

## Motor coordination and structural changes of hippocampus tissue in response to eight weeks of aerobic training and Ritalin consumption in hyperactive rats

Shadmehri S<sup>1\*</sup>, Ahmadi M<sup>1</sup>, Abbassi-Dalooi A<sup>2</sup>, Ziaolhagh SJ<sup>3</sup>, Yahyaei B<sup>4</sup>

1- Department of Physical Education and Sport Science, Yadegar-e-Imam Khomeini (RAH) Shahre-rey Branch, Islamic Azad University, Tehran, I. R. Iran.

2- Department of Physical Education and Sport Science, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, I. R. Iran.

3- Department of Exercise Physiology, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, I. R. Iran.

4- Department of Medical Sciences, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, I. R. Iran.

Received: 2018/03/18 | Accepted: 2018/09/9

### Abstract:

**Background:** Changes in the structure of the hippocampus play a role in the development of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). The aim of this study was to evaluate the motor coordination and structural changes of the hippocampus tissue in response to an 8-week aerobic training program and Ritalin consumption in hyperactive rats.

**Materials and Methods:** In this experimental study, 33 Wistar rats weighing 180-220g were randomly divided into 5 groups: 1) healthy control, 2) hyperactivity, 3) hyperactivity-aerobic training, 4) hyperactivity- Ritalin, and 5) hyperactivity-aerobic training-Ritalin and respond positively to the open field test. To induce ADHD in the rats, they were injected 10 mg/kg of L-NAME for 8 weeks (6 days per week) based on the weight of the rats. The drug group received 1 mg oral Ritalin per kg weight of rats daily for 8 weeks. The rats performed aerobic training 30 minutes a day and 7 days a week for 8 weeks.

**Results:** The results showed that aerobic training and Ritalin consumption had no significant effect on weight ( $P=0.877$ ) but had a significant effect on motor coordination ( $P=0.001$ ) in hyperactive rats. In rats with the hyperactivity disorder, there was a slight change in the tissue and cellular structure, necrosis and tissue hyperemia as well as piconosis of the hippocampus tissue. Treadmill training along with Ritalin consumption reduced the tissue and cellular damage, necrosis, and also piconosis of the hippocampus tissue.

**Conclusion:** Attention deficit hyperactivity disorder can cause the structural damage of the hippocampus tissue and treadmill exercises with Ritalin consumption may improve the damage to the hippocampal structure.

**Keywords:** Hyperactivity, Exercise, Ritalin, Hippocampus, Motor skills, Rats

\* Corresponding Author.

Email: saeedehsh61@gmail.com

Tel: 0098 912 314 5412

Fax: 0098 215 522 9297

Conflict of Interests: No

*Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, December, 2018; Vol. 22, No 5, Pages 458-468*

Please cite this article as: Shadmehri S, Ahmadi M, Abbassi-Dalooi A, Ziaolhagh SJ, Yahyaei B. Motor coordination and structural changes of hippocampus tissue in response to eight weeks of aerobic training and Ritalin consumption in hyperactive rats. *Feyz* 2018; 22(5): 458-68.

# هماهنگی حرکتی و تغییرات ساختاری بافت هیپوکامپ در پاسخ به هشت هفته تمرین هوازی و مصرف ریتالین در موش‌های صحرایی بیش‌فعال شده

\*<sup>۱</sup> مژگان احمدی، <sup>۱</sup> آسیه عباسی دلویی، <sup>۲</sup> سید جواد ضیاءالحق، <sup>۳</sup> بهروز یحیایی

خلاصه:

**سابقه و هدف:** تغییرات ساختار هیپوکامپ در پیدایش اختلال نقص توجه-بیش‌فعالی (ADHD) نقش دارد. هدف از این تحقیق مطالعه هماهنگی حرکتی و تغییرات ساختاری بافت هیپوکامپ در پاسخ به ۸ هفته تمرین هوازی و مصرف ریتالین در موش‌های صحرایی بیش‌فعال شده است.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی ۳۳ سر موش صحرایی نژاد ویستار با وزن ۱۸۰ تا ۲۲۰ گرم به‌طور تصادفی به پنج گروه: (۱) کنترل سالم، (۲) بیش‌فعال، (۳) بیش‌فعال-تردمیل، (۴) بیش‌فعال-ریتالین و (۵) بیش‌فعالی-تمرینات تردمیل-ریتالین تقسیم شده و به آزمون Open Field جواب مثبت دادند. برای ایجاد ADHD موش‌ها به مدت ۸ هفته، ۶ روز در هفته، ۱۰ میلی‌گرم L-NAME به صورت درون‌صفاقی دریافت کردند. گروه‌های دارویی ۱ میلی‌گرم ریتالین به اِزاء کیلوگرم وزن بدن روزانه به مدت ۸ هفته به صورت خوراکی دریافت کردند. موش‌های گروه تمرین ۳۰ دقیقه در روز به مدت ۸ هفته به تمرین پرداختند.

**نتایج:** تمرین هوازی و مصرف ریتالین تاثیر معنی‌داری بر وزن موش‌های بیش‌فعال شده نداشت ( $P=0/877$ )، درحالی‌که بر هماهنگی حرکتی موش‌ها تاثیر معنی‌دار داشت ( $P=0/001$ ). در موش‌های مبتلا به اختلال بیش‌فعالی تغییرات خفیف شکل بافتی و سلولی، نکرور و پرخونی بافتی و همچنین پیکنوز بافت هیپوکامپ مشاهده شد. تمرینات تردمیل به همراه ریتالین آسیب شکل بافتی و سلولی، نکرور و همچنین پیکنوز بافت هیپوکامپ را کاهش داد.

**نتیجه‌گیری:** اختلال نقص توجه/بیش‌فعالی موجب آسیب به ساختار بافت هیپوکامپ می‌شود و احتمالاً تمرینات تردمیل به همراه مصرف ریتالین می‌تواند آسیب ساختار هیپوکامپ را بهبود بخشد.

**واژگان کلیدی:** بیش‌فعالی، ورزش، ریتالین، هیپوکامپ، مهارت حرکتی، موش‌های صحرایی

دوماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره بیست و دوم، شماره ۵، آذر و دی ۹۷، صفحات ۴۶۸-۴۵۸

## مقدمه

در برخی موارد عدم رشد هیجانی، پرخاش‌گری، اختلالات سلوک و اختلال هماهنگی حرکتی نیز با این اختلال همراه است [۳، ۴]. ویژگی اختلال هماهنگی حرکتی عملکرد پایین در تکاپوی حرکتی روزانه در حد کمتر از چشم‌داشت بر حسب سن و هوش فرد است [۵]. یافته‌های حاصل از تصویربرداری عصبی و مطالعات روان‌شناختی و ژنتیک در بیماران ADHD تغییرات عملکردی و ساختاری در مناطق مختلف مغز به‌ویژه هیپوکامپ را نشان می‌دهد [۶]. در واقع، ADHD یک اختلال پیچیده مغزی می‌باشد و ناهنجاری‌های ظریفی را در بر می‌گیرد که در عملکرد سیستم اعصاب مرکزی ایجاد می‌شود [۷]. از همین رو، تغییرات ساختاری در این ناحیه ممکن است به‌طور بالقوه به شناخت مکانیسم‌های پاتوژنیک کمک کند. در فرآیند درمان اختلال کم‌توجهی-بیش‌فعالی انواع مختلفی از مداخله‌های دارویی و روان‌شناختی مورد توجه قرار گرفته که شامل درمان دارویی و تمرین‌های ورزشی است. Verret و همکاران نشان داده‌اند که یک برنامه فعالیت ورزشی ساختارمند می‌تواند ارتباط بالینی در سازگاری عملکردی کودکان ADHD داشته باشد [۸]. فواید ورزش و آمادگی جسمانی بر سلامت روان و عملکرد شناختی به‌خوبی مشخص شده

