

# 持久性運動トレーニングが脳血流動態及び 脳循環調節機能に及ぼす影響

東洋大学 小河 繁彦

## Effect of Aerobic Fitness on Cerebral Blood Flow and Cerebral Autoregulation

by

Shigehiko Ogoh

*Department of Biomedical Engineering,*

*Toyo University*

### ABSTRACT

Endurance athletes have a high incidence of orthostatic intolerance. Although cerebral blood flow (CBF) regulation may determine orthostatic tolerance, the influence of endurance exercise training on dynamic cerebral autoregulation (CA) remains controversial. The aim of the present study was to test our hypothesis that dynamic CA would be attenuated in high fit athletes compared with average fit subjects. Sixteen healthy men were assigned to two distinct groups, average fit (AF; maximal oxygen uptake 40 ml/min/kg, n=8) and high fit (HF; 64 ml/min/kg, n=8), based upon their current history of endurance exercise training. We identified dynamic CA in both groups at upright seated position by measuring the responses of arterial blood pressure and middle cerebral artery blood velocity, which was assessed using transcranial Doppler, to a rapid deflation of bilateral super-systolic thigh cuffs. However, there was no significant difference in the rate of regulation (RoR) between AF ( $0.096 \pm 0.107/s$ ) and HF ( $0.088 \pm 0.075/s$ ) subjects ( $P=0.878$ ). Contrary to our initial hypothesis, these findings suggest that dynamic CBF regulation unlikely contributes to an endurance exercise training-induced orthostatic intolerance.

## 要 旨

持久性競技アスリート選手は、起立耐性が低下することが報告されている。一方、脳循環調節機能が起立耐性を決定する生理因子と考えられるが、持久性トレーニングが脳循環調節機能に与える影響については明らかにされていない。そこで本研究では、脳自己調節機能が持久性トレーニングにより低下すると仮説を立て、持久性アスリートと非アスリートとの比較実験によりこの仮説を検証した。定期的に運動を行っていない（週2日以下）体力レベルが中等度（AF；最大酸素摂取量 40 ml/min/kg）の健常男性8名（非鍛錬群）及び2年以上、週5～6日の持久運動トレーニングを行っているアスリート（HF；64ml/min/kg以上）男性8名（鍛錬群）を対象に実験を行った。動的な脳自己調節機能の同定は、先行研究と同様の方法を用いた。被検者は、座位姿勢において、カフ止血リリース法による動脈血圧低下時の中大脳動脈血流速度（経頭蓋ドップラー計測装置；TCD法）の反応から脳自己調節機能の指標であるRoR（rate of regulation）を算出評価した。RoRは、両群間で有意な差は観察されなかった（AF,  $0.096 \pm 0.107/s$ ; HF,  $0.088 \pm 0.075/s$ ;  $P=0.878$ ）。この結果は、我々の仮説とは異なり、動的な脳循環調節機能が、持久性トレーニングによる起立耐性の低下に関与する可能性が低いことを示唆した。

## 緒 言

持久性トレーニングは、中枢性及び末梢性の循環適応を引き起こすことが報告されている。これらの適応には中心血液量の増加に伴う心臓<sup>25-27</sup>や血管<sup>6, 48</sup>リモデリングなどがある。これらの持久性トレーニングに対する体循環適応は、拡張期リザーブの増加に伴う心臓への充満圧に対する一回拍出量や心拍出量の増加を引き起こ

すため、運動パフォーマンスにおいて有利である<sup>27, 41</sup>。したがって、持久性アスリートは、運動に加え様々な生理ストレスに強いと考えられている<sup>27</sup>。しかしながら、持久性アスリートの起立耐性低下が報告されていることから<sup>10, 21, 43, 49, 50</sup>、これらアスリートに対する循環適応が循環ストレスの一つである起立ストレスに不利に作用することが示唆されている。

持久性トレーニングにより影響を受ける循環調節機能は、起立ストレスを補償するために必要不可欠な生理システムと考えられている。例えば、姿勢変化による中心血液量の異常な減少<sup>4</sup>や圧受容器反射の機能低下<sup>11, 18, 51</sup>は起立耐性を悪化させることが明らかである。これらの研究背景において実験・調査が行われており、一般健常人と比較して、持久性アスリートの大きな心室拡張期コンプライアンス<sup>25-27</sup>や起立ストレス時の圧受容器反射の増強の欠如<sup>41</sup>が報告されており、持久性アスリートの起立耐性低下の要因であることが示唆されている。

これらの体循環調節機能に加え、脳循環調節機能も起立耐性に影響を与えることが考えられる。なぜなら、血圧が維持されている場合でも、脳血流の低下に伴い失神が起こるからである<sup>17, 19, 29, 45</sup>。さらに、失神の徴候は、脳血流の低下を伴うことが指摘されている<sup>31</sup>。脳自己調節機能は、血圧が60-150 mmHgで脳血流量を一定に保つ重要な脳循環調節機能のメカニズムである<sup>22, 32-34, 38</sup>。失神患者のデータより議論の余地はあるが<sup>42, 44, 55</sup>、脳自己調節機能の低下は、一時的な脳血流量の低下や失神を惹起している可能性が考えられている<sup>12</sup>。以上のことから、持久性アスリートの起立耐性の低下は、トレーニングによる動的な脳自己調節機能の変容が関連していることが考えられる。

