



## تأثیر ۸ هفته تمرین در آب با دو شدت گوناگون بر سطوح سرمی NGF و GDNF در زنان دچار مولتیپل اسکلروزیس

مریم جعفری: دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران  
رویا عسکری: استادیار، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران (\*نویسنده مسئول) r.askari@hsu.ac.ir  
علیرضا حسینی کاخک: دانشیار، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران  
مسعود اعتمادی فر: استاد، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

تمرین در آب،  
NGF  
GDNF  
مولتیپل اسکلروزیس

**زمینه و هدف:** تمرینات آبی به دلیل تأثیرات مفید بر عملکرد بدنی، کیفیت زندگی و کاهش علائم برای افراد مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس (Multiple Sclerosis-MS) توصیه می‌شود. با این حال، اثرات بر کنشگرهای رشد عصبی (Nerve Growth Factor-NGF) و نروتروفیک برآمده از یاخته‌های گلیال (Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor-GDNF) هنوز بحث برانگیز است. بنابراین، هدف پژوهش حاضر ارزیابی و مقایسه اثرات ۸ هفته رژیم‌های تمرین آبی با شدت‌های گوناگون بر سطوح سرمی NGF و GDNF در زنان دچار مولتیپل اسکلروزیس بود.

**روش کار:** این پژوهش از نوع نیمه تجربی با طرح پیش آزمون و پس آزمون با گروه کنترل بود. برای این منظور، ۳۵ زن دچار مولتیپل اسکلروزیس از نوع عود کننده-بهبود یابنده (Relapsing-Remitting MS, RRMS) (3 Expeded) با  $disability\ status\ scal - EDSS < 3.5$  شاخص توده بدنی:  $22/3 \pm 27/0$  به شیوه تصادفی به سه گروه کنترل (۱۱ نفر)، تمرین در آب با شدت پایین (Low-Intensity -LI، ۱۰ نفر)، تمرین در آب با شدت بالا (High-Intensity -HI، ۱۴ نفر) تقسیم شدند. رژیم‌های تمرینی در برگزیده تمرین‌های هوازی در آب با شدت پایین (۶۹-۵۰٪ ضربان قلب ذخیره بیشینه) و شدت بالا (۸۵-۷۰٪ ضربان قلب ذخیره بیشینه) با حجم برابر، ۳ جلسه در هر هفته، ۳۰ تا ۶۰ دقیقه در هر جلسه به مدت ۸ هفته بود. از گروه کنترل نیز خواسته شد الگوی زندگی روزمره طبیعی خود را در طول مدت پژوهش حفظ کنند. سطوح سرمی NGF و GDNF به روش الایزا در حالت پایه و در پایان پژوهش اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از تحلیل واریانس با اندازه‌گیری تکراری تجزیه و تحلیل شد.

**یافته‌ها:** هر دو رژیم تمرین در آب با شدت‌های پایین و بالا سطوح NGF و GDNF را به طور معناداری در پایان مداخله در مقایسه با وضعیت پایه افزایش دادند ( $p < 0.05$ ). با این حال، هیچ تفاوت معناداری بین گروه‌ها دیده نشد ( $p > 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** براساس نتایج تحقیق حاضر، رژیم‌های LIAT و HIAT به خوبی تحمل و به نظر می‌رسد که تأثیرات مشابهی را برای زنان مبتلا به MS دارند. با این حال، مطالعات بیشتری برای تأیید این یافته‌ها مورد نیاز است.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت کننده:** حامی مالی نداشته است.

شیوه استناد به این مقاله:

Askari R, Jafari M, Hosseini A, Etemadifar M. Effect of 8 weeks aquatic exercise with two different intensities on serum levels of GDNF and NGF in women with multiple sclerosis. Razi J Med Sci. 2020;27(2):80-90.

\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با 3.0 CC BY-NC-SA صورت گرفته است.

Original Article

## Effect of 8 weeks aquatic exercise with two different intensities on serum levels of GDNF and NGF in women with multiple sclerosis

**Maryam Jafari**, PhD Student, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran

**Roya Askari**, Assistant Professor, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran (\*Corresponding author) [r.askari@hsu.ac.ir](mailto:r.askari@hsu.ac.ir)

**Alireza Hosseini Kakhk**, Associate Professor, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran

**Masood Etemadifar**, Professor, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

### Abstract

**Background:** Aquatic exercises are recommended for people with Multiple Sclerosis (MS), due to the beneficial effects on physical function, quality of life and symptom reduction. However, the effects on Nerve Growth Factor (NGF) and Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) are still controversial. The aim of this research was to assess and compare the effects of aquatic exercise regimens with different intensities on serum levels of GDNF and NGF in women with MS.

**Methods:** The study was semi-experimental. For this purpose, thirty-five women with relapsing-remitting MS (RRMS), (Expanded status scale- EDSS<3) (mean age [ $\bar{X}\pm SD$ ]= 37±9 years) were randomly divided into control (CON: n= 11), Low-Intensity Aquatic Training (LIAT: n = 10), and High-Intensity Aquatic Training (HIAT: n = 14) groups. Exercise regimens consisted of aquatic aerobic exercises at either LI (50-69% of Heart Rate Reserve - HRR) or HI (70-85% of HRR), of equal volume, 3 sessions per week, 30 to 60 minutes per session for 8 weeks. CON group were asked to maintain normal daily life pattern for the duration of the research. Serum levels of GDNF and NGF by the ELISA method were measured at baseline and at the end of the study. The data were analyzed using repeated-measures analysis of variance.

**Results:** Both LIAT and HIAT regimens increased significantly NGF and GDNF levels at the end of the intervention compared with baseline ( $p<0.05$ ). However, there was no significant difference between LIAT and HIAT groups ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** Based on the results of the present research, both LIAT and HIAT regimens were well tolerated and appear to provide similar effects for women with MS. However, larger studies are required to confirm these findings.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

### Keywords

Aquatic exercise,  
NGF,  
GDNF,  
Multiple sclerosis

Received: 31/08/2019

Accepted: 01/02/2020

### Cite this article as:

Askari R, Jafari M, Hosseini A, Etemadifar M. Effect of 8 weeks aquatic exercise with two different intensities on serum levels of GDNF and NGF in women with multiple sclerosis. Razi J Med Sci. 2020;27(2):80-90.

