

Effects of Physical Activity on Calcitonin Gene-Related Peptide Content at Trigeminal Ganglion Nerve in Wistar Rats

Abdol Hosein Parnow¹,
Reza Gharakhanlou²,
Rasool Eslami²

¹ Department of Physical Education and Sport Science, Faculty of Physical Education and Sport Science, Razi University of Kermanshah, Kermanshah, Iran.

² Department of Physical Education and Sport Science, Faculty of Humanities, Tarbiat Modarres University, Tehran, Iran.

(Received February 11, 2012 ; Accepted June 16, 2012)

Abstract

Background and purpose: The Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) is a potent dilator of cerebral vessels and that now thought to play a central role in the underlying pathophysiology of migraine. The purpose of present study, therefore, was to investigate effects of endurance, resistance, and strength training on CGRP content in Wistar rat' trigeminal nerve.

Materials and methods: A number of 21 rats randomly assigned into four groups including Control, Endurance, Resistance, and Strength training. Treadmill running endurance protocol including 5 days a week, 60 min/day, 30 m/min speed, animals of the resistance training group were housed in metal cage with a wire-mesh tower; the strength training protocol consisted of climbing a 1-meter-long ladder. Forty-eight hours after last session of protocol, animals were anaesthetized and trigeminal nerve ganglion was exited after head separating and skull excision. Then, tissues were quickly frizzed in liquid nitrogen. For data analyses, one way ANOVA was used.

Results: Data analysis showed that there was a significant different between control and strength training groups in trigeminal nerve ganglion CGRP ($P= 0.03$). But, the content of CGRP in trigeminal nerve ganglion was not significantly different in endurance and resistance groups compared with control group (respectively, $P= 0.35$ and $P= 0.57$).

Conclusion: It is considered that intensity of training plays a key role in CGRP increase. It is suggested that moderate to low intensity of physical activity probably lead to less CGRP release in brain vessels and trigeminal nerves.

Key words: Migraine, Aerobic training, Resistance Training, Strength Training, trigeminal nerve

J Mazand Univ Med Sci 2012; 22(90): 25-31 (Persian).

تاثیر فعالیت بدنی بر محتوای پپتید وابسته به ژن کلسی تونین در عصب ترژمینال موش های صحرایی

عبدالحسین پرنو^۱رضا قراخانلو^۲رسول اسلامی^۲

چکیده

سابقه و هدف: CGRP یک اتساع دهنده قوی عروق مغزی است که رهائش آن از اعصاب ترژمینال نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی میگرن دارد. بنابراین، هدف مطالعه حاضر بررسی تاثیر تمرینات استقامتی، مقاومتی و قدرتی بر محتوای CGRP عصب ترژمینال در موش های صحرایی بود.

مواد و روش ها: بدین منظور، ۲۱ سر موش صحرایی نر به طور تصادفی در چهار گروه کنترل، تمرین استقامتی، تمرین مقاومتی و تمرین قدرتی قرار گرفتند. برنامه تمرین استقامتی دوییدن روی تردمیل در این تحقیق ۵ روز در هفته، حداکثر ۶۰ دقیقه در روز و با سرعت حداکثر ۳۰ متر در دقیقه، برنامه تمرین گروه مقاومتی بالارفتن از فنس توری به ارتفاع ۲ متر و برنامه تمرین قدرتی شامل بالا رفتن از نردبانی به طول یک متر بود. برنامه های تمرینی بین ۱۰ تا ۱۲ هفته به طول انجامید. ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی حیوانات بیهوش شدند و با شکافتن جمجمه، عصب ترژمینال خارج و در نیتروژن مایع منجمد شد. برای بررسی اثر متغیرهای مستقل بر متغیر وابسته از روش تحلیل واریانس یکطرفه استفاده شد.

یافته ها: نتایج تحقیق نشان داد که تمرین قدرتی در مقایسه با گروه کنترل موجب افزایش معنی دار CGRP شد ($p=0/03$). سایر گروه های تمرینی استقامتی و مقاومتی موجب افزایش معنی دار این نورپپتید در مقایسه با گروه کنترل نشدند (به ترتیب $p=0/35$ و $p=0/57$).

استنتاج: به نظر می رسد شدت تمرین از عوامل کلیدی است که در افزایش محتوای CGRP می تواند نقش داشته باشد. بنابراین، پیشنهاد می شود که فعالیت بدنی با شدت متوسط به پایین، احتمالاً به رهائش کمتر CGRP در عروق مغزی منجر و موجب کاهش رهائش CGRP در این ناحیه می شود.

