

JAROSŁAW MARUSIAK

*Zakład Kinezylogii, Wydział Fizjoterapii
Akademia Wychowania Fizycznego we Wrocławiu
Paderewskiego 35, 51-612 Wrocław
E-mail: jaroslaw.marusiak@awf.wroc.pl*

CZY INTENSYWNY WYSIŁEK FIZYCZNY MOŻE BYĆ LEKIEM W CHOROBY PARKINSONA?

CO WIEMY O NEUROPLASTYCZNYM
WPŁYWIE INTENSYWNEGO
WYSIŁKU FIZYCZNEGO NA
PATOMECHANIZM CHOROBY
PARKINSONA I CZY TEN WPŁYW
MA PRZEŁOŻENIE NA POPRAWĘ
FUNKCJI PSYCHOMOTORYCZNYCH
U PACJENTÓW CIERPIĄCYCH NA TĘ
CHOROBY?

Zaczynamy powszechnie pojmować, że ruch jest niewątpliwie bardzo istotny dla zdrowia w kontekście prewencji, ale również – co jest już znacznie mniej znane – odpowiednio dozowany może mieć znaczenie terapeutyczne. Już w XVI w. Wojciech Oczko (1537-1599), doktor medycyny i filozofii, nadworny lekarz królów polskich Stefana Batorego i Zygmunta III Wazy, mawiał: „Ruch jest w stanie zastąpić prawie każdy lek, ale wszystkie leki razem wzięte nie zastąpią ruchu”. Stwierdzenie to nabiera mocy w świetle wyników badań naukowych ostatnich kilkunastu lat nad mechanizmami pozytywnego wpływu wysiłku fizycznego na funkcjonowanie niemalże wszystkich układów organizmu ludzkiego, wliczając również jego neuroprotektoryjny i neuronaprawczy wpływ na funkcjonowanie mózgu. Zatem, czy możemy sobie wyobrazić sytuację, że pacjent otrzymuje od lekarza zamiast recepty na leki, ściśle określone zalecenia, ile i jak powinien się ruszać/ćwiczyć? W jakim stopniu ruch jest lekiem? Czy może mieć zastosowanie w bardzo ciężkiej chorobie Parkinsona?

Niniejszy artykuł jest krótkim podsumowaniem tego, co dziś już wiemy na ten temat.

Choroba Parkinsona (ang. Parkinson's disease, PD) jest postępującą chorobą neurodegeneracyjną ośrodkowego układu nerwowego (OUN), spowodowaną głównie przez degenerację neuronów dopaminergicznych istoty czarnej śródmózgowia, prowadzącej do 80% utraty dopaminy w prążkowie, zwłaszcza w skorupie (GALVAN i WICHMAN 2008). Ta utrata dopaminy powoduje nieprawidłowości w aktywności układu pozapiramidowego i prowadzi do zaburzeń hipertoniczno-hipokinetycznych (spowolnienie ruchowe, sztywność, drżenie), zaburzeń funkcji poznawczych (dysfunkcja wykonawcza płata czołowego) i zaburzeń nastroju. U osób chorujących na chorobę Parkinsona stwierdzono również ilościowe i jakościowe problemy z przetwarzaniem informacji sensorycznej (ZHAO i współaut. 2013), co w konsekwencji niesie ze sobą zaburzenia integracji sensomotorycznej. ZHAO i współaut. (2013) wykazali spadek aktywności kory czołowej podczas przetwarzania bodźców somatosensorycznych, co świadczy o zaburzonej percepcji bodźców czuciowych docierających do kory mózgowej. Jest to prawdopodobnie spowodowane zmianami organizacji wewnątrz jąder podstawy lub nieprawidłowym przetwarzaniem informacji sensorycznej przez korę mózgu. Zaburzenia integracji sensomotorycznej są tym większym problemem, że osoby cierpiące na chorobę Parkinsona w kontroli

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona, fizjoterapia, funkcje kognitywne, funkcje motoryczne, interwałowy trening fizyczny, neuroplastyczność

*Część badań podsumowanych w niniejszym artykule (ZOLADZ i współaut. 2014; MARUSIAK i współaut. 2015; 2019) było wspieranych przez grant z MNiSW w ramach programu „Juventus Plus” IP2011 024770 „Plastyczność procesów sterowania ruchem u osób z chorobą Parkinsona na skutek treningu fizycznego”, którego kierownikiem był autor niniejszego artykułu.

ruchu polegają bardziej na kontroli opartej na sprzężeniu zwrotnym (ang. feedback) niż na sprzężeniu w przód (ang. feedforward). W wielu publikacjach porównujących aktywność poszczególnych obszarów korowych i podkorowych u osób zdrowych i chorych na PD, stwierdzono różnice w sposobie radzenia sobie z wykonywaniem zadań ruchowych, planowaniem ruchu i przetwarzaniem informacji sensorycznej (głównie taktylnej). U pacjentów z chorobą Parkinsona stwierdzono m.in. zmniejszoną aktywność dodatkowego pola ruchowego, przy jednoczesnym wzroście aktywności kory przedruchowej, kory ciemieniowej i mózdzku (WU i współaut. 2010, ZHAO i współaut. 2013, HERZ i współaut. 2014). Zaobserwowano również zmiany siły funkcjonalnych połączeń między poszczególnymi ośrodkami mózgu w spoczynku (HELMICH i współaut. 2010) i ruchu. Odnotowana większa spójność połączeń korowo-mózdkowych jest prawdopodobnie formą kompensacji zaburzeń połączeń pomiędzy korą mózgową a jądrami podstawy (WU i współaut. 2010), która pozwala osobom chorym poprawnie wykonywać mniej skomplikowane czynności ruchowe. Jednak stwierdzony spadek zdolności tworzenia nowych połączeń i ich siły przy uczeniu się nowych ruchów i trudności z automatyzacją czynności ruchowych (WU i współaut. 2010), skutkuje problemami z egzekucją bardziej złożonych czynności ruchowych. Ich przykładem są czynności manipulacyjne oburęczne, a w szczególności te wykonywane w przeciwfazie (WU i współaut. 2010). Powyższe czynności są zależne od prawidłowego działania szlaków dopaminergicznych i dlatego zaburzenia w ich wykonywaniu korelują z postępem PD ocenianym przy zastosowaniu ujednoliconej skali oceny choroby Parkinsona (ang. Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) (WU i współaut. 2010).