\*This work is published under [CC BY-NC-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/) licence.



(Noradrenergic) است (۶). از میان کنشگرهای عصبی و نروتروفیک شناخته شده حاضر، GDNF مشخص ترین اثر حفاظتی عصبی دارد که به طور عمده با خواص منحصر به فرد گیرنده های خاص GDNF- $\alpha$  همراه است.

پژوهش های اخیر نشان می دهد که MS دارای سطوح پایین کنشگرهای عصبی و نروتروفیک مانند فاکتور رشد عصبی (NGF) و فاکتور نروتروفی فاکتور مغزی (-Brain-Derived Neurotrophic Factor) هستند و تمرین های ورزشی ممکن است این کنشگرهای عصبی و در افراد مبتلا به MS را تحت تاثیر قرار گیرد. مزایای فعالیت ورزشی برای بیماران دچار MS از بسیاری جهات، بهبود در مهارت های شناختی و آمادگی هوازی، بهبود تدریجی در علائم افسردگی، خستگی فیزیکی و همچنین کاهش خطر ابتلا به بیماری های مهم دیگر است (۹).

به تازگی در یک بررسی نظام مند، تمرین در آب منجر به بهبود کیفیت زندگی بیشتر از ۶۰ درصد افراد مبتلا به MS گردید (۱۰). همچنین، نتایج پژوهش روح و سو (۱۱) نشان داد علی رغم افزایش سطوح NGF و GDNF در هر دو گروه پس از هشت هفته تمرین هوازی (۳ جلسه در هفته و به مدت ۴۰ دقیقه تمرین بر روی تردمیل با ۷۰٪ ضربان قلب ذخیره)، تفاوت معناداری بین آن ها مشاهده نشد. خادم شریعه و همکاران (۱۲) نیز در تحقیق خود که اثر دوازده هفته تمرین استقامتی (با ۴۰ تا ۵۵٪ ضربان قلب ذخیره) و مقاومتی (با ۶۰ تا ۸۰٪ یک تکرار بیشینه) بر روی سطوح سرمی NGF در ۲۴ بیمار مبتلا به MS مورد مطالعه قرار دادند، هیچ گونه تغییر معناداری در سطوح سرمی NGF مشاهده نکردند. با این حال، تاکنون هیچ گزارشی در مورد اثرات منفی ورزش مبتنی بر آب در زمینه کنشگرهای عصبی و نروتروفیک ارائه نشده است.

نقش تمرینات ورزشی در آب توسط انجمن درمان فیزیکی (فیزیوتراپی) آمریکا برای تعدادی از مراکز بالینی تأیید شده است (۱۳). از برتری های تمرین در

مولتیپل اسکلروزیس (Multiple Sclerosis-MS) یک بیماری خود ایمنی پیشرونده و التهابی مزمن دستگاه عصبی مرکزی است که مغز و طناب نخاعی را درگیر و منجر به از دست دادن کنترل عضلانی، بینایی، تعادل و احساس فرد می شود (۱). از نشانه های این بیماری با تخریب صفحه میلین یاخته های عصبی و تشکیل پسمان های پلاکتی همراه با فروپاشی آکسون مشخص می شود که سبب آشفتگی در سرعت جریان پتانسیل عمل می گردد (۲). چرایی اصلی بیماری MS تاکنون ناشناخته باقی مانده است. به طور طبیعی علائم MS بین سنین ۲۰ تا ۴۰ سالگی بروز می کند. با این حال، سن دچار شدن به این بیماری در میان زنان به کمتر از ۲۰ سال رسیده است، به طوری که میزان شیوع آن در میان زنان دو برابر بیشتر از مردان بوده و با توجه به موقعیت جغرافیایی متفاوت است (۴-۱).

نروتروفین ها نقش مهمی در توسعه، بقا، تمایز، عملکرد و ترمیم نرونی ایفا می نمایند. آن ها رشد آکسونی در نرون های حسی، بازسازی عصب در پاسخ به آسیب و همچنین شاخه زایی جانبی پایانه های عصبی آسیب ندیده را تنظیم می کنند (۵). فاکتور رشد عصبی (Nerve Growth Factor-NGF) یک کنشگر عصبی نروتروفیک است که دارای وظایف حیاتی در توسعه دستگاه عصبی مرکزی است (۶). NGF اولین عضو کشف شده از خانواده نروتروفین ها است که برای رشد و حفظ فنوتیپ نرون ها در دستگاه عصبی محیطی و یکپارچگی عملکردی نرون های کولینرژیک در دستگاه عصبی مرکزی ضروری می باشد (۷).

کنشگرهای عصبی و نروتروفیک مشتق از سلول های گلیال (Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor-GDNF) یکی از کنشگرهای عصبی و کلیدی برای بقای عصبی است که تمایز، نگهداری و پایداری توده های مختلف سلولی را در دستگاه عصبی مرکزی و محیطی ترویج می دهد (۸). علاوه بر این، GDNF یکی دیگر از نوروپپتیدهای مهم برای توسعه دستگاه های دوپامینرژیک (Dopaminergic) و نورآدرنرژیک

عصبی در بیماران زن مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس بود.

