

Original Article

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

Shadmehri S^{1*}, Ahmadi M¹, Abbassi-Daloii A², Ziaolagh SJ³, Yahyaei B⁴

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-Daloii A, Ziaolagh 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 هوایی و مصرف ریتالین در موش‌های صحرایی بیشفعال شده

سعیده شادمهری^۱، مژگان احمدی^۲، آسیه عباسی دلوبی^۳، سید جواد ضیاءالحق^۴، بهروز یحیایی^۴

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 هوایی 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 به طور تصادفی به چند گروه: ۱) کنترل سالم، ۲) بیشفعال، ۳) بیشفعال-تمرینات تردیمیل، ۴) بیشفعال-ریتالین و ۵) بیشفعالی-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 ازاء 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 هوایی و مصرف ریتالین تاثیر معنی‌داری بر وزن موش‌های بیشفعال شده نداشت ($P=0.877$). در حالی‌که بر هماهنگی حرکتی موش‌ها تاثیر معنی‌دار نداشت ($P=0.001$). در موش‌های مبتلا به اختلال بیشفعالی تغییرات خفیف شکل بافتی و سلولی، نکروز و پرخونی بافتی و همچنین پیکنوز بافت هیپوکامپ مشاهده شد. تمرینات تردیمیل به همراه ریتالین آسیب شکل بافتی و سلولی، نکروز و همچنین پیکنوز بافت هیپوکامپ را کاهش داد.

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

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

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

مقدمه

اختلال نقص توجه-بیشفعالی (ADHD) یکی از شایع-

ترین 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، کج خلقی، بی‌ثباتی خلقی، طرد شدن از سوی همسالان و واکنش شدید اطرافیان همراه است [۲].

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

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

۳ استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد شاهروド، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهروド، ایران

۴ استادیار، گروه پزشکی، واحد شاهروド، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهروド، ایران

* نشان نویسنده مسئول؛

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

دouzviss: ۲۱۵۵۲۲۹۲۹۷

تلفن: ۰۹۱۲۳۱۴۵۴۱۲

saeedehsh61@gmail.com

پست الکترونیک: تاریخ پذیرش نهایی: ۱۳۹۶/۶/۱۸

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۲/۲۷

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 تکاپویی حرکتی روزانه در حد کمتر از چشم‌داشت بر حسب سن و هوش فرد است [۵]. یافته‌های حاصل از تصویربرداری عصبی و مطالعات روان‌شناسی و ژنتیک در بیماران ADHD تغییرات عملکردی و ساختاری در مناطق مختلف مغز به ویژه هیپوکامپ را نشان می‌دهد [۶]. در واقع، ADHD یک اختلال پیچیده مغزی می‌باشد و ناهنجاری‌های ظرفی را در بر می‌گیرد که در عملکرد سیستم اعصاب مرکزی ایجاد می‌شود [۷]. از همین‌رو، تغییرات ساختاری در این ناحیه ممکن است به طور بالقوه به شناخت مکانیسم‌های پاتولوژیک کمک کند. در فرآیند درمان اختلال کم‌توجهی-بیش-فعالی انواع مختلفی از مداخله‌های دارویی و روان‌شناسی 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 به خوبی مشخص شده

هفته تمرین هوایی و مصرف ریتالین در موش‌های صحرایی نژاد ویستار بیش‌فعال 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.SAHROOD.1396.6 در کمیته اخلاق IR.IAU.SAHROOD.1396.6 در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهروود 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 شب‌نیروزی 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 نقص توجه/بیش‌فعالی (۷ سر موش); (۳) گروه موش‌های مبتلا به اختلال نقص توجه/بیش‌فعالی + تمرینات ترمیمیل (۷ سر موش); (۴) گروه موش‌های مبتلا به اختلال نقص توجه/بیش‌فعالی + مصرف ریتالین (۷ سر موش); و (۵) گروه موش‌های مبتلا به اختلال نقص توجه/بیش‌فعالی + مصرف ریتالین + تمرینات ترمیمیل + مصرف ریتالین (۷ سر موش). آزمون هماهنگی حرکتی به صورت پیش و پس‌آزمون، قبل Beam و بعد از ۸ هفته تمرین با استفاده از تخته تعادل (Balance) گرفته شد. تخته تعادل شامل یک تخته با یک متر طول و ۱۲ میلی‌متر پهنا می‌باشد که یک جعبه سیاه در پایان آن تعییه شده است. یک لامپ (۶۰ وات) برای تابش نور در بالای نقطه شروع استفاده می‌شود و به عنوان یک محرک عمل می‌کند. زمان عبور از نقطه ۸۰ سانتی‌متر توسط دو دتکتور 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 مدنظر قرار گرفت. همه آزمایشات بر اساس خط مشی‌های فرادراد هلسینکی اجرا شد.