اختلال نقص توجه-بیش‌فعالی (ADHD) یکی از شایع‌ترین اختلالات مزمن در سیستم عصبی مرکزی است که با علائم بی‌توجهی، بیش‌فعالی و تکانش‌گری شناخته می‌شود. شیوع این اختلال در کودکان و نوجوانان ۵ درصد و در بزرگسالان ۲/۵ درصد گزارش شده است [۱]. این اختلال با علائمی مانند نداشتن تاب مقاومت در برابر ناکامی، کج‌خلقی، بی‌ثباتی خلقی، طرد شدن از سوی همسالان و واکنش شدید اطرافیان همراه است [۲].

<sup>۱</sup> استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد یادگار امام خمینی (ره) شهر ری، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

<sup>۲</sup> استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

<sup>۳</sup> استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران

<sup>۴</sup> استادیار، گروه پزشکی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران

## \* نشانی نویسنده مسئول:

تهران، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد یادگار امام خمینی (ره) شهر ری

تلفن: ۰۹۱۲۳۱۴۵۴۱۲ | دورنویس: ۰۲۱۵۵۲۲۹۲۹۷

پست الکترونیک: saeedehsh61@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۲/۲۷ | تاریخ پذیرش نهایی: ۱۳۹۷/۶/۱۸

هفته تمرین هوازی و مصرف ریتالین در موش‌های صحرایی نژاد ویستار بیش فعال شده می‌باشد.

### مواد و روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه تجربی-آزمایشگاهی است که در آن امکان کنترل عوامل تاثیرگذار بر نتایج تحقیق بوده است. طرح تحقیق از نوع پیش و پس‌آزمون با گروه کنترل است. مطالعه حاضر با شماره IR.IAU.SHAHROOD.1396.6 در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود مورد تایید قرار گرفت. در این تحقیق از ۳۳ سر موش صحرایی نژاد ویستار با وزن ۱۸۰ تا ۲۲۰ گرم و ۱۰ تا ۱۲ هفته سن که به علائم اصلی ADHD از قبیل بیش‌فعالی، تکانش‌گری و کم‌توجهی با استفاده از آزمون Open Field پاسخ دادند، استفاده شد. موش‌ها در درجه حرارت بین ۱۸ تا ۲۲ درجه سانتی‌گراد و دوره‌های شبانه‌روزی ۱۹ تا ۷ صبح در تاریکی و ۷ صبح تا ۱۹ شب در روشنایی نگهداری شدند. پس از بیش‌فعال کردن موش‌ها، به ۵ گروه زیر وارد شدند: (۱) گروه کنترل سالم (۵ سر موش)؛ (۲) گروه موش‌های مبتلا به اختلال نقص‌توجه/بیش‌فعالی (۷ سر موش)؛ (۳) گروه موش‌های مبتلا به اختلال نقص‌توجه/بیش‌فعالی + تمرینات تردمیل (۷ سر موش)؛ (۴) گروه موش‌های مبتلا به اختلال نقص‌توجه/بیش‌فعالی + مصرف ریتالین (۷ سر موش)؛ و (۵) گروه موش‌های مبتلا به اختلال نقص‌توجه/بیش‌فعالی + تمرینات تردمیل + مصرف ریتالین (۷ سر موش). آزمون هماهنگی حرکتی به صورت پیش و پس‌آزمون، قبل و بعد از ۸ هفته تمرین با استفاده از تخته تعادل (Beam Balance) گرفته شد. تخته تعادل شامل یک تخته با یک متر طول و ۱۲ میلی‌متر پهنا می‌باشد که یک جعبه سیاه در پایان آن تعبیه شده است. یک لامپ (۶۰ وات) برای تابش نور در بالای نقطه شروع استفاده می‌شود و به‌عنوان یک محرک عمل می‌کند. زمان عبور از نقطه ۸۰ سانتی‌متر توسط دو دکتور حرکت اندازه‌گیری می‌شود. یک نایلون یا پارچه در زیر تخته قرار می‌گیرد تا آسیب ناشی از هرگونه سقوط احتمالی را کاهش دهد [۲۳]. بعد از آموزش و آشنایی موش‌ها با آزمون، ۳ کوشش ثبت شد. به گروه دارویی ۱ میلی‌گرم ریتالین (سیگما، آمریکا) به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۸ هفته، یک بار در روز به صورت خوراکی داده شد [۲۴]. در این تحقیق اصول اخلاقی در مورد نحوه کار با حیوانات آزمایشگاهی از جمله در دسترس بودن آب و غذا، شرایط نگهداری مناسب و عدم اجبار در تمرینات مد نظر قرار گرفت. همه آزمایشات بر اساس خط مشی‌های قرارداد هلسینکی اجرا شد.

است [۹]. نتایج مطالعات حاکی از تغییرات مغز به‌ویژه ساختار هیپوکامپ به دنبال ورزش می‌باشد [۹]. Chaddock و همکاران نشان داده‌اند کودکان با VO2max بالاتر حجم هیپوکامپ بزرگتری دارند [۹]. Erickson و همکاران نیز ارتباط بین حجم هیپوکامپ و آمادگی قلبی‌عروقی را در گروهی از افراد مسن نشان داده‌اند [۱۰]؛ با این حال، مزایای تمرین بر ساختار هیپوکامپ در ADHD مشخص نشده است. کنترل تعادل نیز یکی از کارکرد-های حسی حرکتی با اهمیت است که در افراد ADHD اختلال دارد، زیرا نیازمند توانایی در یکپارچه کردن درون‌دادهای سیستم‌های حسی مختلف مثل بینایی، دهلیزی، حسی‌پیکری و همچنین تلاش برای تولید حرکات هماهنگ با استفاده از پیام‌های حسی می‌باشد [۱۱]. نشان داده شده است که بازی‌درمانی منجر به بهبود حافظه، توجه، عملکرد اجرایی و همچنین مهارت‌های حرکتی می‌شود [۱۲]. نتایج برخی مطالعات حاکی از بهبود مهارت‌های حرکتی متعاقب تمرینات مختلف می‌باشد [۱۴-۱۲]؛ با این حال، عدم تغییر هماهنگی حرکتی در کودکان ADHD نیز گزارش شده است [۱۵، ۱۶]. از طرف دیگر، داروهای محرک سیستم عصبی مرکزی جزء گسترده‌ترین داروهای هستند که برای درمان ADHD به کار می‌روند. متیل فنیدیت (رتالین) دارویی از دسته محرک‌های مغزی است که برای کنترل علائم نامطلوب، از جمله عدم تمرکز، نقص توجه و اختلال بیش‌فعالی به کار می‌رود [۱۷، ۱۸]. مطالعات انجام شده روی بیش‌فعالی گویای آن است که مداخلات دارویی می‌تواند اثر مثبتی بر نشانه‌های اصلی بی‌توجهی، تکانش‌گری و بیش‌فعالی داشته، با این حال، بسیاری از بیماران به این‌گونه درمان‌ها پاسخ نمی‌دهند [۲۱-۱۹]. همان‌طور که گفته شد درمان دارویی این اختلال شامل محرک‌های سیستم اعصاب مرکزی است، اما مصرف دارو به‌تنهایی به‌ندرت می‌تواند نیازهای درمانی مبتلایان به این اختلال را برآورده کند. درمان اختلال تعادل در افراد مبتلا به ADHD نیز از آنجایی اهمیت پیدا می‌کند که تعادل در فعالیت‌ها به‌ویژه فعالیت‌هایی که نیاز به واکنش سریع دارند، به‌عنوان یک محاذ ذاتی عمل می‌کند [۲۲]. با توجه به این‌که اختلال بیش‌فعالی و نقص توجه شیوع نسبتاً بالایی در کودکان داشته و نیز برای کنترل و درمان این اختلال توسط مداخلات ورزشی و دارویی و اثرات آنها بر سیستم عصبی مرکزی تحقیقات کمی انجام گرفته، همچنین بسیاری از خانواده‌ها و محققان به دنبال جایگزینی برای دارودرمانی در کاهش اختلالات ناشی از ADHD هستند، استفاده از فعالیت بدنی می‌تواند برای این امر مفید باشد. بنابراین، انجام تحقیق در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد. هدف تحقیق حاضر بررسی تغییرات ساختاری بافت هیپوکامپ در پاسخ به ۸

