeyWords:** Home-Based Exercise, Spectroscopy, Diffusion, Multiple Sclerosis

---

## Extended Abstract

### Background and Purpose

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune and demyelinating disease of the central nervous system (CNS). The standard gold method for MS diagnosing and monitoring is magnetic resonance imaging (MRI), which has the ability to detect brain lesions in affected individuals (1). In fact, conventional imaging includes T1-weighted (T1) and T2-weighted (T2) imaging developed to detect brain atrophy, the number of lesions or plaques in the CNS (2, 3). However, conventional MRIs have several limitations; conventional MRIs do not provide pivotal information about inflammation, demyelination, axonal loss, and metabolic status of the brain (4). Today, some non-conventional MRIs have been developed to recognize and study the CNS including diffusion tensor imaging (DTI) and spectroscopic imaging (MRS) (2, 3, 5). Because regular physical activity is recognized as a complementary and beneficial therapy for people with MS (6), present study aimed to investigate the effect of 6-months combined home-based exercise on the thalamic pathology and metabolites in patients with MS.

### Materials and Methods

In this study, 56 people with MS (39 female, 13 male, age: 18 – 74 years) were recruited and randomly divided into exercise or control groups. The intervention included 6-months home-based resistance (2 sessions per week) and aerobic (3 sessions per week) exercise. The control group was advised to refrain from regular physical activity during the intervention. The aerobic exercise intensity was adjusted based on heart rate reserve (HRR) (50 – 75% HRR) and the resistance exercise intensity was adjusted based on 10-score rating of perceived exertion (RPE) (5-8 RPE). Aerobic exercise session duration was 20 minutes in first



month, which gradually increased to 45 minutes in the sixth month. Resistance exercise also included 6 to 12 movements, 3 to 4 sets, and 8 to 12 repetitions. Resistance exercise was designed using body weight and three types of elastic bands with different resistances. During the intervention, a diary and a weekly phone call were used to assess the adherence to the exercise. Additionally, two face-to-face sessions in the first and second months, and one face-to-face session in the third and fourth months were designed to exercise under the supervision of researchers to resolve problems and provide the necessary feedback for participants. Outcomes include brain volume, thalamic pathology and metabolites evaluated before and after the intervention. 3T Siemens scanners and 64-channel head coil were used for MR imaging. Brain volume using T1- and T2 weighted sequences, thalamic metabolites using single voxel MRS, and thalamic microstructure using 30 directions DTI was assessed. SPSS 25 was used to run statistical analysis. To determine the effect of intervention, two-way ANOVA was used with controlling gender, disability, disease duration and MS type.

### Findings

Intervention adherence was 92.24 %, so that participants performed at least 95 out of 120 planned sessions. Home-based exercise was well-tolerated by participants. Brain volume analysis showed that there is no significant change for brain ( $p > 0.05$ ) and thalamus volume ( $p > 0.05$ ) after exercise. Analysis of DTI data showed that exercise had a significant effect on fractional anisotropy (FA) ( $p < 0.05$ ), as a significant increase in FA was observed after exercise ( $p < 0.05$ ). Other DTI parameters including axial diffusivity, radial diffusivity and mean diffusivity did not show significant change in response to intervention ( $p > 0.05$ ). Screening of thalamic metabolic status using MRS revealed that home-based exercise was associated with an increase in N-Acetylaspartate/Creatine (NAA/Cr) ( $p < 0.05$ ) and decrease in choline/Cr (Cho/Cr) and Myo-inositol/Cr (Ins/Cr) ( $p < 0.05$ ).

### Conclusion

To enhance our knowledge about the role of physical activity on brain health in MS, the present study was designed to investigate the effect of home-based exercise on improving the pathology and metabolite status of the thalamus in people with MS. As we know, this study is the first study which used MRS and DTI imaging to evaluate the effect of exercise on the brain health in people with MS. In the present study, it was found that a 6-month exercise is associated with an increase in the NAA/Cr. Mitochondria neurons are responsible for the production of almost all NAA in the CNS and are therefore known as markers of mitochondrial function and nerve cell integrity (7). Choline is also involved in the

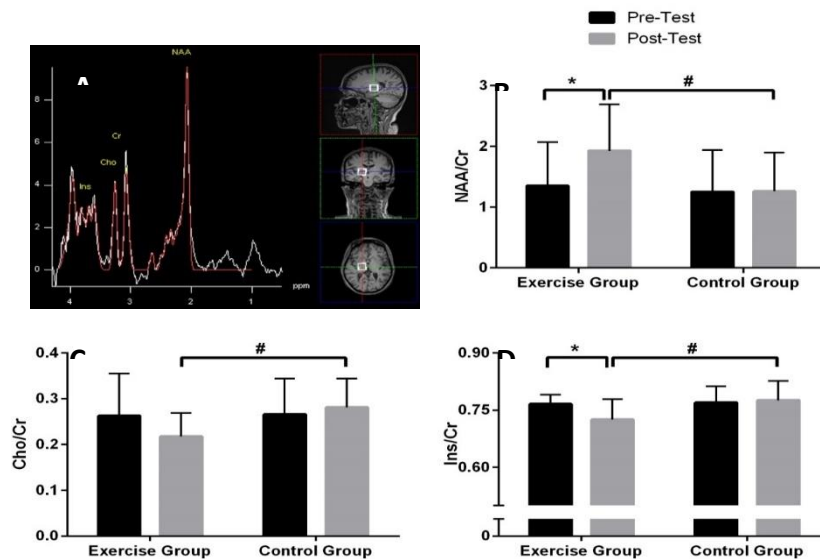


synthesis and degradation of phospholipids, which are the basis of cell membranes. Therefore, it is a valid metabolic indicator of cell membrane density and integrity that can reflect membrane regeneration (7). Ins is known as a marker of glial function and it is believed that increased Ins levels indicate glial proliferation, both of which may occur due to inflammation (7-9). The results showed a decrease in level of Cho/Cr and Ins/Cr. In general, the study's results include increasing NAA/Cr and FA that supports myelination and promotes brain health, especially in the thalamus. Thus, this study found novel evidence of the beneficial role of exercise in brain health for people with MS.

**Article Massage**

Home-based exercise is beneficial for people with MS and can help improve the patient's status by improving the structure and biochemical processes of the brain.

**KeyWords:** Home-Based Exercise, Spectroscopy, Diffusion, Multiple Sclerosis



**Figure 1.** Location of voxel in MRS technique to evaluate right thalamic metabolites (A) and changes in NAA/Cr (B), Cho/Cr (C) and Ins/Cr (D) after 6 months of home-based exercise. \*It indicates a significant change from pre- to post-test ( $p < 0.05$ ) and a significant difference between the two groups in the post-test stage ( $p < 0.05$ ).

## **Ethical Considerations**

### **Compliance with Research Ethical Guidelines**

This study was carried out with the approval of the Ethics Committee of Tarbiat Modares University of Tehran and the Ethics Committee of Tehran University of Medicine (IR.TUMS.VCR.REC.1398.012) and after completing informed consent for each person.

### **Funding**

This research was done with the financial support of Tarbiat Modares University of Tehran and MS Research Center of Tehran University of Medical Sciences.

### **Authors' Contributions**

All authors have participated in the design, execution and writing of all parts of this research.

### **Conflicts of interest**

The authors declared no conflict of interest

### **Acknowledgement**

This research is registered in MS Research Center of Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (97-03-188-40302). The authors thank all the participants in this research and those who cooperated in its implementation.

## **References**

1. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*. 2011;69(2):292-302.
2. Filippi M, Cercignani M, Inglese M, Horsfield M, Comi G. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurology*. 2001;56(3):304-11.
3. Filippi M, Rocca MA. Conventional MRI in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimaging*. 2007;17:3S-9S.
4. De Stefano N, Filippi M, Miller D, Pouwels P, Rovira A, Gass A, et al. Guidelines for using proton MR spectroscopy in multicenter clinical MS studies. *Neurology*. 2007;69(20):1942-52.
5. Filippi M, Rocca MA, Comi G. The use of quantitative magnetic-resonance-based techniques to monitor the evolution of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2003;2(6):337-46.
6. Negaresh R, Motl RW, Mokhtarzade M, Dalgas U, Patel D, Shamsi MM, et al. Effects of exercise training on cytokines and adipokines in multiple sclerosis: a systematic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2018;24:91-100.



7. Geurts JJ, Reuling IE, Vrenken H, Uitdehaag BM, Polman CH, Castelijns JA, et al. MR spectroscopic evidence for thalamic and hippocampal, but not cortical, damage in multiple sclerosis. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2006;55(3):478-83.
8. Narayana PA. Magnetic resonance spectroscopy in the monitoring of multiple sclerosis. *Journal of Neuroimaging*. 2005;15:46S-57S.
9. Sajja BR, Wolinsky JS, Narayana PA. Proton magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2009;19(1):45-58.



## اثر تمرین در منزل بر پاتولوژی و غلظت متابولیت‌های تالاموس در افراد مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس: شواهد برگرفته از تصویربرداری تشدید مغناطیسی، اسپکتروسکوپی و دیفیوژن

رئوف نگارش<sup>۱</sup>، رضا قراخانلو<sup>۲</sup>، محمدعلی صحرایان<sup>۳</sup>، مریم ابوالحسنی<sup>۴</sup>، فیلیپ زیمر<sup>۵</sup>

۱. دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۲. استاد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران (نویسنده مسئول)
۳. استاد نرولوژی، مرکز تحقیقات مالتیپل اسکلروزیس، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۴. استادیار، مرکز تحقیقات مالتیپل اسکلروزیس، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۵. استاد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده پزشکی سلولی مولکولی، دانشگاه ورزش کلن، کلن، آلمان

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۸/۲۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۲/۰۲

### چکیده

**اهداف:** با هدف افزایش دانش در زمینه نقش فعالیت بدنی منظم بر ساختار و عملکرد مغز در بیماری مالتیپل اسکلروزیس، در این مطالعه به بررسی اثر شش ماه تمرین در منزل بر پاتولوژی و غلظت متابولیت‌های تالاموس با استفاده از تصویربرداری تشدید مغناطیسی، دیفیوژن و اسپکتروسکوپی پرداخته شد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه، ۵۶ فرد مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس (۳۹ زن و ۱۳ مرد، سن:  $۳۷/۳۳ \pm ۹/۵۹$  سال) به‌طور تصادفی به دو گروه تمرین در منزل و کنترل تقسیم شدند. مداخله شامل تمرین هوایی (سه جلسه در هفته، ۵۰ تا ۷۵ درصد ضربان قلب ذخیره) و مقاومتی (دو جلسه در هفته، شاخص درک فشار پنج تا هشت) بود. حجم مغز و تالاموس با استفاده از تصویربرداری تشدید مغناطیسی، متابولیت‌های ناحیه تالاموس با استفاده از اسپکتروسکوپی و تغییرات ریزساختاری تالاموس با استفاده از تکنیک دیفیوژن پیش و پس از مداخله، ارزیابی شد.