この視点から、最近の研究において、持久性トレーニングが脳自己調節機能に及ぼす影響に

ついて調べられている<sup>28)</sup>。この先行研究の結果より、強度の持久性トレーニングは、脳自己調節機能を低下させ、急激な血圧低下により脳血流量低下のリスクが高まることが示唆された。しかしながら、この研究における前述の指摘は、伝達関数分析による脳自己調節機能の結果によるものである。伝達関数解析は、相対的に条件変化に対する反応を評価する方法としては有用<sup>36,37)</sup>であるが、異なる群間における絶対値の比較において、その妥当性に疑問点が残る。加えて先行研究<sup>28)</sup>での各群における被検者数は6名と少なく個人のばらつきの要因は大きいと考えられる。そこで我々は、従来から用いられているカフ止血リリース法<sup>1,35,39,40)</sup>により急激な低血圧に対する脳循環調節機能を評価した。本研究では、持久性アスリートの起立耐性の低下が、動的な脳自己調節機能に関与しているかどうかを確かめるため、動脈血圧低下時の中大脳動脈血流速度（経頭蓋ドップラー計測装置；TCD法）の反応から脳自己調節機能の指標であるRoR（rate of regulation）を算出し、鍛錬群と非鍛錬群の脳自己調節機能を比較検討した。

## 1. 研究方法

### 1.1 被検者

本研究には、16名の健常な成人男性（年齢 $20 \pm 1$ 歳、身長 $169 \pm 5$  cm、体重 $58 \pm 8$  kg；平均 $\pm$ 標準偏差）が参加した。被検者は、定期的に運動を行っていない（週5時間以下）体力レベルが中等度の健常男性8名（AF；非鍛錬群）及び2年以上、週5～6日の持久性運動トレーニングを行っているアスリート男性8名（HF；鍛錬群）とした。すべての被検者は、心臓循環系及び呼吸系の疾患を持たず、常用の薬の服用はない。すべての被検者は、実験の目的、測定項目、リスク等の説明をすべて受け、倫理委員会（東洋大学理工学；IRB #2010-R-05）で承認された書類のすべての内

容を理解し、実験参加に関する同意の署名を行った。実験前、各被検者は、測定機器や実験計画に慣れる為の簡単な実験トレーニングを行った。さらに、実験24時間前から、激しい運動と飲酒、さらに12時間前のカフェインの摂取を禁止した。

### 1.2 最大酸素摂取量 ( $V_{O_2 \max}$ ) の測定

本実験の少なくとも数日前に各被検者は、自転車エルゴメーター（Power Max V- III, Combi, Tokyo, Japan）により、最大酸素摂取量の ( $V_{O_2 \max}$ ) の測定を行った。

運動強度は、60 Wから毎分30 W増加していき、60回転/分の自転車運動を維持できなくなるまで運動を行った。被検者は、運動中呼気ガス分析装置（AE-310S, Minato medical science co., Osaka, Japan）に繋がったフェースマスクを装着し、呼気ガスの連続分析から各被検者の  $V_{O_2 \max}$  を算出した。

### 1.3 実験計画

実験当日、被検者は、少なくとも研究室に入室する2時間前までに軽い朝食を済ませた。すべての実験測定の準備を終えた後、被検者は、座位姿勢で両大腿部にカフを巻き、さらにガス分析器からのフェースマスクを装着し、10分間安静にした。安静データ測定終了後、被検者は、大腿部カフによる止血/止血解除プロトコルを座位姿勢において3試行を行った。各試行とも6分のベースラインデータ測定後、大腿カフを収縮期以上 ( $220 \text{ mmHg} >$ ) に3分間加圧した。その後、カフ圧力を解除し、血圧と脳血流量（中大脳動脈血流速度）の測定値から動的脳自己調節機能を算出した。血圧・脳血流量がプロトコル前の値に戻るまで、各試行間で20分以上の休憩をとった。

### 1.4 測定項目

実験中、心拍数 (ECG) と動脈血圧 (Finometer, Finapres Medical Systems BV, Netherlands) の連続測定を行った。一回拍出量 (SV) は、動脈血圧波形より Modelflow 法 (Beat Scope 1.1, Finapres Medical Systems BV) により算出した。2MHz のドップラープローブ (経頭蓋ドップラー計測装置; TCD 法) を左側頭部にドップラー用ジェル (EcoGel 200, Eco-Med Pharmaceutical Inc., Ontario, Canada) と合わせて特性ヘッドバンドにより固定し、脳血流量の指標として中大脳動脈血流速度を連続測定した。また呼吸終末二酸化炭素濃度 ( $P_{ET}CO_2$ ) は、フェースマスクに繋がった呼吸ガス分析装置 (AE-310S, Minato medical science co., Osaka, Japan) により測定した。