## آزمون Open Field

به تمرین دویدن پرداختند. پس از آشناسازی ۵ روزه، بار تمرین در هفته اول و دوم ۲۰ متر بر دقیقه، در هفته سوم و چهارم ۲۵ متر بر دقیقه و در هفته پنجم تا هشتم ۳۰ متر بر دقیقه (معادل ۵۰ تا ۵۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) بود [۲۷].

### نمونه‌گیری از هیپوکامپ

موش‌ها پس از اتمام آخرین جلسه تمرین، درحالی‌که سیر بودند (۴ ساعت قبل از کشته شدن غذا از قفس برداشته شد، اما به آب دسترسی داشتند) با تزریق داخل‌صفقایی ترکیب کتامین (۳-۵mg/kg) و زایلازین (۳-۵mg/kg) بیهوش شدند. با استفاده از تیغ جراحی بلافاصله جمجمه شکافته شده و مغز با احتیاط خارج شد. نیمکره‌های مغز توسط تیغ جراحی جدا شده و هیپوکامپ از سیستم لمبیک جدا شد (شکل شماره ۱). نمونه‌ها پس از جداسازی در فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفته و سپس جهت انجام روش‌های معمول بافت‌شناسی آماده شدند. پس از انجام مراحل معمول از بافت‌ها برش‌هایی با ضخامت ۵ میکرون به دست آمد. برش‌ها با روش معمولی هماتوکسیلین-انوزین رنگ‌آمیزی شده و با استفاده از میکروسکوپ مطالعه شدند [۲۸].

جهت القا کردن ADHD موش‌ها به مدت ۸ هفته و ۶ روز در هفته، روزانه ۱۰ میلی‌گرم L-NAME به ازای وزن بدن به صورت درون‌صفقایی دریافت کردند [۲۵]. برای اطمینان از مبتلا شدن به این اختلال، آزمون رفتاری Open Field گرفته شد. Open Field یک جعبه مربعی شکل روباز به ابعاد ۶۸×۶۸×۴۵ سانتی‌متر، از جنس پلکسی‌گلاس و با قاعده مشکی رنگ است. هر موش به منظور سازگاری با محیط جدید ابتدا به مدت یک دقیقه درون جعبه مربعی شکل دیگری وارد شده و سپس به مدت ۵ دقیقه در دستگاه Open Field قرار می‌گیرد و دوربین مجهز به اشعه مادون قرمز که در قسمت بالا و به فاصله ۲/۵ متر از جعبه قرار گرفته حرکات حیوان را ردیابی کرده و شاخص‌های کل مسافت طی شده، حداکثر مسافت حرکت در یک مرتبه و مدت زمان حرکت را ثبت نموده و به کامپیوتر منتقل می‌کند [۲۶].

### پروتکل تمرین

در پژوهش حاضر از تردمیل ۵ بانده استفاده شد که برای بار اول ۵ سر موش و برای بار دوم ۲ سر موش در آن قرار داده شد. برنامه تمرینی موش‌ها ۳۰ دقیقه در روز و برای مدت ۸ هفته



شکل شماره ۱- نمای شماتیک هیپوکامپ در مغز موش (سمت راست)، در آوردن مغز و جداسازی هیپوکامپ (سمت چپ)

نکروتیک (درجات مرگ سلولی) بود و در متغیر التهاب وجود سلول‌های التهابی در ناحیه بررسی شد. برای اطمینان از طبیعی بودن توزیع متغیرها از آزمون شاپیرو-ویلک و برای بررسی همگنی یا تجانس واریانس‌ها از آزمون لوین استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای وزن و هماهنگی حرکتی از آزمون آماری تحلیل کوواریانس استفاده شد. سطح معنی‌داری  $P \leq 0.05$  در نظر گرفته شد و کلیه عملیات آماری با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ به اجرا درآمد.

### نتایج

در جداول شماره ۱ و ۲ میانگین و انحراف معیار مربوط به وزن و هماهنگی حرکتی آورده شده است. همچنین، در

نحوه اندازه‌گیری تغییرات ساختاری در بافت هیپوکامپ متغیرهای مورد ارزیابی شامل تغییرات شکل بافتی و سلولی هیپوکامپ، نکروز، پیکنوز، التهاب بافتی و پرخونی بافتی بود که شدت و درجه تغییرات مذکور بر اساس مشاهدات میکروسکوپ فلورسنت (Nikon Eclipse, E600, Japan) و تهیه فتومیکروگراف صورت گرفت. در هر لام در زیر میکرو-سکوپ و با بزرگ‌نمایی ۴۰۰ حداقل ۴ زمینه مشاهده و عکس-برداری گردید. در هر زمینه تعداد سلول‌های تغییر یافته شمارش شده و درجه تغییرات سلولی و بافتی از شدت ۰ (عدم وجود تغییر) تا ۳ (وجود تغییرات شدید) درجه‌بندی شد. در بررسی سلولی مشاهدات شامل تغییر در شکل ظاهری سلول، اندازه، رنگ و میزان سیتوپلاسم، رنگ و شکل هسته و تغییرات

جدول شماره ۳ و ۴ نتایج آزمون تحلیل کوواریانس مربوط به وزن و هماهنگی حرکتی موش‌ها در گروه‌های مختلف نشان داده شده است. تحلیل کوواریانس نشان داد که تمرین هوازی و ریتالین بر وزن موش‌های بیش‌فعال شده تاثیر معنی‌داری ندارد ( $P=0/887$ ). ابتدا، پیش‌فرض شیب رگرسیون مورد بررسی قرار گرفت؛ از آنجاکه عدد به‌دست آمده برای تعامل دو فاکتور گروه-ها و پیش‌آزمون بیشتر از  $0/05$  بود، نتیجه گرفتیم شیب رگرسیون

رعایت شده است. نتایج آزمون تحلیل کوواریانس نشان داد که بین میانگین هماهنگی حرکتی متعاقب تمرین هوازی و ریتالین در موش‌های بیش‌فعال شده تفاوت معنی‌دار وجود دارد ( $P=0/001$ ). برای بررسی اختلاف بین گروه‌ها از آزمون بونفرونی استفاده شد که نتایج آن در جدول شماره ۵ زیر آمده است.