Złotym standardem w leczeniu choroby Parkinsona jest farmakoterapia: podawanie lewodopy (prekursora dopaminy) i/lub agonistów receptorów dopaminy, które jest jednak jedynie leczeniem objawowym i nie powstrzymuje procesu neurodegeneracyjnego oraz ma ujemne skutki uboczne (WATTS i współaut. 2010).

Badania epidemiologiczne wskazują na mniejszą zachorowalność na chorobę Parkinsona u osób uprawiających aktywność fizyczną w młodym wieku (CHEN i współaut. 2005, XU i współaut. 2010). Badania prowadzone na zwierzętach i ludziach wskazują, że ćwiczenia fizyczne wywołują wydzielanie czynników neurotroficznych, białek i hormonów, co prowadzi do mechanizmów neuronaprawczych i neuroprotekcyjnych w ośrodkowym układzie nerwowym (ZOLADZ i PILC

2010). Prace na modelu zwierzęcego parkinsonizmu (CHALIMONIUK i współaut. 2013, LANGFORT i współaut. 2013) wykazały, że cykl bardzo intensywnych ćwiczeń na bieżni ma neuroprotekcyjny wpływ na syntezę dopaminy w zwojach podstawy mózgu, w tym w śródmózgowiu i prążkowie, co było związane z poprawą funkcji motorycznych u ćwiczonych szczurów. Było to pierwsze badanie na zwierzęcym modelu parkinsonizmu, które pokazało zmiany syntezy dopaminy w śródmózgowiu wywołane ćwiczeniami fizycznymi. Jednocześnie znane są badania na zwierzętach wskazujące na modulacje transmisji dopaminy w prążkowie (spadek aktywności transportera dopaminergicznego, wzrost ekspresji receptorów dopaminergicznego drugiego typu, wzrost ilości kolców dendrytycznych w prążkowie) (PETZINGER i współaut. 2007, TOY i współaut. 2014). Dotychczas nie odkryto jednak dokładnych mechanizmów wpływu tych zmian na funkcjonowanie regionów podkorowych i korowych oraz krytycznych dla nich zachowań motorycznych i poznawczych u pacjentów cierpiących na PD. Również wcześniejsze wyniki badań na zwierzęcym modelu parkinsonizmu, dotyczące wzrostu syntezy dopaminy wywołanego ćwiczeniami fizycznymi (CHALIMONIUK i współaut. 2013, LANGFORT i współaut. 2013), nie zostały potwierdzone u ludzi z chorobą Parkinsona. Informacje o ewentualnym pozytywnym wpływie neuroplastycznym intensywnych ćwiczeń fizycznych, prowadzących do poprawy funkcji motorycznych i poznawczych u pacjentów z PD, były publikowane ostatnimi laty przez kilka zespołów badawczych na świecie, wliczając również prace polskich badaczy (FISHER i współaut. 2008, 2013; RIDGEL i współaut. 2009; ALBERTS i współaut. 2011; ZOLADZ i współaut. 2014; MARUSIAK i współaut. 2015, 2019).

Jednym z ważniejszych doniesień naukowych związanych z zastosowaniem intensywnego wysiłku fizycznego u ludzi chorujących na chorobę Parkinsona jest praca zespołu FISHER i współaut. (2008) z University of Southern California (Los Angeles, CA, USA). W pracy tej stwierdzono, że 8-tygodniowy intensywny cykl treningowy na bieżni elektrycznej spowodował obniżenie patologicznie podwyższonej w PD pobudliwości kory mózgowej (w badaniu z wykorzystaniem pręczy czaszkowej stymulacji mózgu), co może świadczyć o neuroplastycznym wpływie tego treningu. Dzięki temu pacjenci mogli poruszać się szybciej, co potwierdziły testy chodu i wstawania z krzesła. Kluczowym elementem eksperymentu było zwiększenie intensywności ćwiczeń powyżej 3,0 ekwiwalentów metabolicznych (MET). Jeden MET odpowiada przeciętnemu wydatkowi ener-

tycznemu podczas pozostawiania człowieka w spoczynku w pozycji siedzącej. W 2013 r. FISHER i współaut. ponownie przeprowadzili taki sam trening u pacjentów z chorobą Parkinsona polegający na osiągnięciu wydatku energetycznego większego niż 3 MET i/lub 75% tętna maksymalnego jako tętna zadaniowego, wyznaczonego na podstawie wieku. Wykazali, że w badaniu PET (pozytonowa tomografia emisyjna), zastosowany wysiłek fizyczny ma wpływ na wzrost liczby receptorów dopaminergicznych typu D2 w jądrach podstawy u osób we wczesnym stadium PD. Dwoje pacjentów wykonywało jednogodzinny trening na bieżni przez 8 tygodni (3 razy w tygodniu) ze wskazaniem na przekraczanie szybkości chodu lub biegu, którą sami wcześniej wybrali. Wyniki badania PET osób po 8-tygodniowym cyklu treningowym wykazały wzrost poziomu izotopu ^{18}F , który ma silne powinowactwo do receptora dopaminergicznego typu D2/D3, co wskazuje na lepszą transmisję dopaminy w synapsach neuronów skorupy w jądrach podstawy. U osób które nie ćwiczyły, takiego wzrostu nie zauważono.

