



Prof. dr hab. n. med. Urszula Fiszer
Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP
Warszawa

Czy intensywne ćwiczenia fizyczne mają wpływ neuroprotekcyny w chorobie Parkinsona?

J. Eric Ahlskog, PhD, MD

Department of Neurology,
Mayo Clinic, Rochester, MN,
Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:
Dr. J. Eric Ahlskog, Department
of Neurology, Mayo Clinic,
Rochester, MN 55905

e-mail: eahlskog@mayo.edu

Neurology 2011; 77: 288-294

Neurologia po Dyplomie
2011; 6 (5): 46-54

STRESZCZENIE: Choroba Parkinsona (PD) ma charakter przewlekły i postępujący. W jej zaawansowanych stadiach pojawia się otępienie, a leczenie objawowe daje coraz mniejsze rezultaty. Najczęściej właśnie z tych powodów chorzy są umieszczani w domach opieki. Coraz więcej danych wskazuje, że systematyczny intensywny wysiłek może mieć korzystny wpływ na przebieg choroby. Na modelach zwierzęcych choroby Parkinsona wykazano, że aktywność fizyczna działa neuroprotekcynnie, niwelując działanie neurotoksyn układu dopaminergicznego. Prawdopodobnie ochronny wpływ ćwiczeń jest związany z mózgowym czynnikiem wzrostu nerwów i neuroplastycznością (co sugerują wyniki badań *in vitro*). Podobnie aktywność fizyczna poprawia funkcje poznawcze u zwierząt, nasilając procesy neuroplastyczności i ekspresję czynnika neurotroficznego. Z kolei unieruchomienie dawało w modelach zwierzęcych przeciwny skutek. Wydaje się, że niektóre korzystne następstwa ćwiczeń fizycznych są związane z czynnikiem neurotroficznym pochodzenia mózgowego (BDNF). Na przykład u ludzi wysiłek fizyczny powoduje wzrost stężenia BDNF w surowicy, a wiadomo, że przenika on przez barierę krew-mózg. Duże badania prospektywne wykazały, że ryzyko PD jest istotnie mniejsze wśród osób, które w wieku średnim uprawiały sport. Nie przeprowadzono do tej pory badań dotyczących wpływu ćwiczeń fizycznych na ryzyko rozwoju otępienia w PD, jednak wykazano, że u pacjentów z PD wysiłek fizyczny wywiera korzystny wpływ na procesy poznawcze. Ogólnie, wysiłek fizyczny i dobra kondycja fizyczna u osób w podeszłym wieku przekładają się na lepszy stan funkcji poznawczych, a aktywność fizyczna u osób w średnim wieku zmniejsza ryzyko wystąpienia zarówno otępienia, jak i łagodnych zaburzeń poznawczych w późniejszych latach. Liczne badania z udziałem osób starszych z otępieniem i bez zaburzeń poznawczych wykazały związek między regularnym wysiłkiem fizycznym a zwiększoną objętością istoty szarej. Powyższe odkrycia mają istotne implikacje dla codziennej praktyki klinicznej lekarzy zajmujących się chorymi z PD. 1. Należy zalecać chorym systematyczny intensywny wysiłek fizyczny i dbałość o dobrą kondycję fizyczną. 2. Programy rehabilitacyjne w PD powinny obejmować ustrukturalizowane, etapowe zestawy ćwiczeń oraz wytyczne dla pacjentów, którzy nie uprawiali wcześniej sportu. 3. Terapia lewodopą i innymi lekami dopaminergicznymi powinna umożliwiać osiągnięcie maksymalnej formy fizycznej i motywować pacjentów do utrzymywania odpowiedniej kondycji.