واژه های کلیدی: میگرن، تمرین هوازی، تمرین مقاومتی، تمرین قدرتی، عصب ترژمینال

مقدمه

می گذارد (۱). ICHD^۱ که توسط HIS^۲ تدوین یافته است، سندرم های میگرن را دسته بندی کرده است. به عنوان مثال، یکی از زیر گروه های معمول سردرد، میگرن بدون او را (پیش در آمد) Migraine without aura است.

میگرن بیماری مزمنی است که جمعیت معنی داری (۱۲ درصد) از افراد بالغ در سراسر جهان را متأثر کرده است (۴-۱). میگرن اثرات اجتماعی-اقتصادی زیادی در جامعه دارد و بر کیفیت زندگی افراد مبتلا تاثیر

1. International Classification of Headache Disorders (ICHD)
2. International Headache Society (IHS)

E-mail: parnowabdolhossein@gmail.com

مؤلف مسئول: عبدالحسین پرنو- کرمانشاه، باغ ابریشم، دانشگاه رازی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی

۱. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه رازی کرمانشاه.

۲. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس.

تاریخ دریافت: ۹۰/۱۱/۲۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۱/۱/۲۲ تاریخ تصویب: ۹۱/۳/۲۷

این نوع میگرن، یک اختلال مزمن سردرد است که معمولاً حمله‌هایش ۷۲-۴ ساعت به طول می‌انجامد. ویژگی‌های سردردها عبارتند از: موضع یک طرفه، کیفیت ضربه‌ای، شدت متوسط یا بالا، تشدید شدن توسط فعالیت بدنی معمولی و مرتبط با تهوع، نورهراسی (Photophobia) و صدا هراسی (Phonophobia) (۲، ۵) که در تجزیه و تحلیل مطالعات علمی که از سال ۱۹۹۶ منتشر شده است، اغلب مشخصه‌های تاریخی و کلینیکی پیشگویی کننده تشخیص میگرن، وقتی با سردرد نوع تنشی مقایسه شد، مشابه ویژگی‌های فوق بود (۵). به عبارتی، میگرن یک اختلال عصبی-عروقی (Neurovascular) است؛ زیرا که در علت‌شناسی آن تعامل مهم بین عروق خونی و اعصاب مغزی درگیر هستند (۲). بر اساس تئوری‌های مطرح شده، حمله‌های ویژه میگرن اختلالات مغزی را افزایش می‌دهند که تغییرات در اتساع عروق خونی مننژی و فعال‌سازی اعصاب ترژمینال بین عروقی را تحریک می‌کند (۲). با وجود این که مکانیزم سردرد تا حدودی مبهم است؛ اما اعتقاد بر این است که فعال‌سازی سیستم عروقی ترژمینال اولین مسیری است که به دردهای میگرنی منجر می‌شود (۴).

میگرن مریضی مزمنی است که جمعیت معنی‌داری (۱۲ درصد) از افراد بالغ در سراسر جهان را متأثر کرده است (۱-۴). میگرن اثرات اجتماعی-اقتصادی زیادی در جامعه دارد و بر کیفیت زندگی افراد مبتلا تأثیر می‌گذارد (۱). ICHD که توسط HIS تدوین یافته است، سندرم‌های میگرن را دسته‌بندی کرده است. به عنوان مثال، یکی از زیر واحدهای معمول سردرد، میگرن بدون اورا (بدون پیش درآمد) است.

ژن α -کلسی تونین / پپتید وابسته به ژن کلسی تونین (CGRP)^۱، از خانواده کلسی تونین است (۱۰-۶) که در گانگلیون اعصاب ترژمینال بیان می‌شود (۲، ۱۱) و بعد از

فعال‌سازی عصب رها می‌شود. مطالعات بیان کردند که CGRP یک اتساع دهنده قوی عروق مغزی و شامه‌ای است و عملکرد مهمی در تنظیم جریان خون به مغز و مننژ حساس به درد دارد. گزارش شده است که CGRP یک نقش سببی در میگرن دارد (۲) زیرا وقتی که CGRP به افراد مستعد داده شد، موجب ایجاد سردرد و میگرن شد (۲، ۱۱). در این شرایط اثر آن با اعمال آنتاگونیست CGRP⁸⁻³⁷ و آنتاگونیست غیرپپتیدی BIBN4096BS² مسدود می‌شود (۱۴-۱۲). شواهد بیشتر از عملکرد CGRP در میگرن از مطالعات کلینیکی استخراج شده است. در این مطالعات تریپتان‌ها (Triptan) (داروهای که برای درمان میگرن و سد کردن رهایش CGRP استفاده می‌شود) میزان CGRP را به مقادیر پایه به‌طوری که درد ناشی از سردرد را تسکین دهد، بر می‌گردانند.