### روش کار

این پژوهش از نوع نیمه تجربی با طرح پیش آزمون و پس آزمون با گروه کنترل بود. جامعه آماری پژوهش حاضر را زنان دچار MS مراجعه کننده به درمانگاه‌های مغز و اعصاب وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و انجمن MS شهرستان اصفهان تشکیل می‌دادند. از بین زنان دچار بیماری MS مراجعه کننده به انجمن MS شهرستان اصفهان، تعداد ۴۵ بیمار زن دچار بیماری MS از نوع عود کننده- بهبود یافته (Relapsing-Remitting MS, RRMS) با  $EDSS < 3/5$  به شکل هدفمند از بین داوطلبین واجد شرایط در این پژوهش انتخاب گردید. معیارهای ورود به پژوهش از جمله موارد زیر بود: (۱) ابتلاء به بیماری MS شناخته شده که حداقل ۲ سال از زمان تشخیص آن گذشته باشد و تشخیص بیماری آن‌ها نیز بر اساس معاینات نورولوژیک و تصویر برداری رزونانس مغناطیسی (۱) Magnetic Resonance Imaging (MRI) به وسیله پزشک متخصص نورولوژیست تأیید شده باشد؛ (۲)  $EDSS < 3$  (۳) جنسیت مونث با دامنه سنی ۳۰-۴۵ سال؛ (۴) عدم عود بیماری در طول ۴ هفته قبل از شروع مطالعه تا پایان دوره ی ورزش در آب؛ (۵) عدم ابتلا به بیماری‌های قلبی، عروقی، تنفسی، پوستی، آرتروز و عصبی عضلانی؛ (۶) توانایی شرکت منظم در جلسات تمرینی و (۷) عدم شرکت در برنامه‌های بازتوانی و ورزشی دیگر. معیارهای خروج از مطالعه شامل موارد زیر بود: (۱) غیبت بیش از ۵ جلسه در طول هر دوره ی تمرینی؛ (۲) عود بیماری در طول مطالعه؛ (۳) ابتلاء به بیمارهای خاص از قبیل بیماری‌های پوستی و یا مشکلاتی که با شرکت کردن در مطالعه برای آن‌ها مضر باشد و (۴) عدم شرکت در جلسات آزمون گیری. لازم به ذکر است، همه شیوه‌های مداخله‌های درمانی و ورزشی توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی سبزوار با شناسه کد اخلاق IR.UlREC.1397.015 مورد تایید قرار گرفت. پس از ارزیابی اولیه و تشخیص بیماری MS، تعداد ۴۵ بیمار با  $EDSS < 3/5$  به صورت هدفمند انتخاب شدند و سپس به صورت تصادفی در دو گروه تجربی

آب می‌توان به ایجاد تنش در عضلات، بهبود ظرفیت هوایی، انعطاف پذیری و کاهش سطوح اضطراب اشاره کرد. شناوری طبیعی و ویسکوزیته آب به طور نهفته می‌تواند محیطی امن و محافظتی برای بیماران دچار MS را فراهم کند، به طوری که بیمار احساس راحتی برای حرکت اندام، بدون ترس از دست دادن تعادل یا سقوط بیش از حد نمایند (۹). علاوه بر این، این فعالیت‌ها نیاز به داشتن زبردستی بالای شناکردن برای به دست آوردن برتری‌های تمرین در آب ندارد (۹). در همین رابطه، پژوهش‌گران بیان کرده‌اند فعالیت بدنی اثرات مفیدی بر سلامتی مغز دارد. این آثار شامل متابولیسم انرژی، تغییرپذیری سیناپسی، افزایش پروتئین‌های مربوط به اعمال شناختی و عملکرد میتوکندری می‌باشد. تمرین‌های ورزشی منجر به تولید فاکتور (GDNF) نوروتروفیک برآمده از سلول‌های گلیال جسم سیاه که نورون‌های دوپامینرژیک در آن قرار دارند، می‌شود، به طوری که انجام ورزش شکل پذیری را در نورون‌های دوپامینرژیک بهبود می‌بخشد (۱۴). این عمل به وسیله افزایش تولید GDNF در افراد انجام می‌گیرد.

در واقع، اگرچه تمرین‌های ورزشی سبب افزایش نوروتروفین‌ها در مغز می‌شود، ولی ممکن است میزان این تغییر بسته به شدت و نوع تمرین ورزشی متفاوت باشد. پژوهش حاضر، دانش و فهم جدیدی را درباره سایر مکانیسم‌های احتمالی درگیر در افزایش سطوح نوروتروفین‌ها متعاقب تمرین ورزشی در آب فراهم خواهد آورد. در سال‌های اخیر، توجه زیادی به چرایی که می‌تواند بازسازی عصبی را در بیماران مبتلا به MS بالا ببرد و نرون‌ها را از مرگ سلولی حفظ کند، معطوف گردیده است. با توجه به نقش فعالیت بدنی و ورزش در کنترل MS و کاهش عوارض ناشی از آن و تاثیر مثبت بر تنظیم افزایشی نوروتروفین‌ها، این سوال پیش می‌آید که آیا شدت تمرین و فعالیت ورزشی در آب می‌تواند به عنوان یک عامل مؤثر در پیشگیری و یا یک مکمل درمانی در کنار راه‌های درمانی دیگر، عوارض ناشی از MS را کاهش دهد و تفاوتی را در کاهش اعصاب یا کنترل و دوباره سازی آن‌ها نشان دهد؟ بنابراین، هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین در آب با دو شدت پایین و بالا بر روی سطوح سرمی عوامل رشد

تمرین با شدت پایین (۱۵ نفر)، با شدت بالا (۱۵ نفر) و یک گروه کنترل (۱۵ نفر) قرار گرفتند.

یک هفته قبل از اجرای پروتکل اصلی ویژگی‌های بدنی آزمودنی‌ها از قبیل سن، قد، وزن، شاخص توده‌ی بدنی و نمره‌ی سنجش میزان ناتوانی و همچنین سطوح سرمی NGF و GDNF اندازه‌گیری و ثبت گردید (جداول ۱ و ۲). نحوه‌ی انجام آزمون‌ها و اندازه‌گیری‌های خونی به این ترتیب بود که از بیماران هر دو گروه تمرین و بیماران گروه کنترل یک روز قبل از شروع برنامه‌ی ورزش در آب و ۴۸ ساعت پس از اتمام دوره‌ی تمرین در آب (۴۸ ساعت پس از پایان هفته هشتم) متغیرهای وابسته اندازه‌گیری و ثبت شد.

لازم به ذکر است، بعد از تکمیل رضایت‌نامه و پرسش‌نامه‌ی آگاهی‌های پزشکی-ورزشی و تشریح روند پژوهش، به آزمودنی‌ها توصیه شد که از هر گونه فعالیت بدنی شدید، مصرف دارو، مکمل غذایی، مصرف قهوه، چای، دخانیات، کافئین تا ۴۸ ساعت قبل از انجام آزمون‌ها امتناع ورزند.