جدول شماره ۱- میانگین و انحراف معیار وزن گروه‌های مختلف

مطالعه	مرحله	گروه	انحراف معیار± میانگین
بیش‌فعال	پیش‌آزمون	بیش‌فعال	۲۵۶/۷۵±۱۹/۰
	پس‌آزمون	بیش‌فعال	۲۶۳/۲۵±۸/۶
تمرین	پیش‌آزمون	تمرین	۲۵۸/۸۰±۲۹/۶
	پس‌آزمون	تمرین	۲۶۸/۶۰±۲۶/۰
ریتالین	پیش‌آزمون	ریتالین	۲۱۶/۲۰±۸۹/۸
	پس‌آزمون	ریتالین	۲۶۵/۰±۲۸/۱
تمرین+ریتالین	پیش‌آزمون	تمرین+ریتالین	۲۷۶/۴۰±۳۲/۵
	پس‌آزمون	تمرین+ریتالین	۲۶۸/۸۰±۵۴/۶
کنترل	پیش‌آزمون	کنترل	۲۸۲/۶۶±۸/۳
	پس‌آزمون	کنترل	۲۸۷/۰±۱۱/۵

جدول شماره ۲- میانگین و انحراف معیار هماهنگی حرکتی گروه‌های مختلف

مختلف	مرحله	گروه	انحراف معیار± میانگین
بیش‌فعال	پیش‌آزمون	بیش‌فعال	۹/۹۰±۲/۱۲
	پس‌آزمون	بیش‌فعال	۲۰/۲۴±۸/۸۵
تمرین	پیش‌آزمون	تمرین	۲۱/۵۱±۱۰/۶۶
	پس‌آزمون	تمرین	۹/۹۵±۷/۰۵
ریتالین	پیش‌آزمون	ریتالین	۷۰/۲۷±۸۶/۴۰
	پس‌آزمون	ریتالین	۲۹/۰±۱۳/۶۱
تمرین+ریتالین	پیش‌آزمون	تمرین+ریتالین	۱۳/۵۰±۸/۸۴
	پس‌آزمون	تمرین+ریتالین	۱۰/۴۲±۳/۵۸
کنترل	پیش‌آزمون	کنترل	۷/۳۲±۱/۰۱
	پس‌آزمون	کنترل	۷/۳۹±۱/۰۳

جدول شماره ۳- نتایج آزمون تحلیل کوواریانس مربوط به وزن گروه‌های مختلف تحقیق

معنی‌داری	F	میانگین مجذورات	درجه آزادی	مجموع مجذورات	بین گروهی
۰/۰۰۰	۲۴/۰۳۱	۲۱۰۳۲/۶۲۷	۱	۲۱۰۳۲/۶۲۷	بین گروهی
۰/۰۴۱	۴/۹۲۱	۴۳۰۷/۲۳۳	۱	۴۳۰۷/۲۳۳	پیش‌آزمون
۰/۸۸۷	۰/۲۸۰	۲۴۵/۰۱۴	۴	۹۸۰/۰۵۴	گروه
			۳۲	۱۶۱۵۷۴۲/۰۰۰	مجموع

جدول شماره ۴- نتایج آزمون تحلیل کوواریانس مربوط به هماهنگی حرکتی گروه‌های مختلف تحقیق

معنی‌داری	F	میانگین مجذورات	درجه آزادی	مجموع مجذورات	بین گروهی
۰/۰۰۰	۹۹/۷۶۰	۵۰۰۱/۳۴۰	۱	۵۰۰۱/۳۴۰	بین گروهی
۰/۰۱۰	۸/۵۱۳	۴۲۶/۷۶۵	۱	۴۲۶/۷۶۵	پیش‌آزمون
۰/۰۰۰	۹/۴۹۷	۴۷۶/۱۳۳	۴	۱۹۰۴/۵۳۱	گروه
			۳۲	۸۲۷۶/۸۰۵	مجموع

گروه‌ها	اختلاف میانگین	P
ADHD-تمرین	۸/۹۲۲	۰/۸۰۰
ADHD-ریتالین	۱۵/۸۷۹	۰/۰۹۰
ADHD-تمرین-ریتالین	۹/۴۰۲	۰/۶۵۳
ADHD-کنترل	۱۳/۱۵۹	۰/۲۷۱
تمرین-ریتالین	-۲۴/۸۰۱	۰/۰۰۱
تمرین-تمرین و ریتالین	۰/۴۸۰	۱
تمرین-کنترل	۴/۲۳۷	۱
ریتالین-تمرین و ریتالین	۲۵/۲۸۱	۰/۰۰۱
ریتالین-کنترل	۲۹/۰۳۸	۰/۰۰۱
تمرین و ریتالین-کنترل	۳/۷۵۶	۱

