

EWELINA PAŁASZ, AGNIESZKA BĄK, GRAŻYNA NIEWIADOMSKA

*Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN  
Zakład Neurofizjologii  
Pracownia Badań Przedklinicznych Chorób Neurodegeneracyjnych  
Pasteura 3, 02-093 Warszawa  
E-mail: e.palasz@nencki.gov.pl  
a.e.strzelecka@gmail.com  
g.niewiadomska@nencki.gov.pl*

## WZMOŻONA AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA JAKO TERAPIA WSPOMAGAJĄCA W CHOROBY PARKINSONA – BADANIA U LUDZI I ZWIERZĄT\*

### WSTĘP

Choroba Parkinsona (ang. Parkinson's disease, PD) jest postępującym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Za proces patologiczny PD odpowiedzialne są zmiany zwyrodnieniowe i stopniowe obumieranie komórek części zbitej istoty czarnej (ang. substantia nigra pars compacta, SNpc). W konsekwencji proces ten prowadzi do obniżenia poziomu dopaminy (DA) i jej metabolitów w prążkowie (ang. striatum, ST) oraz w zwojach podstawy. Zaburzenia motoryczne będące podstawowym objawem choroby pojawiają się po zniszczeniu około 50% komórek dopaminergicznych istoty czarnej. W późniejszym okresie choroby, oprócz degeneracji w obrębie szlaku nigro-striatalnego, dochodzi również do zaburzeń funkcjonowania układu meзокortyko- limbicznego, cholinergicznego (obszar jądra podstawnego Meynerta), serotonergicznego (obszar jądra szwu) oraz noradrenergicznego (obszar miejsca sinawego). Złożone podłoże choroby sprawia, że jak dotąd nie odkryto skutecznych form leczenia oraz metod diagnostycznych pozwalających wykryć chorobę we wczesnym jej etapie. Leczenie polega na łagodzeniu symptomów, a jego skuteczność maleje wraz z rozwojem choroby. Z tego względu, od wielu lat prowadzone są badania podstawowe i kliniczne poszukujące nowych terapii wspomagających leczenie farmakologiczne. Jedną z form terapii wspoma-

gającą leczenie PD jest wysiłek fizyczny. Aktywność fizyczna łagodzi i spowalnia rozwój zaburzeń motorycznych. Wykonywanie zadań ruchowych przez chorych z PD jest bardzo ważne, pozwala bowiem wydłużyć okres ich niezależności od osób trzecich.

### WPŁYW AKTYWNOŚCI FIZYCZNEJ NA FUNKCJONOWANIE PACJENTÓW Z CHOROBY PARKINSONA

#### AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA A CZYNNOŚĆ MÓZGU

Powszechnie wiadomo, że wysiłek fizyczny wpływa na poprawę czynności układu mięśniowo-szkieletowego oraz funkcję układów krążenia i oddechowego. Coraz częściej zwraca się jednak uwagę na zależność pomiędzy treningiem a poprawą lub podtrzymaniem prawidłowego funkcjonowania mózgu. Z danych doświadczalnych wynika, że wykonywanie ukierunkowanych ćwiczeń fizycznych (ang. goal-based exercise) oraz treningu aerobowego może wzmacniać plastyczność mózgu, odgrywającą kluczową rolę w polepszeniu funkcji motorycznych i poznawczych u osób z PD (PETZINGER i współaut. 2013). Definicja plastyczności mózgu obejmuje trwałe zmiany własności komórek nerwowych zachodzące pod wpływem działania bodźców środowiskowych lub uszkodzenia układu nerwowego. Na poziomie systemowym plastyczność, to własność układu nerwowego, która zapewnia jego zdolność do adaptacji,

zmienności, samonaprawy, a wreszcie uczenia się i pamięci (KOSSUT 2010). Badania u zdrowych osób w podeszłym wieku wykazały, że regularne wykonywanie wysiłków aerobowych prowadzi do zwiększonego metabolizmu glukozy, zwiększonego poziomu syntaptogenezy, angiogenezy oraz neurogenezy. Tego rodzaju trening poprawia pracę mózgu przez hamowanie stanu zapalnego, redukcję stresu oksydacyjnego oraz stabilizację homeostazy wapnia, a także stymulację uwalniania endogennych neurotrofin (HIRSCH i FARLEY 2009).

#### FORMY AKTYWNOŚCI FIZYCZNEJ

Dobór formy aktywności fizycznej u chorych z PD powinien być ściśle dostosowany do stopnia zaawansowania choroby oraz do aktualnego poziomu sprawności fizycznej chorego. Krytyczną rolę w prowadzeniu terapii ruchowych odgrywa systematyczność i różnorodność ćwiczeń fizycznych, równie ważna jest wytrwałość oraz motywacja pacjentów (PASEK i współaut. 2010). Aktywność ruchowa może być prowadzona według różnych schematów i wykorzystywać różny rodzaj treningu (ćwiczenia oporowe, aerobowe, nordic walking, ćwiczenia równowagi, rozciągające, Tai Chi, taniec i in.) (KRYGOWSKA-WAJS i FISZER 2014). Przed rozpoczęciem treningu ruchowego chorym zaleca się wykonanie ćwiczeń relaksacyjnych. Pomocne okazują się również ćwiczenia oddechowe, polepszające sprawność wentylacyjną przez zwiększenie ruchomości klatki piersiowej i przepony. Ćwiczenia oddechowe wykorzystywane są również w terapii zaburzeń mowy (KOZAK-PUTOWSKA i współaut. 2015).

#### TAI CHI, ĆWICZENIA OPOROWE, ROZCIĄGANIE

Tai Chi, tradycyjna chińska sztuka walki, jako dyscyplina sportu zawiera elementy wysiłku aerobowego, rozciągania i relaksacji mięśni, koordynacji i równowagi oraz świadomej kontroli oddechu (GHAFFARI i KLUGER 2014). Tai Chi wykorzystuje ruchy symetryczne i ukośne, takie jak przesunięcia ciężaru ciała, kontrolowane przemieszczenie środka ciężkości oraz powolne i harmonijne ruchy całego ciała. Ćwiczenia oporowe, czyli trening siłowy, zwiększają masę i siłę mięśni ważnych dla postawy, równowagi i chodu. Ćwiczenia rozciągające utrzymują i poprawiają zakres ruchów, siłę i elastyczność mięśni oraz powodują poprawę postawy ciała, w tym zwiększenie ruchomości tułowia i aktywację mięśni prostowników (KOZAK-PUTOWSKA i współaut. 2015). Li i współaut. (2012) przeprowadzili badania porównujące efektywność wyżej wymienionych trzech form aktywności fizycznej u pacjentów z PD na łagodzenie dysfunkcji motorycznych. W każ-