است [۹]. نتایج مطالعات حاکی از تغییرات مغز به‌ویژه ساختار هیپوکامپ به‌دبناک ورزش می‌باشد [۹]. Chaddock و همکاران نشان داده‌اند کودکان با max VO_{2max} بالاتر حجم هیپوکامپ بزرگتری دارند [۹] 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 کارکرد‌های 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 بازی درمانی 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]: 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 گستردۀ‌ترین داروهایی هستند که برای درمان ADHD به کار می‌روند. مตیل فنیدیت (ریتالین) دارویی از دسته محرک‌های مغزی است که برای کنترل علایم نامطلوب، از جمله عدم تمرکز، نقص توجه و اختلال بیش‌فعالی به کار می‌رود [۱۸، ۱۷]. 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 این گونه درمان‌ها پاسخ نمی‌دهند [۱۹-۲۱]. همان‌طور که گفته شد درمان دارویی این اختلال شامل محرک‌های سیستم اعصاب مرکزی است، اما مصرف دارو به‌نهایی به ندرت 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، به عنوان یک محافظ ذاتی عمل می‌کند [۲۲]. با توجه به این که 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 به‌دبناک 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 به‌نظر می‌رسد. هدف تحقیق حاضر بررسی تغییرات ساختاری بافت هیپوکامپ در پاسخ به

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 حداقل اکسیژن مصرفی) بود [۲۷].

نمونه‌گیری از هیپوکامپ

موس ها پس از اتمام آخرین جلسه تمرین، در حالی که سیر بودند (۴ ساعت قبل از کشته شدن غذا از قفس برداشته شد، اما به آب دسترسی داشتند) با تزریق داخل صفاقی ترکیب کاتامین (۳-۵mg/kg) و زایلazin (۳۰-۵۰mg/kg) بیهوش شدند. با استفاده از تیغ جراحی بالا فاصله جمجمه شکافه شده و مغز با احتیاط خارج شد. نیمکره های مغز توسط تیغ جراحی جدا شده و هیپوکامپ از سیستم لمبیک جدا شد (شکل شماره ۱). نمونه ها پس از جداسازی در فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفته و سپس جهت انجام روش های معمول بافت شناسی آماده شدند. پس از انجام مراحل معمول از بافت ها بر شهابی با ضخامت ۵ میکرون به دست آمد. بر شهابی با روش معمولی هماتوکسیلین-اوزین رنگ آمیزی شده و با استفاده از میکروسکوپ مطالعه شدند [۲۸].



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

نکروتیک (درجات مرگ سلوی) بود و در متغیر التهاب وجود سلول های التهابی در ناحیه بررسی شد. برای اطمینان از طبیعتی بودن توزیع متغیرها از آزمون شاپیرو-ویلک و برای بررسی همگنی یا تجانس واریانس ها از آزمون لوین استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای وزن و هماهنگی حرکتی از آزمون آماری تحلیل کوواریانس استفاده شد. سطح معنی داری $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد و کلیه عملیات آماری با نرم افزار SPSS نسخه ۲۳ به اجرا درآمد.