### 1.5 データ解析

連続測定されたデータは、1kHz でデジタルデータとしてパーソナルコンピュータに取り込んだ (PowerLab, ADInstruments, Milford, MA)。平均血圧 (MAP) 及び中大脳動脈平均血流速度 (MCA  $V_{mean}$ ) は、各拍出波形の積分値から、また脳循環コンダクタンス (CVCi) は、中大脳動脈平均血流速度と平均血圧の商から算出した<sup>36,37)</sup>。

動的脳自己調節機能：大腿カフを収縮期以上 (220mmHg) に3分間加圧し後のカフ圧解除に伴う平均血圧 (MAP) の低下に対する、中大脳動脈平均血流速度 (MCA  $V_{mean}$ ) の反応から動的脳自己調節機能を同定した (図1)。カフ解除前4秒の MAP, MCA  $V_{mean}$  と CVCi の平均値を1とし、カフ解除後の変化をすべて相対値で表示する。カフ圧解除から、1-3.5秒の CVCi の変化率 (時間に対する変化の割合) を1-3.5秒間の MAP 相対変化の平均値で除した値を脳自己調節機能の指標である RoR (rate of regulation) として、

以下の計算式により算出した<sup>1,35,39,40)</sup>。

$$RoR = (\Delta \text{relative CVCi} / \Delta T) / \Delta \text{relative MAP}$$

ここで、( $\Delta \text{relative CVCi} / \Delta T$ ) は、1-3.5秒での CVCi の相対変化と時間との相関係数、 $\Delta \text{relative MAP}$  は、1-3.5秒での MAP のカフ解除前の値からの相対変化の平均値を示す<sup>1)</sup>。

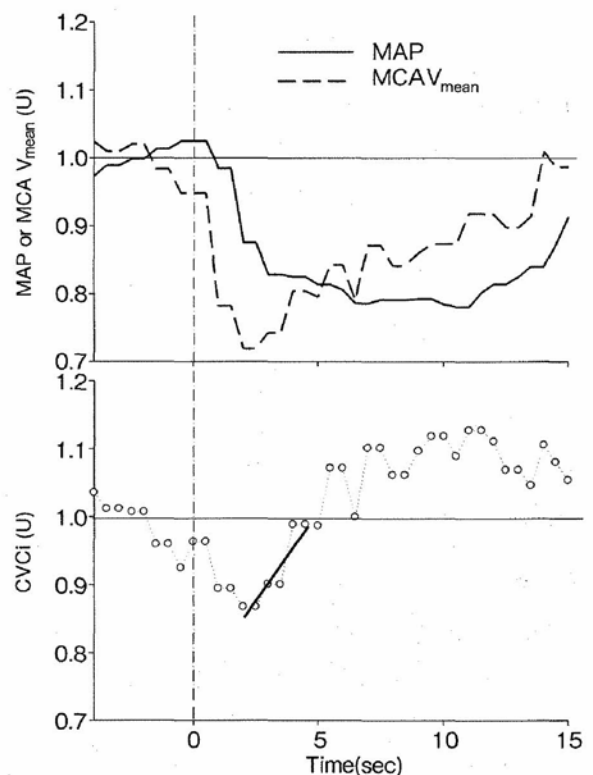


図1 カフ止血リリース法による脳自己調節機能の同定法  
本研究における典型的なデータを示す。Time 0はカフを開放した時間を示す。平均血圧 (MAP)、中大脳動脈平均血流速度 (MCA  $V_{mean}$ ) 及び脳循環コンダクタンス (CVCi) は、カフ解放前4秒の平均値を算出し、その値を1としてプロトコル中の値をすべて相対値で示す。カフ圧の開放によりMAPの急激な低下とそれに伴うMCA  $V_{mean}$  の低下が観察できる (上図)。しかしながら、脳自己調節機能により、脳血管が拡張 (CVCiの増加) し、脳血流量の過度の低下を防いでいる (下図)。したがって、圧受容器反射による血圧の回復よりも、脳血流の回復が早く起こることがわかる (上図)。このCVCiの増加が脳自己調節機能によるものと考え、1-3.5秒でのCVCiの増加率 (下図) (太線-回帰直線) から脳自己調節機能の指標となるRoRを算出する (算出式は本文参照)。

### 1.6 統計処理

統計処理は SigmaStat 3.5 software (Systat Software Inc., Calif, U.S.) を用いて、t-test をおこなった (AF vs. HF)。有意水準は、5%以下とした。また各データは、平均値 ± 標準偏差で表した。

## 2. 研究結果

被検者：HF群の最大酸素摂取量 ( $V_{O_2\max}$ ) は、AF群と比較して有意に高値を示した (64 vs. 40 ml/min/kg, HF vs. AF;  $P<0.001$ ; 表1)。一方、他の形態的特徴に有意差は認められなかった。

表1 被検者の身体的特徴

	AF (n=8)	HF (n=8)
$V_{O_2\max}$ , ml/min/kg	40.3±1.2	64.3±0.6*
Age, years	20.3±0.5	19.3±0.2
Height, cm	169.8±2.2	168.9±1.7
Weight, kg	60.5±3.3	56.1±2.0

平均値 ± 標準偏差;  $V_{O_2\max}$ , 最大酸素摂取量  
\*, AF群との有意差 ( $P<0.05$ )