dej z trzech grup pacjenci ćwiczyli 60 min dziennie, dwa razy w tygodniu, przez 24 tygodnie. Grupa Tai Chi (pacjenci z umiarkowaną i średnio zaawansowaną postacią choroby) wykazała zwiększoną prędkość i długość kroku, zmniejszoną liczbę upadków oraz poprawę sprawności ruchowej deklarowaną w ocenie własnej badanych, w porównaniu z grupą pacjentów wykonujących ćwiczenia oporowe i rozciągające. Pacjenci ci wykazywali poprawę funkcji motorycznych jeszcze przez 3 miesiące od zakończenia badania. Korzystny efekt Tai Chi na funkcje motoryczne, równowagę oraz mobilność pacjentów z PD potwierdzają również w swoich badaniach Nocera i Yang (NOCERA i współaut. 2013, YANG i współaut. 2014). W innych badaniach wykazano pozytywny wpływ progresywnego treningu oporowego na objętość, siłę i wytrzymałość mięśni. U pacjentów poddanych 8-tygodniowemu programowi treningu oporowego zaobserwowano zwiększoną prędkość i długość kroku oraz poprawę postawy ciała podczas chodu. Do oceny parametrów ruchu wykorzystano analizę trójwymiarową (SCANDALIS i współaut. 2001). Podobne wyniki dla parametru prędkości chodu zostały również opisane przez DIBBLE i współaut. (2009) po zastosowaniu 12-tygodniowego treningu oporowego. Zaobserwowano, że chorzy znacząco zwiększyli dystans przebyty w teście 6-minutowego chodu (ang. six minute walk test, 6MWT), skrócili czas potrzebny do przejścia 10 metrów oraz czas schodzenia po schodach. Na podstawie tych wyników autorzy stwierdzili, że progresywne ćwiczenia oporowe istotnie wpływają na redukcję spowolnienia ruchowego obserwowanego w PD.

#### TRENING NA BIEŻNI, NORDIC WALKING, SPACEROWANIE

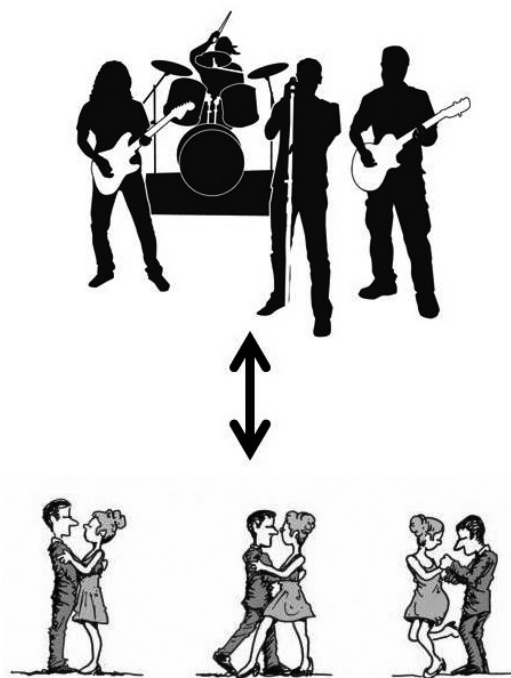
Trening na bieżni (trening aerobowy) aktywuje obwody neuronalne pośredniczące w aktywacji generatora wzorca ruchu. Jedną z hipotez próbującą wyjaśnić wpływ treningu na bieżni na poprawę funkcji motorycznych u osób z PD jest stymulacja szlaków somatosensorycznych. Bieganie po bieżni stymuluje receptory stóp, włókna mięśniowe oraz narządy ścięgniaste Golgiego. Ruchy głowy towarzyszące ćwiczeniom na bieżni powodują pobudzenie komórek czuciowych aparatu przedsionkowego ucha wewnętrznego, a powstałe impulsy przekazywane są do obwodów neuronalnych modułujących postawę i motorykę na różnych poziomach OUN (HERMAN i współaut. 2009). Zaletą treningu na bieżni jest z góry narzucona prędkość aparatu, dzięki czemu pacjent musi podążać za prędkością urządzenia. Efektywność ćwiczeń na bieżni w terapii PD badała między

innymi grupa z Uniwersytetu Laval w Quebecu. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy kontrolnej i grupy wykonujących trening 3 razy w tygodniu przez 6 miesięcy. Trening miał charakter progresywny - prędkość biegni była stopniowo zwiększana w miarę indywidualnych postępów danego pacjenta. Uczestnicy badania po treningu wykazali istotne zwiększenie prędkości chodu oraz zwiększenie długości drogi możliwej do samodzielnego przebycia. Poprawę zaobserwowano również w takich parametrach, jak kadencja i długości kroku (NADEAU i współaut. 2014). Poprawę chodu u pacjentów z PD w swoich badaniach zaobserwowali również HERMAN i współaut. (2007). Trening na bieżni trwał 6 tygodni, a poprawa utrzymywała się jeszcze po 4 tygodniach. Publikowane wyniki badań wskazują na potencjał zwiększenia rytmiki chodu u pacjentów z PD i sugerują, że program ćwiczeń na bieżni może być stosowany do redukcji zaburzeń chodu oraz zmniejszenia ryzyka upadków. Nordic walking (NW), będący aktywną formą marszu, jest coraz częściej stosowany w celu aktywizacji chorych z PD. Marsz NW angażuje ponad 90% mięśni całego ciała, powoduje wzrost metabolizmu i tym samym zwiększone wydatkowanie energii oraz poprawia kondycję psycho-fizyczną (SZEFLER-DE-RELA i współaut. 2014). Zespół niemieckich badaczy porównał efektywność trzech form aktywności fizycznej w łagodzeniu zaburzeń poruszania się u pacjentów z PD. Porównano grupę pacjentów uprawiających NW, spacerujących oraz wykonujących ćwiczenia rozciągające. Program ćwiczeń obejmował okres 6 miesięcy, sesja treningowa trwała 70 min dziennie, 3 razy w tygodniu. Pacjenci wszystkich grup wykazali zmniejszenie bólu szyi i bioder, poprawę równowagi ciała oraz ogólnego samopoczucia fizycznego. Grupa pacjentów spacerujących i uprawiających NW, w porównaniu z grupą pacjentów wykonujących ćwiczenia rozciągające, wykazała zwiększenie maksymalnej prędkości kroku i jego długości, poprawę postawy ciała, zwiększenie stabilności oraz zmniejszenie liczby epizodów zastygania ruchu (ang. freezing). Dodatkowym atutem chodu z kijkami był wzrost amplitudy ruchów naprzemiennych kończyn. Program NW dał najlepsze rezultaty w poprawie stabilności postawy ciała, długości kroku oraz w ujednoliceniu prędkości kroków chorych z PD (REUTER i współaut. 2011). Badania nad efektywnością NW wykonali również polscy badacze. Badaniem objęto 40 pacjentów z PD, których podzielono na dwie równe grupy pod względem płci i stopnia zaawansowania choroby (II i III stopień skali Hoehn & Yahr). Grupę badaną poddano 6-tygodniowemu treningowi

NW, po którym widoczna była znaczna poprawa chodu i jego dopasowanie przez pacjenta do zadań wykonywanych w trakcie życia codziennego. Wykazano poprawę mobilności statycznej i dynamicznej (SZEFLER-DE-RELA i współaut. 2014).