Kolejnymi badaniami potwierdzającymi skuteczność ćwiczeń aerobowych w rehabilitacji osób z chorobą Parkinsona są prace naukowców z Lerner Research Institute Cleveland Clinic Foundation (Cleveland, OH, USA) (RIDGEL i współaut. 2009, ALBERTS i współaut. 2011), w których do treningów wykorzystano cykloergometr rowerowy. W pracy RIDGEL i współaut. (2009) 10. pacjentów cierpiących na PD zostało podzielonych na dwie grupy treningowe. Obie grupy korzystały z rowerów stacjonarnych typu tandem, a ich partnerami treningowymi były osoby zdrowe. W grupie 1 pacjenci mieli narzucone tempo pedałowania na poziomie 80-90 obrotów na minutę, a w grupie 2 mieli za zadanie pedałować w ich preferowanym tempie. Wszyscy badani byli oceniani motorycznie według skali UPDRS oraz poddani testowi sprawdzającemu zręczność w oburęcznych ruchach manipulacyjnych kończyn górnych (prawidłowe wykonanie powyższych testów zręcznościowych jest uzależnione od sprawnie działającego układu dopaminergicznego). U pacjentów z grupy 1 po 8-tygodniowym intensywnym cyklu treningowym odnotowano istotną statystycznie poprawę oceny motorycznej w klinicznej skali UPDRS, w tym o 41% sztywności parkinsonowskiej, o 38% drżenia spoczynkowego i o 28% bradykinezji. U pacjentów z grupy 2. wyniki oceny motorycznej w skali UPDRS pogorszyły się. Dodatkowo, u osób z grupy 1 poprawiła się szybkość wykonywania oburęcznego chwytu i prędkość narastania siły chwytu. Poprawa ta może świadczyć o lepszym

funkcjonowaniu układu pozapiramidowego, który, poprzez pętle ruchowe zależne od dopaminy, odpowiada za płynne wykonywanie ruchów, szczególnie tych oburęcznych. Istotne w tym badaniu było również to, że wszyscy pacjenci byli badani również po 4 tygodniach od zakończenia cyklu treningowego. Po tym okresie wyniki badań w grupie 1. nadal były lepsze od rezultatów z badania przed rozpoczęciem treningów. Badacze z Lerner Research Institute Cleveland Clinic Foundation zastosowali taki sam trening jak opisany przez RIDGEL i współaut. (2009), ale dodatkowo przeprowadzili badania przy użyciu funkcjonalnego rezonansu magnetycznego w celu zbadania wpływu na funkcje mózgu pojedynczej sesji intensywnego wysiłku fizycznego w tandemie rowerowym (ALBERTS i współaut. 2011). Wyniki tych badań wykazały, że u trenowanych pacjentów z chorobą Parkinsona pojedyncza sesja treningowa intensywnego wysiłku fizycznego ma podobnie pozytywny efekt na funkcjonowanie mózgu jak zażycie leków dopaminergicznych, a mianowicie prowadzi do zwiększenia aktywności metabolicznej jąder podstawy (klinicznie u pacjentów z PD ta aktywność metaboliczna mózgu jest patologicznie obniżona w porównaniu do zdrowych osób), co było powiązane z poprawą zręczności oburęcznej i symptomów parkinsonowskich (drżenie, sztywność, bradykinezja). Powyższe dane dawały podstawy do przypuszczenia, iż stosowany u pacjentów z chorobą Parkinsona intensywny wysiłek fizyczny może prowadzić do pozytywnych zmian strukturalnych i funkcjonalnych w jądrach podstawy mózgu, które najprawdopodobniej zachodzą na skutek wydzielania czynników neurotroficznych (np. czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego; ang. brain-derived neurotrophic factor, BDNF). Przytoczone prace nie weryfikowały jednak doświadczalnie tych przypuszczeń.

Do pierwszych prac, które zweryfikowały powyższe przypuszczenia należą publikacje powstałe w wyniku współpracy dwóch polskich zespołów badawczych: zespołu prof. Jaskólskiego z AWF Wrocław (którego członkiem jest autor niniejszego artykułu) i zespołu prof. Żołądzia z AWF Kraków (ŻOŁADZ i współaut. 2014; MARUSIAK i współaut. 2015, 2019). W badaniach tych zastosowaliśmy u pacjentów cierpiących na chorobę Parkinsona podobny do opisanego u RIDGEL i współaut. (2009), 8-tygodniowy cykl intensywnego wysiłku fizycznego, jednak pacjenci trenowali na pojedynczych stacjonarnych cykloergometrach rowerowych. Zastosowanie pojedynczego stacjonarnego cykloergometru rowerowego (a nie tandemu) miało na celu wyeliminować efekt mechanicznego narzu-