از طرفی، برخی مطالعات بیان کرده‌اند که فعالیت یک تحریک کننده قوی میگرن و سایر سندرم‌های سردرد می‌باشد. علاوه بر این، سردردهای مرتبط با ورزش نیز عمومیت دارد (۱۵). با وجود این، هنوز ماهیت دقیق سردرد و اپیدمیولوژی آن ناشناخته است. در مقابل، Varkey و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین، توان هوازی (از ۳۲/۹ به ۳۶/۲ میلی‌لیتر/کیلوگرم/دقیقه)، کیفیت زندگی و وضعیت میگرن (تعداد حمله‌ها، شدت علائم و دریافت دارو) را در بیماران بهبود بخشیده است (۱۶). همچنین، نشان داده‌اند که ۶ هفته تمرین هوازی، دو جلسه در هفته شدت درد میگرن را به طور معنی‌دار کاهش داد، درحالی که در متغیرهای روان‌شناختی تغییری گزارش نشد (۱۷).

با توجه به مکانیزم عمل CGRP در ارتباط با دردهای میگرنی، رهایش CGRP در جایگاه اعصاب ترژمینال و دخالت آن در درد میگرن و نتایج ضد و نقیض نقش فعالیت بدنی، هدف از تحقیق حاضر بررسی

2. BIBN4096BS: 1-piperidinecarboxamide, N-[2-[[[4-(4-pyridinyl)-1-piperazinyl]carbonyl]pentyl] amino]-1-[(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)methyl]-2-oxoethyl]-4-(1,4-dihydro-2-oxo-3(2H)-quinazolinyl)-[R-(R*,S*)]

1. Calcitonin Gene-related Peptide (CGRP)

اثر فعالیت بدنی به شکل های مختلف بر محتوای CGRP در عصب ترژمینال بود. عصب ترژمینال یکی از جایگاه هایی است که رهایش CGRP در آن موجب اتساع عروق مغزی و سردرد می شود (۲،۱۱). آیا فعالیت بدنی می تواند نقش مهمی در رهایش CGRP در جایگاه فوق داشته باشد و یکی از راه های پیشگیری و درمانی میگرن به جای استفاده از مصرف داروها باشد؟

مواد و روش ها

در این پژوهش ۲۱ سر موش نر ویستار به طور تصادفی به چهار گروه کنترل ($n=5$)، تمرین استقامتی ($n=6$)، تمرین مقاومتی ($n=6$) و تمرین قدرتی ($n=4$) تقسیم شدند و از هفته دهم تمرینات اصلی نمونه ها شروع شد. آن ها در دمای اتاق ($22 \pm 1/4$) درجه سانتی گراد) و طبق چرخه ۱۲ ساعت خواب و بیداری و با در دسترس بودن آب و غذا نگهداری شدند. در این تحقیق، در گروه تمرین استقامتی نمونه ها هفته ای ۵ روز و هر روز حداکثر ۶۰ دقیقه روی تردمیل جوندگان (ساخت ایران) و با سرعت حداکثر ۳۰ متر در دقیقه دویدند (۱۸،۱۹). نمونه های گروه تمرین مقاومتی در قفسه فلزی با تور سیمی که دو بطری آب در بالاترین ارتفاع آن قرار داده شده بود، نگهداری شدند. در روزهای ابتدایی بطری های آب در ارتفاع ۲۰ سانتی متری قرار داده شد، اما به مرور زمان در طول ۱۰ روز ارتفاع آن به دو متر رسانده شد. هدف از این کار آشنا کردن حیوانات با پروتکل و بالارفتن از فنس توری بود (۱۸-۲۰). پروتکل تمرین قدرتی شامل بالا رفتن از نردبانی به طول یک متر (با زاویه ۸۵ نسبت به زمین) می شد که در زمان بالا رفتن به دم حیوانات وزنه بسته شده بود. هر جلسه تمرین شامل ۱۰ تکرار بیشینه بالا رفتن با فواصل استراحتی ۲ دقیقه ای بین تکرارها بود. برنامه تمرین شامل سه جلسه (یکشنبه، سه شنبه، جمعه) در هفته بود. وزنه متصل شده به حیوانات به تدریج و از