#### TANIEC

Osiągnięcie założonego efektu przez trening u pacjentów z PD gwarantuje program ćwiczeń obejmujący systematyczne sesje treningowe. Z punktu psychologicznego kluczową rolę odgrywa tutaj proces motywacji. Tradycyjne programy ćwiczeń bywają często niewystarczająco interesujące i zachęcające dla pacjentów z PD. Alternatywą w takiej sytuacji jest taniec, będący dla większości pacjentów dużo przyjemniejszą formą ruchu. W tańcu bardzo ważną rolę odgrywa aspekt społeczny oraz muzyka, w rytm której poruszają się chorzy. Muzyka stanowi dla pacjentów wskazówkę, narzucony bowiem rytm ułatwia im wykonywanie ruchów (Ryc. 1). Badano efektywność tańca w eksperymencie, który obejmował 20 jednogodzinnych lekcji w ciągu 13 tygodni (2 lekcje tygodniowo). Pacjenci wykazali polepszone wyniki w teście 6-minutowego chodu, zwiększoną długość kroku wstecz oraz zmniejszony stopień dysfunkcji motorycznej oceniany przez Berg Balance Scale. Osoby tańczące nie wykazywały natomiast różnic w liczbie epizodów zastygania ruchu w odniesieniu do kontrolnej



Ryc. 1. Taniec jako jedna z form rehabilitacji w chorobie Parkinsona.

Narzucony rytm muzyki ułatwia chorym zapoczątkowanie i wykonywanie sekwencji ruchowych.

grupy nie biorącej udziału w lekcjach tańca (HACKNEY i EARHART 2009). Ci sami autorzy rok później przedstawili badania dające odpowiedź na temat roli partnerowania w tańcu. Pacjenci wykonywali te same sekwencje ruchów, tyle że jedni w parach, drudzy indywidualnie. Postawiono hipotezę, że taniec w parach będzie bardziej efektywny, jednak nie otrzymano różnic w wynikach pomiędzy grupami (HACKNEY i EARHART 2010). Partnerowanie w tańcu może być konieczne w późniejszych etapach choroby.

### INNOWACYJNE NARZĘDZIA NEUROREHABILITACJI

Neurorehabilitacja chorych z PD coraz częściej wykorzystuje innowacyjne metody polegające na prezentowaniu pacjentom sygnałów oraz wskazówek zewnętrznych wspomagających ruch (ang. cueing). Metoda ta ułatwia zapoczątkowywanie i wykonywanie sekwencji ruchowych. Wskazówki zewnętrzne w większym stopniu wymuszają zaangażowanie w kontrolę ruchu kory przedruchowej niż uszkodzonych zwojów podstawy. Zmienia to charakter ruchu z automatycznego na kontrolowany. Stosuje się bodźce akustyczne (np. metronom, stukanie, klaskanie), wzrokowe (np. linie na podłodze, specjalne okulary 3D) i dotykowe (przenoszenie środka ciężkości, bezpośredni kontakt) (SKALSKA-DULIŃSKA i współaut. 2014). Doskonałym przykładem bodźca akustycznego używanego w celu aktywacji pacjentów z PD jest słuchanie muzyki, co aktywuje ścieżki sygnalizacyjne układu nagrody oraz zwiększa uwolnienie dopaminy (GHAFFARI i KLUGER 2014). Rytm muzyczny wzmacnia również aktyw-

ność jąder podstawy (RUBINSTEIN i współaut. 2002). Doniesienia te potwierdzają zatem hipotezę, iż taniec łagodzi zaburzenia motoryczne chorych z PD. Badacze dowodzą, że bodźce wzrokowe i akustyczne powodują normalizację długości kroków oraz zwiększenie prędkości chodu (RUBINSTEIN i współaut. 2002, LIM i współaut. 2005, ROCHA i współaut. 2014).

Wirtualna rzeczywistość oraz gry komputerowe są obecnie coraz częściej proponowane, jako jedna z form rehabilitacji. Konkretny cel i współzawodnictwo z wirtualnymi zawodnikami motywuje pacjentów, a możliwość wykonywania ćwiczeń w domu zwiększa ich częstość (Ryc. 2) (EKKER i współaut. 2016).

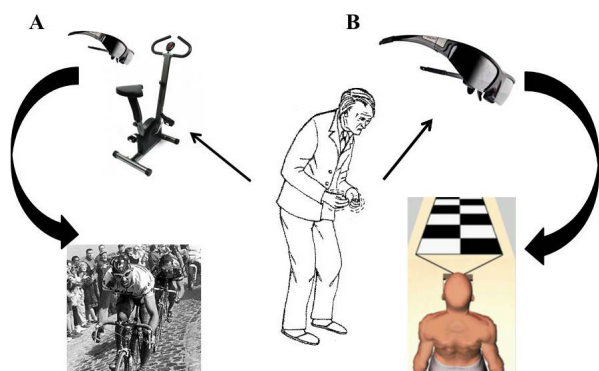
### WPLYW AKTYWNOŚCI FIZYCZNEJ NA FUNKCJE POZNAWCZE

Aktywność fizyczna może mieć pozytywny wpływ także na objawy pozamotoryczne pojawiające się w przebiegu PD. Zaburzenia poznawcze są powszechne u osób w zaawansowanych stadiach choroby. Dwa nieduże badania wykazały korzystny wpływ stosowania treningu aerobowego w testach pamięciowych u chorych na PD ze zdiagnozowanymi zaburzeniami poznawczymi (TANAKA i współaut. 2009, CRUISE i współaut. 2011). Ćwiczenia tlenowe mogą także zapobiegać pojawieniu się depresji, poprawiać sen, a również polepszać farmakokinetykę stosowanej w leczeniu L-DOPA (L-3,4-dihydroksyfenyloalanina, prekursor dopaminy) (REUTER i współaut. 2000, SPEELMAN i współaut. 2011).

### WPLYW AKTYWNOŚCI FIZYCZNEJ NA FUNKCJONOWANIE OUN – BADANIA W MODELACH ZWIERZĘCYCH PD

#### NEUROPROTEKCJA

Mechanizm oddziaływania treningu i wysiłku na czynności ruchowe jest obecnie intensywnie badany w zwierzęcych modelach PD. Wiele z tych badań sugeruje, że różne formy aktywności ruchowej mogą działać neuroprotekcyjnie, spowalniając lub nawet zatrzymując procesy neurodegeneracyjne i odbudowując zaburzone szlaki sygnałowe. DÖBRÖSSY i DUNNETT (2003) do indukcji jednostronnej lezji w obrębie prążkowie wykorzystali ekscytotoksynę – kwas chinolinowy. Po uszkodzeniu zwierzęta wykazywały obniżoną zdolność do wykonywania wyuczonych czynności ruchowych. Deficyty behawioralne zostały zredukowane po transplantacji tkanki embrionalnej do prążkowie, zaś zastosowany dodatkowo trening fizyczny wpłynął pozytywnie na rozrost i integrację przeszczepionej tkanki. Z kolei zwierzęce mode-



Ryc. 2. Nowe rozwiązania neurorehabilitacji stosowane w PD.