cania tempa przez instruktora siedzącego z przodu i doprowadzić do maksymalnego osobistego zaangażowania pacjenta w czasie treningu. Zastosowaliśmy system wzrokowego sprzężenia zwrotnego prędkości pedałowania, który posłużył trenowanym pacjentom do autoregulacji zadanego tempa pedałowania. Dodatkowo, nowością naszych badań (ZOLADZ i współaut. 2014; MARUSIAK i współaut. 2015, 2019), w odniesieniu do specyfiki stosowanego wysiłku, było zastosowanie treningu interwałowego, a nie ciągłego, jak w cytowanych wcześniej pracach zespołów z USA (FISHER i współaut. 2008, 2013; RIDGEL i współaut. 2009; ALBERTS i współaut. 2011). Wcześniejsze prace innych badaczy porównujące obie formy aktywności fizycznej pokazują, że u osób zdrowych trening interwałowy lepiej wpływa na zwiększenie wydolności (POOLE i GAESSER 1985) i utlenianie kwasów tłuszczowych (ESSEN i współaut. 1977). Badania WISŁOFF i współautorów (2007) wskazują na pozytywne efekty intensywnego, interwałowego treningu aerobowego u osób starszych z niewydolnością serca, który zwiększył wydolność aerobową i poprawił jakość życia pacjentów. Długi cykl interwałowego treningu aerobowego, w porównaniu do treningu ciągłego o średniej intensywności, zwiększa szczytowy pobór tlenu (ang. VO_2 peak) u pacjentów po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (MOHOLDT i współaut. 2009). Prace BARTLETT i współaut. (2011) oraz GAESSER i ANGADI (2011) wykazały, że trening interwałowy jest bardziej efektywny i lepiej tolerowany przez pacjentów, co ma ogromne znaczenie dla ich osobistego zaangażowania się. Natomiast praca AFZALPOUR i współaut. (2015) dowiodła, że interwałowy trening fizyczny, w porównaniu do ciągłego, powoduje większy wyrzut czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego do krwi, co ma ogromne znaczenie dla zakładanego przez nas związku między wywołanym przez interwałowy wysiłek fizyczny wzrostem poziomu czynników troficznych we krwi (uważanych za markery „zdrowia mózgu”) a poprawą funkcji psychomotorycznych u trenowanych pacjentów z chorobą Parkinsona.

W badaniach ZOLADZ i współaut. (2014) oraz MARUSIAK i współaut. (2015, 2019) w 8-tygodniowym cyklu treningowym intensywność interwałowego treningu (w fazie przyspieszenia interwału) była wyznaczona na poziomie 60% (w pierwszych dwóch tygodniach treningu) do 75% intensywności maksymalnej (ostatnie dwa tygodnie treningu) i monitorowana częstość skurczów serca. Badani regulowali tę intensywność przede wszystkim tempem pedałowania na cykloergometrze. W fazie przyspieszenia mieli za

zadanie jechać w tempie 60-90 obrotów na minutę lub o 30% szybciej od ich preferowanego tempa (pracując jednocześnie na zadanym poziomie częstości skurczów serca), w czym pomagał im system sprzężenia zwrotnego prędkości pedałowania i werbalny doping osoby prowadzącej trening. Aby zbadać wpływ 8-tygodniowego intensywnego treningu fizycznego na mechanizmy poprawy funkcji psychomotorycznych wykonaliśmy dwukrotnie (przed i po okresie 8-tygodniowego cyklu treningowego) pomiary kontrolowane (tj. w grupie pacjentów trenowanych według powyższego schematu treningowego oraz w grupie kontrolnej nie poddanej treningowi). Na pomiary te składały się: (i) ocena funkcji motorycznych, przez rejestrację siły, czynności bioelektrycznej mięśni (elektromiografia) i mózgu (elektroencefalografia) podczas wykonywania zadań ruchowych oraz miometryczna ocena sztywności mięśniowej, (ii) ocena funkcji kognitywnych za pomocą testów psychologicznych, (iii) analiza biochemicznych markerów plastyczności mózgu (szacując poziomu czynników troficznych i cytokin prozapalnych we krwi) oraz (iv) całościowa ocena neurologiczna pacjentów przy zastosowaniu ujednoliconej skali oceny choroby Parkinsona.

Praca ZOLADZ i współaut. (2014) jest pierwszym naukowym doniesieniem dowodzącym, że u pacjentów z chorobą Parkinsona poddanych 8-tygodniowemu cyklowi intensywnego interwałowego treningu na cykloergometrze rowerowym doszło do wzrostu poziomu BDNF w surowicy krwi wraz ze zmniejszeniem poziomu cytokin prozapalnych (informującym o nasileniu procesów zapalnych). Efekty te były skojarzone z poprawą ogólnego stanu chorego, ocenianego przy wykorzystaniu sumy punktów w ocenie klinicznej według skali UPDRS.

Publikacja MARUSIAK i współaut. (2015), powstała ze współpracy wspomnianych obu polskich ośrodków naukowych dowodziła, że u trenujących pacjentów z PD doszło do zmniejszenia patologicznie podwyższonej w tej chorobie spoczynkowej sztywności mięśniowej (hipertonii). Sztywność tę zbadaliśmy za pomocą miometrii (urządzenie pomiarowe MyotonPro) oceniającej właściwości mechaniczne mięśni. Obniżenie spoczynkowej hipertonii mięśniowej u pacjentów poddanych intensywnemu interwałowemu treningowi fizycznemu było skojarzone z poprawą sztywności parkinsonowskiej ocenianej klinicznie przy zastosowaniu skali UPDRS. Poprawa tych parametrów była skorelowana pozytywnie ze wzrostem we krwi poziomu czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego. Wyniki przedstawione w obu pracach wskazują, że zastosowany intensywny