پروتکل ورزش در آب: پس از انجام آزمون‌های اولیه، آزمودنی‌های گروه‌ی تمرین در یک دوره برنامه‌ی کامل ورزش در آب (شامل؛ ۸ هفته‌ی متوالی، ۳ جلسه در هفته و هر جلسه ۴۵-۶۰ دقیقه با شدت‌های پایین ۵۰-۶۹ و بالا ۷۰-۸۵ درصد ضربان قلب ذخیره بیشینه بیماران) به صورت انفرادی و با توجه به توانایی‌های فیزیولوژیکی آنان و بر اساس نتایج حاصل از آزمون اولیه در دمای ۲۸ تا ۳۰ درجه سانتی‌گراد در استخر دانشگاه علوم پزشکی اصفهان زیر نظر مربیان مجرب ورزش در آب شرکت کردند (جداول ۱ و ۲). در طول مدت دوره مطالعه، گروه کنترل در هیچ یک از برنامه‌های ورزشی شرکت نکردند و فقط پیگیری و فعالیت‌های روزمره را انجام دادند (۹).

در جلسات ابتدایی، مربی در مورد برنامه‌ی کلاس و نحوه‌ی اجرای تمرینات، ویژگی‌های آب و غیره با آزمودنی‌ها صحبت کرده و از آزمودنی‌ها خواسته شد در صورت احساس خستگی و یا ناتوانی و مواجهه با هر مشکلی در داخل یا در فاصله بین جلسات، حتماً مورد را با مربی و پژوهش‌گر مطرح نمایند، بعد از ۱۵ دقیقه صحبت، آزمودنی‌ها وارد قسمت کم عمق شده و بعد از آشنایی با آب و توانایی کنترل بدن، آزمودنی‌ها راه رفتن

در آب را آموزش دیده و تمرین کردند. در بقیه‌ی جلسات این دوره مدت زمان هر جلسه‌ی تمرین ۶۰-۴۵ ساعت بود که به ۳ مرحله‌ی زیر تقسیم می‌شد: (۱) مرحله‌ی گرم کردن ۱۰ الی ۱۵ دقیقه بود. در طول این مرحله آزمودنی‌ها با راه رفتن و در ادامه، دویدن در عرض استخر و همچنین تمرینات کششی و نرمشی بدن خود را جهت اجرای برنامه‌ی اصلی تمرین آماده می‌کردند. (۲) مرحله‌ی اصلی تمرین شامل ۲۰ الی ۴۰ دقیقه بود، در این مرحله تمرینات اصلی مربوط به هر جلسه به تفکیک هر گروه با شدت پایین ۷۰-۵۰ درصد برای گروه تجربی با شدت پایین و شدت ۸۵-۷۰ درصد ضربان قلب ذخیره بیشینه برای گروه تجربی با شدت بالا تجویز و تمرین‌ها در ۳ ست با تکرار ۱۰ و ۱۵ انجام شد. (۳) مرحله‌ی سرد کردن ۵ الی ۱۰ دقیقه بود که آزمودنی‌ها با انجام حرکات کششی، راه رفتن آرام و انجام حرکات ساده با شدت کم، سرد کردن را انجام می‌دادند. لازم به ذکر است، به منظور کمک به شناوری آزمودنی‌ها و حفظ تعادل آزمودنی‌ها از نودل استفاده شد (۹).

آزمودنی‌ها تمرینات منتخب ورزش در آب را با شدت‌های پایین و بالا به تفکیک هر گروه در ساعات متفاوت ۱۰-۹ و ۱۱-۱۰ بر اساس ضربان قلب ذخیره‌ای که در پیش آزمون بدان دست یافته بودند، انجام می‌دادند. شدت ضربان قلب ذخیره بیشینه آزمودنی‌ها با استفاده از فرمول کارونن تعیین و همچنین از ضربان سنج پولار ساخت کشور فنلاند (Polar RS800cx) در طول دوره تمرین کنترل گردید. رعایت اصل اضافه بار نیز به دو صورت انجام می‌گرفت: پس از انجام پیش آزمون در پایان هفته‌های سوم و ششم حداکثر ضربان قلب جدیدی برای هر آزمودنی تعریف می‌شد و دیگر این که انتظار می‌رفت که با بهبود در وضعیت جسمانی آزمودنی‌ها و ثابت بودن زمان تمرین، آزمودنی‌ها بتوانند تمرینات را با شدت بیشتر و مسافت بیشتری در جلسات بعدی در استخر شنا کنند. در طول هر دوره‌ی تمرینی با: (۱) سخت‌تر کردن حرکات و استفاده از حرکات ترکیبی؛ (۲) کوتاه کردن فاصله‌ی زمان استراحت بین ست‌ها؛ فشار تمرین یا اصل اضافه بار اعمال می‌گردید. لازم به ذکر است که تعداد تکرارهای هر ست در طول هر دوره ثابت بود، به طوری که در



### یافته‌ها

از کل ۴۵ نفر داوطلب شرکت در تحقیق، تعداد ۵ نفر از گروه تمرین در آب با شدت پایین و ۱ نفر از گروه تمرین در آب با شدت بالا و ۴ نفر گروه کنترل به دلایل مشکلات ناشی از عود بیماری، مشکلات خانوادگی، شرکت نامنظم در برنامه‌ی تمرینی و عدم شرکت در برنامه‌ی اندازه‌گیری آزمونهاى مورد نظر حذف شدند. در نهایت، داده‌های تعداد ۳۵ نفر (۱۰ نفر (۶۷٪) در گروه تمرین در آب با شدت پایین و ۱۴ نفر (۹۳٪) از گروه تمرین در آب با شدت بالا و ۱۱ نفر (۷۳٪) در گروه کنترل) مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. در شروع مطالعه، هر یک از گروه‌ها (تمرین در آب با شدت پایین، تمرین در آب با شدت بالا و کنترل)، دارای نیمرخ یکسانی برای تمام شاخص‌ها از قبیل سن، وزن، شاخص توده بدنی، EDSS، GDNF and NGF همان طور که در جدول ۱ نشان داده شده است، بودند.