1. Email: ghara\_re@modares.ac.ir
2. Email: raoof.negaresh@yahoo.com
3. Email: msahrai@tums.ac.ir
4. Email: dr\_m\_abolhasani@yahoo.com
5. Email: p.zimmer@dshs-koeln.de



**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که تمرین در منزل بر حجم مغز، تالاموس و پارامترهای دیفیوژن شامل ناهمسانگردی کسری، متوسط نفوذ، نفوذ محوری و نفوذ شعاعی اثر معناداری نداشت ( $p > 0.05$ ). آنالیز متابولیت‌های تالاموس نشان داد که تمرین در منزل به افزایش معنادار نسبت مجموع N-acetylaspartylglutamate و acetylaspartate به کراتین ( $P = 0.007$ ) و کاهش معنادار نسبت کولین و اینوزیتل به کراتین منجر شد (به ترتیب  $P = 0.022$ ,  $P = 0.002$ ).

**نتیجه‌گیری:** در مجموع، نتایج شواهدی از اثر سودمند فعالیت بدنی منظم بر متابولیت‌های ناحیه تالاموس مرتبط با زوال میلین و عملکرد آکسون‌ها در مغز افراد مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس، به‌وسیله تصویربرداری اسپکتروسکوپی نشان داد؛ با وجود این، تمرین در منزل با بهبود پارامترهای دیفیوژن به‌عنوان نشانگرهای تغییر ریزساختارهای تالاموس همراه نبود که نشان‌دهنده نیاز به مداخله طولانی‌مدت تر است.

**واژگان کلیدی:** تمرین در منزل، اسپتروسکوپی، دیفیوژن، مالتیپل اسکلروزیس.

## مقدمه

مالتیپل اسکلروزیس<sup>۱</sup> (MS)، بیماری خودایمنی و دمی‌لینه‌کردن<sup>۲</sup> سیستم عصبی مرکزی<sup>۳</sup> (CNS) است که اغلب افراد را در سنین جوانی و بزرگسالی درگیر می‌کند (۱). این بیماری اغلب با کاهش غشای میلین عصب‌های CNS، ظهور ضایعات<sup>۴</sup> (پلاک) در مغز و نخاع، آتروفی مغز و برخی ناتوانی‌های حرکتی همراه است (۲، ۱). روش طلایی استاندارد تشخیص و پایش این بیماری، تصویربرداری با استفاده از تصویربرداری تشدید مغناطیسی<sup>۵</sup> (MRI) است که توانایی شناسایی ضایعات مغزی در افراد مبتلا و فعال بودن یا نبودن این ضایعات را دارد (۳، ۱).

درواقع، تصویربرداری‌های مرسوم یعنی T1-weighted (T1) و T2-weighted (T2) برای تشخیص آتروفی<sup>۶</sup> مغز و نواحی آن، غیرنرمال بودن ماده خاکستری و سفید مغز، تعداد ضایعات یا پلاک‌های مغز و حجم آن‌ها، ارتقا یافته‌اند (۴، ۳). همچنین این نوع تصویربرداری‌ها توانایی تشخیص فعال یا غیرفعال بودن ضایعات مغز در افراد مبتلا را دارند (۳)؛ با این حال، MRI های مرسوم محدودیت‌های زیادی دارند. درحقیقت، MRI های مرسوم اطلاعات دقیقی درباره التهاب، دمی‌لینه‌شدن، ازدست‌رفتن

1. Multiple Sclerosis
2. Demyelination
3. Central Nervous System
4. Lesion
5. Magnetic Resonance Imaging
6. Atrophy





آکسون‌ها و تغییرات متابولیک در مغز ارائه نمی‌دهند (۵). با پیشرفت علم، ابزارها و شیوه‌های دیگری برای شناخت و مطالعه دقیق‌تر CNS ارتقا یافته‌اند که از جمله آن‌ها می‌توان به MRI های غیرمرسوم مانند تصویربرداری تنسور دیفیوژن<sup>۱</sup> (DTI) و تصویربرداری اسپکتروسکوپی<sup>۲</sup> (MRS) اشاره کرد (۳، ۴، ۵).

تصویربرداری به روش DTI بر مبنای نفوذپذیری مولکول‌های آب به بافت‌های مغز پایه‌گذاری شده است که اطلاعاتی را درباره تغییرات ریزساختاری بافت‌ها ارائه می‌کند (۷). تغییر در پارامترهای DTI نشان‌دهنده تغییر در محدودشدن انتشار مولکول‌های آب از غشای آکسون‌ها و غلاف میلین است. محدودشدن انتشار در این نوع تصویربرداری نشان‌دهنده افزایش ناهمسانگردی<sup>۳</sup> است که در نهایت پارامترهایی مانند ناهمسانگردی کسری<sup>۴</sup> (FA)، متوسط نفوذ<sup>۵</sup> (MD)، نفوذ محوری<sup>۶</sup> (AD) و نفوذ شعاعی<sup>۷</sup> (RD) به دست می‌آیند (۷). به نظر می‌رسد افزایش RD نشان‌دهنده کاهش محتوای میلین است؛ درحالی‌که تغییرات AD می‌تواند نشانه‌ای از زوال آکسون و میلین‌ها باشد. همچنین اختلاف ارزش مشاهده‌شده برای FA و MD بین عصب‌های میلین‌شده و بدون میلین نشان می‌دهد که این شاخص‌ها نیز به تشخیص یکپارچگی بافت حساس هستند و می‌توانند به ترتیب به‌عنوان نشانه‌ای از زوال آکسون‌ها و میلین‌ها در نظر گرفته شوند (۸، ۷). تصویربرداری دیگری که می‌تواند در پایش پاتولوژیک افراد مبتلا به MS کمک‌کننده باشد، MRS است که اطلاعاتی مهمی از شیفت متابولیت‌های نواحی مختلف مغز ارائه می‌دهد (۹). دواقع، MRS برای توصیف بیوشیمی سلولی که می‌تواند زمینه‌ساز تغییرات پاتولوژیک در مغز باشد و همچنین برای نظارت بر تغییرات بیوشیمیایی پس از درمان یا مداخله، استفاده می‌شود. این نوع تصویربرداری، پلی بین متابولیسم و مطالعات آناتومیک و فیزیولوژیک موجود بر پایه MRI های مرسوم در نظر گرفته می‌شود (۱۰، ۹). با توجه به موارد ذکرشده، به نظر می‌رسد استفاده از تصویربرداری به روش‌های غیرمرسوم در کنار شیوه‌های مرسوم می‌تواند اطلاعات تکمیلی و مهمی را برای شناخت تغییرات و روند بیماری در CNS مهیا کند.

1. Diffusion Tensor Imaging
2. Magnetic Resonance Spectroscopy
3. Anisotropy
4. Fraction Anisotropy
5. Mean Diffusivity
6. Axial Diffusivity
7. Radial Diffusivity



امروزه روش‌های درمانی مکمل متعددی در افراد مبتلا به MS مطالعه شده است که یکی از مهم‌ترین آن‌ها، فعالیت بدنی منظم است (۱۱، ۲). یکی از روش‌های فعالیت بدنی منظم، تمرین در منزل است. علاوه بر اینکه این روش از نظر اقتصادی و زمانی مقرون به صرفه است، اثربخشی آن در افراد مبتلا به MS نیز تأیید شده است (۱۲). از مزایای تمرین در منزل این است که فرد می‌تواند در شرایط خاص که بهتر است یا توصیه می‌شود از خانه خارج نشود یا سالن‌های ورزشی تعطیل هستند، مانند شرایط به‌وجودآمده در دوره همه‌گیری ویروس کرونا<sup>۱</sup>، به تمرین و فعالیت بدنی خود ادامه دهد. مشخص شده است که فعالیت بدنی منظم با بهبود عملکرد فیزیکی، کاهش افسردگی، بهبود کیفیت زندگی و تعدیل برخی مارکرهای دستگاه ایمنی در افراد مبتلا به MS همراه است (۱۵-۱۳)؛ با این حال، مطالعات در زمینه نقش فعالیت بدنی در تعدیل ساختار مغز افراد مبتلا به MS، جلوگیری یا کاهش روند میلین‌زدایی، بسیار محدود هستند یا بر مدل حیوانی این بیماری انجام شده‌اند؛ با وجود این، شواهد برگرفته از وضعیت‌های نورولوژیک دیگر مانند سالمندی و آلزایمر<sup>۲</sup> (۱۷، ۱۶) این فرضیه را تقویت می‌کند که فعالیت بدنی می‌تواند با بهبود عملکرد و پاتولوژی CNS همراه باشد؛ بنابراین در این پژوهش فرض بر این است که فعالیت بدنی در منزل می‌تواند با بهبود پاتولوژی و متابولیت‌ها در CNS افراد مبتلا به MS همراه باشد. در این مطالعه، تالاموس<sup>۳</sup> را به‌عنوان بافت هدف در نظر گرفتیم؛ زیرا در مطالعات بالینی مشخص شده است که تالاموس تحت تأثیر روند بیماری MS قرار می‌گیرد و شواهد حاکی از آتروفی این بخش از مغز و تغییر در متابولیت‌های آن است (۱۸، ۱۰). همچنین تالاموس با عملکرد شناختی مانند حافظه و یادگیری در ارتباط است که در درصد بسیاری از افراد مبتلا به MS، اختلال در آن‌ها گزارش شده است (۱۸)؛ بنابراین هدف از انجام‌شدن این پژوهش، بررسی اثر یک دوره تمرین در منزل بر پاتولوژی، آتروفی و غلظت متابولیت‌های تالاموس در افراد مبتلا به MS با استفاده از تکنیک‌های تصویربرداری تشدید مغناطیسی، اسپکتروسکوپی و دیفیوژن بود.