ny interwałowy wysiłek fizyczny w trenowanej grupie pacjentów z chorobą Parkinsona może prowadzić do wzbudzenia korzystnych dla pacjentów mechanizmów neuroplastyczności, których konsekwencją jest poprawa w działaniu układu nerwowo-mięśniowego. Natomiast w kolejnych badaniach (MARUSIAK i współaut. 2019) udokumentowaliśmy wpływ tego treningu na zachowania psychomotoryczne (wliczając: ocenę neurologiczną symptomów motorycznych oraz pozamotorycznych, psychologiczną ocenę funkcji kognitywnych oraz analizę sterowania funkcjami oburęcznymi) u pacjentów z PD poddanych opisanemu powyżej cyklowi treningowemu i u pacjentów nietrenowanych z grupy kontrolnej. Wyniki wskazały, że u trenowanych pacjentów cierpiących na chorobę Parkinsona doszło do: (i) poprawy parametrów opisujących jakość sterowania funkcjami oburęcznymi (skrócenie czasu i wzrost tempa narastania siły w kończynie manipulacyjnej oraz skrócenie opóźnienia pomiędzy obu rękoma w rozpoczynaniu ruchu oburęcznego wykonywanego w przeciw fazie), (ii) poprawy funkcji wykonawczych na bazie skrócenia czasu wykonywania psychologicznego testu Stroopa oraz (iii) poprawy specyficznych dla PD funkcji motorycznych i pozamotorycznych wykazanych na bazie neurologicznej skali UPDRS. W grupie kontrolnej nie doszło do żadnych różnic w wynikach przed i po 8-tygodniowym cyklu treningowym. W doświadczeniach tych wybrano do badania powiązane z patomechanizmem choroby Parkinsona dopamino-zależne funkcje psychomotoryczne. Dlatego poprawa tych parametrów może wskazywać na neuroplastyczny potencjał zastosowanego treningu fizycznego. Te wyniki badań u ludzi mogłyby sugerować, że intensywny wysiłek fizyczny może prowadzić do wzbudzenia procesów neuroplastyczności prowadzących do poprawy funkcji neurofizjologicznych mózgu oraz mięśni szkieletowych, skutkując odnotowaną poprawą zachowań psychomotorycznych. Dwie spośród trzech wyżej opisanych prac naszego zespołu (ZOLADZ i współaut. 2014, MARUSIAK i współaut. 2015) zostały zauważone i są często cytowane nie tylko w literaturze naukowej, ale zostały przedstawione także przez BRODY (2015) w opiniotwórczym dzienniku *The New York Times*.

W badaniach FISHER i współautorów (2008, 2013), RIDGEL i współautorów (2009) i ALBERTS i współautorów (2011) zastosowano u pacjentów z chorobą Parkinsona intensywny trening metodą ciągłą. Natomiast nasze prace (ZOLADZ i współaut. 2014; MARUSIAK i współaut. 2015, 2019) udowodniły, że u pacjentów z PD intensywny interwałowy trening fizyczny przynosi także pozytyw-

ne rezultaty. Jednocześnie badania BARTLETT i współaut. (2011) oraz GAESSER i ANGADI (2011) pokazały, że trening interwałowy jest bardziej efektywny i lepiej tolerowany przez pacjentów, a praca AFZALPOUR i współaut. (2015) wykazała, że interwałowy trening fizyczny, w porównaniu do ciągłego treningu, powoduje większy wyrzut BDNF do krwi. Omówione publikacje (FISHER i współaut. 2008, 2013; RIDGEL i współaut. 2009; ALBERTS i współaut. 2011; ZOLADZ i współaut. 2014; MARUSIAK i współaut. 2015; 2019) mają zarówno znaczenie poznawcze, jak i praktyczne dla fizjoterapii w chorobie Parkinsona, jednak nie wyjaśniają w pełni mechanizmów plastyczności mózgu, które są źródłem poprawy zachowań psychomotorycznych u pacjentów cierpiących na PD.

Istnieje wiele badań z zakresu neurologii, które przy wykorzystaniu nowoczesnych metod neuroobrazowania tłumaczą patologicznie działające mechanizmy OUN w chorobie Parkinsona. Badania z wykorzystaniem metody PET (MORRISH i współaut. 1995) udowodniły spadek poziomu dopaminy w prążkowiu pacjentów z chorobą Parkinson, a w szczególności w skorupie (są to podkorowe struktury anatomiczne). Natomiast zastosowanie funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI) i elektroencefalografii (EEG) pokazało w sposób wyraźny mechanizmy patologicznie zmienionych podkorowych i korowych aktywności i połączeń u pacjentów z PD (RASCOL i współaut. 1994, PONSEN i współaut. 2006, WU i współaut. 2010). Ponadto, badania oparte na obrazowaniu mózgu przedstawiły, w jaki sposób ta patologiczna aktywność mózgu i interakcje funkcjonalne są przywracane po farmakologicznej terapii antyparkinsonowskiej (RASCOL i współaut. 1994, HERZ i współaut. 2014, WEISS i współaut. 2015), co stanowi informację niezbędną do lepszego przygotowania tych farmakologicznych metod leczenia.

Do chwili obecnej brak jest jednak badań prospektywnych opartych na obrazowaniu mózgu (PET, fMRI, EEG), które wyraźnie pokazywałyby mechanizmy zmian w działaniu podkorowych i korowych ośrodków mózgu, będących przyczyną omawianej w wielu pracach poprawy funkcji motorycznych i kognitywnych po intensywnym wysiłku fizycznym (FISHER i współaut. 2008, 2013; RIDGEL i współaut. 2009; ALBERTS i współaut. 2011; ZOLADZ i współaut. 2014; MARUSIAK i współaut. 2015, 2019). Najważniejsze pytania, na które jeszcze nie znaleziono odpowiedzi to: czy intensywny wysiłek fizyczny prowadzi do (i) wzrostu syntezy dopaminy w presynaptycznej części drogi nigro-striatalnej i (ii) przywrócenia prawidłowych interakcji funkcjonalnych pomiędzy korowymi i podkorowymi

mi strukturami OUN, oraz (iii) przywrócenia prawidłowej komunikacji między układem nerwowym i mięśniowym. Kolejne nierozwiązane kwestie to: (i) jaka objętość (dawka) wysiłku stymuluje poprawę, (ii) jak długo utrzymuje się ta poprawa i (iii) jak często trzeba powtarzać cykle treningowe, aby prowadzić w dalszej perspektywie do spowolnienia rozwoju PD.

DLACZEGO WIEDZA NA TEMAT NEUROPLASTYCZNOŚCI WYWOŁANEJ INTENSYWNYM TRENINGIEM FIZYCZNYM W CHOROBY PARKINSONA JEST WAŻNA DLA SPOŁECZEŃSTWA?