نتایج

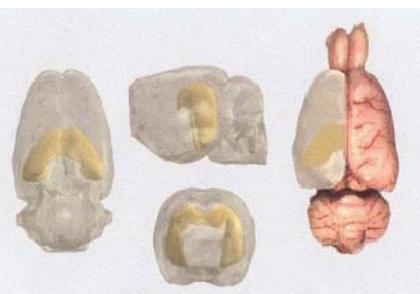
در جداول شماره ۱ و ۲ میانگین و انحراف معیار مربوط به وزن و هماهنگی حرکتی آورده شده است. همچنین، در

آزمون Open Field

جهت القا کردن ADHD موش ها به مدت ۸ هفته و ۶ روز در هفته، روزانه ۱۰ میلی گرم L-NAME به ازای وزن بدن به صورت درون صفاقی 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 $68 \times 68 \times 45$ سانتی متر، از جنس پلکسی گلاس و با قاعده مشکی رنگ است. هر موش به منظور سازگاری با محیط جدید ابتدا به مدت یک دقیقه در دستگاه Open Field قرار می گیرد و دوربین مجهز به اشعه مادون قرمز که در قسمت بالا و به فاصله $2/5$ متر از جعبه قرار گرفته حرکات حیوان را ریدیابی کرده و شاخص های کل مسافت طی شده، حداقل مسافت حرکت در یک موتبه و مدت زمان حرکت را ثبت نموده و به کامپیوتر منتقل می کند [۲۶].

پروتکل تمرین

در پژوهش حاضر از تردیل 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 موش ها ۳۰ دقیقه در روز و برای مدت ۸ هفته



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

رعايت شده است. نتایج آزمون تحلیل کوواریانس نشان داد که بین میانگین هماهنگی حرکتی متعاقب تمرین هوازی و ریتالین در موش های بیش فعال شده تفاوت معنی دار وجود دارد ($P=0.001$). برای بررسی اختلاف بین گروه ها از آزمون بونفرونی استفاده شد که نتایج آن در جدول شماره ۵ زیر آمده است.

جدول شماره ۳ و ۴ نتایج آزمون تحلیل کوواریانس مربوط به وزن و هماهنگی حرکتی موش ها در گروه های مختلف نشان داده شده است. تحلیل کوواریانس نشان داد که تمرین هوازی و ریتالین بر وزن موش های بیش فعال شده تاثیر معنی دار ندارد ($P=0.887$). ابتدا، پیش فرض شبیه رگرسیون مورد بررسی قرار گرفت؛ از آنجاکه عدد بدست آمده برای تعامل دو فاکتور گروه ها و پیش آزمون بیشتر از 0.05 بود، نتیجه گرفتیم شبیه رگرسیون

جدول شماره ۲- میانگین و انحراف معیار هماهنگی حرکتی گروه های مختلف

آماره	گروه	مرحله	انحراف معیار \pm میانگین
$9/90 \pm 2/12$	بیش فعال	پیش آزمون	$9/90 \pm 2/12$
		پس آزمون	$20/24 \pm 8/85$
$21/51 \pm 10/66$	تمرین	پیش آزمون	$21/51 \pm 10/66$
		پس آزمون	$9/95 \pm 7/05$
$70/27 \pm 8/40$	همانگی	پیش آزمون	$70/27 \pm 8/40$
		پس آزمون	$29/0 \pm 13/61$
$13/50 \pm 8/84$	ریتالین	پیش آزمون	$13/50 \pm 8/84$
		پس آزمون	$10/42 \pm 3/58$
$7/32 \pm 1/01$	کنترل	پیش آزمون	$7/32 \pm 1/01$
		پس آزمون	$7/39 \pm 1/03$

جدول شماره ۱- میانگین و انحراف معیار وزن گروه های مختلف

آماره	گروه	مرحله	انحراف معیار \pm میانگین
$256/75 \pm 19/0$	بیش فعال	پیش آزمون	$256/75 \pm 19/0$
		پس آزمون	$253/75 \pm 8/6$
$258/80 \pm 29/6$	تمرین	پیش آزمون	$258/80 \pm 29/6$
		پس آزمون	$268/80 \pm 26/0$
$216/20 \pm 8/8$	وزن (گرم)	پیش آزمون	$216/20 \pm 8/8$
		پس آزمون	$265/0 \pm 28/1$
$276/40 \pm 32/5$	تمرین + ریتالین	پیش آزمون	$276/40 \pm 32/5$
		پس آزمون	$268/80 \pm 54/6$
$282/66 \pm 8/3$	مجموع	پیش آزمون	$282/66 \pm 8/3$
		پس آزمون	$287/0 \pm 11/5$