## روش پژوهش

پژوهش حاضر، مطالعه کنترل‌شده تصادفی با کورسازی ارزیاب‌ها (برای مثال، اپراتور MRI) بود. در این مطالعه پس از فراخوان و پخش اعلامیه برای شرکت در پژوهش در مرکز تحقیقات MS، بیمارستان

1. Corona Pandemic
2. Alzheimer's Disease
3. Thalamus



سینا، تهران و انجمن MS تهران، ۷۵ داوطلب شرکت در پژوهش ثبت‌نام کردند. پس از بررسی داوطلبان براساس معیارهای ورود به پژوهش و خروج از آن، ۵۶ داوطلب شرایط مورد نیاز را داشتند. این افراد به شکل تصادفی به دو گروه تمرین در منزل و گروه کنترل (فهرست انتظار) با در نظر گرفتن نسبت زن به مرد، س به یک، تقسیم شدند. این مطالعه با تأیید کمیته اخلاق دانشگاه تربیت مدرس تهران و کمیته اخلاق دانشگاه پزشکی تهران (IR.TUMS.VCR.REC.1398.012) و پس از تکمیل رضایت‌نامه آگاهانه برای هر فرد، انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: زن یا مرد مبتلا به MS، سن بین ۱۸ تا ۵۰ سال و مقیاس گسترده وضعیت ناتوانی<sup>۱</sup> (EDSS) کمتر از پنج. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: استفاده از دخانیات یا مصرف الکل، فعالیت بدنی منظم در یک سال اخیر، بارداری در یک سال اخیر، سابقه عود بیماری در شش ماه گذشته و داشتن بودن بیماری مزمن دیگر مانند دیابت بود.

روند انجام شدن پژوهش به این صورت بود که افرادی که شرایط لازم برای شرکت در پژوهش را داشتند، ابتدا برای آشنایی با پژوهش و اهداف آن در یک جلسه توجیهی شرکت کردند و رضایت‌نامه آگاهانه را تکمیل کردند. سپس شرکت‌کنندگان در مرحله پیش‌آزمون شرکت کردند و به صورت تصادفی به گروه تمرین و گروه کنترل تقسیم شدند. گروه تمرین به مدت شش ماه در یک دوره تمرین در منزل شرکت کرد؛ در حالی که گروه کنترل در برنامه فعالیت بدنی شرکت نکرد و از آن‌ها خواسته شد روال معمول زندگی خود را ادامه دهند. پس از پایان پژوهش به گروه کنترل برنامه تمرینی در منزل داده شد. پس‌آزمون پس از اتمام شش ماه مداخله از تمام شرکت‌کنندگان گرفته شد.

پروتکل تمرین در منزل یک برنامه تمرینی ترکیبی شامل سه جلسه تمرین هوازی و دو جلسه تمرین مقاومتی با استفاده از کش بود. ابتدا شرکت‌کنندگان دو جلسه به آزمایشگاه دانشگاه تربیت مدرس مراجعه کردند و آموزش‌های لازم را برای انجام دادن برنامه تمرینی در منزل دریافت کردند. همچنین در طول ماه‌های اول و دوم تمرین، شرکت‌کنندگان هر ماه دو جلسه و در طی ماه‌های سوم و چهارم، هر ماه یک جلسه حضوری زیر نظر پژوهشگران تمرین کردند و آموزش‌های لازم را دیدند و اگر نیاز بود، اشکالات خود را درباره برنامه تمرینی را رفع کردند. همچنین به شرکت‌کنندگان یک لوح فشرده حاوی نحوه گرم کردن برای هر جلسه، توضیحات کلی درباره برنامه تمرینی، فیلم شکل اجرای صحیح حرکات با کش و نحوه سرد کردن داده شد.

## 1. The Expanded Disability Status Scale



برنامه تمرینی شامل سه بخش بود: ابتدا شرکت‌کنندگان با استفاده از حرکات سبک و براساس فیلم لوح فشرده، گرم می‌کردند (۱۰ تا ۱۵ دقیقه). در انتهای تمرین نیز با استفاده از حرکات کششی، فرایند سردکردن انجام می‌شد (پنج تا هفت دقیقه). بدنه اصلی تمرین شامل تمرین هوازی و مقاومتی بود که در هر جلسه فقط یک مدل از این دو تمرین انجام می‌شد. تمرین هوازی با استفاده از ضربان‌سنج پولار<sup>۱</sup> و براساس آموزش‌های جلسات حضوری و لوح فشرده اجرا می‌شد. در این مدل تمرین، از شرکت‌کنندگان خواسته می‌شد که هر نوع تمرین هوازی (دویدن جاگینگ<sup>۲</sup>، دوچرخه‌سواری، ایروبیک و غیره) را براساس دامنه ضربان قلب ۵۰ تا ۷۵ درصد ضربان قلب ذخیره انجام دهند (جدول شماره یک). مدت زمان هر جلسه تمرین هوازی از ۲۰ دقیقه در ماه اول تا ۴۵ دقیقه در ماه ششم متغیر بود. از شرکت‌کنندگان خواسته شد اگر نتوانند پروتکل جلسه تمرینی را ادامه دهند، تمرین را قطع کرده و دو تا پنج دقیقه استراحت کنند سپس پروتکل تمرینی را ادامه دهند. اضافه‌بار تمرین به‌وسیله افزایش زمان جلسات و کاهش زمان استراحت در جلسات اعمال شد. نحوه به‌دست‌آوردن این دامنه از ضربان قلب به شرکت‌کنندگان توضیح داده شد. برای انجام‌دادن تمرین مقاومتی از کش با سه سختی مختلف (نرم، متوسط، سخت) یا وزن بدن استفاده شد. حرکات مربوط به تمرین مقاومتی توسط پژوهشگران به‌صورت حضوری و همچنین از طریق لوح فشرده آموزش داده شد. همچنین شرکت‌کنندگان آموزش دیدند که چگونه شدت تمرین خود را براساس شاخص درک فشار بزرگ تنظیم کنند (جدول شماره یک). مدت زمان هر جلسه تمرین مقاومتی بین ۶۰ تا ۷۰ دقیقه بود.

هر هفته تماس تلفنی با شرکت‌کنندگان برای پیگیری روند اجرای برنامه تمرینی گرفته می‌شد. همچنین از ابزار دفترچه خاطرات برای ثبت تمرین در منزل و بررسی تبعیت شرکت‌کنندگان از برنامه تمرینی استفاده شد. شرکت‌کنندگان در طول برنامه تمرینی نیز می‌توانستند از طریق نرم‌افزارهای پیام‌رسان با پژوهشگران در ارتباط باشند و سؤال‌های خود را مطرح کنند یا مشکلات خود در اجرای برنامه تمرینی رفع کنند.

1. Polar
2. Juggling



جدول ۱- برنامه تمرین در منزل به مدت شش ماه

Table 1- 6 months of home-based exercise

توضیحات تمرین هوازی	تمرین هوازی	توضیحات تمرین مقاومتی	تمرین مقاومتی	تعداد جلسه در هفته	ماه
دامنه 50 تا 65 درصد ضربان قلب ذخیره	پیااده روی، جاگینگ، دویدن، دوچرخه سواری، ایروبیک و غیره	کش نرم هر حرکت 3 ست 8 تا 12 تکرار استراحت بین ست 1 دقیقه سختی 5 تا 6	جلو بازو، پشت بازو، پرس سینه، پروانه معکوس، پرس سرشانه، پرس پا خوابیده، دراز و نشست، شنای سوئدی اصلاح شده، اسکوات با صندلی، ساق پا با کمک دیوار	5	اول
دامنه 50 تا 65 درصد ضربان قلب ذخیره	پیااده روی، جاگینگ، دویدن، دوچرخه سواری، ایروبیک و غیره	کش نرم و متوسط هر حرکت 3 ست 8 تا 12 تکرار استراحت بین ست 1 دقیقه سختی 5 تا 6	جلو بازو، پشت بازو، پرس سینه، پروانه معکوس، پرس سرشانه، پرس پا خوابیده، دراز و نشست، شنای سوئدی اصلاح شده، اسکوات با صندلی، ساق پا با کمک دیوار	5	دوم
دامنه 55 تا 70 درصد ضربان قلب ذخیره	پیااده روی، جاگینگ، دویدن، دوچرخه سواری، ایروبیک و غیره	کش متوسط هر حرکت 3 ست 8 تا 12 تکرار استراحت بین ست 1 دقیقه سختی 7 تا 8	جلو بازو، پشت بازو، پرس سینه، پروانه معکوس، پرس سرشانه، پرس پا خوابیده، دراز و نشست، شنای سوئدی اصلاح شده، اسکوات با دیوار، ساق پا با کمک دیوار	5	سوم
دامنه 55 تا 70 درصد ضربان قلب ذخیره	پیااده روی، جاگینگ، دویدن، دوچرخه سواری، ایروبیک و غیره	کش متوسط و سخت هر حرکت 3 ست 8 تا 12 تکرار استراحت بین ست 1 دقیقه سختی 7 تا 8	جلو بازو، پشت بازو، پرس سینه، پروانه معکوس، پرس قایقی، پرس سرشانه، پرس پا خوابیده، دراز و نشست، شنای سوئدی اصلاح شده، اسکوات با دیوار، لانگز	5	چهارم