Zrozumienie tego, jak ćwiczenia fizyczne mogą poprawić funkcje motoryczne i poznawcze w chorobie Parkinsona, co w konsekwencji pozwoli wyjaśnić ich mechanizmy i zwiększyć skuteczność metod rehabilitacji, bez wątpienia pomoże pacjentom z PD. Nowoczesny system opieki zdrowotnej obejmuje szeroki wachlarz świadczeń medycznych będących przedmiotem rozważań ekonomistów i polityków, którzy mogą wpływać na decyzje dotyczące form ubezpieczeń i zwrotów wydatków na skuteczne metody rehabilitacji. Neurologowie, lekarze ogólni, specjaliści od rehabilitacji i inni specjaliści z zakresu opieki muszą coraz bardziej uwzględniać ekonomiczne konsekwencje swoich decyzji, co prowadzi do zwiększonego zapotrzebowania na informacje dotyczące kosztów danej terapii. Możliwość istotnej redukcji kosztów leczenia dzięki zastosowaniu metod opartych na dowodach naukowych, pozwoliłaby załatwić te rozwiązania w ramach systemu leczenia choroby Parkinsona. Wprowadzenie udokumentowanych metod rehabilitacyjnych mogłyby w większości przypadków prowadzić do zmniejszenia bezpośrednich i pośrednich kosztów w systemie opieki zdrowotnej. Jest to o tyle istotne, że w starzejących się populacjach ekonomiczne obciążenia związane z PD stale rosną. Według European Parkinson's Disease Association, ponad 10 milionów ludzi na świecie cierpi na chorobę Parkinsona, z których 1,2 miliona mieszka w Unii Europejskiej, a około 60 000 w Polsce (FINDLEY 2007). Przewiduje się, że ta liczba podwoi się do 2030 r. Roczne koszty leczenia pacjentów z PD wynoszą 13 mld euro w samej Unii Europejskiej. Przejście od opieki domowej do opieki stacjonarnej w placówce opiekuńczej wiąże się z szacowanym ich wzrostem o 500% (FINDLEY, 2007).

Omówione badania naukowe wskazują na istotne możliwości ograniczania kosztów związanych z opieką nad pacjentami z chorobą Parkinsona. Główną zaletą rehabilitacji

w oparciu o proponowane ćwiczenia fizyczne o wysokiej intensywności jest to, że może być ona prowadzona w domu bezkosztowo oraz bez skutków ubocznych towarzyszących antyparkinsonowskiej terapii farmakologicznej.

Streszczenie

Badania naukowe wskazują, że aktywność fizyczna wpływa nie tylko na polepszenie ogólnego stanu zdrowia u ludzi, ale dowodzą również specyficznego wpływu ćwiczeń fizycznych na „zdrowie mózgu”. Doniesienia ostatnich lat pokazują, że uprawianie aktywności fizycznej w młodym wieku obniża ryzyko zachorowania na choroby neurodegeneracyjne, np. na chorobę Parkinsona. Jednocześnie istnieje wiele badań naukowych, prowadzonych na zwierzętach i ludziach wskazujących, że ćwiczenia fizyczne wywołują korzystne zmiany neuroplastyczne w mózgu zarówno u ludzi zdrowych, jak i u chorujących na choroby neurodegeneracyjne. Niniejszy artykuł przedstawia dowody naukowe na zmiany neuroprotektoryjne i neuronaprawcze w mózgu wywołane ćwiczeniami fizycznymi. Zagadnieniem, które szerzej omówiono jest wpływ ćwiczeń fizycznych o wysokiej intensywności na zmiany neuroplastyczne i mechanizmy neurofizjologiczne ośrodkowego układu nerwowego oraz na zachowania psychomotoryczne w chorobie Parkinsona. Dowody naukowe wskazujące na pozytywne efekty wysiłku fizycznego na OUN to: (i) wzrost wydzielania czynników neurotroficznych, (ii) wzrost ekspresji receptorów dopaminergicznych D2 w prążkowie, (iii) spadek aktywności transportera dopaminergicznego, (iv) wydłużenie korowo-rdzeniowego okresu ciszy u pacjentów z chorobą Parkinsona zbadanego za pomocą metody przeczaszkowej stymulacji magnetycznej, (v) poprawa sprawności czynności ruchowych oburęcznych, (vi) poprawa funkcji kognitywnych oraz (vii) złagodzenie symptomów ruchowych i pozaruchowych choroby Parkinsona. Wiedza ta jest ważna dla fizjoterapeutów poszukujących skutecznych metod terapii ruchem opartych na dowodach naukowych, wskazujących na wpływ odpowiednio doзованego wysiłku na patomechanizm choroby Parkinsona, jak również dla modyfikacji systemu opieki zdrowotnej. Niniejszy artykuł ma również uświadomić każdemu z nas, jak wielki wpływ mamy na nasze „zdrowie mózgu”, gdy regularnie uprawiamy aktywność fizyczną na każdym etapie naszego życia.

LITERATURA

- AFZALPOUR M. E., CHADORNESHIN H. T., FOADODDINI M., EIVARI H. A., 2015. *Comparing interval and continuous exercise training regimens on neurotrophic factors in rat brain*. *Physiol Behav.* 147, 78-83.
- ALBERTS J. L., LINDER S. M., PENKO A. L., LOWE M. J., PHILLIPS M., 2011. *It is not about the bike, it is about the pedaling: forced exercise and Parkinson's disease*. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 39, 177-86.
- BARTLETT J. D., CLOSE G. L., MACLAREN D. P., GREGSON W., DRUST B., MORTON J. P., 2011. *High-intensity interval running is perceived to be more enjoyable than moderate-intensity continuous exercise: implications for exercise adherence*. *J. Sports Sci.* 29, 547-553.
- BRODY J. E., 2015. *Why your workout should be high-intensity*. *The New York Times*, <https://well.blogs.nytimes.com/2015/01/26/sweaty-answer-to-chronic-illness/>.