بر اساس نتایج تحلیل واریانس‌ها با اندازه‌گیری تکراری در جدول ۲، اگر چه اثر تعاملی زمان و گروه تفاوت معناداری در متغیرهای وزن و شاخص توده بدن نشان داد ( $p < 0.05$ )، اما اثر بین گروهی تفاوت معناداری بین متغیرهای وزن ( $F=0.444, p=0.64$ ) و شاخص توده بدن ( $F=0.942, p=0.400$ ) بین گروه‌های مورد مطالعه نشان نداد. با این حال، کاهش معناداری در وزن آزمودنی‌های گروه تمرین با شدت بالا (۲/۳-٪،  $p=0.04$ ) و افزایش معناداری در وزن گروه کنترل (۲/۲٪،  $p=0.001$ ) پس از دوره مطالعه در مقایسه با حالت پایه مشاهده شد. همچنین، کاهش معناداری در شاخص توده بدن آزمودنی‌های گروه تمرین با شدت پایین ( $p=0.04$ ) و افزایش معناداری در شاخص توده بدن گروه کنترل ( $p=0.001$ ) پس از دوره مطالعه در مقایسه با حالت پایه مشاهده شد.

طول دوره‌ی اول تمرینی با تکرارهای ۱۰ تایی و در طول دوره‌ی دوم با تکرارهای ۱۵ تایی اجرا می‌شد (۹). لازم به ذکر است به منظور کمک به شناوری آزمودنی‌ها و حفظ تعادل آن‌ها از نودل استفاده شد. نمونه‌گیری خونی آزمودنی‌ها، ۲۴ ساعت پیش از اولین جلسه تمرین و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین (پایان هفته هشتم)، در ساعت ۸ تا ۱۰ صبح و متعاقب ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتایی انجام گرفت. پیش از هر نوبت خون‌گیری، آزمودنی‌ها چند دقیقه در حالت نشسته به استراحت پرداختند، سپس از ورید بازویی آن‌ها ۵ سی‌سی خون گرفته شد و داخل لوله‌های حاوی ماده ضد انعقاد خون (EDTA) جمع‌آوری و بلافاصله به سرعت ۲۰۰۰ تا ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ و سرم به دست آمده تا زمان آزمایش در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد در فریزر نگهداری شد. سطوح NGF و GDNF به روش الایزا با استفاده از کیت تحقیقاتی ZellBio ساخت کشور آلمان مخصوص نمونه‌های انسانی و طبق دستورالعمل شرکت سازنده اندازه‌گیری شد.

پس از جمع‌آوری داده‌ها، برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها در حالت پایه از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. در ادامه با توجه به این که اختلاف معنی‌داری بین متغیرهای مورد مطالعه در گروه‌های تجربی و کنترل قبل از انجام برنامه‌ی ورزش در آب با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه مشاهده نشد، برای تعیین اثرات ۸ هفته ورزش در آب با دو شدت پایین و بالا بر متغیرهای وابسته از آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌های تکراری استفاده شد، که در صورت مشاهده اختلاف بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی LSD استفاده گردید. کلیه‌ی عملیات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه‌ی ۲۱ در سطح معنی‌داری  $p \leq 0.05$  مورد بررسی قرار گرفت.

جدول ۱- مقایسه میانگین و انحراف معیار متغیرهای مشخصات بدنی گروه‌های مورد مطالعه قبل از مداخله

گروه/متغیر	سن (سال)	قد (سانتی‌متر)	وزن (کیلوگرم)	نمایه توده بدن (کیلوگرم/مترمربع)	EDSS
تمرین با شدت پایین	۳۶/۸۰±۳/۶۸	۱۶۳/۷۰±۸/۸۳	۷۲/۰۵±۸/۹۵	۲۶/۸۵±۲/۱۹	۲/۲۵±۰/۸۲
تمرین با شدت بالا	۳۷/۶۳±۴/۲۱	۱۶۰/۰۸±۸/۰۷	۷۱/۰۱±۱۱/۳۱	۷۱/۲۷±۳/۹۱	۲/۲۳±۰/۸۳
کنترل	۳۸/۰۰±۴/۳۶	۱۶۲/۶۴±۳/۳۰	۷۰/۰۹±۱۱/۱۸	۲۶/۳۹±۳/۲۴	۲/۰۴±۰/۸۲

سطح معناداری در تمام متغیرها بین گروه‌ها:  $p > 0.05$



حال، مطالعات انسانی که فقط عوامل نوروتروفیک NGF و GDNF در بیماران با نمونه انسانی مبتلا به MS را بررسی کند، بسیار محدود است. از این رو، اکثر مداخله های تمرینی بر روی حیوانات و انسان های سالم نشان می دهند که سطوح بالای آمادگی جسمانی منجر به پیشرفت تنظیم ترشح نوروتروفین عوامل نوروتروفیک BDNF و NGF می شود.

با این حال نتایج حاصل از پژوهش حاضر با یافته های سو و روح (۱۱)، خادم شریعه و همکارانش (۱۲)، چی و همکارانش (۲۱)، چی و همکارانش (۲۲)، کوهن (۲۳)، مک کولاک و همکارانش (۲۴)، چو و همکارانش (۲۵) و گلد و همکارانش (۲۶) همسو بود.