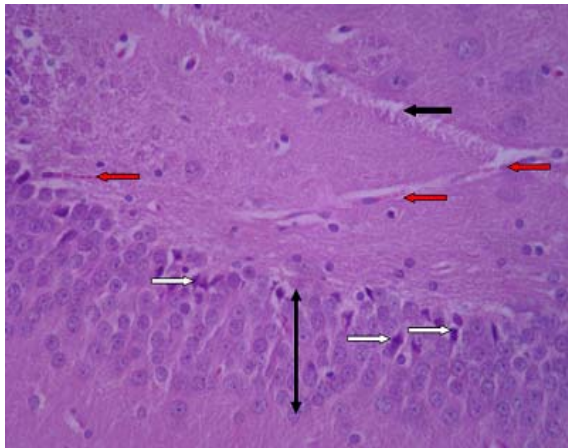
دوطرفه ناحیه ماده خاکستری و فلش سیاه دوطرفه نورون‌های هیپوکامپ را نشان می‌دهد. فلش‌های سفید نیز نورون و هسته آن را نشان می‌دهند. در گروه بیش‌فعال مقاطع بافت‌شناسی هیپوکامپ نشان می‌دهد که مقداری پرخونی در بافت (فلش قرمز) وجود دارد. همچنین، ماده خاکستری میزانی بی‌نظمی و ازهم‌گسیختگی دارد (فلش سیاه). همچنین، پراکندگی سلولی همراه با کاهش اندک نورون‌های هرمی دیده می‌شود. برخی نورون‌های هیپوکامپ (فلش سیاه دوطرفه) دارای سیتوپلاسم و هسته پیکنوزه و هیپرکروماتیک هستند که تعداد آنها در ناحیه هیپوکامپ و بخش مورد بررسی زیاد می‌باشد. نکته دیگر آن‌که سلول‌های دژنره مذکور در برخی از نقاط به شکل توده‌ای تجمع دارند (شکل شماره ۲). همان‌طور که فلش سیاه در شکل شماره ۳ (مربوط به گروه تمرین) نشان می‌دهد مقداری ازهم‌گسیختگی بافتی در ناحیه بالایی نورون‌های هیپوکامپ وجود دارد. سایر نواحی بافتی دارای ویژگی غیرطبیعی نبوده و نورون‌ها نیز دارای تعداد و فواصل مناسب طبیعی می‌باشند. تنها نکته قابل مشاهده وجود مقدار بسیار اندکی تغییرات واکوئولار در سیتوپلاسم نورون‌ها (فلش سفید) و هسته‌های کم‌رنگ و غیرقابل مشاهده آن‌ها می‌باشد. در گروه ریتالین شدت آسیب موجود و قابل رویت بیش از گروه تمرین می‌باشد؛ به‌طوری‌که ازهم‌گسیختگی و بی‌نظمی (فلش سیاه) در بافت وجود داشته و نیز نورون‌های هیپوکامپ دارای سلول‌های تغییرشکل‌یافته و پیکنوزه هستند (فلش سفید) که البته تعداد آنها نسبت به گروه بیش‌فعال خیلی کمتر است. نکته قابل ذکر آن است که نمونه‌های گروه مذکور و گروه تمرین در یک روند ترمیمی قرار دارند (شکل شماره ۴). در نمونه‌های تمرین+ریتالین مشخصات بافتی ناحیه خاکستری (فلش سفید دوطرفه) و نیز مشخصات ناحیه هیپوکامپ (فلش سیاه دوطرفه) طبیعی می‌باشد. هیچ‌گونه تغییرات واکوئولار و نورودژنراتیو در ناحیه هیپوکامپ دیده نشده و سلول‌ها شکل طبیعی خود را دارند. تنها تغییرات اندکی مشهود است و احتباس اندکی خون در عروق نواحی اطراف هیپوکامپ (فلش قرمز) وجود دارد. بقیه ویژگی‌ها طبیعی بوده و بی‌نظمی و سایر اختلالات دیده نمی‌شود (شکل شماره ۵).

همان‌طور که در جدول شماره ۵ مشاهده می‌شود بین گروه‌های تمرین با ریتالین، ریتالین با تمرین-ریتالین و ریتالین با گروه کنترل اختلاف معنی‌دار وجود داشته و بین سایر گروه‌ها اختلاف معنی‌دار وجود نداشت. در جدول شماره ۶ تفکیک و درجه‌بندی تغییرات پدید آمده در متغیرهای مورد ارزیابی بافت هیپوکامپ در گروه‌های مختلف نشان داده شده است. در موش‌های مبتلا به اختلال نقص-توجه/بیش‌فعالی تغییرات خفیف شکل بافتی و سلولی، نکروز و پرخونی بافتی و همچنین پیکنوز متوسط مشاهده شد. نتایج نشان داد تمرینات تردمیل و مصرف ریتالین هرکدام به‌تنهایی موجب بهبود نکروز و پرخونی در بافت هیپوکامپ می‌شوند. همچنین، تمرینات تردمیل به همراه مصرف ریتالین آسیب شکل بافتی و سلولی، نکروز و همچنین پیکنوز بافت هیپوکامپ را کاهش می‌دهد. در نمونه‌های مورد ارزیابی گروه کنترل نواحی مختلف هیپوکامپ (CA1, CA2, CA3) و شکنج دنداندار با مشخصات کاملاً طبیعی و سالم قابل مشاهده می‌باشد (شکل شماره ۱). همان‌طور که در تصویر مشهود است تغییرات دژنراتیو و سایر تغییرات سلولی در بافت وجود ندارد. سلول‌های مورد مطالعه دارای سیتوپلاسم و هسته مشخص بوده و هستک درون هسته نیز قابل رویت است. همچنین، هیچ‌گونه تغییرات بافتی از قبیل پرخونی، التهاب، بی‌نظمی و نورودژنراسیون وجود ندارد. فلش سفید

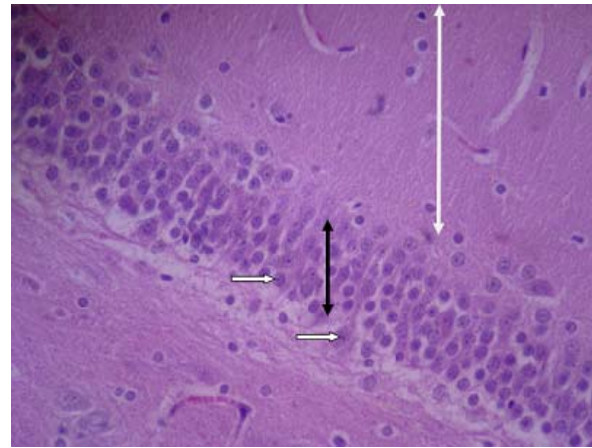
جدول شماره ۶- تفکیک و درجه‌بندی تغییرات پدید آمده در متغیرهای مورد ارزیابی بافت هیپوکامپ

گروه	تغییرات شکل بافتی و سلولی	نکروز	پیکنوز	التهاب بافتی	پرخونی بافتی
کنترل	۰	۰	۰	۰	۰
بیش‌فعال	۱	۱	۲	۰	۱
تمرین	۱	۰	۰	۰	۰
ریتالین	۱	۰	۱	۰	۰
تمرین+ریتالین	۰	۰	۰	۰	۱

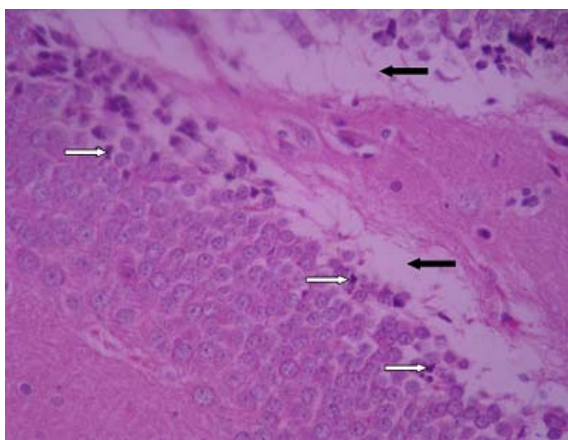
\*درجه ۱ بیانگر عدم مشاهده تغییر، درجه ۱ بیانگر تغییرات خفیف، درجه ۲ بیانگر تغییرات متوسط و درجه ۳ بیانگر تغییرات شدید می‌باشد.