## ادامه جدول ۱- برنامه تمرین در منزل به مدت شش ماه

Table 1- 6 months of home-based exercise

توضیحات تمرین هواری	تمرین هواری	توضیحات تمرین مقاومتی	تمرین مقاومتی	تعداد جلسه در هفته	ماه
دامنه 60 تا 75 درصد ضربان قلب ذخیره	پیاده روی، جاگینگ، دویدن، دوچرخه سواری، ایروبیک و غیره	کش سخت هر حرکت 3 ست 8 تا 12 تکرار استراحت بین ست 1 دقیقه سختی 7 تا 8	جلو بازو، پشت بازو، پرس سینه، پروانه معکوس، قایقی، پرس سرشانه، پرس پا خوابیده، دراز و نشست، شنای سوئدی اصلاح شده، اسکوات بدون کمک، لانگز	5	پنجم
دامنه 60 تا 75 درصد ضربان قلب ذخیره	پیاده روی، جاگینگ، دویدن، دوچرخه سواری، ایروبیک و غیره	کش سخت هر حرکت 3 ست 8 تا 12 تکرار استراحت بین ست 1 دقیقه سختی 7 تا 8	جلو بازو، پشت بازو، پرس سینه، پروانه معکوس، قایقی، پرس سرشانه، پرس پا خوابیده، دراز و نشست، شنای سوئدی اصلاح شده، اسکوات بدون کمک، لانگز	5	ششم

حرکات جلو بازو، پشت بازو، پرس سینه، پروانه معکوس، قایقی، پرس سرشانه و پرس پا خوابیده با استفاده از کش انجام شد. در حرکات دراز و نشست، شنای سوئدی اصلاح شده، اسکوات، لانگز و ساق پا، سختی براساس تعداد تکرار بود. سختی با استفاده از شاخص درک فشار ده نمره ای بورگ ارزیابی شد. تمرین هواری انتخاب شده توسط شرکت کنندگان می بایست به تأیید پژوهشگران می رسید. در طول مداخله، هر هفته تماس تلفنی با شرکت کنندگان گرفته می شد تا روند اجرای برنامه تمرینی بررسی شود. همچنین شرکت کنندگان از دفترچه خاطرات به عنوان ابزار معتبر پایش تبعیت از تمرین استفاده کردند. در طول جلسات حضوری نیز اشکالات برنامه تمرینی برای افراد رفع می شد و اگر نیاز بود بازخوردهایی به شرکت کنندگان داده می شد. پژوهشگران همواره از طریق نرم افزارهای پیام رسان با شرکت کنندگان در ارتباط بودند و بر اجرای برنامه تمرینی نظارت داشتند.



تصویربرداری: تصاویر MRI گرفته‌شده از شرکت‌کنندگان با استفاده از اسکنر MRI زیمنس 3T<sup>۱</sup> کل بدن (ساخت کشور آلمان) و با استفاده از کوئل<sup>۲</sup> سر ۶۴ کاناله انجام شد. به‌طور خلاصه، برای ارزیابی حجم کل مغز و ناحیه تالاموس از تصاویر T1-weighted و سکانس MPRAGE (TR/TE/TI) برابر با 2000/3.47/1100ms و ضخامت برش یک میلی‌متر، FoV برابر با ۲۶۵mm، زاویه flip برابر با هفت درجه در مدت زمان چهار دقیقه و ۳۸ ثانیه) و T2-weighted با استفاده از space dark fluid (TR/TE/TI) برابر با 5000/387/1800ms و ضخامت برش 0.09mm، FoV برابر با 230mm در مدت زمان پنج دقیقه و ۴۲ ثانیه) استفاده شد. سپس با حذف بافت‌های غیرمغزی از تصاویر کل مغز و با استفاده از FMRIB's Software Library (FSL)، مغز و جمجمه مجزا شدند (۱۹). با استفاده از تصاویر سه‌بعدی T2 و ابزار FMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool (FIRST)، حجم تالاموس راست محاسبه شد (۲۰).

تصویربرداری به روش DTI با پارمترهای TE/TR برابر با 92/96000ms، FoV read برابر با 220mm و اندازه وکسل برابر با ۲ \* ۲ \* ۲ میلی‌متر بدون گپ در مدت زمان پنج دقیقه و ۴۷ ثانیه در ۳۰ جهت انتشار انجام شد. تجزیه و تحلیل تصاویر DTI گرفته‌شده از شرکت‌کنندگان با استفاده از جعبه ابزار FSL انجام شد. برای کاهش انحراف طبیعی گرادیان در سکانس‌های echo-planar imaging (EPI)، فرایندی دومرحله‌ای با استفاده از FSL Linear Registration Tool (FSLRT) شامل ثبت تصاویر b=0 به‌صورت خطی در فضای 3D TI و سپس ثبت تصاویر با استفاده از بسته Advanced Normalization Tools (ANTs) به‌صورت غیرخطی انجام شد (۲۱). در مرحله بعد، نقشه‌های مشتق‌شده از DTI به‌وسیله تبدیل‌ها با استفاده از الحاق سه‌خطی به فضای 3D T1 اعمال شد. درنهایت، پارامترها با استفاده از تقسیم‌بندی تالامیک FIRST محاسبه شد (۲۰).

تصویربرداری به روش MRS با استفاده از سکانس stimulated echo acquisition (TR/TE) برابر با 2000/30ms، ضخامت ۴۰ میلی‌متر، زاویه flip برابر با ۹۰ درجه در مدت زمان دو دقیقه و ۵۰ ثانیه) انجام گرفت. ناحیه تالاموس با استفاده از تصاویر ساجیتال<sup>۳</sup> و کرونال<sup>۴</sup> T1-weighted و آکسیال<sup>۵</sup> T2-weighted انتخاب شد. برای هر شرکت‌کننده، طیف ناحیه تالاموس با استفاده از وکسل با اندازه ۲۰ \* ۲۰ \* ۲۰ میلی‌متر به دست آمد. محل قرارگیری وکسل در شکل شماره دو مشاهده می‌شود. تمام

1. 3-Tesla
2. Coil
3. Sagittal
4. Coronal
5. Axial



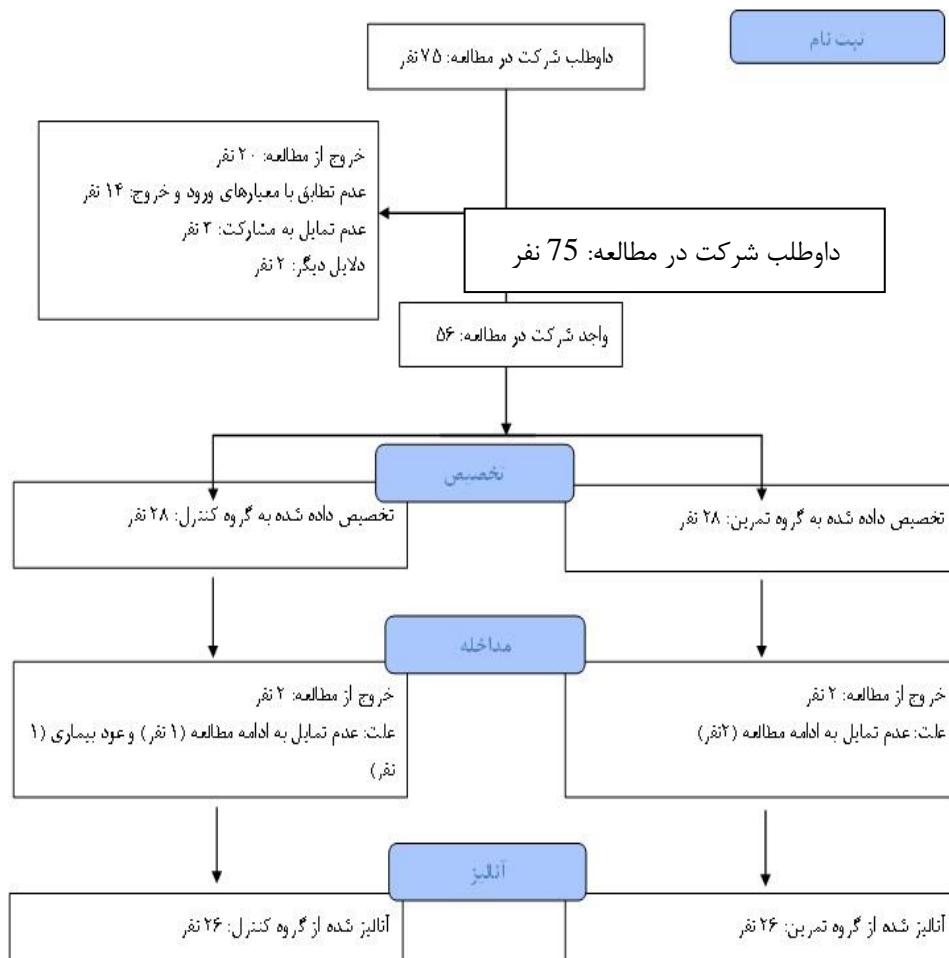
مراحل پیش‌پردازش و پردازش با استفاده از نرم‌افزار jMRUI v5.2 انجام شد. سیگنال‌ها با استفاده از نسخه توسعه‌یافته QUEST نرم‌افزار jMRUI کمی شد (۲۲). MRS داده‌های متعددی را ارائه می‌دهد، اما هدف ما در این مطالعه تنها بررسی نسبت سه متابولیت بر کراتین<sup>۱</sup> (Cr) شامل مجموع N-استیل آسپارات<sup>۲</sup> و N-استیل آسپارتیل گلوتامات<sup>۳</sup> (NAA)، اینوزیتل<sup>۴</sup> (Ins) و کولین<sup>۵</sup> (Cho) بود. توانایی راه‌رفتن: در این مطالعه از آزمون بلندشدن و رفتن<sup>۶</sup> برای بررسی عملکرد شروع راه‌رفتن و حرکت عمودی و از آزمون ۲۵-فوت پیاده‌روی<sup>۷</sup> برای بررسی سرعت راه‌رفتن استفاده شد. در آزمون بلندشدن و رفتن، شرکت‌کننده روی یک صندلی که در فاصله سه‌متری آن یک مانع قرار داشت، می‌نشست. شرکت‌کننده با فرمان پژوهشگر از جای خود برمی‌خاست و به طرف مانع می‌رفت. پس از دورزدن مانع برمی‌گشت و روی صندلی می‌نشست. رکورد شرکت‌کننده از زمان فرمان شروع تا نشستن برحسب ثانیه ثبت شد. در آزمون ۲۵-فوت راه‌رفتن از شرکت‌کنندگان درخواست شد یک مسیر مستقیم ۲۵ فوتی (هفت متر و ۲۵ سانتی‌متر) را با بیشترین سرعت، اما با رعایت ایمنی کامل راه بروند. زمان طی کردن این مسیر به‌عنوان رکورد ثبت شد.