Specjalistyczne okulary 3D generują bodźce wzrokowe ułatwiając pacjentom z PD zapoczątkowanie i realizację ruchu. (A) Współzawodnictwo z wirtualnymi zawodnikami motywuje pacjentów do ćwiczeń fizycznych. (B) Wyświetlana na podłodze szachownica ułatwia pacjentom wykonanie kroków i zwiększa płynność chodu.

le udaru mózgu w obszarach reprezentacji kończyn sugerują, że przymusowe używanie kończyny z uszkodzoną innerwacją, oprócz poprawy jej funkcji motorycznych, powoduje zmniejszenie wielkości uszkodzenia oraz funkcjonalną reorganizację zarówno w obszarach korowych sąsiadujących z uszkodzeniem, jak i leżących w przeciwnej półkuli (nieuszkodzonych) (JONES i współaut. 1996, NUDO i współaut. 1996).

#### NEUROGENEZA

Powszechnie uznaje się, że mózg dorosłych ssaków, w tym ludzki, ma zdolność do neurogenezy, czyli tworzenia nowych komórek nerwowych. Neurogeneza jest jednak ograniczona wiekiem organizmu i zachodzi tylko w niewielu regionach mózgu przylegających do komory bocznej oraz w hipokampie. W badaniach przeprowadzonych u szczurów i myszy uczestniczących odpowiednio w treningu wymuszonym lub dobrowolnym wykazano, że wysiłek fizyczny istotnie sprzyja proliferacji neuronów w mózgu w obszarze zakrętu zębatego formacji hipokampa oraz w strefie okołokomorowej komór bocznych (VAN PRAAG i współaut. 1999, TAJIRI i współaut. 2010). Indukowana ćwiczeniami ruchowymi proliferacja komórek może przebiegać na różnych etapach rozwoju, w tym także u osobników dorosłych, jak i w wieku podeszłym. Osiągana w testach behawioralnych poprawa, która związana jest z zastosowaniem treningu fizycznego, sugeruje korzystny wpływ neurogenezy hipokampalnej i przeżywania nowych neuronów na procesy uczenia się i zapamiętywania (LOPEZ-LOPEZ i współaut. 2004).

#### ANGIOGENEZA

Powstawaniu nowych komórek towarzyszy wzrost zapotrzebowania na substancje odżywcze, w które mózg zostaje zaopatrzony dzięki stymulacji wzrostu nowych naczyń krwionośnych w korze, mózdzku, prądkowi i hipokampie (HILLMAN i współaut. 2008). Angiogeneza jest zależna od obecności czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor, VEGF) i insulinopodobnego czynnika wzrostu (ang. insulin-like growth factor, IGF-1). Wykazano, że dożylnie podanie IGF-1 skutecznie stymuluje procesy tworzenia nowych naczyń krwionośnych w mózgu przez regulację ekspresji VEGF, który jest głównym czynnikiem wzrostowym zaangażowanym w indukcję angiogenezy (LOPEZ-LOPEZ i współaut. 2004). Trening aerobowy u gryzoni ma podobny skutek: zwiększa produkcję i wydzielanie zarówno IGF-1, jak i VEGF, stymulując tym samym tworzenie nowych naczyń krwionośnych (LOPEZ-LOPEZ i współaut.

2004). Rozrost naczyń polepsza dostarczanie obwodowych cząsteczek sygnałowych pochodzących z mięśni lub tkanki tłuszczowej, w tym insuliny, dodatkowych czynników angiogennych, czynników odpowiedzi na hipoksję, np. HIF-1 (ang. hypoxia-induced factor 1), leptyny oraz czynników neurotroficznych, w tym czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (ang. brain-derived neurotrophic factor, BDNF). Aktywność fizyczna zwiększa także przepływ krwi w zdrowym mózgu u wielu gatunków zwierząt laboratoryjnych. Długotrwałe ćwiczenia aerobowe wywołują miejscowe zmiany perfuzji krwi w obszarach nerwowych odpowiadających za motorykę organizmu, co może sprzyjać zmianom w mózgu związanym z synaptogenezą, ale także usprawniać funkcjonowanie istniejących synaps (PETZINGER i współaut. 2013). Trening fizyczny może więc wspomagać neuroplastyczność dzięki wpływowi na unaczynienie OUN (angiogeneza) oraz na przepuszczalności bariery krew-mózg (PETZINGER i współaut. 2013).

#### ZMIANY EKSPRESJI GENÓW I BIAŁEK

Na podstawie zmian w ekspresji genów lub białek w mózgu pod wpływem ćwiczeń można przewidzieć, jakie dalsze zmiany molekularne, wspierające plastyczność mózgu, mogą być regulowane przez trening fizyczny. W celu zbadania zmian w proteomie prądkowia oraz istoty czarnej zachodzących po zastosowaniu treningu u myszy z indukowaną PD, które mogą być związane z obserwowanym działaniem neuroprotekcijnym, GERCKE i współaut. (2010) użyli metody dwukierunkowej elektroforezy żelowej (rozdział pod względem punktu izoelektrycznego oraz masy). Następnie wykonali pomiary techniką spektrometrii mas, w celu identyfikacji białek. Ćwiczenia wykonywane przez zwierzęta były dobrowolne, a pomiary przeprowadzono po miesiącu oraz po 3 miesiącach trwania eksperymentu. Po 3 miesiącach zaobserwowano różnice zarówno w liczbie, jak i w stopniu fosforylacji zidentyfikowanych białek. Wśród nich były białka uczestniczące w metabolizmie substratów energetycznych, metabolizmie kwasów tłuszczowych, glikolizie, transporcie i metabolizmie aminokwasów oraz obrocie neuroprzekazników. Regulowane przez te białka procesy mogą pośredniczyć w neuroprotekcijnym działaniu wysiłku fizycznego. Chociaż zmiany te obserwowano w prądkowiu oraz substancji czarnej, wiele z nich wystąpiło także w innych regionach mózgu, co sugeruje, że odpowiedź na zwiększony wysiłek fizyczny jest globalna, jednak może ona modulować różne funkcje zależnie od anatomicznego kontekstu. TONG i współaut. (2001) przeanalizowali profile ekspresji

około 5000 genów w hipokampie szczura korzystając z wysokorozdzielczych mikromacierzy oligonukleotydowych. Trzy tygodnie treningu aerobowego na bieżni doprowadziły do zmian w ekspresji licznych genów. Wiele z nich zaangażowanych jest w funkcjonowanie synaps oraz neuroplastyczność, np. geny, których produkty ekspresji biorą udział w dostarczaniu czynników neurotroficznym, recyklingu pęcherzyków synaptycznych oraz wzroście neurytów i tworzeniu synaps. Zwiększona ekspresja genów kodujących markery synaptyczne (np. synaptotagmina, Ves1 czy AP17) wskazuje na bezpośredni wpływ wysiłku wytrzymałościowego na funkcjonowanie synaps. Wpływ dobrowolnych ćwiczeń ruchowych na ekspresję genów związanych z neuroplastycznością w mózdku i hipokampie badała również grupa ABLA i RISSMANA (2013). Zastosowany przez 4 tygodnie bieg na kołowrotku wywołał u dorosłych myszy istotne zmiany w poziomie ekspresji genów ważnych dla plastyczności synaps oraz funkcjonowania ścieżek sygnałowych. Największą zmianę ekspresji (wzrost) zaobserwowano w hipokampie ćwiczących myszy dla genu *BDNF*. Istotne zwiększenie ekspresji w mózdku zaobserwowano dla *cbln1*, genu zaangażowanego w synaptogenezę i utrzymanie synaps tworzonych przez komórki Purkinjego, oraz dla *reln*, genu kodującego białko relinę, które uczestniczy w regulacji migracji i umiejscowienia neuronów w mózgu, moduluje plastyczność synaptyczną przez indukcję i utrzymanie długotrwałego wzmocnienia synaptycznego, stymuluje rozwój dendrytów oraz reguluje migrację neuroblastów powstających w procesie neurogenezy.