۳۵ g در جلسه اول تا ۶۰۰ g در پایان دوره ی تمرین افزایش یافت. در طول تمرین، هر زمانی که لازم بود از اسپری آب سرد برای تحریک حیوانات استفاده می شد. در مطالعات قبلی، بالا رفتن از نردبان به عنوان شیوه کارآمدی از تمرین قدرتی معرفی شده است که به هایپرتروفی تار عضلانی منجر می شود (۲۱،۲۲). برنامه های تمرینی همه گروه ها بین ۱۰ تا ۱۲ هفته به طول انجامید. ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی حیوانات با ترکیبی از Ketamine (30-50 mg/kg w) و Xylazine (3-5mg/kg w) بیهوش شدند (۲۳) و بلافاصله سر آن ها از بدن جدا شد و با شکافتن جمجمه و خارج کردن مغز، عصب ترژمینال (عصب پنجم مغزی) خارج و در نیتروژن مایع منجمد شد و ضمن انتقال به آزمایشگاه در دمای 70°C تا زمان اجرای پروتکل اندازه گیری CGRP نگهداری شد. بافت های مورد نظر با استفاده از دستگاه هموژنایزر (دریل) در بافر فسفات سرد (اسیدیت ۷/۴ و غلظت ۱۰ میلی مولار) هموژن شدند. در این تحقیق میزان کمی CGRP با روش سنجش ایمنی آنزیم دار (ELISA, SPIbio, Massy Cedex, France) اندازه گیری شد (۲۴). حساسیت کیت مذکور ۵ pg/ml و ضریب تغییر ۷/۹ درصد بود. برای بررسی اثر متغیرهای مستقل بر متغیر وابسته از روش تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. عملیات آماری تحقیق با استفاده از نرم افزار SPSS15 انجام و سطح معنی داری ($p < 0/05$) در نظر گرفته شد.

یافته ها

میانگین وزن نمونه های مورد مطالعه 220 ± 15 گرم بود و سن آن ها ۱۰ هفته بود. داده های محتوای CGRP عصب ترژمینال در گروه های مورد مطالعه در جدول شماره ۱ ارائه شده است. نتایج آزمون کلموگروف-اسمیرنوف نشان داد که توزیع داده ها

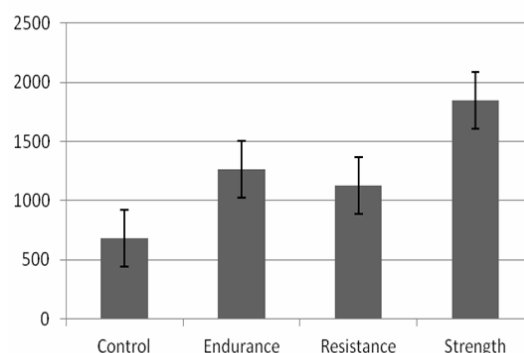
نرمال است. نتایج تحقیق نشان داد که فعالیت بدنی موجب تغییر معنی دار CGRP در عصب ترژمینال می شود ($p = 0/05$) (نمودار شماره ۱).

جدول شماره ۱: محتوای CGRP (pg/ml) در گروه های تمرین قدرتی (Strength)، تمرین استقامتی (Endurance) و مقاومتی (Resistance)

گروه ها	تعداد	Min Stat	Max Stat	Mean Stat	Std. Err
کنترل	۵	۲۱۵	۱۷۳۹	۶۸۳/۴	۲۷۶/۵۲
تمرین استقامتی	۶	۲۵۵	۱۸۶۹	۱۲۶۵/۸۳	۲۷۶/۳۴
تمرین مقاومتی	۶	۳۵۲	۱۹۱۲	۱۱۲۷/۵	۲۲۶/۳
تمرین قدرتی	۴	۱۷۰۶	۲۰۰۵	۱۸۴۴	۷۵/۲۳

با وجود این، نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که این تغییر فقط در گروه تمرین قدرتی در مقایسه با گروه کنترل معنی دار بود ($p = 0/03$). سایر گروه های تمرینی استقامتی و مقاومتی موجب افزایش معنی دار این نوروپتید در مقایسه با گروه کنترل نشدند (به ترتیب $p = 0/35$ و $p = 0/57$).