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار اسپ‌اس‌اس<sup>۸</sup> نسخه ۲۵ استفاده شد. برای بررسی اثر مداخله از آزمون دوره‌ای<sup>۹</sup> با عامل زمان (پیش‌آزمون و پس‌آزمون) و تمرین (تمرین در منزل یا کنترل) و کنترل جنسیت، EDSS، مدت بیماری و نوع MS استفاده شد. از مجذور اتای جزئی ( $\eta^2$ ) برای نشان دادن اندازه اثر در آزمون آنوا استفاده شد. برای تحلیل‌هایی که آزمون تعقیبی لازم بود، از آزمون بنفرونی استفاده شد. تمام تحلیل‌ها در سطح معناداری ۰/۰۵ انجام شد.

1. Creatinine
2. N-Acetylaspartate
3. N-Acetylaspartylglutamate
4. Inositol
5. Choline
6. Time Up & Go
7. Timed 25-foot walking
8. SPSS
9. Anova







شکل ۱- نمودار شرکت داوطلبان در مطالعه به تفکیک گروه‌های تمرین و کنترل

Figure 1- Graph of volunteer participation in the study by exercise and control groups

## نتایج

از بین ۵۸ نفر شرکت‌کننده در این مطالعه، ۵۲ نفر در فرایند پس‌آزمون شرکت کردند (میزان خروج از مطالعه: ۱۰/۳۴ درصد). در طی مداخله، دو نفر از گروه تمرین و یک نفر از گروه کنترل به‌علت مسافرت یا تمایل نداشتن به ادامه پروتکل از مطالعه خارج شدند. یک نفر از گروه کنترل نیز به‌علت



عود بیماری از مطالعه خارج شد. شرکت کنندگان در گروه تمرین، هیچ‌گونه عوارض جانبی برای مداخله مانند کمردرد، زانودرد و خستگی مفرط گزارش نکردند. تبعیت از برنامه تمرین در گروه مداخله ۵/۹۷  $\pm$  ۹۲/۲۴ درصد بود؛ به‌نحوی که از ۱۲۰ جلسه تمرینی برنامه‌ریزی شده، شرکت کنندگان حداقل ۹۵ جلسه تمرینی را انجام دادند. ویژگی‌های جمعیت‌شناختی شرکت کنندگان در جدول شماره دو ذکر شده است.

جدول ۲- ویژگی‌های جمعیت‌شناختی شرکت کنندگان در مطالعه به تفکیک گروه‌ها

Table 2- Demographic characteristics of study participants by groups

دامنه تغییرات Range	گروه کنترل Control group	گروه تمرین Exercise group	
47 – 18	35.9±10.36	38.76±8.71	سن (سال) Age (year)
83.11 – 51.36	70.36±3.49	70.22±4.11	وزن (کیلوگرم) Weight (kg)
29.36-18.6	27.08±2.07	26.31±2.52	شاخص توده بدن (کیلوگرم بر مجدور متر) Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )
9.5 – 1.5	4.69±1.80	4.92±1.66	مدت بیماری (سال) Disease duration (year)
-	14 : 12	15 : 11	نوع بیماری (RRMS : SPMS) MS type
-	20 : 6	19 : 7	جنسیت (مرد : زن) Gender (Male : Female)
5 – 0	2.05±1.01	2.25±1.23	شاخص گسترده ناتوانی EDSS

EDSS: شاخص گسترده ناتوانی؛ RRMS: مالتیپل اسکلروزیس عود-بهبود؛ SPMS: مالتیپل اسکلروزیس پیش‌رونده ثانویه

اثر تمرین در منزل بر پارامترهای DTI: نتایج آزمون دوره‌آهنای FA نشان داد که اثر معنادار تمرین  $(P = 0.008, \eta^2 = 0.068)$  وجود داشت؛ درحالی‌که اثر زمان  $(P = 0.625, \eta^2 = 0.002)$  و تعامل تمرین \* زمان  $(P = 0.808, \eta^2 = 0.001)$  معنادار نبود. نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی حاکی از این بود که مقدار FA در گروه تمرین به‌طور معناداری از گروه کنترل بیشتر بود. سایر پارامترهای DTI از جمله MD، RD و AD اثر معنادار تمرین، زمان یا تعامل تمرین \* زمان را نشان ندادند  $(P > 0.05)$  (جدول شماره سه).



جدول ۳- حجم مغز، تالاموس، پارامترهای تصویربرداری به روش DTI و توانایی راه رفتن پیش و پس از تمرین در منزل

**Table3- Brain and thalamus volume, DTI imaging parameters and walking ability before and after home-based exercise**

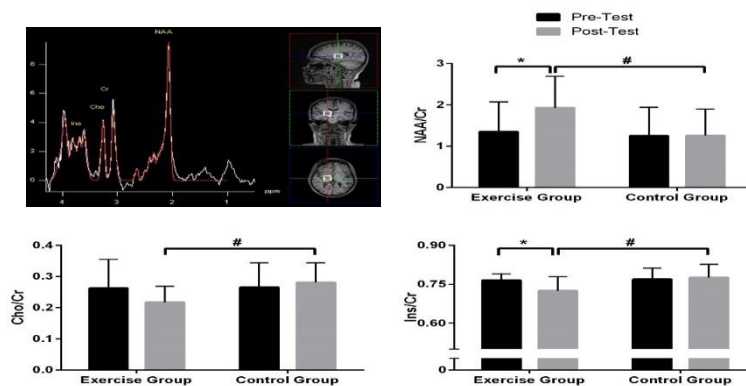
گروه کنترل Control group		گروه تمرین Exercise group		
پس آزمون Post-test	پیش آزمون Pre-test	پس آزمون Post-test	پیش آزمون Pre-test	
0.322±0.030	0.321±0.023	0.337±0.025	0.333±0.023	ناهمسانگردی کسری FA
1.007±0.071	1.003±0.069	1.028±0.066	1.015±0.083	متوسط نفوذ MD
0.867±0.066	0.874±0.057	0.895±0.056	0.882±0.056	نفوذ شعاعی RD
1.331±0.125	1.315±0.115	1.31±0.092	1.324±0.106	نفوذ محوری AD
8.016±1.021	8.174±1.097	8.647±1.360	8.581±1.32	حجم تالاموس (سانتی متر مکعب) Thalamic volume (cm <sup>3</sup> )
1057.82±151.63	1107.73±113.37	1121.96±152.90	1133.03±127.99	حجم کلی مغز (سانتی متر مکعب) Brain volume (cm <sup>3</sup> )
14.52±6.59	13.99±5.61	#*10.21±7.09	13.84±6.12	آزمون بلندشدن و رفتن Up and Go test
8.71±3.77	8.47±4.63	#6.11±4.69	7.84±3.46	آزمون ۲۵-فوت راه رفتن 25-foot walking test

FA: ناهمسانگردی کسری (Fractional anisotropy)؛ MD: متوسط نفوذ (Mean diffusivity)؛ RD: نفوذ شعاعی (Radial diffusivity)؛ AD: نفوذ محوری (Axial diffusivity)  
\* نشان دهنده تغییر معنادار از پیش‌آزمون تا پس‌آزمون است ( $P < 0.05$ )، # نشان دهنده اختلاف معنادار بین دو گروه در مرحله پس‌آزمون است ( $P < 0.05$ ).

\* Indicates a significant change from pre-test to post-test ( $P < 0.05$ ). # Indicates a significant difference between the two groups in the post-test stage ( $P < 0.05$ ).



اثر تمرین در منزل بر پارامترهای MRS: نتایج تحلیل داده‌های گرفته‌شده از تکنیک MRS و محل قرارگیری وکسل در شکل شماره دو نمایش داده شده است. نتایج آزمون دواره آنوا نسبت NAA/Cr نشان‌دهنده اثر معنادار تمرین ( $P = 0.007$ ,  $\eta^2 = 0.070$ )، زمان ( $P = 0.039$ ,  $\eta^2 = 0.042$ ) و تعامل تمرین \* زمان ( $P = 0.044$ ,  $\eta^2 = 0.040$ ) بود. نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی نیز نشان داد نسبت NAA/Cr در پس‌آزمون در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معناداری بیشتر بود ( $P < 0.05$ ). نتایج تحلیل نسبت Ins/Cr نشان‌دهنده اثر معنادار تمرین ( $p = 0.002$ ,  $\eta^2 = 0.089$ )، زمان ( $P = 0.053$ ,  $\eta^2 = 0.037$ ) و تعامل تمرین \* زمان ( $P = 0.008$ ,  $\eta^2 = 0.069$ ) بود. نتایج آزمون تعقیبی مشخص کرد که نسبت Ins/Cr در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل پس از اعمال مداخله، به‌طور معناداری کمتر بود ( $P < 0.05$ ). نتایج نسبت Cho/Cr حاکی از اثر معنادار تمرین ( $\eta^2 = 0.051$ ,  $P = 0.022$ ) و تعامل تمرین \* زمان ( $P = 0.038$ ,  $\eta^2 = 0.042$ ) بود؛ درحالی‌که اثر زمان نسبت Cho/Cr در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل پس از مداخله بود ( $P < 0.05$ ).