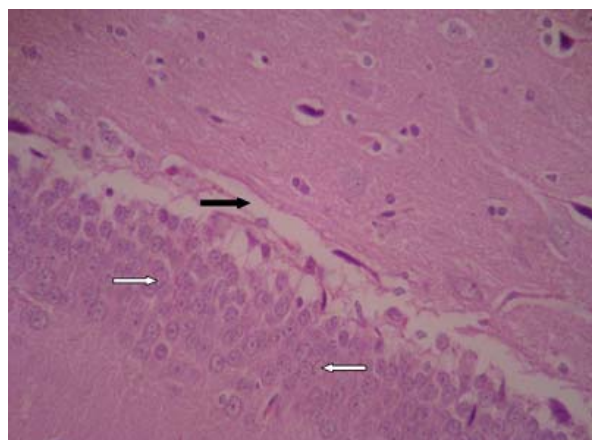
شکل شماره ۲- مقطع بافت شناسی هیپوکامپ در گروه مبتلا به اختلال نقص توجه/بیش‌فعالی (H&E×۴۰۰)



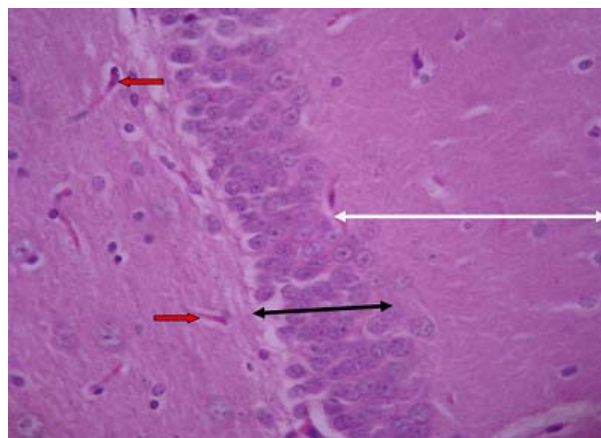
شکل شماره ۱- مقطع بافت شناسی هیپوکامپ در گروه کنترل (H&E×۴۰۰)



شکل شماره ۴- مقطع بافت شناسی هیپوکامپ در گروه اختلال نقص توجه/بیش‌فعالی+مصرف ریتالین (H&E×۴۰۰)



شکل شماره ۳- مقطع بافت شناسی هیپوکامپ در گروه مبتلا به اختلال نقص توجه/بیش‌فعالی+تمرینات تردمیل (H&E×۴۰۰)



شکل شماره ۵- مقطع بافت شناسی هیپوکامپ در گروه مبتلا به اختلال نقص توجه/بیش‌فعالی+تمرینات تردمیل+مصرف ریتالین (H&E×۴۰۰)

ADHD چندبعدی و پیچیده است. مطالعات fMRI نشان داده است که کودکان مبتلا به ADHD به‌طور قابل توجهی کاهش جریان خون در مناطق مختلف مغز، بالاخص نواحی درگیر در کنترل رفتاری دارند [۲۹]. تمرینات تردمیل در تحقیق حاضر

#### بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد در موش‌های مبتلا به اختلال بیش‌فعالی تغییرات شکل بافتی و سلولی، نکروز و پرخونی بافتی و همچنین پیکنوز بافت هیپوکامپ قابل مشاهده است. علت

نفرین و دوپامین از پایانه‌های عصبی مربوطه غلظت آنها را در خون زیاد می‌کند [۴۲]. در نهایت، نتایج تحقیق حاضر نشان داد تمرینات ترمذیل به همراه مصرف ریتالین آسیب شکل بافتی و سلولی، نکرروز و همچنین پیکنوز بافت هیپوکامپ را بهبود می‌بخشد. پتانسیل فعالیت بدنی به‌عنوان یک درمان برای ADHD توسط این حقیقت مشخص می‌شود که در مطالعات حیوانی و آزمودنی‌های مسن، اثرات مثبت فعالیت بدنی بر بسیاری از عوامل عصب‌شناختی که ADHD را تحت تأثیر قرار می‌دهد، تأیید شده است [۴۳-۴۵]. همان‌طور که در تحقیق حاضر مشاهده شد ترکیب با اثر دارویی می‌تواند مزایای بیشتری نسبت به اعمال هر یک از آنها به‌تنهایی داشته باشد. از طرف دیگر، نتایج تحقیق حاضر حاکی از عدم تغییر معنی‌دار هماهنگی حرکتی به‌دنبال مداخله تمرین هوازی و ریتالین نسبت به گروه بیش‌فعال بود. این یافته تحقیق حاضر با نتایج برخی مطالعات مبنی بر تأثیر نداشتن برنامه تمرین بر تعادل حرکتی در کودکان مبتلا به ADHD هم‌خوان می‌باشد [۱۶، ۱۵]. کنترل وضعیت بدنی مطلوب یا تعادل یکی از شاخص‌های میزان استقلال در انجام فعالیت‌های روزمره تلقی می‌شود [۴۶]. نشان داده شده است که بازی‌های گروهی و تمرینات تویی منجر به فراخوانی بیشتر عضلات نواحی لگنی کمری که در حفظ تعادل نقش دارند، می‌شود [۴۷]. با این وجود، بیان شده است که تمرین موجب بهبود تعادل حرکتی در کودکان ۴ تا ۵ ساله مبتلا به ADHD می‌شود [۱۲]. همچنین، کوشا و همکاران نشان داده‌اند که اجرای برنامه تمرین ثابت مرکزی در کودکان پسر ۱۱-۸ ساله دچار ADHD با بهبود عملکرد تعادلی همراه است [۴۸]. بخشی‌پور و همکاران نیز در پژوهشی به بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین ایروبی و بازی‌درمانی گروهی بر تعادل کودکان دچار ADHD پرداختند؛ نتایج مطالعه آنها نشان داد که بازی‌درمانی گروهی به‌طور کلی تأثیر بیشتری بر بهبود تعادل کودکان مبتلا به ADHD داشته و ایروبی در بهبود تعادل ایستا تأثیر معنی‌داری داشت [۱۴]. علاوه بر این، کوثری و همکاران در تحقیقی به بررسی تأثیر یک برنامه فعالیت‌های منتخب بر رشد مهارت‌های حرکتی کودکان دچار ADHD پرداختند. برنامه حرکتی منتخب که شامل فعالیت‌های تقویتی، بازی و ورزش بود به‌مدت ۱۸ جلسه برای ایشان اجرا شد؛ نتایج آنها نشان داد که برنامه حرکتی منتخب در گروه تجربی تغییر معنی‌داری در هماهنگی حرکتی ایجاد می‌کند [۱۳]. این محققین شرکت در فعالیت‌های بسامان ورزشی را دلیل بهبود مهارت‌های حرکتی برشمرده‌اند و اینکه تمرینات اجرا شده دقیقاً بر پایه نیازهای آزمودنی‌ها طراحی شده بود که می‌تواند دلیل ناهمخوان بودن با نتایج حاضر را شرح دهد. از جمله محدودیت-