生理循環パラメータ：群間による平均血圧、中大脳動脈平均血流速度、脳血管コンダクタンスに有意な差異は認められなかった (表2)、一方、心拍数 (HR) は、HF群で有意に低値を示した ( $P=0.011$ )。一回拍出量は、HF群で大きい傾向にあるが有意差は観察されなかった。また  $P_{ETCO_2}$  においても群間による差異は見られなかった。

表2 生理循環パラメータ

	AF (n=8)	HF (n=8)
MAP, mmHg	91±2	92±2
MCA $V_{mean}$ , cm/s	54±6	55±4
CVCi, cm/s/mmHg	0.593±0.060†	0.597±0.045
HR, bpm	68±3	54±4*
SV, ml	90±7	93±4
$P_{ETCO_2}$ , mmHg	42±2	45±1

平均値 ± 標準偏差; MAP, 平均血圧; MCA  $V_{mean}$ , 中大脳動脈平均血流速度; CVCi, 脳血管コンダクタンス; HR, 心拍数; SV, 一回拍出量;  $P_{ETCO_2}$ , 呼吸終末二酸化炭素分圧  
\*, AF群との有意差 ( $P<0.05$ )

カフ止血リリース法による血圧と脳循環動態：カフ止血リリース法により、鍛錬群 (HF) と非鍛錬群 (AF) の動的脳自己調節機能の指標である RoR を算出した。大腿カフ加圧/圧解除により、各群とも MAP, MCA  $V_{mean}$ , CVCi は有意な低下を示した (図1)。さらに、カフ解放による MAP の低下は、HF群で有意に大きかった

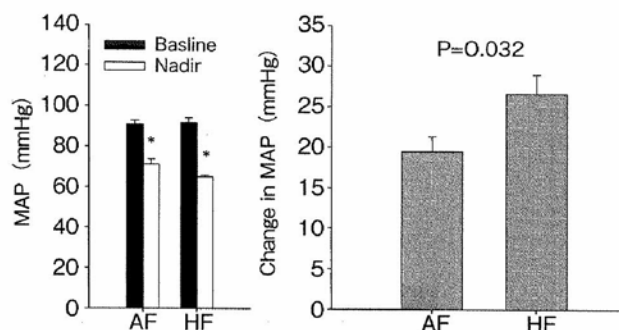


図2 カフ止血リリース法による平均血圧値 (MAP) の変化

AF, HF群ともにカフ圧の減少により有意にMAPが低下した (左図)。また低下はHF群で有意に大きかった ( $P=0.032$ ; 右図)。平均値±標準偏差; Baseline, カフ解放前の値; Nadir, カフ解放による最小値, \*, Baselineとの有意差 ( $P<0.05$ )

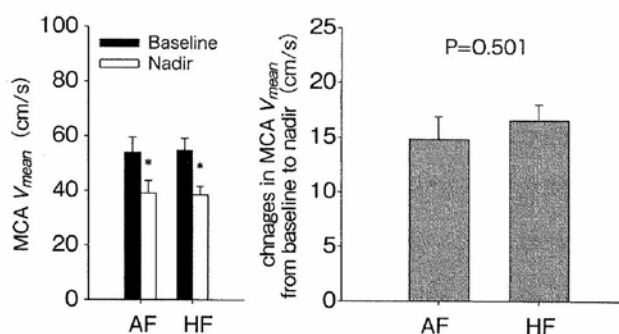


図3 カフ止血リリース法による中大脳動脈平均血流速度 (MCA  $V_{mean}$ ) の変化

AF, HF群ともカフ圧の減少により有意にMCA  $V_{mean}$ が低下した (左図)。しかしながら、この低下の割合に両群で有意差は観察されなかった ( $P=0.501$ ; 右図)。平均値±標準偏差; Baseline, カフ解放前の値; Nadir, カフ解放による最小値, \*, Baselineとの有意差 ( $P<0.05$ )

(-19 vs. -27 mmHg; AF and HF:  $P=0.032$ ; 図2)。また MAP の低下と同様、MCA  $V_{mean}$  は、カフ解放により両群とも有意に低下したが、その低下割合に群間の差異は、観察されなかった (-15 vs. -17 cm/s; AF and HF:  $P=0.501$ ; 図3)。

### 動的脳自己調節機能：

RoR は、両群間で有意差は観察されなかった (AF,  $0.096±0.107/s$ ; HF,  $0.088±0.075/s$ ;  $P=0.878$ ; 図4)。このことは、脳自己調節機能に差異がないことを示唆している。

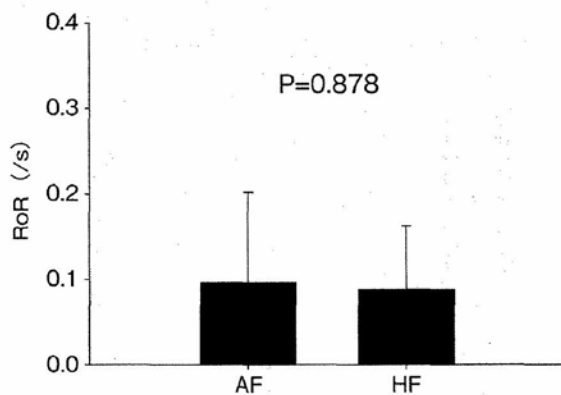


図4 鍛錬群と非鍛錬群のRoR (rate of regulation) 値  
両群間に有意な差異は観察されなかった (P=0.878)