شکل ۲- محل قرارگیری وکسل در تکنیک MRS برای ارزیابی متابولیت‌های تالاموس سمت راست (A) و تغییرات نسبت NAA/Cr (B)، Cho/Cr (C) و Ins/Cr (D) به‌دنبال شش ماه تمرین در منزل

**Figure 2-** Location of voxel in MRS technique to evaluate right thalamic metabolites (A) and changes in NAA/Cr (B), Cho/Cr (C) and Ins/Cr (D) after 6 months of home-based exercise.

\* نشان‌دهنده تغییر معنادار از پیش‌آزمون تا پس‌آزمون است ( $P < 0.05$ ), # نشان‌دهنده اختلاف معنادار بین دو گروه در مرحله پس‌آزمون است ( $P < 0.05$ ).

\* Indicates a significant change from pre-test to post-test ( $P < 0.05$ ). # Indicates a significant difference between the two groups in the post-test stage ( $P < 0.05$ ).



اثر تمرین در منزل بر حجم مغز و تالاموس: نتایج آزمون دوره‌ای آنوا نشان داد اثر معنادار تمرین (P = 0.101,  $\eta p^2 = 0.027$ )، زمان (P = 0.262,  $\eta p^2 = 0.013$ ) و تعامل تمرین \* زمان ( $\eta p^2 = 0.005$ )، اما (P = 0.474) برای حجم مغز وجود نداشت. همچنین به‌رغم گرایش اثر تمرین بر حجم تالاموس، اما از نظر آماری اثر معناداری برای تمرین (P = 0.061,  $\eta p^2 = 0.036$ )، زمان (P = 0.845,  $\eta p^2 = 0.001$ ) و تعامل تمرین \* زمان (P = 0.637,  $\eta p^2 = 0.002$ ) مشاهده نشد (جدول شماره ۳ه).

اثر تمرین در منزل بر توانایی راه‌رفتن: نتایج آزمون دوره‌ای آنوا نشان داد که اثر معنادار تمرین (P = 0.021,  $\eta p^2 = 0.052$ )، زمان (P = 0.055,  $\eta p^2 = 0.028$ ) و تعامل تمرین \* زمان ( $\eta p^2 = 0.051$ )، (P = 0.022) برای آزمون بلندشدن و رفتن وجود داشت. نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی نشان داد که رکورد آزمون بلندشدن و راه‌رفتن در گروه تمرین پس از دوره تمرین در منزل، بهبود معناداری داشت (P = 0.006). درحالی‌که اثر معنادار تمرین بر آزمون ۲۵-فوت راه‌رفتن مشاهده شد ( $\eta p^2 = 0.058$ )، اما اثر معنادار زمان (P = 0.068,  $\eta p^2 = 0.033$ ) و تعامل تمرین \* زمان ( $\eta p^2 = 0.019$ )، (P = 0.128) مشاهده نشد.

## بحث و نتیجه‌گیری

با هدف افزایش دانش ما در زمینه نقش فعالیت بدنی بر سلامت مغز و روند بیماری MS، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر تمرین در منزل بر بهبود پاتولوژی و متابولیت‌های تالاموس در افراد مبتلا به MS طرحی شد. برای نخستین بار در این مطالعه از تصویربرداری به روش‌های MRS و DTI برای بررسی اثر تمرین ورزشی بر مغز در افراد مبتلا به MS استفاده شده است. تالاموس یکی از بافت‌های مهم در مغز است که تحت تأثیر بیماری MS قرار می‌گیرد (۱۰). تالاموس بافتی است که جزو ماده خاکستری<sup>۱</sup> طبقه‌بندی می‌شود، اما در ساختار آن هر دو ماده خاکستری و سفید وجود دارد که آن را مستعد هر دو فرایند التهاب و تخریب نورون‌های مرتبط با روند MS می‌کند (۱۸، ۸). عملکرد تالاموس بسیار متنوع است. این بافت نقش مهمی در عملکرد کورتیکال<sup>۲</sup> ایفا می‌کند و محلی برای تقویت و پردازش اطلاعات است که در یادگیری و حافظه نیز نقش دارد (۱۸). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که حجم و پارامترهای DTI تالاموس متعاقب شش ماه تمرین در منزل تغییر معناداری نداشت، اما نسبت متابولیت‌های آن شامل NAA/Cr، Cho/Cr و Ins/Cr پس از دوره تمرین بهبود یافت.

1. Gray Matter
2. Cortical



شواهد حاکی از کاهش NAA در CNS افراد مبتلا به MS است (۲۳). در مطالعه حاضر مشخص شد که یک دوره شش ماهه تمرین در منزل با افزایش نسبت NAA/Cr همراه است. میتوکندری در نوروها تقریباً مسئول تولید تمام NAA در CNS است؛ از این رو به عنوان نشانگر عملکرد میتوکندری و یکپارچگی سلول‌های عصبی شناخته می‌شود (۱۰، ۹)؛ با وجود این، عملکرد بیولوژیک NAA ناشناخته مانده است، اما شواهدی از نقش این متابولیت در الیگودندروسیت‌ها<sup>۱</sup> در تشکیل بلوک‌های سازنده میلین وجود دارد (۹)؛ بنابراین احتمالاً کاهش تولید و محتوای این متابولیت می‌تواند نشانگر توانایی کمتر CNS برای تولید و بازسازی میلین باشد که در روند بیماری MS اهمیتی مضاعف دارد. غلظت NAA به وسیله تکنیک MRS اندازه‌گیری می‌شود و اغلب برای پایی آن به صورت نسبت NAA/Cr بیان می‌شود. مطالعات گزارش کرده‌اند که کاهش NAA در روند بیماری MS احتمالاً ناشی از نارسایی میتوکندری است که موجب تخریب عصبی و ازدست‌دادن میلین‌ها و نوروها می‌شود (۲۵، ۲۴). همچنین چندین مطالعه نشان داده‌اند که ارتباط معناداری بین سطح ناتوانی افراد مبتلا به MS با نسبت NAA/Cr وجود دارد؛ به طوری که با افزایش ناتوانی، سطح NAA کاهش می‌یابد (۲۶). داده‌های پژوهش حاضر نشان داده است که تمرین در منزل با بهبود نسبت NAA/Cr در تالاموس همراه بوده است؛ در نتیجه می‌توان استنباط کرد که فعالیت بدنی منظم می‌تواند به یکپارچگی عصبی و جلوگیری از زوال میلین منجر شود؛ با وجود این، داده‌های تصویربرداری DTI نشان داد که بهبود محسوسی در پارامترهای DTI که با زوال میلین و آکسون‌ها مرتبط است، به دنبال دوره تمرینی وجود نداشته است. گزارش شده است که کاهش FA در برخی بافت‌های CNS به علت ازدست‌رفتن یکپارچگی بافت که احتمالاً ناشی از تخریب غلاف میلین است، روی می‌دهد (۲۷، ۸، ۷)؛ با این حال، در مطالعه حاضر تمرین در منزل قادر به تأثیرگذاری معنادار بر FA نبود. به همین شکل، آنالیز حجم تالاموس نیز نشان‌دهنده تغییر معنادار نکردن به دنبال دوره تمرین ورزشی بوده است. این موضوع می‌تواند ناشی از این باشد که برای تغییر پارامترهای DTI از جمله FA و حجم تالاموس، به دوره بلندمدت‌تر مداخله نیاز است. با توجه به اینکه تغییرات متابولیک به خصوص افزایش نسبت NAA/Cr احتمالاً مقدم بر تغییرات FA و حجم تالاموس است، می‌توان استنباط کرد که دوره بلندمدت‌تر تمرین ورزشی نیز می‌تواند با بهبود FA و حجم تالاموس یا دست‌کم کاهش سرعت زوال تالاموس در افراد مبتلا به MS همراه باشد. در این مطالعه از شدت ۵۰ تا ۷۵ درصد ضربان قلب ذخیره برای تمرین هوازی و سختی پنج تا هشت برای تمرین مقاومتی استفاده شده است. مطالعاتی که از

## 1. Oligodendrocytes



تصویربرداری‌های MRI عملکردی یا 3D MRI استفاده کرده بودند نیز اغلب از شدت متوسط و مشابه با شدت مطالعه حاضر یا شدت‌های کمتر استفاده کرده بودند (۲۸-۳۰). براساس راهنماهای ورزشی تدوین‌شده برای افراد مبتلا به MS نیز شدت تمرین متوسط به‌عنوان شدت تمرین بهینه در نظر گرفته شده است (۳۲، ۳۱)؛ با این حال، ممکن است شدت تمرینی بیشتر، بتواند تأثیرات متفاوتی بر ساختار و عملکرد مغز بگذارد؛ زیرا شواهد حاکی از تمرین‌پذیری زیاد مغز و انتخابی بودن اثر تمرین است (۳۰)؛ به این معنا که برخی نواحی مغز به شدت و مدت خاصی از تمرین ورزشی، بهتر از مدت و شدت‌های دیگر پاسخ می‌دهند.