سو و روح (۱۱) در مطالعه ای اثر هشت هفته تمرین هوازی (۳ جلسه در هفته و به مدت ۴۰ دقیقه تمرین بر روی تردمیل با ۷۰٪ ضربان قلب ذخیره) بر روی سطوح عوامل نوروتروفیک در افراد چاق و غیر چاق را بررسی کردند. نتایج تحقیق آن ها نشان داد علی رغم افزایش سطوح NGF و GDNF در هر دو گروه پس از تمرین، تفاوت معناداری بین آن ها مشاهده نشد. خادم شریعه و همکاران (۱۲) نیز در تحقیق خود که اثر دوازده هفته تمرین استقامتی (با ۴۰ تا ۵۵٪ ضربان قلب ذخیره) و مقاومتی (با ۶۰ تا ۸۰٪ یک تکرار بیشینه) بر روی سطوح سرمی NGF در ۲۴ بیمار مبتلا به MS مورد مطالعه قرار دادند، هیچ گونه تغییر معناداری در سطوح سرمی NGF مشاهده نکردند. چی و همکارانش (۲۱) نشان دادند ۶ هفته تمرین استقامتی آپوپتوز سلول های عضلانی را از راه افزایش سطوح NGF در عضله نعلی رت های دیابتی با القا STZ متوقف می کند. همچنین، چی و همکارانش (۲۲) نشان دادند، ۵ روز تمرین دویدن روی تردمیل (با شدت کم تا زیاد؛ ۱۰-۱۲ متر بر دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه در هفته اول به شدت ۲۰-۱۸ متر بر دقیقه به مدت ۵۰ دقیقه در هفته آخر با شیب ۱٪) و همچنین شنا کردن (به مدت ۵۰ دقیقه با شدت کم تا زیاد) به مدت هشت هفته سطوح NGF را به طور معناداری پس از اتمام دوره تمرینی برای ۴ هفته بالاتر از گروه کنترل نگه می دارد و نرون زایی را تحریک می کند. در تحقیقی که توسط کوهن (۲۳) بر روی موش های صحرائی انجام گردید، مشاهده شد که استفاده اجباری از اندام موجب

به دنبال برش عصبی را به همراه داشته باشد (۱۷). تجویز برنامه های ورزشی بلند مدت می تواند شاخصه های عصبی عضلانی را در بیماران MS تحت تأثیر قرار دهد، بدین وسیله تغییرات سازشی در سیستم عصبی عضلانی در پاسخ به تمرین ورزشی ایجاد کند. تغییرات متابولیکی و عروقی متعدد ناشی از ورزش می تواند دلیلی برای توضیح اثرات ورزش بر بهبود DPN باشد (۱۸).

بیشتر مداخله های تمرینی بر روی حیوانات و انسان های سالم نشان می دهد سطوح بالای آمادگی جسمانی منجر به پیشرفت تنظیم ترشح نوروتروفین فاکتور نوروتروفیک (Brain-Derived-Neurotrophic Factor) و NGF می شود. داده ها ارتباط بین افزایش غلظت نوروتروفین و القاء نوروتز، نوروپلاستی و بازیابی اعمال حرکتی و شناختی را نشان می دهند. بطور کلی، تمرین های ورزشی منظم راه کار درمانی موثری برای افزایش عوامل نوروتروفیک است (۱۹). با این حال، مطالعات انسانی که فقط عوامل NGF و GDNF را اندازه گیری کند، بسیار محدود است.

نتایج مطالعه حاضر بیانگر این بود که هشت هفته تمرین در آب با شدت های پایین و بالا سبب افزایش قابل ملاحظه ای در عوامل نوروتروفیک NGF و GDNF در بیماران مبتلا به MS پس از هشت هفته مداخله شد. در این مطالعه، میانگین شاخص NGF علی رغم افزایش معنادار در هر دو گروه های تمرین در آب با شدت پایین و بالا در مقایسه با قبل از مداخله، اما با توجه به مشابه بودن میانگین شاخص NGF دو گروه تمرینی با شدت گوناگون تفاوت معناداری را بین دو گروه نشان نداد. همچنین در این تحقیق، هر دو تمرین در آب با شدت های پایین و بالا موجب افزایش قابل ملاحظه ای در مقادیر شاخص GDNF در مقایسه با حالت پایه شد. با این حال، مقایسه زوجی با استفاده از آزمون بونفرونی تفاوت معناداری بین میانگین های شاخص GDNF دو گروه تمرین در آب با شدت های پایین و بالا نشان نداد.

بر اساس نتایج تحقیقات، به نظر می رسد تمرین ورزشی پویا و منظم به عنوان یک راه کار درمانی مؤثر برای افزایش عوامل نوروتروفیک است؛ بطوری که گیرنده های NGF را افزایش می دهد (۲۰). با این



انرژی، تغییرپذیری سیناپسی، افزایش پروتئین‌های مربوط به اعمال شناختی و عملکرد میتوکندری می‌باشد. همچنین، ورزش ممکن است دارای اثر حفاظتی در مقابل چندین بیماری عصبی مانند MS، پارکینسون و آلزایمر باشد. تاثیرات حفاظتی ورزش در برابر سمیت عصبی ناشی از ۶-هیدروکسی دوپامین با افزایش بیان GDNF ارتباط دارد.

به نظر می‌رسد، ورزش منجر به تولید GDNF سلول‌های گلیال جسم سیاه که نرون‌های دوپامینرژیک در آن قرار دارند، می‌شود و تغییرپذیری در نرون‌های دوپامینرژیک را بهبود می‌بخشد. همچنین انجام فعالیت ورزشی منظم در طول عمر منجر به کاهش خطر ابتلا به بیماری MS می‌شود. در همین راستا، باتیل و همکاران (۲۹) در یک مطالعه طولی، انجام فعالیت بدنی با شدت‌های متفاوت تا بزرگسالی قبل از وقوع PD را به منظور تعیین این که آیا فعالیت بدنی به طور منظم با شیوع پایین‌تر PD همراه است را در نمونه‌های انسانی بررسی کردند. نتایج نشان داد، افزایش در سطح دوپامین به تواتر، شدت و مدت ورزش بستگی دارد. در طول ورزش شدید سطوح دوپامین کاهش می‌یابد و یا پایدار باقی می‌ماند. سطوح بالاتر دوپامین در طول ورزش با شدت متوسط، با انجام یک برنامه تمرینی منظم مشاهده شده است. با این حال نتیجه تحقیق آن‌ها نشان داد ورزش با برنامه تمرینی منظم و شدت متوسط ممکن است منجر به کاهش PD شود (۳۰). همچنین GDNF با اتصال به سطح سلول، منجر به فعالیت سیگنال تیروزین کیناز می‌شود (۳۱). با فعال شدن تیروزین کیناز تعدادی از مسیرهای علامت دهی درون سلولی که رشد و بقای سلولی را سبب می‌شوند از جمله Ras و پروتئین کیناز فعال شده توسط میتوزن (MAP/کیناز) فعال می‌شوند (۳۲). GDNF احتمالاً با تنظیم افزایشی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند گلوتاتیون پراکسیداز، سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز، نرون‌های تولیدکننده دوپامین را از مرگ سلولی نجات می‌دهد (۳۳).