### 3. 考 察

本研究は、持久性トレーニングによる持久性能と脳血流調節機能に関する新しい知見を得た。伝達関数解析で評価した先行研究<sup>28)</sup>及び我々の仮説とは逆に、鍛錬 (HF) 及び非鍛錬 (AF) 両群間において脳自己調節機能、特に急激な低血圧に対する脳循環動態において有意な差は観察されなかった。このことは、持久性トレーニングが脳循環調節機能・脳循環動態を悪化させないことを示唆している。さらに、HF群においては、大腿カフ止血/圧解放による血圧低下が、AFと比較して有意に大きかったにもかかわらず、脳血流量の低下は、両群間で差がみられなかった。この結果は、持久性トレーニングが脳自己調節機能を変化させないという我々の結論を支持するものである。本研究のこれらの知見は、持久性トレーニングによる起立耐性の低下が、脳循環調節機能に依存する可能性が低いことを示唆するものであった。

運動トレーニングは、動脈内皮機能の増強に伴い循環系疾患のリスクを軽減する<sup>9,13)</sup>。さらに体循環動態に加え、トレーニングにより血管新生などに影響し、脳血流量が増加することが動物実験により報告されている<sup>14,16)</sup>。最近の研究<sup>20)</sup>では、運動トレーニングが二酸化炭素に対する脳血管反応が脳梗塞サバイバーで増加す

ることが認められた。さらに脳循環調節機能が、運動で高まる血管内皮機能に関係していることが示唆されている<sup>3,24)</sup>。実際に Ainslie et al.<sup>2)</sup>は、運動トレーニングが脳血流量を増加させるデータを示しており、運動トレーニングによる脳血流量の増加が、加齢に伴う脳血管疾患の発症を遅らせることを示唆している。また動物実験<sup>14,16)</sup>では、運動がNO内皮機能の改善により脳血流が増加することを明らかにしている。これらの先行研究から、持久性トレーニングが脳循環に影響していることは明らかである。しかしながら、本研究では、MCA  $V_{mean}$  や CVCi において AF と HF 群間に差は見られなかった (表2)。これらの結果は、運動トレーニングが脳血管拡張を起こさないことを示唆しているが、個人間の MCA  $V_{mean}$  のばらつきは大きく、さらにこれは、ドップラーの測定による個人の解剖学的ばらつきも含む。したがって、本研究の結果から、運動トレーニングによる脳血管拡張を確認することはできなかった。いずれにしても、多くの先行研究<sup>2,3,9,13,14,16,24)</sup>の結果から、脳血管は、AF群と比較して、HF群で拡張していると仮定することができる。しかしながら、この運動トレーニングによる脳血管拡張がどのように動的な脳循環調節に影響しうるか本研究から明らかにすることはできなかった。

この点に関して、二酸化炭素濃度の増加による血管拡張が動的脳自己調節機能を悪化<sup>1)</sup>させるため、もし持久性運動トレーニングが脳血管拡張を引き起こしているのであれば、動的脳循環調節を低下させる可能性は否定されるものではない。さらに、持久性アスリートは、起立耐性が低下していることが報告されている<sup>10,21,43,49,50)</sup>。起立耐性及び失神と脳循環動態との関連性は高い。したがって、これらの研究背景から、我々は、非鍛錬 (AF) 群と比較して、持久性アスリート (HF, 鍛錬) 群の脳循環調節機能が低



下していると仮説を立てた。

しかしながら、本研究では、仮説とは逆に、動的脳自己調節機能において、AFとHF群で有意な差異は観察されなかった (AF,  $0.096 \pm 0.107/s$ ; HF,  $0.088 \pm 0.075/s$ ;  $P=0.878$ ) (図4)。これらの結果は、動的脳自己調節が、持続性トレーニングによる起立耐性の低下に依存してないことを示唆している。臨床における先行研究<sup>7)</sup>は、本研究の結果を支持する報告がある。Carey et al.<sup>7)</sup>では、失神を起こす患者の脳自己調節機能を評価したところ、起立ストレス中も脳自己調節機能は維持されており、さらにその調節機能は健常人と差異がないことを指摘した。しかしながら、これらの患者は、長期の起立ストレスから失神を起こすが、少なくともその前後では、脳自己調節機能が低下していた。したがって、長時間の起立ストレスにより、HF群で脳自己調節機能が低下するかもしれない。この可能性のある生理反応が持続性アスリートの起立耐性の低下に関連しているかもしれない。本研究では、長期の起立ストレスに関してテストを行っていないため、この点に関しては、更なる研究が必要である。