مکانیزم افزایش نسبت NAA/Cr به‌دنبال فعالیت بدنی منظم بررسی نشده است، اما یکی از مکانیزم‌های احتمالی را می‌توان تأثیر فعالیت بدنی منظم بر افزایش تولید و ترشح عوامل رشد عصب و به‌خصوص عامل نروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) دانست (۳۴، ۳۳). شواهد متعددی از سودمندی فعالیت بدنی منظم در افزایش ترشح و غلظت BDNF در افراد مبتلا به بیماری‌های نورولوژیک از جمله بیماران MS و مطالعات حیوانی وجود دارد (۳۷-۳۵). مطالعات نشان داده‌اند که با افزایش تولید و ترشح BDNF که با فعالیت بدنی منظم نیز روی می‌دهد، سطح NAA نیز افزایش می‌یابد (۳۴). یکی دیگر از متابولیت‌های تصویربرداری MRS که تحت تأثیر تمرین در منزل قرار گرفت و نسبت آن به Cr کاهش معناداری را نشان داد، Cho است. این متابولیت در روند سنتز و تخریب فسفولیپیدها<sup>۲</sup> که از پایه‌های غشای سلولی هستند، نقش دارد؛ بنابراین شاخص متابولیک معتبری از چگالی و یکپارچگی غشای سلول است که می‌تواند بازسازی غشا را منعکس کند (۹). شواهد موجود تأییدکننده افزایش Cho در مغز اغلب بیماری‌های مرتبط با CNS از جمله MS است (۳۸). به نظر می‌رسد افزایش Cho در CNS، نشانه‌ای از التهاب و زوال میلین‌هاست (۳۹، ۳۸). در مطالعه حاضر، داده‌ها از نقش سودمند فعالیت بدنی بر Cho/Cr حمایت می‌کنند. بهبود نسبت Cho/Cr در مطالعه حاضر می‌تواند ناشی از اثر ضدالتهابی فعالیت بدنی باشد. پیش از این ثابت شده است که فعالیت بدنی منظم با بهبود نسبت سایتوکاین‌های<sup>۳</sup> ضدالتهابی به پیش‌التهابی، تعدیل سیستم ایمنی (۱۳، ۱۱) و بهبود نشانگرهای التهاب در موش‌های مبتلا به آنسفالومیلیت<sup>۴</sup> (۴۰) همراه است؛ بنابراین هر دو یافته برگرفته از نسبت NAA/Cr و Cho/Cr نشان‌دهنده نقش محافظتی فعالیت بدنی بر نورون‌های CNS است.

1. Brain-Derived Neurotrophic Factor
2. Phospholipids
3. Cytokine
4. Encephalomyelitis



تحلیل داده‌های نسبت  $Ins/Cr$  نشان داد که به دنبال دوره تمرینی، کاهش معنادار نسبت  $Ins/Cr$  در گروه تمرین مشاهده شده است. عملکرد دقیق  $Ins$  نامشخص است؛ با این حال یک نشانگر عملکرد گلیال‌ها شناخته می‌شود و اعتقاد بر این است که افزایش سطح  $Ins$  نشان‌دهنده تکثیر گلیال<sup>۱</sup> یا افزایش اندازه سلول گلیال است که هر دو ممکن است در اثر التهاب روی دهد (۹). در واقع، افزایش  $Ins$  در  $MS$  نشانه‌ای از گلیوزیس<sup>۲</sup> و تکثیر و تولید آستروسیتک<sup>۳</sup> است (۴۱، ۹). همچنین محصول تجزیه شدن میلین‌ها شناخته می‌شود (۹)؛ بنابراین افزایش نسبت  $Ins/Cr$  در بیماران مبتلا به بیماری‌های نورودژنراتیو و دمی‌لینه‌کننده مانند  $MS$  پیش‌بینی‌پذیر است. گلیوزیس همچنین به افزایش پارامتر  $MD$  در تصویربرداری  $DTI$  در افراد مبتلا به  $MS$  منجر می‌شود (۳۹)؛ با وجود این، در مطالعه حاضر تنها نسبت  $Ins/Cr$  بهبود نشان داد و احتمالاً برای تغییر در  $MD$  به دوره تمرینی بلندمدت‌تری نیاز است.

مطالعه حاضر محدودیت‌هایی دارد؛ به این صورت که در این مطالعه، تنها اثر تمرین در منزل بر تالاموس بررسی شده است. تالاموس یکی از بافت‌های  $CNS$  است که عملکرد گسترده‌ای دارد و اغلب محلی است که به علت ساختار آناتومیکی ایده‌آل آن، برای بررسی درمان‌های تعدیل‌کننده بیماری در  $MS$  مناسب است (۴۲، ۸)، اما برای درک بهتر نقش فعالیت بدنی در  $CNS$  به مطالعات گسترده‌تری نیاز است تا بافت‌های مختلف  $CNS$  مانند هیپوکامپ<sup>۴</sup> و کورتکس<sup>۵</sup> نیز مطالعه شوند. چندین مکانیزم ممکن است میانجیگر اثر سودمند تمرین در منزل بر بهبود شاخص‌های  $MRS$  باشد که یکی از آن‌ها  $BDNF$  است (۳۳، ۳۴). در این مطالعه تغییرات  $BDNF$  به دنبال دوره تمرینی بررسی نشده است که پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده نقش آن به عنوان مکانیزمی مؤثر بررسی شود. محدودیت دیگر این مطالعه به مدت زمان مداخله مربوط است که شش ماه بود. با توجه به اینکه تغییرات ساختاری در  $CNS$  و تغییر پایدار پارامترهای  $DTI$  به مدت زمان زیادی نیاز دارد، پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده به بررسی اثر فعالیت بدنی دوره زمانی طولانی‌مدت‌تر پرداخته شود. همچنین بررسی ارتباط فعالیت بدنی در طول عمر با شاخص‌های مذکور می‌تواند کمک‌کننده باشد. در این مطالعه از زنان و مردان مبتلا به  $MS$  با نسبت سه به یک استفاده شد که مشابه با نسبت توزیع بیماری بین دو جنسیت است (۴۳)؛ با این حال، ممکن است اثر تمرین بر ساختار و عملکرد مغز از جنسیت تأثیر بپذیرد. در

1. Glial
2. Gliosis
3. Astrocytic
4. Hypocampus
5. Cortex





این مطالعه، آزمون آماری با در نظر گرفتن جنسیت به عنوان یک متغیر کنترل انجام شد، اما در مطالعات آینده می‌توان به بررسی اثر جنسیت به عنوان یک عامل تأثیرگذار توجه داشت. در این پژوهش از تمرین در منزل به عنوان مداخله استفاده شده است. اگرچه در مطالعات متعددی سودمندی تمرین در منزل در افراد مبتلا به MS تأیید شده است (۱۲)، به نظر می‌رسد تبعیت از تمرین و اثرگذاری تمرین به طور مستقیم بیشتر زیر نظر پژوهشگر باشد؛ باین حال در مطالعه حاضر تبعیت از تمرین بیشتر از ۹۰ درصد گزارش شده است و سعی شد با استفاده از ابزارهای گوناگون بر تمرین افراد نظارت شود. همچنین به علت طولانی بودن مدت مداخله، تمرین زیر نظر پژوهشگران، با اتلاف منابع مالی، انسانی و زمانی بیشتری همراه است؛ با این حال می‌توان تمرین زیر نظر پژوهشگران را در اندازه نمونه‌های کوچک‌تر نیز انجام داد تا کنترل شرایط تمرینی بهتر صورت گیرد. یکی دیگر از محدودیت‌های این مطالعه، ارزیابی ترکیب بدن شامل وزن و BMI فقط در حالت پایه بود. با توجه به اینکه تغییرات وزن بدن می‌تواند بر روند بیماری MS مؤثر باشد و تمرین بدنی یک استراتژی در تعدیل ترکیب بدن شناخته می‌شود (۴۴، ۴۵)، پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده اثر تمرین در منزل بر ترکیب بدن نیز بررسی شود.

در مجموع، نتایج برگرفته از تحلیل داده‌های این مطالعه تأییدکننده نقش سودمند فعالیت بدنی منظم در افراد مبتلا به MS است. ما برای اولین بار شواهدی از اثر سودمند فعالیت بدنی منظم بر متابولیت‌های مرتبط با زوال میلین و عملکرد آکسون‌ها در مغز افراد مبتلا به MS را به وسیله تصویربرداری MRS به دست آوردیم. به نظر می‌رسد فعالیت بدنی منظم می‌تواند اثر محافظت‌کنندگی بر نورون‌های افراد مبتلا به MS داشته باشد و روند میلین‌زدایی را متوقف یا دست‌کم کند؛ بنابراین تجویز فعالیت بدنی منظم در کنار درمان‌های رایج MS می‌تواند کمک‌کننده باشد.

### پیام مقاله

تمرین در منزل برای افراد مبتلا به MS سودمند است و می‌تواند با بهبود ساختار و روندهای بیوشیمیایی مغز به بهبود وضعیت بیماران کمک کند.

### ملاحظات اخلاقی

این مطالعه با تأیید کمیته اخلاق دانشگاه تربیت مدرس تهران و کمیته اخلاق دانشگاه پزشکی تهران (IR.TUMS.VCR.REC.1398.012) و پس از تکمیل رضایت‌نامه آگاهانه برای هر فرد، انجام شد.



**حامی مالی**

این پژوهش با حمایت مالی دانشگاه تربیت مدرس تهران و مرکز تحقیقات ام اس دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد.

**مشارکت نویسندگان**

تمام نویسندگان در طراحی، اجرا و نگارش همه بخش‌های پژوهش حاضر مشارکت داشته‌اند.

**تعارض منافع**

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

**تشکر و قدردانی**

این پژوهش در مرکز تحقیقات ام اس دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران با کد ۹۷-۰۳-۱۸۸-۴۰۳۰۲ ثبت شده است. نویسندگان از تمام شرکت‌کنندگان در این پژوهش و کسانی که در اجرای آن همکاری داشتند، تشکر می‌کنند.

**منابع**

1. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121-7.
2. Negaresh R, Motl RW, Zimmer P, Mokhtarzade M, Baker JS. Exercise training effects on multiple sclerosis biomarkers of central nervous system and disease status: a systematic review of intervention studies. *Eur J Neurol*. 2019;26(5):711-721.
3. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol*. 2016;15(3):292-303.
4. Filippi M, Brück W, Chard D, Fazekas F, Geurts JJ, Enzinger C, et al. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2019;18(2):198-210.
5. Rovira A, Auger C, Alonso JJ, Taint. Magnetic resonance monitoring of lesion evolution in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013;6(5):298-310.
6. Khan O, Seraji-Bozorgzad N, Bao F, Razmjou S, Caon C, Santiago C, et al. The relationship between brain mr spectroscopy and disability in multiple sclerosis: 20-year data from the US glatiramer acetate extension study. *Neuroimaging*. 2017;27(1):97-106.
7. Sbardella E, Tona F, Petsas N, Pantano P. DTI measurements in multiple sclerosis: evaluation of brain damage and clinical implications. *Mul Scler Int*. 2013;2013.