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

مجموع مجذورات	درجه آزادی	میانگین مجذورات	F	معنی داری
$21032/627$	۱	$21032/627$	$24/031$	$0/000$
$4307/233$	۱	$4307/233$	$4/921$	$0/041$
$980/054$	۴	$225/014$	$0/280$	$0/887$
$1615742/000$	۳۲			مجموع

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

مجموع مجذورات	درجه آزادی	میانگین مجذورات	F	معنی داری
$5001/340$	۱	$5001/340$	$99/760$	$0/000$
$426/765$	۱	$426/765$	$8/513$	$0/010$
$1904/0531$	۴	$476/133$	$9/497$	$0/000$
$8276/805$	۳۲			مجموع

دو طرفه ناحیه ماده خاکستری و فلش سیاه دوطرفه نورون‌های هیپوکامپ را نشان می‌دهد. فلش‌های سفید نیز نورون و هسته آن را نشان می‌دهند. در گروه بیش فعال مقاطع بافت‌شناسی هیپوکامپ نشان می‌دهد که مقداری پرخونی در بافت (فلش قرمز) وجود دارد. همچنین، ماده خاکستری میزانی بی‌نظمی و از هم گسیختگی دارد (فلش سیاه). همچنین، پراکنده‌گی سلولی همراه با کاهش اندک نورون‌های هرمی دیده می‌شود. برخی نورون‌های هیپوکامپ (فلش سیاه دوطرفه) دارای سیتوپلاسم و هسته پیکنوze و هبیرکروماتیک هستند که تعداد آنها در ناحیه هیپوکامپ و بخش مردمبررسی زیاد می‌باشد. نکته دیگر آن که 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 از هم گسیختگی بافتی در ناحیه بالای نورون‌های هیپوکامپ وجود دارد. سایر نواحی بافتی دارای ویژگی غیرطبیعی نبوده و نورون‌ها نیز دارای تعداد و فواصل مناسب و 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؛ به طوری که از هم گسیختگی و بی‌نظمی (فلش سیاه) در بافت وجود داشته و نیز نورون‌های هیپوکامپ دارای سلول‌های تغییرشکل بافتی و پیکنوze هستند (فلش سفید) که البته تعداد آنها نسبت به گروه بیش فعال 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 نوروڈژنراتیو 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).

جدول شماره ۵- نتایج آزمون بونفرونی مربوط به هماهنگی حرکتی گروه‌های مختلف تحقیق

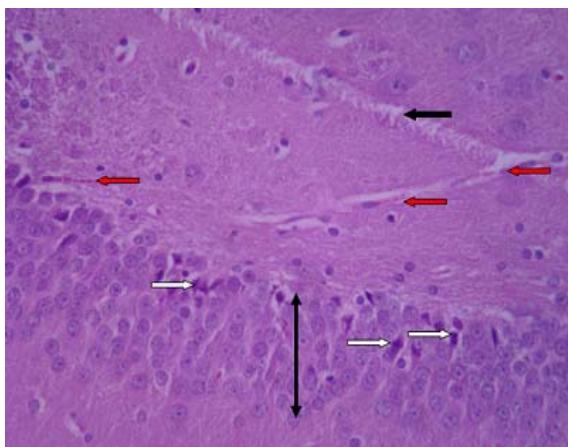
P	اختلاف میانگین	گروه‌ها
۰/۸۰۰	۸/۹۲۲	- تمرین-ADHD
۰/۰۹۰	۱۵/۸۷۹	- ریتالین-ADHD
۰/۶۵۳	۹/۴۰۲	- تمرین-ریتالین-ADHD
۰/۲۷۱	۱۳/۱۵۹	- کنترل-ADHD
۰/۰۰۱	-۲۴/۸۰۱	تمرین-ریتالین
۱	۰/۴۸۰	تمرین-تمرين و ریتالین
۱	۴/۲۳۷	تمرین-کنترل
۰/۰۰۱	۲۵/۲۸۱	ریتالین-تمرين و ریتالین
۰/۰۰۱	۲۹/۰۳۸	ریتالین-کنترل
۱	۳/۷۵۶	تمرین و ریتالین-کنترل