本研究では、トレーニングにより脳自己調節機能が変化しないという結果を得たが、一方、持続性トレーニングにより脳循環動態に影響を与える幾つかの生理的因子は変化することが指摘されている。例えば、NOの内皮機能の亢進がアスリートの脳血流量増加の主要メカニズムであると考えられている<sup>14,16)</sup>。しかしながら、NOは二酸化炭素を介した脳血流量調節に影響を与えるが<sup>23,24)</sup>、脳自己調節機能には影響しないことが報告されている<sup>5,52,54)</sup>。さらに、脳血流量を増加させる他の因子、例えば、insulin-like growth factor-1やbrain-derived neurotrophic factorなども<sup>8,53)</sup>トレーニングにより影響を受ける。このことから、HF群が脳循環動態はトレーニングにより影響を受けていると考えられ、AF群と脳自

己調節機能で差異が観察されないメカニズムについてはさらに検討が必要である。

持続性アスリートにおける起立耐性の低下は、心機能<sup>47)</sup>や圧受容器反射末梢調節<sup>30,46)</sup>に関係することが報告されている。心臓循環系機能の運動トレーニングに対する適応は、起立ストレスに対して不利となる。実際、Levine et al.<sup>27)</sup>は持続性アスリートの起立耐性の低下は、トレーニングによる左心室肥大によることを示唆している。また、Ogoh et al.<sup>41)</sup>は起立ストレス中に増強される圧受容器反射機能が、持続性アスリートで見られないことを報告している。これらの結果は、アスリートの起立耐性の低下を説明するものである。さらにトレーニングは、運動肢の血管床<sup>48)</sup>や全動脈コンプライアンス<sup>6)</sup>を増加させる。このことは、運動パフォーマンスにおいて重要であるが、起立ストレスにおいて非常に大きな血圧の低下を引き起こす。本研究においても、カフ止血/圧解放による血圧低下がAF群と比較して、HF群で有意に大きかった (図1, 2)。この結果は、HF群における自律神経活動の変化<sup>15)</sup>に依存しているかもしれないが、脳血流量は、脳自己調節機能が十分機能していても、一時的なまた急激な血圧低下の影響を強く受ける。つまり、本研究の結果は、脳循環調節機能よりむしろ体循環調節、血圧調節機能の変容が持続性アスリートの起立耐性の低下に関連しているかもしれないことを示唆している。

#### 4. 結 論

本研究では、持続性アスリートの脳自己調節機能が維持されていることが明らかとなった。このことは、持続性アスリートの起立耐性の低下が、脳循環調節機能に依存する可能性が低いことを示唆している。持続性アスリートは、トレーニングによる体循環動態や自律神経調節機能の変化が観察され、血圧の急激な低下を招く場合

がある。脳循環調節よりもむしろ体循環調節機能が起立耐性には重要であるかもしれない。

## 謝 辞

本研究に対して助成をうけ賜った公益財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団に厚く御礼申し上げます。また本研究室の一川大輔氏、宮澤太機氏、ならびに堀内雅弘氏の多大なる貢献によって本研究を遂行できたことを心より感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Aaslid R., Lindegaard K.F., Sorteberg W., and Nornes H., Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke.*, 20: 45-52(1989)
- 2) Ainslie P.N., Cotter J.D., George K.P., Lucas S., Murrell C., Shave R., Thomas K.N., Williams M.J., and Atkinson G., Elevation in cerebral blood flow velocity with aerobic fitness throughout healthy human ageing. *J. Physiol.*, 586: 4005-4010(2008)
- 3) Ainslie P.N., Murrell C., Peebles K., Swart M., Skinner M.A., Williams M.J., and Taylor R.D., Early morning impairment in cerebral autoregulation and cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity in healthy humans: relation to endothelial function. *Exp. Physiol.*, 92: 769-777(2007)
- 4) Blomqvist C.G., Orthostatic hypotension. *Hypertension*, 8: 722-731(1986)
- 5) Buchanan J.E., and Phillis J.W., The role of nitric oxide in the regulation of cerebral blood flow. *Brain Res.*, 610: 248-255(1993)
- 6) Cameron J.D., and Dart A.M., Exercise training increases total systemic arterial compliance in humans. *Am. J. Physiol.*, 266: H693-701(1994)
- 7) Carey B.J., Manktelow B.N., Panerai R.B., and Potter J.F., Cerebral autoregulatory responses to head-up tilt in normal subjects and patients with recurrent vasovagal syncope. *Circulation*, 104: 898-902(2001)
- 8) Carro E., Nunez A., Busiguina S., and Torres-Aleman I., Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *J. Neurosci.*, 20: 2926-2933(2000)
- 9) Clarkson P., Montgomery H.E., Mullen M.J., Donald A.E., Powe A.J., Bull T., Jubb M., World M., and Deanfield J.E., Exercise training enhances endothelial function in young men. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 33: 1379-1385(1999)
- 10) Convertino V.A., Aerobic fitness, endurance training, and orthostatic intolerance. *Exerc. Sport. Sci. Rev.*, 15: 223-259(1987)
- 11) Cooper V.L., and Hainsworth R., Effects of head-up tilting on baroreceptor control in subjects with different tolerances to orthostatic stress. *Clin. Sci. (Lond.)*, 103: 221-226(2002)
- 12) Deegan B.M., Cooke J.P., Lyons D., O'Leighin G., and Serrador J.M., Cerebral autoregulation in the vertebral and middle cerebral arteries during combine head upright tilt and lower body negative pressure in healthy humans. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2010: 2505-2508(2010)
- 13) DeSouza C.A., Shapiro L.F., Clevenger C.M., Dinenna F.A., Monahan K.D., Tanaka H., and Seals D.R., Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation.*, 102: 1351-1357(2000)
- 14) Endres M., Laufs U., Liao J.K., and Moskowitz M.A., Targeting eNOS for stroke protection. *Trends. Neurosci.*, 27: 283-289(2004)
- 15) Fadel P.J., Stromstad M., Hansen J., Sander M., Horn K., Ogoh S., Smith M.L., Secher N.H., and Raven P.B., Arterial baroreflex control of sympathetic nerve activity during acute hypotension: effect of fitness. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 280: H2524-2532(2001)
- 16) Gertz K., Priller J., Kronenberg G., Fink K.B., Winter B., Schrock H., Ji S., Milosevic M., Harms C., Bohm M., Dirnagl U., Laufs U., and Endres M., Physical activity improves long-term stroke outcome via endothelial nitric oxide synthase-dependent augmentation of neovascularization and cerebral blood flow. *Circ. Res.*, 99: 1132-1140(2006)
- 17) Grubb B.P., Samoil D., Kosinski D., Wolfe D., Brewster P., Elliott L., and Hahn H., Cerebral syncope: loss of consciousness associated with cerebral vasoconstriction in the absence of systemic hypotension. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 21: 652-658(1998)
- 18) Gulli G., Cooper V.L., Claydon V.E., and Hainsworth R., Prolonged latency in the baroreflex