Trigeminal Nerve CGRP Content (pg/ml)



نمودار شماره ۱: تمرین قدرتی (Strength) موجب افزایش معنی دار CGRP شده است ($p = 0/03$). در حالی که در نتیجه تمرین استقامتی (Endurance) و مقاومتی (Resistance) تغییرات معنی دار نمی باشد (به ترتیب $p = 0/35$ و $p = 0/57$).

بحث

هدف از مطالعه حاضر بررسی اثرات شکل های مختلف تمرین بر محتوای CGRP در عصب ترژمینال در موش های صحرایی بود. با توجه به این که CGRP در

انتقال تحریک درد آور از عروق درون مجموعه ای به سیستم عصبی مرکزی درگیر است (۲، ۲۵)، همچنین، مطالعات قبلی اثرات مثبت فعالیت بدنی را در انواع سردرد نشان داده اند (۱۶، ۱۷، ۲۶، ۲۷). تصور می شد که احتمالاً فعالیت بدنی موجب کاهش رهایش CGRP در جایگاه فوق شده بدین ترتیب، نقش اتساع دهندگی آن به دلیل کاهش CGRP مهار می شود. برخلاف نتایج مطالعات پیشین، مطالعه حاضر نشان داد که تمرین قدرتی موجب افزایش معنی دار محتوای CGRP در عصب ترژمینال می شود. این بدین، معناست که افزایش رهایش CGRP در این جایگاه موجب اتساع عروقی و افزایش بیشتر جریان خون مغزی می شود که احتمالاً دردهای میگرنی را تشدید کند. اگرچه اتفاق نظر بر این است که فعالیت بدنی می تواند به کاهش تواتر، شدت و یا شدت حمله های میگرن کمک کند، تعداد کمی از محققین معتقدند که دوره های فعالیت بدنی می تواند سردرد میگرن را تسریع کند (۲۸). در این راستا نشان داده شده است که در حین سردردهای میگرنی باید از انجام فعالیت بدنی اجتناب کرد (۲۸). یافته های تحقیق حاضر نشان می دهد پیامد تمرینات قدرتی افزایش رهایش CGRP در عصب ترژمینال و احتمالاً افزایش اتساع عروقی و سردرد باشد.

در مقابل تمرینات استقامتی و مقاومتی ضمن افزایش ناچیز محتوای CGRP، تغییرات معنی داری را ایجاد نکردند. یکی از دلایل احتمالی این تفاوت بین انواع مختلف تمرین به شدت فعالیت بدنی بر می گردد. در تمرین قدرتی مورد استفاده در مطالعه حاضر شدت تمرین نزدیک به بیشینه بود؛ در حالی که در تمرین مقاومتی تمرین در حد متوسط و زیر بیشینه بود. نمونه ها در تمرین مقاومتی تحت فشار و اعمال نیروی زیاد علیه مقاومت قرار نداشتند. در تمرین استقامتی نیز تمرین بین شدت بیشینه و متوسط بود که منجر به افزایش جزئی محتوای CGRP بیشتری نسبت به تمرین مقاومتی شد. در این راستا، برخی مطالعات نشان دادند که فعالیت

همکاران نشان داده‌اند که تمرینات مقاومتی، استقامتی و ترکیبی منجر به افزایش معنی‌دار محتوای CGRP در عضلات اسکلتی شده است (۱۸، ۱۹). بر خلاف تمرین قدرتی، نتایج تمرینات استقامتی و مقاومتی در مطالعه حاضر نشان می‌دهد که احتمالاً توزیع کمتر جریان خون مغزی منجر به رهایش کمتر CGRP در عصب ترژمینال شده است. به نظر می‌رسد با توجه به این نتایج مبهم و به دلیل آن که تقریباً ۱۰ درصد سردردها ریشه ارگانی دارند (۲۷)، جهت روش شدن این ابهامات ضروری است که مطالعات در سطوحی دقیق‌تر انجام شود زیرا بر اساس مطالعات عملکردی CGRP، چندین جایگاه بالقوه برای عملکرد آنتاگونیست غیر پپتیدی CGRP وجود دارد (۲). بنابراین، مطالعات بیشتر و دقیق‌تری که آنتاگونیست‌های CGRP و فعالیت بدنی را مورد بررسی قرار دهد، ضرورت دارد. تحقیق حاضر نشان می‌دهد که تمرین قدرتی که شدت آن نزدیک به بیشینه بود، موجب تغییرات معنی‌داری در محتوای CGRP شده است و تمرینات استقامتی و مقاومتی که شدت آن‌ها متوسط بود، تغییرات معنی‌داری در محتوای CGRP ایجاد نکرد. به نظر می‌رسد شدت تمرین از عوامل اساسی است که در افزایش محتوای CGRP می‌تواند نقش داشته باشد. لذا فعالیت بدنی با شدت متوسط به پایین، احتمالاً به رهایش کمتر CGRP در عروق مغزی و اعصاب ترژمینال منجر و بدین طریق، از اتساع عروقی در ناحیه مغزی ممانعت به عمل می‌آید.