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/بیش فعالی تغییرات خفیف شکل بافتی و سلولی، نکروز و پرخونی بافتی و همچنین پیکنوze متوسط مشاهده شد. نتایج نشان داد تمرینات تردیمیل و مصرف ریتالین هر کدام به تنهایی موجب بهبود نکروز و پرخونی در بافت هیپوکامپ می‌شوند. همچنین، تمرینات تردیمیل به همراه مصرف ریتالین آسیب شکل بافتی و سلولی، نکروز و همچنین پیکنوze بافت هیپوکامپ را کاهش می‌دهد. در نمونه‌های مورد ارزیابی گروه کنترل نواحی مختلف هیپوکامپ CA3، CA2، CA1 و شکنج دندانه‌دار 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 هسته کرون هسته نیز قابل رویت است. همچنین، هیچ‌گونه تغییرات بافتی از قبل پرخونی، التهاب، بی‌نظمی و نوروڈژنراتیو وجود ندارد. فلش سفید

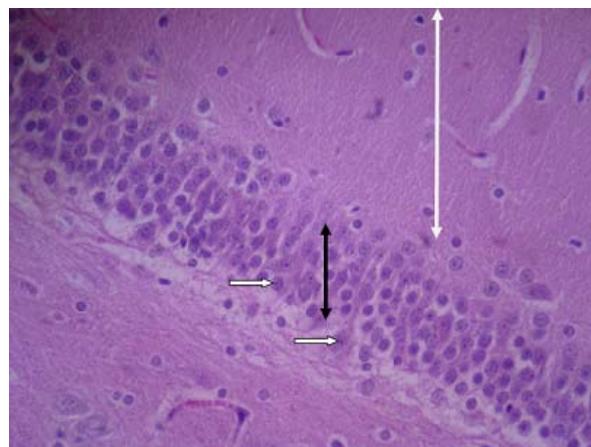
جدول شماره ۶- تفکیک و درجه‌بندی تغییرات پدید آمده در متغیرهای مورد ارزیابی بافت هیپوکامپ

گروه	تغییرات شکل بافتی و سلولی
کنترل	·
بیش فعال	·
تمرین	·
ریتالین	·
تمرین+ریتالین	·

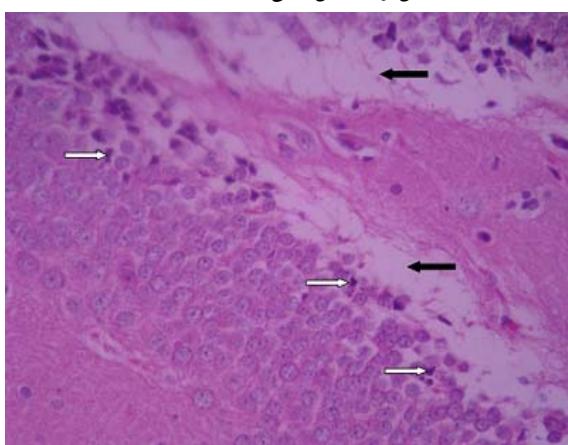
* درجه ۰: بیان گر عدم مشاهده تغییر، درجه ۱: بیان گر تغییرات خفیف، درجه ۲: بیان گر تغییرات متوسط و درجه ۳: بیان گر تغییرات شدید می‌باشد.