از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به تعداد کم آزمودنی‌ها در گروه‌های مورد مطالعه و تعداد بسیار اندک مطالعات بر روی انسان در زمینه متغیرهای NGF و GDNF اشاره کرد که این تحلیل و تفسیر نتایج را

افزایش قابل توجه پروتئین GDNF در جسم مخطط می‌شود، که نشان دهنده نقش سیگنالینگ عوامل تغذیه‌ای در محافظت نورونی با استفاده اجباری از اندام می‌باشد. مک کولاک و همکارانش (۲۴) نیز در تحقیقی تاثیر ۲ هفته ورزش اجباری بر روی چرخ دوار، بر افزایش سطوح GDNF ماهیچه اسکلتنی موش صحرایی را مورد بررسی قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که افزایش فعالیت بدنی منجر به افزایش در محتوی پروتئین GDNF می‌شود. در نتیجه اثر مثبت فعالیت بدنی در تولید پروتئین GDNF می‌تواند توضیح سودمند برای بازیابی سیستم عصبی باشد. چو و همکارانش (۲۵) با بررسی سطوح فسفوریل‌اسیون در جسم مخطط پس از تمرین ورزشی بر روی تردمیل، تنظیم قابل توجه GDNF و BDNF در جسم سیاه و جسم مخطط مدل موش PD را گزارش کردند. گلد و همکاران (۲۶) نیز در تحقیق خود نشان دادند دوچرخه سواری به مدت ۳۰ دقیقه با شدت متوسط ۶۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی منجر به افزایش در NGF در بیماران مبتلا به MS گردید.

همچنین، نتایج تحقیق حاضر با یافته‌های بانسی و همکارانش (۲۷) و شولز و همکارانش (۲۸) همسو نیست. بانسی و همکاران (۲۷) در تحقیق خود اثر سه هفته تمرین منظم استقامتی در آب و خشکی بر سایتوکاین‌ها و نوروتروفین در بیماران میان سال مبتلا به MS را بررسی کردند. به رغم این که آن‌ها نشان دادند تغییرات سایتوکاین‌ها و نوروتروفین‌ها بین دو گروه تمرین پس از برنامه‌های تمرین استقامتی تفاوت معنی‌داری وجود ندارد، اما سطوح استراحتی NGF پس از تمرین در آب تمایل به افزایش نشان داد، با این حال، این تغییرات در شاخص NGF در گروه تمرین در خشکی معنادار نبود. شولز و همکاران (۲۸) نیز در تحقیقی که اثرات هشت هفته تمرین هوازی بر روی ارگومتر در بیماران مبتلا به MS را بررسی کرد، تفاوت معناداری در متغیر NGF در گروه تمرین مشاهده نکردند. از دلایل عدم همسویی با تحقیق حاضر می‌توان به تعداد کمتر طول مدت تمرین، نوع تمرین مورد استفاده و همچنین آزمودنی‌ها متفاوت اشاره کرد.

بر اساس گزارش‌های تحقیقی، فعالیت ورزشی اثرات مفیدی بر سلامتی مغز می‌گذارد که شامل متابولیسم

4. Golzari Z, Shabkhiz F, Soudi S, Kordi MR, Hashemi SM. Combined exercise training reduces IFN- $\gamma$  and IL-17 levels in the plasma and the supernatant of peripheral blood mononuclear cells in women with multiple sclerosis. *Int Immunopharmacol*. 2010 Nov 1;10(11):1415-9.

5. Karamoysoyli E, Burnand RC, Tomlinson DR, Gardiner NJ. Neuritin mediates nerve growth factor-induced axonal regeneration and is deficient in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2008 Jan 1;57(1):181-9.

6. Airaksinen MS, Saarna M. The GDNF family: signaling, biological functions and therapeutic value. *Nat Rev Neurol*. 2002;3(5):383-95.

7. Aloe L, Rocco M, Bianchi P, Manni L. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. *J Trans Med*. 2012;10:239.

8. Allen SJ, Watson JJ, Shoemark DK, Barua NU, Patel NK. GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration. *Pharmacol Therapeut*. 2013 May 1;138(2):155-75.

9. Kargarfard M, Shariat A, Ingle L, Cleland JA, Kargarfard M. Randomized controlled trial to examine the impact of aquatic exercise training on functional capacity, balance, and perceptions of fatigue in female patients with Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018 Feb 1;99(2):234-41.

10. Corvillo I, Varela E, Armijo F, Alvarez-Badillo A, Armijo O, Maraver F. Efficacy of aquatic therapy for multiple sclerosis: a systematic review. *Eur Phys Rehab Mep*. 2017 Dec;53(6):944-52.

11. Roh HT, So WY. The effects of aerobic exercise training on oxidant-antioxidant balance, neurotrophic factor levels, and blood-brain barrier function in obese and non-obese men. *J Sport Health Sci*. 2017 Dec 1;6(4):447-53.

12. Khademosharie M, Tadibi V, Behpoor N, Hamedinia MR. The effect of 12-weeks concurrent training on the serum levels NGF, BDNF, and VDBP in women with multiple sclerosis. *Int J Appl Exer Physiol*. 2018 Mar 23;7(1):77-86.

13. O'Sullivan SB, Schmitz TJ, Fulk G. *Physical rehabilitation*. FA Davis; 7<sup>th</sup> Edition. ISBN-13: 978-0-8036-6162-2. © 2019 Hardback 1504 pages.

14. Ferreira FBA, Reala CC, Rodrigues CA, Alves SA, Luiz RG, Brittoa. Short-term, moderate exercise is capable of inducing structural, BDNF-independent hippocampal plasticity. *Brain Res Rev*. 2011;12:418-31.

15. Allen SJ, Watson JJ, Shoemark DK, Barua NU, Patel NK. GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration. *Pharmacol Ther*. 2013;138:155-75.