Biorąc pod uwagę przedstawione wyniki badań, zasadnym jest pogląd, iż aktywność fizyczna może być również skuteczną terapią w chorobach neurodegeneracyjnych.

#### ZMIANY W UKŁADACH NEUROPRZEKAŹNIKÓW I PROCESACH OKSYDACYJNYCH

Opublikowano stosunkowo niewiele wyników badań dotyczących analizy potencjalnych mechanizmów odpowiedzialnych za wpływ różnych form treningu fizycznego na zachowanie homeostazy DA. Jedne z nich polegały na zbadaniu poziomu ekspresji transportera dopaminy, DAT (ang. dopamine active transporter, transporter wychwytu dopaminy umiejscowiony w błonie komórkowej) i stopnia modyfikacji potranslacyjnych tego białka. Modyfikacja potranslacyjna DAT przez glikozylację może odgrywać rolę w wydajności wychwytywania pozakomórkowej DA przez transporter, a także w jego degradacji. Oznaczono względny poziom glikozylowanego (DAT-g) oraz nieglikozylowa-

tego DAT (DAT-ng) w SN, a wynik wyrażono, jako współczynnik DAT-g/DAT-ng. Zaobserwowano istotny wpływ podawania MPTP na wzrost wartości DAT-g/DAT-ng w obrębie SN. U zwierząt, które poddano treningowi wartość tego współczynnika była porównywalna do odpowiedniej grupy kontrolnej (SCONCE i współaut. 2015). Dodatkowo, ćwiczenia wpływały na ekspresję receptorów DA; intensywny trening na bieżni zastosowany w mysim modelu MPTP spowodował przywrócenie prawidłowego poziomu receptorów D2 dopaminy w prążkowie, który spadł po podaniu toksyny (PETZINGER i współaut. 2007, 2013). Istnieje hipoteza, że trening ruchowy może regulować projekcję glutaminergiczną, tym samym wpływając pośrednio na przetrwanie komórek dopaminergicznych. Degeneracja neuronów dopaminergicznych w SN skutkuje odnerwieniem prążkowie, co powoduje kaskadę zmian funkcjonalnych w jądrach podstawnych, w tym nadmierne pobudzenie projekcji glutaminergicznej z jądra niskowzgórzowego do SN oraz zmiany ekspresji i aktywności receptorów glutaminianu, znajdujących się w tym obszarze (PETZINGER i współaut. 2013). Zbyt wysoki poziom glutaminianu w synapsach na dendrytach i ciałach komórek w SN może działać toksycznie i wzmacniać utratę komórek dopaminergicznych. Badania w mysim modelu indukowanym MPTP wykazały, że intensywny wysiłek fizyczny może zredukować nadmierną transmisję glutaminergiczną oraz przywrócić prawidłowy poziom ekspresji receptorów glutaminianu i modulować ich skład podjednostkowy. Dotyczy to przede wszystkim receptorów typu AMPA (SPEELMAN i współaut. 2011, PETZINGER i współaut. 2013). Zaburzenia fizjologii tych receptorów oraz ich podjednostek są obserwowane w wielu chorobach neurologicznych i uznawane są za właściwy cel terapii w tych chorobach. Trening fizyczny może także wpływać na magazynowanie i uwalnianie glutaminianu z zakończeń presynaptycznych (PETZINGER i współaut. 2013). Pęcherzykowe białko transportujące glutaminian (ang. vesicular glutamate transporter 1, VGLUT1) jest transbłonowym białkiem odpowiedzialnym za pobieranie glutaminianu do pęcherzyków synaptycznych. Jego wysoki poziom oznacza wysoki wyrzut glutaminianu do szczeliny synaptycznej. W jednym z badań grupa zwierząt traktowanych MPTP wykazała podwyższony poziom VGLUT1 w SN, z kolei spadek ekspresji VGLUT1 zaobserwowano w grupie zwierząt traktowanych MPTP i biegających na kołowrotku (w porównaniu do niećwiczącej grupy MPTP). Analogiczne wyniki uzyskano dla innych transporterów glutaminianu: GLT-1, EAAC1 oraz GLAST (SCONCE i współaut. 2015).

Innym mechanizmem, który może pośredniczyć w neuroprotektoryjnym działaniu wysiłku fizycznego jest aktywność enzymów antyoksydacyjnych. Systematyczny trening ruchowy zwiększa zawartość dysmutazy ponadtlenkowej (ang. superoxide dismutase, SOD), peroksydazy glutationu (ang. glutathione peroxidase, GPx) i koaktywatora 1 $\alpha$  receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów gamma (ang. peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator 1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ ) w hipokampie szczurów (MAROSI i współaut. 2012, RADÁK i współaut. 2013). Regularna aktywność fizyczna minimalizuje także związane z wiekiem gromadzenie reaktywnych form karbonylowych w mózgu i zwiększa aktywność kompleksu proteasomu. Wyniki wielu badań wskazują, że regularny trening ruchowy jest rodzajem wstępnej osłony przed skutkami stresu oksydacyjnego, który może pojawić się w przyszłości. U aktywnych fizycznie zwierząt będących modelami PD obserwuje się mniejszą liczbę uszkodzeń po przebyciu udaru lub innych stanach chorobowych związanych ze stresem oksydacyjnym (RADÁK i współaut. 2013).

#### KORZYSTNY WPŁYW TRENINGU FIZYCZNEGO WE WSZYSTKICH STADIACH ROZWOJU OBJAWÓW CHOROBOWYCH

Naukowcy stawiają także pytanie, czy istnieje okres od momentu pojawienia się pierwszych objawów PD, kiedy intensywny trening ma zdolność redukcji, zatrzymania lub nawet odwrócenia procesu neurodegeneracyjnego. Badania przeprowadzono z zastosowaniem przymusowych ćwiczeń u szczurów z wywołanymi objawami parkinsonizmu po podaniu do jednej półkuli mózgu związku 6-hydroksydopaminy (6-OHDA). Taki zabieg powoduje upośledzenie ruchowe kontralateralnej (w odniesieniu do półkuli z iniekcją) kończyny przedniej. Zwierzęta losowo przydzielono do odpowiednich grup doświadczalnych: grupa bez unieruchomienia sprawnej (czyli ipsilateralnej) kończyny przedniej, trzy grupy z unieruchomioną sprawną kończyną w dniach 1-7, 3-9 i 7-13 od podania 6-OHDA oraz do odpowiednich czterech grup kontrolnych nie otrzymujących neurotoksyny. Kończyna unieruchamiana była przy pomocy gipsu. Zwierzęta były następnie umieszczane w klatkach i zmuszane do poruszania mniej sprawną, bo zawiadywaną przez uszkodzone 6-OHDA obszary ruchowe kory mózgu, kończyną przednią. Po 65-80 dniach od podaniu toksyny przeprowadzono analizę poziomu transportera amin katecholowych umiejscowionego w błonie pęcherzyków cytoplazmatycznych (ang. vesicular mo-