- mediated vascular resistance response in subjects with postural related syncope. *Clin. Auton. Res.*, 15: 207-212(2005)
- 19) Harms M.P., and van Lieshout J.J., Cerebrovascular and cardiovascular responses associated with orthostatic intolerance and tachycardia. *Clin. Auton. Res.*, 11: 35-38(2001)
  - 20) Ivey F.M., Ryan A.S., Hafer-Macko C.E., and Macko R.F., Improved cerebral vasomotor reactivity after exercise training in hemiparetic stroke survivors. *Stroke*, 42: 1994-2000(2011)
  - 21) Klein K.E., Bruner H., Jovy D., Vogt L., and Wegmann H.M., Influence of stature and physical fitness on tilt-table and acceleration tolerance. *Aerosp. Med.*, 40: 293-297, 1969)
  - 22) Lassen N.A., Autoregulation of Cerebral Blood Flow. *Circ. Res.*, 15: SUPPL:201-204, 1964)
  - 23) Lavi S., Egbarya R., Lavi R., and Jacob G., Role of nitric oxide in the regulation of cerebral blood flow in humans: chemoregulation versus mechanoregulation. *Circulation.*, 107: 1901-1905 (2003)
  - 24) Lavi S., Gaitini D., Milloul V., and Jacob G., Impaired cerebral CO<sub>2</sub> vasoreactivity: association with endothelial dysfunction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 291: H1856-1861(2006)
  - 25) Levine B.D., Regulation of central blood volume and cardiac filling in endurance athletes: the Frank-Starling mechanism as a determinant of orthostatic tolerance. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 25: 727-732 (1993)
  - 26) Levine B.D., Buckey J.C., Fritsch J.M., Yancy C.W., Jr., Watenpaugh D.E., Snell P.G., Lane L.D., Eckberg D.L., and Blomqvist C.G., Physical fitness and cardiovascular regulation: mechanisms of orthostatic intolerance. *J. Appl. Physiol.*, 70: 112-122 (1991)
  - 27) Levine B.D., Lane L.D., Buckey J.C., Friedman D.B., and Blomqvist C.G., Left ventricular pressure-volume and Frank-Starling relations in endurance athletes. Implications for orthostatic tolerance and exercise performance. *Circulation*, 84: 1016-1023 (1991)
  - 28) Lind-Holst M., Cotter J.D., Helge J.W., Boushel R., Augustesen H., Van Lieshout J.J., and Pott F.C., Cerebral autoregulation dynamics in endurance-trained individuals. *J. Appl. Physiol.*, 110: 1327-1333 (2011)
  - 29) Low P.A., Novak V., Spies J.M., Novak P., and Petty G.W., Cerebrovascular regulation in the postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS). *Am. J. Med. Sci.*, 317: 124-133(1999)
  - 30) Mack G.W., Shi X.G., Nose H., Tripathi A., and Nadel E.R., Diminished baroreflex control of forearm vascular resistance in physically fit humans. *J. Appl. Physiol.*, 63: 105-110(1987)
  - 31) Novak V., Spies J.M., Novak P., McPhee B.R., Rummans T.A., and Low P.A., Hypocapnia and cerebral hypoperfusion in orthostatic intolerance. *Stroke*, 29: 1876-1881 (1998)
  - 32) Ogoh S., Autonomic control of cerebral circulation: exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 40: 2046-2054 (2008)
  - 33) Ogoh S., and Ainslie P.N., Cerebral blood flow during exercise: mechanisms of regulation. *J. Appl. Physiol.*, 107: 1370-1380(2009)
  - 34) Ogoh S., and Ainslie P.N., Regulatory mechanisms of cerebral blood flow during exercise: new concepts. *Exerc. Sport. Sci. Rev.*, 37: 123-129(2009)
  - 35) Ogoh S., Brothers R.M., Eubank W.L., and Raven P.B., Autonomic neural control of the cerebral vasculature: acute hypotension. *Stroke*, 39: 1979-1987(2008)
  - 36) Ogoh S., Dalsgaard M.K., Yoshiga C.C., Dawson E.A., Keller D.M., Raven P.B., and Secher N.H., Dynamic cerebral autoregulation during exhaustive exercise in humans. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 288: H1461-1467(2005)
  - 37) Ogoh S., Fadel P.J., Zhang R., Selmer C., Jans O., Secher N.H., and Raven P.B., Middle cerebral artery flow velocity and pulse pressure during dynamic exercise in humans. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 288: H1526-1531(2005)
  - 38) Ogoh S., Fisher J.P., Purkayastha S., Dawson E.A., Fadel P.J., White M.J., Zhang R., Secher N.H., and Raven P.B., Regulation of middle cerebral artery blood velocity during recovery from dynamic exercise in humans. *J. Appl. Physiol.*, 102: 713-721 (2007)
  - 39) Ogoh S., Nakahara H., Ainslie P.N., and Miyamoto T., The effect of oxygen on dynamic cerebral autoregulation: critical role of hypocapnia. *J. Appl. Physiol.*, 108: 538-543(2010)
  - 40) Ogoh S., Sato K., Akimoto T., Oue A., Hirasawa A.,