- CHALIMONIUK M., LUKAČOVA N., CHRAPUSTA S. J., LANGFORD J., 2013. *Endurance training differently affects the activity of NOS/GC/cGMP pathway in the nigrostriatal system in healthy and "parkinsonian" (MPTP-treated) male wistar rats.* [W:] Abstract book. *Integration by translation. XX World Congress on Parkinson's disease and Related Disorders*, Geneva, Switzerland, December 8-11, 2013, 498.
- CHEN H., ZHANG S. M., SCHWARZSCHILD M. A., HERNAN M. A., ASCHERIO A., 2005. *Physical activity and the risk of Parkinson disease.* *Neurology*. 64, 664-669.
- ESSEN B., HAGENFELDT L., KALJSER L., 1977. *Utilization of blood-born and intra-muscular substrates during continuous and intermittent exercise in man.* *J. Physiol.* 265, 489-506.
- FINDLEY L. J., 2007. *The economic impact of Parkinson's disease.* *Parkinsonism Relat. Disord. Suppl.* 13, S8-S12.
- FISHER B. E., WU A. D., SALEM G. J., SONG J., LIN C. H., YIP J., CEN S., GORDON J., JAKOWEC M., PETZINGER G., 2008. *The effect of exercise training in improving motor performance and corticomotor excitability in people with early Parkinson's disease.* *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 89, 1221-1229.
- FISHER B. E., LI Q., NACCA A., SALEM G. J., SONG J., YIP J., HUI J. S., JAKOWEC M. W., PETZINGER G. M., 2013. *Treadmill exercise elevates striatal dopamine D2 receptor binding potential in patients with early Parkinson's disease.* *Neuroreport* 24, 509-514.
- GAESSER G. A., ANGADI S. S., 2011. *High-intensity interval training for health and fitness: can less be more?* *J. Appl. Physiol.* 111, 1540-1541.
- GALVAN A., WICHMANN T., 2008. *Pathophysiology of parkinsonism.* *Clin. Neurophysiol.* 119, 1459-1474.
- HELMICH R. C., DERIX L. C., BAKKER M., SCHEERINGA R., BLOEM B. R., TONI I., 2010. *Spatial remapping of cortico-striatal connectivity in Parkinson's disease.* *Cereb. Cortex* 20, 1175-1186.
- HERZ D. M., FLORIN E., CHRISTENSEN M. S., RECK C., BARBE M. T., TSCHESCHLER M. K., TITTEMEYER M., SIEBNER H. R., TIMMERMAN L., 2014. *Dopamine replacement modulates oscillatory coupling between premotor and motor cortical areas in Parkinson's disease.* *Cereb. Cortex* 24, 2873-2883.
- LANGFORD J., CHALIMONIUK M., KANIA D., LUKAČOVA N., CHRAPUSTA S. J., 2013. *Endurance training counteracts MPTP treatment-related changes in midbrain contents of dopamine and dopamine metabolites, and in parvalbumin expression.* [W:] Abstract book. *Integration by translation. XX World Congress on Parkinson's disease and Related Disorders*, Geneva, Switzerland, December 8-11, 2013, 497.
- MARUSIAK J., ŻELIGOWSKA E., MENCEL J., KISIEL-SAJEWICZ K., MAJERCZAK J., ZOLADZ J., JASKÓLSKI A., JASKÓLSKA A., 2015. *Interval training-induced alleviation of rigidity and hypertonía in patients with Parkinson's disease is accompanied by increased basal serum brain-derived neurotrophic factor.* *J. Rehabil. Med.* 47, 372-375.
- MARUSIAK J., FISHER B. E., JASKÓLSKA A., SŁOWIŃSKI K., BUDREWICZ S., KOSZEWICZ M., KISIEL-SAJEWICZ K., KAMIŃSKI B., JASKÓLSKI A., 2019. *Eight weeks of aerobic interval training improves psychomotor function in patients with Parkinson's disease-randomized controlled trial.* *Int. J. Environ. Res. Publ. Health* 16, 880.
- MOHOLDT T. T., AMUNDSEN B. H., RUSTAD L. A., WAHBA A., LØVØ K. T., GULLIKSTAD L. R., BYE A., SKOGVOLL E., WISLØFF U., SLØRDAHL S. A., 2009. *Aerobic interval training versus continuous moderate exercise after coronary artery bypass surgery: A randomized study of cardiovascular effects and quality of life.* *Am. Heart J.* 158, 1031-1037.
- MORRISH P. K., SAWLE G. V., BROOKS D. J., 1995. *Clinical and [18F]dopa PET findings in early Parkinson's disease.* *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 59, 597-600.
- PETZINGER G. M., WALSH J. P., AKOPIAN G., HOGG E., ABERNATHY A., AREVALO P., TURNQUIST P., VUCKOVIĆ M., FISHER B. E., TOGASAKI D. M., JAKOWEC M. W., 2007. *Effects of treadmill exercise on dopaminergic transmission in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse model of basal ganglia injury.* *J. Neurosci.* 27, 5291-5300.
- PONSEN M. M., DAFFERTSHOFER A., VAN DEN HEUVEL E., WOLTERS E. CH., BEEK P. J., BERENDSE H. W., 2006. *Bimanual coordination dysfunction in early, untreated Parkinson's disease.* *Parkinsonism Relat. Disord.* 12, 246-252.
- POOLE D. C., GAESSER G. A., 1985. *Response of ventilatory and lactate thresholds to continuous and interval training.* *J. Appl. Physiol.* 58, 1115-1121.
- RASCOL O., SABATINI U., CHOLLET F., FABRE N., SENARD J. M., MONTASTRUC J. L., CELSIS P., MARC-VERGNES J. P., RASCOL A., 1994. *Normal activation of the supplementary motor area in patients with Parkinson's disease undergoing long-term treatment with levodopa.* *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 57, 567-571.
- RIDGEL A. L., VITEK J. L., ALBERTS J. L., 2009. *Forced, not voluntary, exercise improves motor function in Parkinson's disease patients.* *Neurorehabil. Neural. Repair* 23, 600-608.
- TOY W. A., PETZINGER G. M., LEYSHON B. J., AKOPIAN G. K., WALSH J. P., HOFFMAN M. V., VUCKOVIĆ M. G., JAKOWEC M. W., 2014. *Treadmill exercise reverses dendritic spine loss in direct and indirect striatal medium spiny neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) mouse model of Parkinson's disease.* *Neurobiol. Dis.* 63, 201-209.
- WATTS R. L., LYONS K. E., PAHWA R., SETHI K., STERN M., HAUSER R. A., OLANOW W., GRAY A. M., ADAMS B., EARL N. L., 228 STUDY INVESTIGATORS. 2010. *Onset of dyskinesia with adjunct ropinirole prolonged-release or additional levodopa in early Parkinson's disease.* *Mov. Disord.* 25, 858-866.
- WEISS D., KLOTZ R., GOVINDAN R. B., SCHOLTEN M., NAROS G., RAMOS-MURGUIALDAY A., BUNJES F., MEISNER C., PLEWNIA C., KRÜGER R., GHARABAGHI A., 2015. *Subthalamic stimulation modulates cortical motor network activity and synchronization in Parkinson's disease.* *Brain* 138, 679-693.
- WISLØFF U., STØYLEN A., LOENNECHEN J. P., BRUVOLD M., ROGNMO Ø., HARAM P. M., TJØNNA A. E., HELGERUD J., SLØRDAHL S. A., LEE S. J., VIDEM V., BYE A., SMITH G. L., NAJJAR S. M., EL-LINGSEN Ø., SKJÆRPE T., 2007. *Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study.* *Circulation* 115, 3086-3094.
- WU T., WANG L., HALLETT M., LI K., CHAN P., 2010. *Neural correlates of bimanual anti-phase*