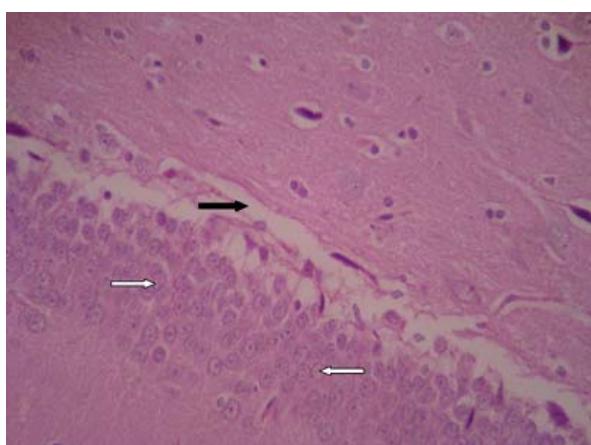
شکل شماره ۱- مقطع بافت شناسی هیپوکامپ در گروه کنترل
نقص توجه/بیش فعالی (H&E $\times 400$)



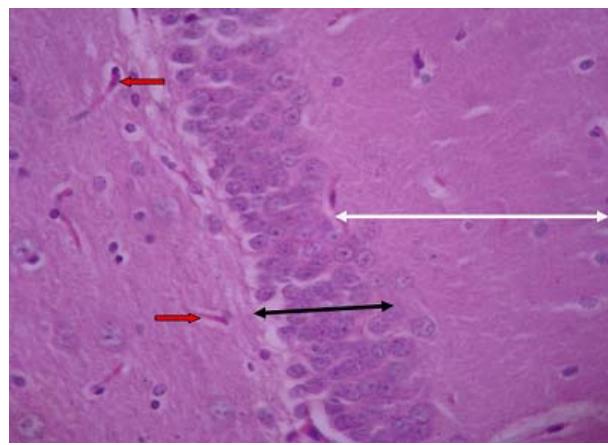
شکل شماره ۲- مقطع بافت شناسی هیپوکامپ در گروه مبتلا به اختلال
نقص توجه/بیش فعالی (H&E $\times 400$)



شکل شماره ۳- مقطع بافت شناسی هیپوکامپ در گروه مبتلا به اختلال
نقص توجه/بیش فعالی+تمرینات تردیمیل (H&E $\times 400$)



شکل شماره ۴- مقطع بافت شناسی هیپوکامپ در گروه مبتلا به اختلال
نقص توجه/بیش فعالی+صرف ریتالین (H&E $\times 400$)



شکل شماره ۵- مقطع بافت شناسی هیپوکامپ در گروه مبتلا به اختلال نقص توجه/بیش فعالی+تمرینات تردیمیل+صرف ریتالین (H&E $\times 400$)