noamine transporter 2, VMAT2), dopaminy (DA) i jej metabolitów (kwas dihydroksyfenylooctowy, DOPAC oraz kwas homowanilinyowy, HVA) w prążkowie uszkodzonej półkuli. U zwierząt bez unieruchomienia sprawnej kończyny (a więc zaniechanie używania kończyny upośledzonej uszkodzeniem) 6-OHDA wywołała chroniczne deficyty behawioralne i obniżenie poziomu DA w prążkowie. Natomiast, wczesne (1-7 dzień) uruchamianie niesprawnej kończyny (sprawna kończyna w gipsie) chroniło przed wystąpieniem zaburzeń behawioralnych, a poziom DA i jej metabolitów oraz ekspresji VMAT2 w prążkowie nie różniły się od wyników odpowiedniej grupy kontrolnej. Prawidłowe zachowania motoryczne oraz parametry neurochemiczne utrzymały się pomimo przywrócenia ruchomości nieuszkodzonej kończyny po usunięciu gipsu w 7. dniu. U zwierząt, które wykorzystywały niesprawną kończynę w dniach 3-9 deficyty behawioralne były zredukowane w okresie treningu, jednak po usunięciu gipsu z kończyny nieuszkodzonej funkcje motoryczne pogarszały się stopniowo. Z kolei u szczurów, u których wymuszono intensywne poruszanie niesprawną kończyną dopiero w dniach 7-13 od podania 6-OHDA deficyty behawioralne nie zostały złagodzone. Również poziom DA oraz jej metabolitów był obniżony, tak jak miało to miejsce w grupie nietreningowej, traktowanej 6-OHDA (TILLERSON i współaut. 2001). Podsumowując, dane te sugerują, iż ćwiczenia mogą opóźnić lub powstrzymać rozwój choroby pod warunkiem zastosowania ich we wczesnym stadium choroby. Neuroprotektoryjne właściwości wysiłku fizycznego z zastosowaniem tego samego modelu PD potwierdzają również w swoich badaniach HIRSCH i FARLEY (2009) oraz COHEN i współaut. (2003). Zastosowaną przez badaczy formą wysiłku fizycznego były ćwiczenia na bieżni oraz wzbogacone środowisko z możliwością niewymuszonego biegania (COHEN i współaut. 2003, HIRSCH i FARLEY 2009). Dodatkowo, COHEN i współaut. (2003) zademonstrowali w swoich badaniach, że po treningu poziom czynnika neurotroficznego pochodzenia glijowego (ang. glial-derived neurotrophic factor, GDNF), koniecznego do przetrwania neuronów dopaminergicznych, był podwyższony w prążkowie po stronie półkuli zawiadującej ruchem ćwiczącej kończyny.

FISHER i współaut. (2004) ocenili wpływ wysiłku fizycznego na łagodzenie objawów farmakologicznie indukowanego parkinsonizmu. Badacze wykorzystali myszy model choroby Parkinsona, w którym zwierzęta otrzymały 4 dootrzewnowe dawki 1-metylo-4-fenilo-1,2,3,6-tetrahydroksypirydyny (MPTP). W analizie wykorzystano 2 grupy

kontrolne, otrzymujące NaCl i NaCl + trening oraz 2 grupy doświadczalne, otrzymujące MPTP i MPTP + trening. Formą wysiłku fizycznego był intensywny i progresywny 30-dniowy trening na bieżni. Trening rozpoczęto 4 dni po zakończeniu nastrzyknień. Podanie MPTP wywołało degenerację neuronów dopaminergicznych substancji czarnej na poziomie 60–70%. Stan ten utrzymywał się do 30. dnia po podaniu ostatniej dawki MPTP. Spadek poziomu DA w prążkowie wynosił 90%. Mimo to spontaniczne odzyskanie funkcji motorycznych oraz częściowa poprawa parametrów neurochemicznych miały miejsce po 2–3 miesiącach od indukcji uszkodzenia. Odbudowa uszkodzonych obwodów nerwowych u myszy w badanym modelu farmakologicznie indukowanego parkinsonizmu występowała spontanicznie, jednak był to proces długotrwały. Badacze zadali sobie pytanie, czy i w jaki sposób ćwiczenia mogą przyspieszyć procesy przywracające prawidłowe funkcjonowanie uszkodzonych toksyną obszarów. Obie grupy trenowane znacząco poprawiły wyniki czasu trwania i prędkość biegu. Myszy trenujące, którym podano wcześniej MPTP osiągnęły porównywalne wyniki z ćwiczącą grupą kontrolną, jednak zajęło im to więcej czasu (25 dni vs. 11 dni). Z kolei w grupie MPTP, niewykonującej biegu na bieżni, nie nastąpiła poprawa po upływie 30 dni obserwacji. Stopień poprawy wyników testów behawioralnych w grupach trenujących korelował z obniżeniem poziomu transportera dopaminy DAT, który jest głównym białkiem odpowiedzialnym za pobieranie DA z przestrzeni pozakomórkowej. Ta zmiana umożliwiła zwiększenie dostępności DA dzięki lepszemu rozprzestrzenieniu neuroprzekaźnika w obrębie synapsy oraz dłuższemu czasowi pozostawania w przestrzeni synaptycznej. Wyniki te sugerują, że intensywny trening na bieżni, rozpoczęty po indukcji parkinsonizmu wywołanego podaniem MPTP, poprawia motorykę oraz usprawnia neuroprzekaźnictwo dopaminergiczne (FISHER i współaut. 2004). W innym badaniu przeprowadzonym przez SCONCE i współaut. (2015) myszy były traktowane MPTP przez 4 tygodnie. Po 2 tygodniach wydzielono jedną grupę zwierząt, która hodowana była w klatkach z dostępem do kołowrotek. Pomimo 4-tygodniowego podawania MPTP, myszy wykonujące trening ruchowy zachowały lepszą motorykę, niż pozostałe zwierzęta otrzymujące neurotoksynę. Trening nie wpłynął jednak na odwrócenie lub spowolnienie postępującej utraty zakończeń neuronalnych TH-immunoreaktywnych w prążkowie oraz neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej.

## PODSUMOWANIE

Przytoczone badania u ludzi i zwierząt sugerują, że wzmożona aktywność fizyczna może mieć korzystny wpływ na wiele aspektów prawidłowego działania mózgu, w tym na funkcje motoryczne oraz poznawcze. Trening ruchowy może przywrócić funkcjonowanie ważnych obwodów neuronalnych odpowiadających za motorykę przez regulowanie neurotransmisji dopaminergicznej i glutaminergicznej. Z licznych obserwacji wynika, iż trening fizyczny selektywnie wzmacnia angiogenezę, synaptogenezę oraz neurogenezę, jak również wpływa na podwyższenie poziomu czynników neurotroficznych w mózgu. Protekcyjny efekt wzmożonej aktywności ruchowej uwidacznia się szczególnie pod wpływem powtarzanych różnych typów wysiłku stosowanych długotrwanie, zarówno u pacjentów z PD, jak i u zwierząt z parkinsonizmem. Aktywność fizyczna dobrana do aktualnego stanu zdrowia oraz indywidualnych możliwości i potrzeb pacjentów właściwie nie powoduje skutków ubocznych. Zasadne może być zatem wprowadzenie treningu ruchowego do rehabilitacji pacjentów z PD, jako elementu wspomagającego leczenie. Istnieją bowiem dowody, że wysiłek fizyczny spowalnia rozwój zmian neurodegeneracyjnych związanych z tym schorzeniem.