- and in-phase movements in Parkinson's disease. *Brain* 133, 2394-2409.
- XU Q., PARK Y., HUANG X., HOLLENBECK A., BLAIR A., SCHATZKIN A., CHEN H., 2010. *Physical activities and future risk of Parkinson disease*. *Neurology* 75, 341-348.
- ZHAO Y., ZHENG X., WANG Q., 2013. *Sensorimotor integration impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in extrastriatal visual cortex*. EPOS, doi: 10.1594/ecr2013/C-0847.
- ZOLADZ J. A., PILC A., 2010. *The effect of physical activity on the brain derived neurotrophic factor: from animal to human studies*. *J. Physiol. Pharmacol.* 61, 533-541.
- ZOLADZ J. A., MAJERCZAK J., ZELIGOWSKA E., MEN-CEL J., JASKOLSKI A., JASKOLSKA A., MARUSIAK J., 2014. *Moderate-intensity interval training increases serum brain-derived neurotrophic factor level and decreases inflammation in Parkinson's disease patients*. *J. Physiol. Pharmacol.* 65, 441-448.

KOSMOS Vol. 69, 4, 631-638, 2020

JAROSŁAW MARUSIAK

Department of Kinesiology, Faculty of Physiotherapy, University School of Physical Education in Wrocław, 35 Paderewskiego Ave., 51-612 Wrocław, E-mail: jaroslaw.marusiak@awf.wroc.pl

CAN INTENSIVE EXERCISE BE A MEDICINE FOR PARKINSON'S DISEASE?

Summary

Scientific studies indicate that physical activity improves not only an overall health state in humans, but they also evidence a specific influence of physical exercises on "brain health". Recent reports show that practicing physical activity in youth reduces a risk of developing neurodegenerative diseases, such as Parkinson's disease. Simultaneously, there are many animal and humans studies, indicating that physical exercises induce beneficial neuroplastic changes in brain of healthy people and in patients with neurodegenerative diseases. The article presents the scientific evidence for exercise-induced neuroprotective and neurorestorative changes in the brain. An issue that is discussed in more detail is the influence of high-intensity exercises on neuroplastic changes and neurophysiological mechanisms of central nervous system, and on psychomotor behaviors in Parkinson's disease. Scientific evidence for the beneficial effects of physical exercise on central nervous system discussed in this article is: (i) increase in secretion of neurotrophic factors, (ii) increase of striatal dopamine D2 receptors expression, (iii) decrease of dopamine transporter, (iv) lengthening of cortico-spinal silence period in Parkinson's disease patients, stated with transcranial magnetic stimulation method, (v) improvement of bimanual motor task performance, (vi) improvement of cognitive function and (vii) alleviation of Parkinson's disease motor and non-motor symptoms. This knowledge is important for physiotherapists seeking for the effective forms of evidence based movement therapy that indicate an influence of appropriately dosed exertion on pathomechanism of Parkinson's disease and for modification of health system. This article also aims to make each of us aware of the impact we have on our "brain health" by engaging in regular physical activity at every stage of our life.

Key words: cognitive function, interval physical training, motor function, neuroplasticity, Parkinson's disease, physiotherapy

Jarosław Marusiak ukończył studia na Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu, na której uzyskał stopień doktora i doktora habilitowanego. Jego zainteresowania naukowe koncentrują się na badaniu procesów sterowania ruchem u ludzi zdrowych i chorych na choroby nerwowe i nerwowo-mięśniowe, a w szczególności u pacjentów z chorobą Parkinsona, oraz mechanizmów plastyczności układu nerwowego na skutek zmian chorobowych i w wyniku zastosowania różnych form terapii. Był kierownikiem dwóch grantów. Odbił staże naukowe w The Lerner Research Institute Cleveland Clinic Foundation, USA, University of Aalborg w Danii oraz w University of Southern Kalifornia, USA. Jest autorem 23 publikacji indeksowanych przez Web of Science.