بدنی به شکل هوازی، سه روز در هفته و به مدت ۱۰ هفته تعداد حمله‌های میگرن و تعداد روزهای درد میگرن در ماه را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، افزایش آمادگی بدنی موجب کاهش سطح استرس نیز می‌شود. افزایش سطح آمادگی بدنی پیشگویی کننده بهبود میگرن می‌باشد. بنابراین، سطح آمادگی بهتر می‌تواند یک روش درمانی جایگزین برای درمان میگرن باشد (۲۶). البته میزان CGRP در این مطالعه اندازه‌گیری نشده است. همان‌طور که اغلب مطالعات بیان کرده‌اند، رهایش CGRP از پایانه‌های عصبی ترژمینال، یکی از عوامل اساسی سردردهای میگرنی است زیرا تحقیقات نشان داده‌اند که CGRP می‌تواند باعث توزیع و در نتیجه باعث رهایش عوامل التهابی از سلول‌های ماست منتر شود (۲۵، ۲). رهایش CGRP موجب افزایش جریان خون به سمت بافت‌های ترژمینال می‌شود. این یافته‌ها نشان داد که آنتاگونیست گیرنده CGRP ممکن است درمان میگرن را با سد کردن فعالیت‌های پاتوفیزیولوژیک CGRP متأثر کند (۲). همچنین، نشان داده شده است که فعالیت بدنی با شدت‌های متوسط به پایین و در زمان‌های خارج از دوران حمله‌های میگرن می‌تواند به تغییر توزیع جریان خون به بافت‌های فعال مانند عضله اسکلتی و کاهش رهایش CGRP در عروق مغزی کمک کند. اخیراً نشان داده شده است که محتوای CGRP در عضلات کند و تند انقباض موش‌های نر و بیستار دست‌خوش تغییرات معنی‌داری شده است. پرنو و همکاران و همچنین قراخانلو و

References

1. Arulmani U, Maassen-vandenberg A, Villalón CM, Saxena PR. Calcitonin gene-related peptide and its role in migraine pathophysiology. *Eur J Pharmacol* 2004; 500(1-3): 315-330.
2. Durham PL. CGRP-receptor antagonists--a fresh approach to migraine therapy? *N Engl J Med* 2004; 350(11): 1073-1075.
3. Tsatsaris V, Tarrade A, Merviel P, Garel JM, Segond N, Jullienne A, et al. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and CGRP receptor expression at the human implantation site. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9): 4383-4390.
4. Drissi H, Lieberherr M, Hott M, Marie PJ, Lasmoles F. Calcitonin gene-related peptide