## STRESZCZENIE

Choroba Parkinsona (PD) należy do zwyrodnieniowych schorzeń ośrodkowego układu nerwowego, którego podstawowym objawem są zaburzenia motoryczne, będące konsekwencją degeneracji neuronów dopaminergicznych drogi nigrostriatalnej. Złożone podłoże choroby sprawia, że jej etiologia jest nadal niewyjaśniona. Dostępne formy leczenia łagodzą jedynie objawy choroby, przy czym skuteczność ich działania maleje wraz z rozwojem choroby. Z tego względu niezwykle ważne jest poszukiwanie nowych form terapii wspomagających leczenie farmakologiczne. Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat wpływu treningu fizycznego na łagodzenie objawów choroby Parkinsona. Na podstawie wyników badań przeprowadzonych u ludzi i w zwierzęcych modelach PD stwierdzono, że wzmożona aktywność fizyczna stosowana długotrwanie poprawia wzorce zachowań ruchowych, oraz wzmacnia proces angiogenezy, synaptogenezy i neurogenezy w mózgu. Wpływa również na podwyższenie poziomu czynników neurotroficznych. Spośród znanych obecnie form aktywności fizycznej wspomagających łagodzenie objawów PD wymienia się przede wszystkim ćwiczenia oddechowe, chodu i równowagi, ćwiczenia wzmacniające, rozciągające, relaksacyjne, Tai Chi oraz taniec.

## LITERATURA

- ABEL J. L., RISSMAN E. F., 2013. *Running-induced epigenetic and gene expression changes in the adolescent brain*. Int. J. Develop. Neurosci. 31, 382-390.



- COHEN A. D., TILLERSON J. L., SMITH A. D., SCHALLERT T., ZIGMOND M. J., 2003. *Neuroprotective effects of prior limb use in 6-hydroxydopamine-treated rats: possible role of GDNF*. J. Neurochem. 85, 299-305.
- CRUISE K. E., BUCKS R. S., LOFTUS A. M., NEWTON R. U., PEGORARO R., THOMAS M. G., 2011. *Exercise and Parkinsons: benefits for cognition and quality of life*. Acta Neurol. Scand. 123, 13-19.
- DIBBLE L. E., HALE T. F., MARCUS R. L., GERBER J. P., LASTAYO P. C., 2009. *High intensity eccentric resistance training decreases bradykinesia and improves quality of life in persons with Parkinson's disease: A preliminary study*. Parkinsonism Related Disord. 15, 752-757.
- DÖBRÖSSY M. D., DUNNETT S. B., 2003. *Motor training effects on recovery of function after striatal lesions and striatal grafts*. Exp. Neurol. 184, 274-284.
- EKKER M. S., JANSSEN S., NONNEKES J., BLOEM B. R., DE VRIES N. M., 2016. *Neurorehabilitation for Parkinson's disease: Future perspectives for behavioural adaptation*. Parkinsonism Related Disord. 22 (Suppl. 1), 73-77.
- FISHER B. E., PETZINGER G. M., NIXON K., HOGG E., BREMMER S., MESHUL C. K., JAKOWEC M. W., 2004. *Exercise-induced behavioral recovery and neuroplasticity in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse basal ganglia*. J. Neurosci. Res. 77, 378-390.
- GERECKE K. M., JIAOC Y., PANIC A., PAGALAD V., SMEYNE R. J., 2010. *Exercise protects against MPTP-induced neurotoxicity in mice*. Brain Res. 1341, 72-83.
- GHAFFARI B. D., KLUGER B., 2014. *Mechanisms for alternative treatments in Parkinson's disease: acupuncture, tai chi, and other treatments*. Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 14, 451.
- HACKNEY M. E., EARHART G. M., 2009. *Effects of dance on movement control in Parkinson's disease: a comparison of Argentine tango and American ballroom*. J. Rehabil. Med. 41, 475-481.
- HACKNEY M. E., EARHART G. M., 2010. *Effects of dance on gait and balance in Parkinson's disease: a comparison of partnered and nonpartnered dance movement*. Neurorehabilit. Neural Repair 24, 384-392.
- HERMAN T., GILADI N., GRUENDLINGER L., HAUSDORFF J. M., 2007. *Six weeks of intensive treadmill training improves gait and quality of life in patients with Parkinson's disease: A pilot study*. Arch. Physic. Med. Rehabil. 88, 1154-1158.
- HERMAN T., GILADI N., HAUSDORFF J. M., 2009. *Treadmill training for the treatment of gait disturbances in people with Parkinson's disease: a mini-review*. J. Neural Transmiss. 116, 307-318.
- HILLMAN C. H., ERICKSON K., KRAMER A. F., 2008. *Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition*. Nat. Rev. Neurosci. 9, 58-65.
- HIRSCH M. A., FARLEY B. G., 2009. *Exercise and neuroplasticity in persons living with Parkinson's disease*. Eur. J. Physic. Rehabil. Med. 35, 215-29.
- JONES T. A., KLEIM J. A., GREENOUGH W. T., 1996. *Synaptogenesis and dendritic growth in the cortex opposite unilateral sensorimotor cortex damage in adult rats: a quantitative electron microscopic examination*. Brain Res. 733, 142-148.
- KOSSUT M., 2010. *Synapsy i plastyczność mózgu*. [W:] Polskie i światowe osiągnięcia nauki. Nauki biologiczne, 285-306.
- KOZAK-PUTOWSKA D., IŁŻECKA J., PISKORZ J., WÓJCIK G., NALEPA D., 2015. *Kinezyterapia w chorobie Parkinsona*. Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu 1, 19-23.
- KRYGOWSKA-WAJS A., FISZER U., 2014. *Znaczenie aktywności fizycznej w chorobie Parkinsona*. Polski Przegląd Neurologiczny 2, 66-69.
- LI F., HARMER P., FITZGERALD K., ECKSTROM E., STOCK R., GALVER J., MADDALOZZO G., BATYA S. S., 2012. *Tai Chi and postural stability in patients with Parkinson's disease*. New Eng. J. Med. 366, 511-519.
- LIM I., VAN WEGEN E., DE GOEDE C., DEUTEKOM M., NIEUWBOER A., WILLEMS A., JONES D., ROCHESTER L., KWAKKEL G., 2005. *Effects of external rhythmical cueing on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review*. Clin. Rehabil. 19, 695-713.
- LOPEZ-LOPEZ C., LEROITH D., TORRES-ALEMAN I., 2004. *Insulin-like growth factor I is required for vessel remodeling in the adult brain*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101, 9833-9838.
- MAROSI K., BORI Z., HART N., SÁRGA L., KOLTAI E., RADÁK Z., NYAKAS C., 2012. *Long-term exercise treatment reduces oxidative stress in the hippocampus of aging rats*. Neuroscience 226, 21-28.
- NADEAU A., POURCHER E., CORBEIL P., 2014. *Effects of 24 weeks of treadmill training on gait performance in Parkinson disease*. Med. Sci. Sports Exercise 46, 645-655.
- NOCERA J. R., AMANO S., VALLABHAJOSULA S., HASS C. J., 2013. *Tai Chi exercise to improve non-motor symptoms of Parkinson's disease*. J. Yoga Phys. Therapy 20, 137.
- NUDO R. J., MILLIKEN G. W., JENKINS W. M., MERZENICH M. M., 1996. *Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys*. J. Neurosci. 16, 785-807.
- PASEK J., OPARA J., PASEK T., KWIATEK S., SIEROŃ A., 2010. *Aktualne spojrzenie na rehabilitację w chorobie Parkinsona – wybrane zagadnienia*. Aktualności Neurologiczne 10, 94-99.
- PETZINGER G. M., WALSH J. P., AKOPIAN G., HOGG E., ABERNATHY A., AREVALO P., TURNQUIST P., VUCCOVIC 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.
- PETZINGER G. M., FISHER B. E., MCEWEN S., BEELER J. A., WALSH J. P., JAKOWEC M. W., 2013. *Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease*. Lancet Neurol. 12, 716-726.
- RADÁK Z., MARTON O., NAGYA E., KOLTAI E., GOTO S., 2013. *The complex role of physical exercise and reactive oxygen species on brain*. J. Sport Health Sci. 2, 87-93.
- REUTER I., HARDER S., ENGELHARDT M., BAAS H., 2000. *The effect of exercise on pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa*. Movement Disord. 15, 862-868.
- REUTER I., MEHNERT S., LEONE P., KAPS M., OECHSNER M., ENGELHARDT M., 2011. *Effects of a flexibility and relaxation programme, walking, and nordic walking on Parkinson's disease*. J. Aging Res. 2011, 232473.
- ROCHA P. A., PORFÍRIO G. M., FERRAZ H. B., TREVISANI V. F., 2014. *Effects of external cues on gait parameters of Parkinson's disease pa-*