Choroba Parkinsona (PD) ma charakter postępujący. Mimo że uwaga badaczy koncentruje się przede wszystkim na dopaminergicznym szlaku prążkowiowo-czarnym, to podłożem ciężkiej niesprawności w PD jest ostatecznie szerzenie się patologii na inne, niezwiązane z dopaminą, obwody neuronalne. Konieczność umieszczenia osoby chorej w domu opieki wynika zazwyczaj z zaburzeń poznawczych lub otępienia, lub niezwiązanych z układem dopaminergicznym zaburzeń ruchowych, szczególnie opornych na działanie lewodopy zaburzeń równowagi i zaburzeń chodu.¹

Głównym celem badań w PD stała się „modyfikacja przebiegu choroby” lub opracowanie leków „neuroprotekcyjnych” spowalniających progresję PD. Do tej pory nie udało się jednak opracować preparatu, który miałby takie działanie. Często pomijane w dyskusjach na ten temat są potencjalne korzyści, np. wolniejszy postęp choroby, wynikające z systematycznego intensywnego wysiłku fizycznego. Jak wiadomo, ćwiczenia fizyczne, wywierając korzystny wpływ na ogólny stan zdrowia, w tym na poprawę funkcji układu krążenia i ośrodkowego układu nerwowego, zmniejszają ryzyko osteoporozy lub złamań, hamują związaną z wiekiem utratę masy mięśniowej, mają korzystny wpływ na stan psychiczny, a być może również działają przeciwzapalnie.² Zebrane dowody, choć pośrednie, sugerują, że systematyczny intensywny wysiłek fizyczny przez dłuższy czas może działać neuroprotekcynie w PD, a poza tym pozytywnie oddziaływać na inne dolegliwości związane z wiekiem.

Intensywne ćwiczenia fizyczne

Intensywne ćwiczenia fizyczne mogą być różnie definiowane, autorzy przyjęli, że określenie to oznacza ćwiczenia aerobowe wystarczające do przyspieszenia akcji serca i zwiększenia zapotrzebowania na tlen. Aby wysiłek fizyczny miał znaczenie, powinien trwać odpowiednio długo (np. za każdym razem co najmniej 20-30 minut) i być systematycznie powtarzany. Odpowiednio długi i systematyczny wysiłek fizyczny powinien oznaczać to, co fizjologowie określają mianem ćwiczeń sercowo-naczyniowych (trening kardio), przebiegających ze stosunkowo dużym pochłanianiem tlenu na szczycie wysiłku (VO_2). Oznacza to np. regularne spacerowanie, jogging, pływanie, ćwiczenia na siłowni i tenis lub prace domowe, takie jak grabienie liści, kopanie, odśnieżanie itd. Takie i podobne aktywności są zwykle rzadziej podejmowane przez osoby starsze, a zwłaszcza przez chore na PD. Chociaż fizykoterapia jest stałym elementem terapii PD, to ćwiczenia fizyczne są często ukierunkowane nie na osiągnięcie ogólnej sprawności fizycznej, ale na poprawę chodu, równowagi lub rozciąganie mięśni. Patrząc na te kwestie z wielu perspektyw, wydaje się, że być może aktywność fizyczna jest zaniedbaną metodą modyfikacji przebiegu choroby.

Badania u ludzi

Dowody z badań prospektywnych sugerują, że regularne ćwiczenia fizyczne u osób w średnim wieku zmniejszają ryzyko wystąpienia PD w późniejszych latach. W badaniach prospektywnych trzech dużych kohort,³⁻⁵ z których jedna składała się wyłącznie z mężczyzn,³ stwierdzono, że ryzyko wystąpienia PD jest mniejsze u osób, które w wieku średnim podejmowały regularnie wysiłek fizyczny o umiarkowanej i dużej intensywności. Wśród tych prospektywnie włączanych pacjentów zmniejszenie ryzyka PD było istotne, nawet gdy regularny wysiłek fizyczny był wykonywany na długo przed zachorowaniem na PD, na przykład w wieku 35-39 lat,⁵ wieku 30-40 lat³ lub gdy objawy PD pojawiały się po upływie 4 lat od oceny intensywności ćwiczeń.⁴ W dwóch innych dużych kohortach ocenianych prospektywnie obserwowano trend w kierunku zmniejszenia ryzyka PD u osób ćwiczących, jakkolwiek zmiana ta nie była istotna statystycznie.^{6,7}

Przeprowadzone w ostatnim czasie metaanalizy badań prospektywnych potwierdziły związek między mniejszym ryzykiem zachorowania na PD a regularnym wysiłkiem fizycznym o umiarkowanej i dużej intensywności w poprzednich latach.⁵ Z perspektywy wcześniejszych obserwacji redukcja ryzyka wykazana w tej metaanalizie (OR 0,67) była podobna do uzyskanej w przypadku kofeiny i palenia tytoniu,⁸ choć prawdopodobnie miała zupełnie inne mechanizmy.