- (CGRP) increases intracellular free Ca^{2+} concentrations but not cyclic AMP formation in CGRP receptor-positive osteosarcoma cells (OHS-4). *Cytokine* 1999; 11(3): 200-207.
5. Linde M. Migraine: a review and future directions for treatment. *Acta Neurol Scand* 2006; 114(2): 71-83.
 6. Márquez-Rodas I, Longo F, Aras-López R, Blanco-Rivero J, Diéguez E, Tejerina T, et al, Aldosterone increases RAMP1 expression in mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats. *Regul Pept* 2006; 134(1): 61-66.
 7. Nikitenko LL, Blucher N, Fox SB, Bicknell R, Smith DM, Rees MC. Adrenomedullin and CGRP interact with endogenous calcitonin-receptor-like receptor in endothelial cells and induce its desensitisation by different mechanisms. *J Cell Sci* 2006; 119(Pt 5): 910-922.
 8. Takhshid MA, Owji AA, Panjehshahin MR. In vitro effects of adrenomedullin and calcitonin gene related peptide on the release of serotonin and amino acids from rat dorsal spinal cord. *Neurosci Lett.* 2007; 420(3): 193-197.
 9. Zaidi M, Breimer LH, MacIntyre I. Biology of peptides from the calcitonin genes. *Q J Exp Physiol* 1987; 72(4): 371-408.
 10. Deng PY, Li YJ. Calcitonin gene-related peptide and hypertension. *Peptides* 2005; 26(9): 1676-1685.
 11. Tröltzsch M, Denekas T, Messlinger K. The calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist BIBN4096BS reduces neurogenic increases in dural blood flow. *Eur J Pharmacol* 2007; 562(1-2): 103-110.
 12. Zhang Z, Winborn CS, Marquez de Prado B, Russo AF. Sensitization of calcitonin gene-related peptide receptors by receptor activity-modifying protein-1 in the trigeminal ganglion. *J Neurosci* 2007; 27(10): 2693-2703.
 13. Fernandez HL, Chen M, Nadelhaft I, Durr JA. Calcitonin gene-related peptides: their binding sites and receptor accessory proteins in adult mammalian skeletal muscles. *Neuroscience* 2003; 119(2): 335-345.
 14. Sexton PM, Albiston A, Morfis M, Tilakaratne N. Receptor activity modifying proteins. *Cell Signal* 2001; 13(2): 73-83.
 15. McCrory P, Heywood J, Coffey C. Prevalence of headache in Australian footballers. *Br J Sports Med* 2005; 39(2): e10.
 16. Varkey E, Cider A, Carlsson J, Linde M. A study to evaluate the feasibility of an aerobic exercise program in patients with migraine. *Headache.* 2009; 49(4): 563-570.
 17. Dittrich SM, Günther V, Franz G, Burtscher M, Holzner B, Kopp M. Aerobic exercise with relaxation: influence on pain and psychological well-being in female migraine patients. *Clin J Sport Med* 2008; 18(4): 363-365.
 18. Parnow AH, Gharakhanlou R, Hedayati M, Mahdian R, Gorgin Z. Effects of concurrent and resistance training on calcitonin gene-related peptide content in slow and fast muscles of wistar adult rats. *Daneshvar Med* 2010; 17(84): 1-13 (Persian).
 19. Gharakhanlou R, Parnow A H, Hedayati M, Mahdian R, Rajabi Z, Effects of Endurance and Resistance training on Calcitonin Gene-Related Peptide Content in Slow and Fast Twitch Rat Muscles. *Iran J Endocrinol Metab* 2009; 11(3): 307-313 (Persian).
 20. Notomi T, Okazaki Y, Okimoto N, Tanaka Y, Nakamura T, Suzuki M. Effects of tower climbing exercise on bone mass, strength, and turnover in orchidectomized growing rats. *J Appl Physiol* 2002; 93(3): 1152-1158.

21. Eslami R, Parnow AH, Gharakhanlou R. The effect of strength training on Calcitonin gene Related Peptide in slow and fast twitch muscles of Wistar rats, *Ofogh-e-Danesh* 2010; 16(4): 25-32 (Persian).
22. Deschenes MR, Judelson DA, Kraemer WJ, Meskaitis VJ, Volek JS, Nindl BC, et al. Effects of resistance training on neuromuscular junction morphology. *Muscle Nerve* 2000; 23(10): 1576-1781.
23. Ghanbari-Niaki A, Khabazian BM, Hossaini-Kakhak SA, Rahbarizadeh F, Hedayati M. Treadmill exercise enhances ABCA1 expression in rat liver. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 361(4): 841-846.
24. Brain SD, Cox HM. Neuropeptides and their receptors: innovative science providing novel therapeutic targets. *Br J Pharmacol* 2006; 147(Suppl 1): S202-211.
25. Brain SD, Poyner DR, Hill RG. CGRP receptors: a headache to study, but will antagonists prove therapeutic in migraine? *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23(2): 51-53.
26. Darabaneanu S, Overath CH, Rubin D, Lüthje S, Sye W, Niederberger U, et al. Aerobic exercise as a therapy option for migraine: a pilot study. *Int J Sports Med* 2011; 32(6): 455-460.
27. Nadelson C. Sport and exercise-induced migraines. *Curr Sports Med Rep* 2006; 5(1): 29-33.
28. Darling M. The use of exercise as a method of aborting migraine. *Headache* 1991; 31(9): 616-618.