مشکل می نماید. با این حال با توجه به محدودیت‌های موجود و کسب نتایج دقیق‌تر، مطالعات بیشتری با نمونه‌های انسانی بیشتر در زمینه ارتباط تمرین ورزشی و سطوح NGF و GDNF مورد نیاز است.

به طور کلی، مطالعه حاضر بهبود معناداری در عوامل رشد عصبی (NGF) و نروتروفیک مشتق از سلول‌های گلیال (GDNF) پس از هشت هفته تمرین در آب با دو شدت پایین و بالا را نشان داد. با احتیاط می‌توان گفت که بیماری MS می‌تواند منجر به کاهش سطوح سرمی نروتروفیک شود. از سوی دیگر، تمرین در آب با شدت‌های مختلف می‌تواند سطوح سرمی NGF و GDNF در این بیماران بهبود بخشد. به طور کلی، افزایش فعالیت بدنی و ورزش در آب احتمالاً بتواند عوامل نروتروفیک مرتبط با پاتوژنز MS را از طریق افزایش NGF و GDNF تحت تأثیر قرار دهد. لذا، پیشنهاد می‌گردد افراد مبتلا به MS برای پیشگیری از عوارض ناشی از MS و یا درمان بیماری‌های عصبی مرتبط مانند MS، از فعالیت‌های ورزشی بخصوص ورزش در آب در کنار دیگر راه‌های درمانی استفاده نمایند.

### تقدیر و تشکر

بدین وسیله از همکاری انجمن MS دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و همچنین کلیه بیماران مبتلا به MS که در انجام این پژوهش ما را یاری رساندند، سپاسگزاری می‌گردد. این پژوهش حاصل رساله دکتری است که با حمایت معنوی معاونت پژوهشی دانشگاه حکیم سبزواری انجام شده است.

### References

1. Kargarfard M, Etemadifar M, Baker P, Mehrabi M, Hayatbakhsh R. Effect of aquatic exercise training on fatigue and health-related quality of life in patients with multiple sclerosis. *Arch. Phy. Med. Rehabil*. 2012 Oct 1;93(10):1701-8
2. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015 Sep;15(9):545.
3. Bahari F, Sanatkaran A, Pashang S. The effects of water exercises on the quality of life in patients with multiple sclerosis. *Anat Sci J*. 2015 Aug 15;12(3):121-8.

16. Molteni R, Zheng JQ, Ying Z, Gómez-Pinilla F, Twiss JL. Voluntary exercise increases axonal regeneration from sensory neurons. *Proceed Natl Acad Sci U S A* 2004;101:84.73-8.
17. Rahmati M, Khazani A, Gharakhanlou R, Movaheddin M, Manaheji H. Chronic effects of moderate intensity endurance training on neuropathic pain symptoms in diabetic rats. *Can Physiol Pharmacol*. 2013;16:435-45.
18. Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, Di Biase N, Calandriello E, Leonetti F, et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* . 2006 Jul 1;20(4):216-23.
19. Mattson MP, Wan R. Beneficial effects of intermittent fasting and caloric restriction on the cardiovascular and cerebrovascular systems. *J Nutr Biochem*. 2005;16:129-37.
20. Tipton CM, American College of Sports Medicine. ACSM's advanced exercise physiology. 6<sup>th</sup> Edit Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
21. Chae CH, Jung SL, An SH, Jung CK, Nam SN, Kim HT. Treadmill exercise suppresses muscle cell apoptosis by increasing nerve growth factor levels and stimulating phosphatidylinositol 3-kinase activation in the soleus of diabetic rats. *Arch Physiol Biochem*. 2011 Jun 1;67(2):235-41.
22. Chae CH, Lee HC, Jung SL, Kim TW, Kim JH, Kim NJ, et al. Swimming exercise increases the level of nerve growth factor and stimulates neurogenesis in adult rat hippocampus. *Neuroscience*. 2012;212:30-7.
23. Cohen AD. Role of Exercise and GDNF in an Animal Model of Parkinson's Disease: Implications for Neuroprotection (Doctoral dissertation, University of Pittsburgh).
24. McCullough MJ, Peplinski NG, Kinnell KR, Spitsbergen JM. Glial cell line-derived neurotrophic factor protein content in rat skeletal muscle is altered by increased physical activity in vivo and in vitro. *Neuroscience*. 2011 Feb 3;174:234-44.
25. Choe M, Koo BS, An GJ, Jeon S. Effects of treadmill exercise on the recovery of dopaminergic neuron loss and muscle atrophy in the 6-OHDA lesioned Parkinson's disease rat model. *Korean J Physiol Pha*. 2012 Oct 1;16(5):305-12.
26. Gold SM, Schulz KH, Hartmann S, Mladek M, Lang UE, Hellweg R, et al. Basal serum levels and reactivity of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls. *J Neuroimmunol*. 2003 May 1;138(1-2):99-105.
27. Bansi J, Bloch W, Gamper U, Kesselring J. Training in MS: influence of two different endurance training protocols (aquatic versus overland) on cytokine and neurotrophin concentrations during three week randomized controlled trial. *Mult Scler*. 2013 Apr;19(5):613-21.
28. Schulz KH, Gold SM, Witte J, Bartsch K, Lang UE, Hellweg R, et al. Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2004 Oct 15;225(1-2):11-8.
29. Baatile JL, Langbein WE, Weaver F, Maloney C, Jost MB. Effect of exercise on perceived quality of life of individuals with Parkinson's disease. *J Rehabil Res Dev*. 2000 Sep 1;37(5):529-34.
30. Hosseini M, Alaei HA, Naderi A, Sharifi MR, Zahed R. Treadmill exercise reduces self-administration of morphine in male rats. *Pathophysiology*. 2009 Jun 1;16(1):3-7.
31. Al-Jarrah M. Exercise training and rehabilitation of the brain in Parkinson's disease. *J Clin Med Res*. 2013;2(2):11-7.
32. Berchtold NC, Chinn G, Chou M, Kesslak JP, Cotman CW. Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus. *Neuroscience*. 2005 Jan 1;133(3):853-61.
33. Saavedra A, Baltazar G. GDNF and PD: Less common points of view. In: *Towards New Therapies for Parkinson's Disease*. 2011 Nov 2. IntechOpen.