Oczywiście nie można wykluczyć odwrotnej zależności dla braku ruchu i ryzyka PD. Przedkliniczne fazy PD mogą przejawiać się wiele lat przed pojawieniem się objawów ruchowych właśnie zmniejszoną aktywnością fizyczną lub nawet niechęcią do ćwiczeń. Ponadto osoby dbające o zdrowie mogą wcześniej zgłaszać się na konsultacje, co przekłada się na wcześniejsze rozpoznanie PD.

Czy ćwiczenia mogą spowalniać progresję PD? Zakładając, że aktywność fizyczna osób w średnim wieku jest bezpośrednio odpowiedzialna za zmniejszenie ryzyka PD, może mieć ona również wpływ na progresję choroby. Jeśli tak jest, to łagodzący wpływ ćwiczeń na procesy neurodegeneracyjne nie musi zanikać wraz z pojawianiem się objawów klinicznych PD. Zakładając, że procesy patogenetyczne toczą się nadal, aktywność fizyczna może również nadal wywierać korzystny wpływ na ich przebieg. Innymi słowy, jeśli wysiłek fizyczny zmniejsza ryzyko PD, może również spowolnić postęp choroby.

Obecnie brakuje bezpośrednich dowodów potwierdzających tę możliwość i odpowiednich badań klinicznych. Trening typu kardio (oceniany szczytowym pochłanianiem tlenu [VO_{2peak}]) był związany z lepszymi wynikami uzyskiwanymi w badaniach funkcji poznawczych i lepszą sprawnością ruchową osób z PD.⁹ Energiczne ćwiczenia poprawiały pobudliwość neuronów kory ruchowej wśród osób z PD, natomiast w innym badaniu sugerowano potencjalny wpływ ćwiczeń na procesy neuroplastyczności.¹⁰ Uważa się również, że długowieczność w PD jest związana z aktywnością fizyczną.¹¹

Dalsze badania dostarczyły pośrednich dowodów na to, że wpływ neuroprotekcyny intensywnego wysiłku fizycznego w PD jest biologicznie prawdopodobny, a nawet bardzo możliwy, co podsumowano poniżej.

Wysiłek zmniejsza ryzyko zaburzeń poznawczych w populacji ogólnej. Zaburzenia poznawcze pojawiające się wraz z progresją PD budzą największą obawę pacjentów i są główną przyczyną niesprawności nieodpowiadającej na dotychczas stosowane leki. Łagodne zaburzenia poznawcze (MCI) są obecne u około jednej czwartej pacjentów we wczesnej fazie PD.¹²⁻¹⁴ Ostatecznie w obserwacji długoterminowej u większości pacjentów z PD dochodzi do rozwoju zaburzeń otępiennych.^{15,16}

W nielicznych badaniach dotyczących wpływu ćwiczeń fizycznych na funkcje poznawcze w PD wykazano, że mogą one przynosić korzyści. Jak wspomniano powyżej, aktywny i sprawny fizycznie pacjent z PD uzyskuje lepsze wyniki w testach poznawczych niż pacjent, który nie jest aktywny fizycznie.⁹ W dwóch innych badaniach u pacjentów z PD ćwiczenia fizyczne były związane z krótkoterminowym korzystnym wpływem na funkcje poznawcze.^{17,18} Niestety brakuje randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych w PD, które dotyczyłyby długoterminowego wpływu ćwiczeń.

Pojawia się jednak coraz więcej doniesień, że aktywność fizyczna niesie za sobą bardziej ogólne korzyści, czego dowodem są poniższe fakty.