- and Sadamoto T., Dynamic cerebral autoregulation during and after handgrip exercise in humans. *J. Appl. Physiol.*, 108: 1701-1705(2010)
- 41) Ogoh S., Volianitis S., Nissen P., Wray D.W., Secher N.H., and Raven P.B., Carotid baroreflex responsiveness to head-up tilt-induced central hypovolaemia: effect of aerobic fitness. *J. Physiol.*, 551: 601-608(2003)
- 42) Panerai R.B., Dawson S.L., and Potter J.F., Linear and nonlinear analysis of human dynamic cerebral autoregulation. *Am. J. Physiol.*, 277: H1089-1099 (1999)
- 43) Pawelczyk J.A., and Raven P.B., Reductions in central venous pressure improve carotid baroreflex responses in conscious men. *Am. J. Physiol.*, 257: H1389-1395(1989)
- 44) Schondorf R., Stein R., Roberts R., Benoit J., and Cupples W., Dynamic cerebral autoregulation is preserved in neurally mediated syncope. *J. Appl. Physiol.*, 91: 2493-2502(2001)
- 45) Shannon J.R., Flattem N.L., Jordan J., Jacob G., Black B.K., Biaggioni I., Blakely R.D., and Robertson D., Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrine-transporter deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 342: 541-549(2000)
- 46) Smith M.L., Hudson D.L., Graitzer H.M., and Raven P.B., Blood pressure regulation during cardiac autonomic blockade: effect of fitness. *J. Appl. Physiol.*, 65: 1789-1795(1988)
- 47) Smith M.L., and Raven P.B., Cardiovascular responses to lower body negative pressure in endurance and static exercise-trained men. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 18: 545-550(1986)
- 48) Snell P.G., Martin W.H., Buckey J.C., and Blomqvist C.G., Maximal vascular leg conductance in trained and untrained men. *J. Appl. Physiol.*, 62: 606-610 (1987)
- 49) Stegemann J, Busert A, and Brock D. Influence of fitness on the blood pressure control system in man. *Aerosp. Med.*, 45: 45-48, 1974)
- 50) Stegemann J, Meier U, Skipka W, Hartlieb W, Hemmer B, and Tibes U. Effects of a multi-hour immersion with intermittent exercise on urinary excretion and tilt table tolerance in athletes and nonathletes. *Aviat. Space Environ. Med.*, 46: 26-29, 1975)
- 51) ten Harkel A.D., van Lieshout J.J., Karemaker J.M., and Wieling W., Differences in circulatory control in normal subjects who faint and who do not faint during orthostatic stress. *Clin. Auton. Res.*, 3: 117-124(1993)
- 52) Thompson B.G., Pluta R.M., Girton M.E., and Oldfield E.H., Nitric oxide mediation of chemoregulation but not autoregulation of cerebral blood flow in primates. *J. Neurosurg.*, 84: 71-78 (1996)
- 53) Vaynman S., Ying Z., and Gomez-Pinilla F., Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur. J. Neurosci.*, 20: 2580-2590(2004)
- 54) Weiss M.H., Spence J., Apuzzo M.L., Heiden J.S., McComb J.G., and Kurze T., Influence of nitroprusside on cerebral pressure autoregulation. *Neurosurgery*, 4: 56-59, 1979)
- 55) Zhang R, Zuckerman JH, and Levine BD. Deterioration of cerebral autoregulation during orthostatic stress: insights from the frequency domain. *J. Appl. Physiol.*, 85: 1113-1122(1998)