- tients: a systematic review. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 124, 127-134.
- RUBINSTEIN T. C., GILADI N., HAUSDORFF J. M., 2002. *The power of cueing to circumvent dopamine deficits: a review of physical therapy treatment of gait disturbances in Parkinson's disease.* *Movement Disord.* 17, 1148-1160.
- SCANDALIS T. A., BOSAK A., BERLINER J. C., HELMAN L. L., WELLS M. R., 2001. *Resistance training and gait function in patients with Parkinson's disease.* *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 80, 38-43.
- SCONCE M. D., CHURCHILL M. J., GREENEA R. E., MESHUL C. K., 2015. *Intervention with exercise restores motor deficits but not nigrostriatal loss in a progressive MPTP mouse model of Parkinson's disease.* *Neuroscience* 299, 156-174.
- SKALSKA-DULIŃSKA B., WITKIEWICZ B., PTASZNIK I., 2014. *Rehabilitacja zamrożenia chodu w przebiegu choroby Parkinsona.* *Aktualności Neurologiczne* 14, 140-148.
- SPEELMAN A. D., VAN DE WARRENBURG B. P., VAN NIMWEGEN M., PETZINGER G. M., MUNNEKE M., BLOEM B. R., 2011. *How might physical activity benefit patients with Parkinson disease?* *Nat. Rev. Neurol.* 7, 528-534.
- SZEFLER-DERELA J., SUSZYŃSKI K., DORONIEWICZ I., KOWALCZYK A., OPALA G., KWIEK S. J., 2014. *Nordic Walking w rehabilitacji choroby Parkinsona.* *Ann. Acad. Med. Siles.* 68, 361-367.
- TAJIRI N., YASUHARAA T., SHINGOA T., KONDOA A., YUANA W., KADOTAA T., WANGA F., BABAA T., TAYRAA J. T., MORIMOTOA T., JINGA M., KIKUCHIA Y., KURAMOTOA S., AGARIA T., MIYOSHIA Y., FUJINOB H., OBATA F., TAKEDAD I., FURUTAE T., DATEA I., 2010. *Exercise exerts neuroprotective effects on Parkinson's disease model of rats.* *Brain Res.* 1310, 200-207.
- TANAKA K., QUADROS A. C., SANTOS R. F., STELLA F., GOBBI L. T., GOBBI S., 2009. *Benefits of physical exercise on executive functions in older people with Parkinson's disease.* *Brain Cognit.* 69, 435-441.
- TILLERSON J. L., COHEN A. D., PHILHOWER J., MILLER G. W., ZIGMOND M. J., SCHALLERT T., 2001. *Forced limb-use effects on the behavioral and neurochemical effects of 6-hydroxydopamine.* *J. Neurosci.* 21, 4427-4435.
- TONG L., SHEN H., PERREAU V. M., BALAZS R., COTMAN C. W., 2001. *Effects of exercise on gene-expression profile in the rat hippocampus.* *Neurobiol. Disease* 8, 1046-1056.
- VAN PRAAG H., KEMPERMANN G., GAGE F. H., 1999. *Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus.* *Nat. Neurosci.* 2, 266-270.
- YANG Y., LI X.Y., GONG L., ZHU Y. L., HAO Y. L., 2014. *Tai Chi for improvement of motor function, balance and gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis.* *PLoS One* 9, e102942.

## KOSMOS Vol. 65, 3, 351-360, 2016

### INCREASED PHYSICAL TRAINING AS SUPPORTIVE THERAPY IN PARKINSON'S DISEASE – RESEARCH IN HUMANS AND ANIMALS

EWELINA PALASZ, AGNIESZKA BĄK, GRAŻYNA NIEWIADOMSKA

*Nencki Institute of Experimental Biology PAS, Department of Neurophysiology, Laboratory of Preclinical Studies in Neurodegenerative Diseases, Pasteura 3, 02-093 Warszawa, e-mail: e.palasz@nencki.gov.pl, a.e.strzelecka@gmail.com, g.niewiadomska@nencki.gov.pl*

#### Summary

Parkinson's Disease (PD) is a neurodegenerative disorder in which progressive deterioration of the nigro-striatal dopaminergic pathway leads to motor disturbances. The underlying etiology responsible for the pathological changes observed in PD is still unclear. Currently available treatments are only symptomatic, and their effectiveness decreases with the progression of the disease. For this reason, it is of paramount importance to search for new forms of therapy which may accompany pharmacological treatment. Therefore the aim of this paper is to present the current knowledge concerning the impact of physical activity on the reduction of PD symptoms. Based on the results of studies performed in human and animal models of PD, it has been shown that long-term increased physical activity improves behavioural patterns of movement, and enhances angiogenesis, neurogenesis and synaptogenesis in the brain. It also affects the activation of signaling pathways of neurotrophic factors. The forms of physical activity which are currently known to provide relief for the symptoms of PD are – breathing exercises, gait and balance exercises, strengthening exercises, stretching, relaxation, Tai Chi and dancing.