8. Zivadinov R, Bergsland N, Hagemeyer J, Carl E, Kolb H, Hojnacki D, et al. Effect of teriflunomide on gray and white matter brain pathology in multiple sclerosis using volumetric and diffusion-tensor imaging MRI measures. *J Neurol Sci*. 2018;388:175-81.
9. Kousi E, Tsougos I, Eftychia KJNFoANI. Proton magnetic resonance spectroscopy of the central nervous system. *Neuropsychol Rev*. 2013;2013:19-50.
10. Geurts JJ, Reuling IE, Vrenken H, Uitdehaag BM, Polman CH, Castelijns JA, et al. MR spectroscopic evidence for thalamic and hippocampal, but not cortical, damage in multiple sclerosis. *Megan Reson Med*. 2006;55(3):478-83.
11. Negaresh R, Motl RW, Mokhtarzade M, Dalgas U, Patel D, Shamsi MM, et al. Effects of exercise training on cytokines and adipokines in multiple sclerosis: a systematic review. *multiple sclerosis and related disorders. Mult Scler Relat Disord*. 2018;24:91-100.
12. Keysman C, Van Noten P, Spaas J, Nieste I, Van Asch P, Eijnde BOJMs, et al. Periodized home-based training: A new strategy to improve high intensity exercise therapy adherence in mildly affected patients with Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;28:91-7.
13. Faramarzi M, Banitalebi E, Raisi Z, Samieyan M, Saberi Z, Ghahfarrokhi MM, et al. Effect of combined exercise training on pentraxins and pro-inflammatory cytokines in people with multiple sclerosis as a function of disability status. *Cytokine*. 2020;134:155196.
14. Gharakhanlou R, Wesselmann L, Rademacher A, Lampit A, Negaresh R, Kaviani M, et al. Exercise training and cognitive performance in persons with multiple sclerosis: A systematic review and multilevel meta-analysis of clinical trials. *Mult Scler*. 2020;1352458520917935.
15. Ensari I, Motl RW, Pilutti LA. Exercise training improves depressive symptoms in people with multiple sclerosis: results of a meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2014;76(6):465-71.
16. Smith JC, Nielson KA, Antuono P, Lyons J-A, Hanson RJ, Butts AM, et al. Semantic memory functional MRI and cognitive function after exercise intervention in mild cognitive impairment. *J Alzaimers Dis*. 2013;37(1):197-215.
17. Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E, et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(11):1166-70.
18. Mahajan KR, Nakamura K, Cohen JA, Trapp BD, Ontaneda DJAoN. Intrinsic and extrinsic mechanisms of thalamic pathology in multiple sclerosis. *Annal Neurol*. 2020;88(1):81-92.
19. Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, Chen J, Matthews P, Federico A, et al. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage*. 2002;17(1):479-89.
20. Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson MJN. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage*. 2011;56(3):907-22.



21. Avants BB, Tustison NJ, Song G, Cook PA, Klein A, Gee JCJN. A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *Neuroimage*. 2011;54(3):2033-44.
22. Stefan D, Di Cesare F, Andrasescu A, Popa E, Lazariev A, Vescovo E, et al. Quantitation of magnetic resonance spectroscopy signals: the jMRUI software package. *Eur J Radiol*. 2009;20(10):104035.
23. Pan J, Krupp L, Elkins L, Coyle PJAN. Cognitive dysfunction lateralizes with NAA in multiple sclerosis. *Appl Neuropsychol*. 2001;8(3):155-60.
24. Cifelli A, Arridge M, Jezzard P, Esiri MM, Palace J, Matthews PMJAoNOJotANA, et al. Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. *Annal Neurol*. 2002;52(5):650-3.
25. Li S, Clements R, Sulak M, Gregory R, Freeman E, McDonough JJNr. Decreased NAA in gray matter is correlated with decreased availability of acetate in white matter in postmortem multiple sclerosis cortex. *Neurochem Res*. 2013;38(11):2385-96.
26. Ruiz-Peña JL, Piñero P, Sellers G, Argente J, Casado A, Foronda J, et al. Magnetic resonance spectroscopy of normal appearing white matter in early relapsing-remitting multiple sclerosis: correlations between disability and spectroscopy. *BMC Neurol*. 2004;4(1):8.
27. Mayinger MC, Merchant-Borna K, Hufschmidt J, Muehlmann M, Weir IR, Rauchmann B-S, et al. White matter alterations in college football players: a longitudinal diffusion tensor imaging study. *Brain Image Behav*. 2018;12(1):44-53.
28. Kjølhede T, Siemonsen S, Wenzel D, Stellmann J-P, Ringgaard S, Pedersen BG, et al. Can resistance training impact MRI outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis? *Mult Scler*. 2018;24(10):1356-65.
29. Akbar N, Sandroff BM, Wylie GR, Strober LB, Smith A, Goverover Y, et al. Progressive resistance exercise training and changes in resting-state functional connectivity of the caudate in persons with multiple sclerosis and severe fatigue: a proof-of-concept study. *Neuropsychol Rehabil*. 2020;30(1):54-66.
30. Negaresh R, Motl R, Zimmer P, Mokhtarzade M, Baker J. Effects of exercise training on multiple sclerosis biomarkers of central nervous system and disease status: a systematic review of intervention studies. *Eur J Neurol*. 2019;26(5):711-21.
31. Latimer-Cheung AE, Pilutti LA, Hicks AL, Ginis KAM, Fenuta AM, MacKibbin KA, et al. Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: a systematic review to inform guideline development. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(9):1800-28. e3.
32. Dalgas U, Stenager E, Ingemann-Hansen T. Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance-and combined training. *Mult Scler*. 2008;14(1):35-53.
33. Lövdén M, Schaefer S, Noack H, Kanowski M, Kaufmann J, Tempelmann C, et al. Performance-related increases in hippocampal N-acetylaspartate (NAA) induced by spatial navigation training are restricted to BDNF Val homozygotes. *Cereb Cortex*. 2011;21(6):1435-42.



34. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003;112(2):257-69.
35. 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.
36. Mokhtarzade M, Motl R, Negaresh R, Zimmer P, Khodadoost M, Baker JS, et al. Exercise-induced changes in neurotrophic factors and markers of blood-brain barrier permeability are moderated by weight status in multiple sclerosis. *Neuropeptides*. 2018;70:93-100.
37. Bernardes D, Oliveira-Lima OC, da Silva TV, Faraco CCF, Leite HR, Juliano MA, et al. Differential brain and spinal cord cytokine and BDNF levels in experimental autoimmune encephalomyelitis are modulated by prior and regular exercise. *J Neuroimmunol*. 2013;264(1-2):24-34.
38. Duan Y, Liu Z, Liu Y, Huang J, Ren Z, Sun Z, et al. Metabolic changes in normal-appearing white matter in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis: a comparative magnetic resonance spectroscopy study. *Acta Radiol*. 2017;58(9):1132-7.
39. Kocevar G, Stamile C, Hannoun S, Roch J-A, Durand-Dubief F, Vukusic S, et al. Weekly follow up of acute lesions in three early multiple sclerosis patients using MR spectroscopy and diffusion. *J Neuroradiol*. 2018;45(2):108-13.
40. Souza PS, Gonçalves ED, Pedroso GS, Farias HR, Junqueira SC, Marcon R, et al. Physical exercise attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting peripheral immune response and blood-brain barrier disruption. *Mol Neurobiol*. 2017;54(6):4723-37.
41. MacMillan EL, Schubert JJ, Vavasour IM, Tam R, Rauscher A, Taylor C, et al. Magnetic resonance spectroscopy evidence for declining gliosis in MS patients treated with ocrelizumab versus interferon beta-1a. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2019;5(4):2055217319879952.
42. Bar-Or AJ. Teriflunomide (Aubagio) for the treatment of multiple sclerosis. *Perspect Infirm*. 2014;262:57-65.
43. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis—a review. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):27-40.
44. Mokhtarzade M, Agha-Alinejad H, Motl RW, Negaresh R, Baker JS, Zimmer P. Weight control and physical exercise in people with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives. *Complement Ther Med*. 2019;43:240-6.
45. Mokhtarzade M, Motl R, Negaresh R, Zimmer P, Khodadoost M, Baker JS, et al. Exercise-induced changes in neurotrophic factors and markers of blood-brain barrier permeability are moderated by weight status in multiple sclerosis. *Neuropeptides*. 2018;70:93-100.



**استناد به مقاله**

نگارش رئوف، قراخانلو رضا، صحراییان محمدعلی، ابوالحسنی مریم، فیلیپ زیمر. اثر تمرین در منزل بر پاتولوژی و غلظت متابولیت‌های تالاموس در افراد مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس: شواهد برگرفته از تصویربرداری تشدید مغناطیسی، اسپکتروسکوپی و دیفیوژن. فیزیولوژی ورزشی. تابستان ۱۴۰۱؛ ۱۴(۵۴): ۴۶-۱۱۷. شناسه دیجیتال: 10.22089/SPJ.2021.9654.2087

R. Negaresh, R. Gharakhanlou, M. A. Sahraeian, M. Abolhassani, Ph. Zimmer. The Effect of Home-Based Exercise on the Thalamic Pathology and Metabolites Concentration in People with Multiple Sclerosis: Evidence from Magnetic Resonance Imaging, Spectroscopy and Diffusion. Summer 2022; 14(54): 117-46. (In Persian). Doi: 10.22089/SPJ.2021.9654.2087