موجب بهبود نکرروز و پرخونی در بافت هیپوکامپ شد. تأثیر تمرین هوازی بر اندازه و عملکرد هیپوکامپ در حیوانات مورد مطالعه قرار گرفته است [۳۰]. نتایج تحقیق حاضر با یافته‌های مطالعات مشابه مبنی بر بهبود ساختار و عملکرد هیپوکامپ به‌دنبال تمرین هم‌خوان می‌باشد [۳۳-۳۱]. این مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که ورزش باعث افزایش تعداد سلول‌های جدید در هیپوکامپ شده و موجب بهبود عملکرد مغز می‌شود. همچنین، نشان داده شده است که حرکات بدنی فعالیت الکتریکی هیپوکامپ را افزایش می‌دهد که علت آن می‌تواند تغییر فعالیت نورونی و ناقلین عصبی باشد [۳۴، ۳۲]. شواهدی وجود دارد مبنی بر اینکه حجم جریان خون شکنج دندانه‌ای پس از ورزش در نمونه‌های حیوانی افزایش می‌یابد [۳۵]. چنین تغییراتی با مزایای شناختی در مطالعات حیوانی و انسانی همراه بوده است [۳۶، ۳۱]. با این حال، نتایج برخی مطالعات حاکی از عدم تأثیر فعالیت ورزشی اختیاری و تمرین با شدت بالا بر هیپوکامپ و دستگاه عصبی مرکزی می‌باشد [۳۸، ۳۷]. در همین راستا، Titterness و همکاران نشان داده‌اند که تمرین اختیاری بر شکنج دندانه‌ای موش‌های ماده تأثیری ندارد [۳۷]. در تحقیق حاضر تمرین هوازی موجب بهبود ساختار هیپوکامپ گردید لذا احتمالاً تمرین هوازی اجرا شده در تحقیق حاضر مزایای ساختاری سیستم عصبی مرکزی را برای افراد مبتلا به ADHD به همراه خواهد داشت. همچنین، بر اساس یافته‌های تحقیق حاضر استفاده از ریتالین می‌تواند آسیب ساختار بافت هیپوکامپ را کاهش داده و احتمالاً مزایایی را برای افراد مبتلا به ADHD به همراه خواهد داشت. در این راستا گزارش شده است که تجویز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ریتالین در موش‌های سوری سبب بروز صدمات غیرقابل برگشت در سلول‌های عصبی به‌دلیل تغییر در مقادیر فاکتورهای پیش‌تنباهی و همچنین فعال شدن روندهای التنباهی می‌گردد [۳۹]. مخالف با نتایج این مطالعه لوئی منفرد نشان داده است که در مقاطع بافتی مربوط به موش‌های سوری تیمار شده با ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ریتالین نسبت به گروه شاهد تغییراتی از قبیل پرخونی در رگ‌های مغز و کاهش اندازه سلول‌های عصبی مشاهده می‌شود [۴۰]. معتقدی نژاد و همکاران نیز نشان داده‌اند تجویز مداوم ریتالین در غلظت‌های ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در موش‌های صحرايي موجب التهاب سیستم عصبی به‌ویژه در ناحیه هیپوکامپ موش‌های بالغ می‌گردد [۴۱]. ممکن است ناهمخوانی نتایج به‌دست آمده ناشی از دوز تجویز ریتالین باشد. ریتالین یک آمین سمپاتومیمتیک است که دارای اثرات مرکزی و محیطی می‌باشد و با مهار بازجذب کاتکولامین-های خون و افزایش ترشح یا مهار بازجذب نوراپی‌نفرین، اپی-



## نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که اختلال نقص توجه/بیش-فعالی موجب آسیب به ساختار بافت هیپوکامپ می‌شود و تمرینات تردمیل به همراه مصرف ریتالین می‌تواند آسیب ساختاری هیپوکامپ را بهبود بخشد.

## تشکر و قدردانی

تحقیق فوق برگرفته از طرح پژوهشی می‌باشد که با حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد یادگار امام خمینی (ره) شهرری به اجرا درآمده است. بدین‌وسیله از آن واحد دانشگاهی تقدیر و تشکر به‌عمل می‌آید.

های تحقیق حاضر می‌توان به عدم اندازه‌گیری دیگر فاکتورهای مرتبط با ساختار و عملکرد هیپوکامپ اشاره کرد. اندازه‌گیری نوروتروفین‌ها و ناقلین عصبی نیز می‌تواند اثرات فعالیت بدنی بر ساختار و کارکرد سیستم عصبی مرکزی در افراد مبتلا به ADHD را به‌طور روشن‌تری نشان دهد. به‌نظر می‌رسد درمان با ریتالین می‌تواند موجب بهبود شرایط بیماران ADHD شود. البته نباید دوز تجویز ریتالین را نیز نادیده گرفت؛ به‌طوری‌که شاید با تغییر میزان دوز مصرفی ریتالین و تجویز آن در دوزهای مختلف بتوان به نتایج روشن‌تری دست یافت. از طرف دیگر، بررسی‌های بافتی سایر مناطق مغز نیز می‌تواند برای تبیین بهتر نتایج و روشن‌تر شدن موضوع مورد ارزیابی قرار گیرد.

## References:

- [1] Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15020-7.
- [2] De Boo GM, Prins PJ. Social incompetence in children with ADHD: Possible moderators and mediators in social- skills training. *Clin Psychol Rev* 2007; 27(1): 78-97.
- [3] Gapin JJ, Etnier JL. Parental perceptions of the effects of exercise on behavior in children and adolescents with ADHD. *J Sport Health Sci* 2014; 3(4): 320-5.
- [4] Fliers E, Vermeulen S, Rijdsdijk F, Altink M, Buschgens C, Rommelse N, et al. ADHD and Poor Motor Performance from a Family Genetic Perspective. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48(1): 25-34.
- [5] Pataki CS, Mitchell WG. Motor Skills Disorder Developmental Coordination Disorder. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia; Lippincott Williams and Wilkins 2009: 3501-8.
- [6] Cortese S. The neurobiology and genetics of attentiondeficit/ hyperactivity disorder (ADHD): what every clinician should know. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16(5): 422-33.
- [7] Kieling C, Goncalves RR, Tan Nock R, Castellanos FX. Neurobiology of attention in deficit. hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2008; 17(2): 285-307.
- [8] Verret C, Guay MC, Berthiaume C, Gardiner P, Béliveau L. A physical activity program improves behavior and cognitive functions in children with ADHD: an exploratory study. *J Atten Disord* 2012; 16(1): 71-80.
- [9] Chaddock L, Erickson KI, Prakash RS, Kim JS, Voss MW, Vanpatter M, et al. A neuroimaging investigation of the association between aerobic

fitness, hippocampal volume, and memory performance in preadolescent children. *Brain Res* 2010; 1358: 172-83.

[10] Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Hu L, Morris KS, et al. Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus* 2009; 19(10): 1030-9.

[11] Shum SB, Pang MY. Children with attention deficit hyperactivity disorder have impaired balance function: involvement of somatosensory, visual, and vestibular systems. *J Pediatr* 2009; 155(2): 245-9.

[12] Halperin JM, Marks DJ, Bedard AC, Chacko A, Curchack JT, Yoon CA, et al. Training Executive, Attention, and Motor Skills: A Proof-of-Concept Study in Preschool Children with ADHD. *J Atten Disord* 2013; 17(8): 711-21.

[13] Kosari S, Hemayat-Talab R, Arab-Ameri E, Keyhani F. The effect of physical exercise on the development of gross motor skills in children with attention deficit / hyperactivity disorder. *Zahedan J Res Med Sci (ZJRMS)* 2013; 15(2): 74-78.

[14] Bakhshipour E, Rahnama N, Sourtiji H, Eskandari Z, Izadi Najafabadi S. Comparing the effects of an aerobic exercise program and group-based play therapy on the balance of children with Attention Deficit Hyperactive Disorder (ADHD). *J Res Rehabil Sci* 2013; 9(2): 161-70.

[15] Harvey WJ, Reid G, Bloom GA, Staples K, Grizenko N, Mbekou V, et al. Physical activity experiences of boys with and without ADHD. *Adapt Phys Activ Q* 2009; 26(2): 131-50.