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

بحث

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

نفرین و دوبامین از پایانه‌های عصبی مربوطه غلظت آنها را در خون زیاد می‌کند [۴۲]. در نهایت، نتایج تحقیق حاضر نشان داد تمرینات ترمیمی به همراه مصرف ریتالین آسیب شکل بافتی و سلولی، نکروز و همچنین پیکنوز بافت هیپوکامپ را بهبود می‌بخشد. پتانسیل فعالیت بدنه به عنوان یک درمان برای ADHD توسط این حقیقت مشخص می‌شود که در مطالعات حیوانی و آزمودنی‌های مسن، اثرات مثبت فعالیت بدنه بر بسیاری از عوامل عصب‌شناسخی که ADHD را تحت تاثیر قرار می‌دهد، تایید شده است [۴۳-۴۵]. همان‌طور که در تحقیق حاضر مشاهده شد ترکیب با اثر دارویی می‌تواند مزایای بیشتری نسبت به اعمال هریک از آنها به‌تهابی داشته باشد. از طرف دیگر، نتایج تحقیق حاضر حاکی از عدم تغییر معنی‌دار هماهنگی حرکتی به‌دبیال مداخله تمرین هوایی و ریتالین نسبت به گروه بیش فعال بود. این یافته تحقیق حاضر با نتایج برخی مطالعات مبنی بر تاثیر نداشتن برنامه تمرین بر تعادل حرکتی در کودکان مبتلا به ADHD هم‌خوان می‌باشد [۱۶، ۱۵]. کترول وضعیت بدنه مطلوب یا تعادل یکی از شاخص‌های میزان استقلال در انجام فعالیت‌های روزمره تلقی می‌شود [۴۶]. نشان داده شده است که بازی‌های گروهی و تمرینات توپی منجر به فراخوانی بیشتر عضلات نواحی لگنی کمری که در حفظ تعادل نقش دارند، می‌شود [۴۷]. باین وجود، بیان شده است که تمرین موجب بهبود تعادل حرکتی در کودکان ۴ تا ۵ ساله مبتلا به ADHD می‌شود [۱۲]. همچنین، کوشش و همکاران نشان داده‌اند که اجرای برنامه تمرین ثبات مرکزی در کودکان پسر ۱۱-۸ ساله دچار ADHD با بهبود عملکرد تعادلی همراه است [۴۸]. بخشی‌پور و همکاران نیز در پژوهشی به بررسی تاثیر ۸ هفته تمرین ایروپیک و بازی‌درمانی گروهی بر تعادل کودکان دچار ADHD پرداختند؛ نتایج مطالعه آنها نشان داد که بازی‌درمانی گروهی به‌طور کلی تاثیر بیشتری بر بهبود تعادل کودکان مبتلا به ADHD داشته و ایروپیک در بهبود تعادل ایستا تاثیر معنی‌داری داشت [۱۴]. علاوه بر این، کوشش و همکاران در تحقیقی به بررسی تاثیر یک برنامه فعالیت‌های منتخب بر رشد مهارت‌های حرکتی کودکان دچار ADHD پرداختند. برنامه حرکتی منتخب که شامل فعالیت‌های تقویتی، بازی و ورزش بود به مدت 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 بر شمرده‌اند 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 نکروز و پرخونی در بافت هیپوکامپ شد. تأثیر تمرین هوایی 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 به‌دبیال تمرین هم‌خوان می‌باشد [۳۱-۳۳]. این مطالعات حیوانی نشان داده شده که ورزش باعث افزایش تعداد سلول‌های جدید در هیپوکامپ شده و موجب بهبود عملکرد مغز می‌شود. همچنین، نشان داده شده است که حرکات بدنه فعالیت الکتریکی هیپوکامپ را افزایش می‌دهد که علت آن می‌تواند تغییر فعالیت نورونی و ناقلين 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]. باین حال، نتایج برخی مطالعات حاکی از عدم تاثیر فعالیت ورزشی اختیاری و تمرین باشد 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 تاثیری ندارد [۳۷]. در تحقیق حاضر تمرین هوایی موجب بهبود ساختار هیپوکامپ گردید لذا احتمالاً تمرین هوایی 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 پیش‌التهابی و همچنین فعل شدن روندهای التهابی 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 صحرایی موجب التهاب سیستم عصبی بهویژه در ناحیه هیپوکامپ موش‌های بالغ می‌گردد [۴۱]. ممکن است ناهمخوانی نتایج به دست آمده ناشی از دوز تجویز ریتالین باشد. ریتالین یک آمین سمپاتومیمتیک است که دارای اثرات مرکزی و محیطی می‌باشد و با مهار بازجذب کاتکولامین‌های خون و افزایش ترشح یا مهار بازجذب نوراپی‌نفرین، ابی-

نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که اختلال نقص توجه/بیش-فعالی موجب آسیب به ساختار بافت هیپوکامپ می‌شود و تمرينات تردیمیل 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) شهری ری به اجرا درآمده است، بدین‌وسیله از آن واحد دانشگاهی تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

های تحقیق حاضر می‌توان به عدم اندازه‌گیری دیگر فاکتورهای مرتبط با ساختار و عملکرد هیپوکامپ اشاره کرد. اندازه‌گیری نوروتروفین‌ها و ناقلين عصبی نیز می‌تواند اثرات فعالیت بدنی بر ADHD و کارکرد سیستم عصبی مرکزی در افراد مبتلا به ADHD را به طور روشن‌تری نشان دهد. بدنهای رسد درمان با ریتالین می‌تواند موجب بهبود شرایط بیماران ADHD شود. البته نباید دوز تجویز ریتالین را نیز نادیده گرفت؛ به طوری که 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 JI, 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, Rijssdijk 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, Castel lanos 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, Bélineau 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 cohortin 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: Guildford Press; 1998.
- [20] Kosters 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. Pharacotherapy 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 apoptosisassociated 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 andneuronal 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] Piepmiera 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.