[16] Pan CY, Tsai CL, Chu CH. Fundamental Movement Skills in Children Diagnosed with Autism Spectrum Disorders and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Autism Dev Disord* 2009; 39(12): 1694-705.

[17] Kollins SH, MacDonald EK, Rush CR. Assessing the abuse potential of methylphenidate in

- nonhuman and human subjects. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 68: 611–27.
- [18] Barbaresi W, Katusic S, Colligan R, Oankratz V, Weber K, Mrazek D, et al. How common is attentiondeficit/ hyperactivity disorder? Incidence in a population-based cohort in Rochester Minnesota. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156(3): 217–24.
- [19] DuPaul GJ, Barkley RA. Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment. New York: Guilford Press; 1998.
- [20] Kusters M, Weinmann S, Becker T. A meta-analysis of the effectiveness of methylphenidate in the treatment of adult ADHD. *J European Psychiatry* 2010; 25(1): 889–896.
- [21] Meszaros A, Czobor P, Komlosi S, Komlosi S, Simon V, Bitter I. Pharmacotherapy of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12: 1137–14.
- [22] Salci Y, Kentel BB, Heycan C, Akin S, Korkusuz F. Comparison of landing maneuvers between male and female college Volleyball players. *Clin Biomech* 2004; 19(6): 622–8.
- [23] Luong TN, Carlisle HJ, Southwell A, Patterson PH. Assessment of Motor Balance and Coordination in Mice using the Balance Beam. *J Vis Exp* 2011; 49.1–3
- [24] Manjanatha MG, Shelton, SD, Dobrovolsky VN, Shaddock JG, McGarrity LG, Doerge DR, et al. Pharmacokinetics, dose-range, and mutagenicity studies of methylphenidate hydrochloride in B6C3F1 mice. *Environ Mol Mutagen* 2008; 49(8): 585–93.
- [25] Altoama K, Mallem MY, Thorin C, Betti E, Desfontis JC. Effect of nebivolol treatment during pregnancy on the intrauterine fetal growth, mortality and pup postnatal development in the L-NAME-induced hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 2016; 791: 465–72.
- [26] Somkuwar SS, Kantak KM, Bardo MT, Dwoskin LP. Adolescent methylphenidate treatment differentially alters adult impulsivity and hyperactivity in the Spontaneously Hypertensive Rat model of ADHD. *Pharmacol Biochem Behav* 2016; 141: 66–77.
- [27] Kim H, Heo HI, Kim DH, Ko IG, Lee SS, Kim SE, et al. Treadmill exercise and methylphenidate ameliorate symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder through enhancing dopamine synthesis and brain-derived neurotrophic factor expression in spontaneous hypertensive rats. *Neurosci Lett* 2011; 504(1): 35–9.
- [28] Golmohammadi R, Pejhan A, Azhdari-Zarmehri H, Mohammad-Zadeh M. The role of ethanol on the anticonvulsant effect of valproic acid and cortical microvascular changes after epileptogenesis in mice. *Neurol Sci* 2013; 34(7): 1125–31.
- [29] Seidman LJ, Valera EM, Makris N. Structural brain imaging of attentiondeficit/ hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57(11): 1263–72.
- [30] Firth J, Stubbs B, Vancampfort D, Schuch F, Lagopoulos J, Rosenbaum S, et al. Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: A systematic review and meta-analysis. *Neuroimage* 2018; 166: 230–8.
- [31] Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(7): 3017–22.
- [32] Biedermann SV, Fuss J, Steinle J, Auer MK, Dormann C, Falfan-Melgoza C, et al. The hippocampus and exercise: histological correlates of MR-detected volume changes. *Brain Struct Funct* 2016; 221(3): 1353–63.
- [33] Voss MW, Vivar C, Kramer AF, van Praag H. Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends Cogn Sci* 2013; 17(10): 525–44.
- [34] Maass A, Duzel S, Brigadski T, Goerke M, Becke A, Sobieray U, et al. Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *Neuroimage* 2016; 131: 142–54
- [35] Swain RA, Harris AB, Wiener EC, Dutka MV, Morris HD, Theien BE, et al. Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neurosci* 2003; 117(4): 1037–46.
- [36] Kimhy D, Vakhrusheva J, Bartels MN, Armstrong HF, Ballon JS, Khan S, et al. The impact of aerobic exercise on brain-derived neurotrophic factor and neurocognition in individuals with schizophrenia: a single-blind, randomized clinical trial. *Schizophr Bull* 2015; 41(4): 859–68.
- [37] Titterness AK, Wiebe E, Kwasnica A, Keyes G, Christie BR. Voluntary exercise does not enhance long-term potentiation in the adolescent female dentate gyrus. *Neuroscience* 2011; 183: 25–31.
- [38] Liu G, Keeler BE, Zhukareva V and Houle JD. Cycling exercise affects the expression of apoptosis-associated microRNAs after spinal cord injury in rats. *Experimental Neurol* 2010; 226(1): 200–6.
- [39] Gonçalves J, Baptista S, Martins T, Milhazes N, Borges F, Ribeiro CF, et al. Methamphetamine-induced neuroinflammation and neuronal dysfunction in the mice hippocampus: preventive effect of indomethacin. *Eur J Neurosci* 2010; 31(2): 315–26.
- [40] Louei Monfared A. Effects of Ritalin administration on the brain's histological alterations in the mouse model. *Exp Animal Biol* 2017; 35–43.
- [41] Motaghinejad M, Motevalian M, Shabab B. Effects of chronic treatment with methylphenidate on oxidative stress and inflammation in

hippocampus of adult rats. *Neurosci Lett* 2016; 619: 106-13.

[42] Findling RL, Short EJ, Manos MJ. Short term cardiovascular effects of methylphenidate and adderall. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40(5): 525-9.

[43] Den Heijer AE, Groen Y, Tucha L, Fuermaier AB, Koerts J, Lange KW, et al. Sweat it out? The effects of physical exercise on cognition and behavior in children and adults with ADHD: a systematic literature review. *J Neural Transm* 2017; 124(1): 3-26.

[44] Piepmeyer AT, HaoShih C, Whedon M, Williams LM, Davis ME, Henning DA, et al. The effect of acute exercise on cognitive performance in children with and without ADHD. *J Sport Health Sci* 2015; 4(1): 97-104.

[45] Suarez-Manzano S, Ruiz-Ariza A, De La Torre-Cruz M, Martínez-López EJ. Acute and chronic effect of physical activity on cognition and behaviour in young people with ADHD: A systematic review of intervention studies. *Res Dev Disabil* 2018; 77: 12-23.

[46] Petrofsky JS, Cuneo M, Dial R, Pawley AK, Hill J. Core Strengthening and Balance in the Geriatric Population. *J Appl Res* 2005; 5(3): 423-33.

[47] Marshall PW, Murphy BA. Core stability exercises on and off a Swiss ball. *Arch Physical Med Rehabil* 2005; 86(2): 242-9.

[48] Kousha M, Norasteh A, Khalili S. The Effect of Core Stabilization Training on Balance in Children with Attention Deficit/ Hyperactivity Disorders(ADHD). *J Guilan Uni Med Sci* 2016; 25 (99): 82-92.