1. W ostatnich metaanalizach wykazano, że podobnie jak w przypadku PD regularny wysiłek fizyczny osób w średnim lub starszym wieku zmniejsza ryzyko otępienia i choroby Alzheimera (AD).¹⁹
2. Ćwiczenia fizyczne uprawiane przez osoby w młodym i średnim wieku zmniejszają ryzyko wystąpienia MCI.²⁰⁻²³
3. U aktywnych fizycznie pacjentów z AD ryzyko zgonu jest mniejsze w porównaniu z prowadzącymi siedzący tryb życia.²⁴
4. U osób starszych z MCI^{25,26} lub otępieniem²⁷ pod wpływem ćwiczeń fizycznych dochodziło do istotnej poprawy funkcji poznawczych.
5. W metaanalizie kontrolowanych badań klinicznych ćwiczenia aerobowe u zdrowych dorosłych istotnie poprawiały funkcje poznawcze.²⁸
6. Sprawne fizycznie osoby starsze (ocena na podstawie wartości szczytowego pochłaniania tlenu VO_2 w próbie wysiłkowej) uzyskiwały lepsze wyniki w testach oceniających funkcje poznawcze niż niewysportowane osoby w tym samym wieku.^{29,30}
7. Długotrwałe regularne ćwiczenia fizyczne u osób starszych przyczyniają się do poprawy połączeń funkcjonalnych i aktywności korowej w obwodach związanych z funkcjami poznawczymi, na co dowodem są wyniki badania fMR, prowadzą również do poprawy wyników w testach obejmujących element wykonawczy funkcji poznawczych.^{29,31}

Zastrzeżenie: trzy pierwsze pozycje w powyższym wykazie wydają się również sugerować odwrotną zależność (wynik braku ćwiczeń). Rozwój zaburzeń poznawczych lub otępienia

lub wcześniejsza śmiertelność mogą mieć mniejszy związek z ćwiczeniami fizycznymi

W populacji ogólnej uprawianie sportu wiąże się ze zwiększoną objętością kory mózgu i hipokampa. Starzenie się jest związane ze zmniejszeniem objętości istoty szarej, głównie ze względu na postępującą utratę połączeń synaptycznych i neuropilu.³²⁻³⁴ Wyniki wielu badań z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego sugerowały, że ćwiczenia fizyczne mogą przeciwdziałać tej tendencji. U osób starszych, których dobra kondycja jest udokumentowana na podstawie szczytowego VO_2 w testach wysiłkowych, stwierdzano względnie mniejszą utratę objętości kory mózgowej^{30,35} lub hipokampów³⁶ z wiekiem. Badania prospektywne potwierdziły znaczny wzrost objętości istoty szarej w korze mózgowej^{37,38} lub hipokampa³⁹ u osób starszych, które losowo zostały włączone do grupy uprawiającej regularnie ćwiczenia fizyczne przez 6-12 miesięcy, w porównaniu z grupą kontrolną prowadzącą siedzący tryb życia. Także większa aktywność fizyczna mierzona odległością pokonywaną podczas marszu była związana z lepszą ochroną istoty szarej i objętości kory mózgowej oraz ze znacznie mniejszym ryzykiem pogorszenia funkcji poznawczych w badaniach prowadzonych 9 lat później.⁴⁰ W innym badaniu po zakończeniu trzymiesięcznego programu ćwiczeń fizycznych obserwowano zwiększenie przepływu krwi w zakręcie zębatym hipokampa. Zarówno te zmiany, jak i poprawa funkcji poznawczych, korelowały ze zmianami w wydolności fizycznej (szczytowe VO_2).⁴¹ Jakkolwiek w dwóch innych badaniach zarówno objętość całego mózgu, jak i objętość płata skroniowego w grupie kontrolnej nie korelowały z kondycją fizyczną.^{42,43}

Zanik mózgu w AD jest znacznie mniejszy wśród osób z dobrą wydolnością oddechowo-kръżeniową. Pomiar objętości mózgu w badaniach MR wykazały, że w AD dochodzi do stopniowego zaniku mózgu, zwłaszcza płatów skroniowych. Jednak u osób sprawnych fizycznie, co potwierdziło szczytowe VO_2 podczas próby wysiłkowej, zanik jest mniejszy. U pacjentów z AD szczytowe VO_2 koreluje z objętością całego mózgu, istoty białej i płata skroniowego.^{42,43} Nawiasem mówiąc, w modelu myszy transgenicznym z AD 5 miesięcy ćwiczeń znacznie zmniejszało ilość odkładającego się w mózgu β -amyloidu.⁴⁴

Modele zwierzęce

Dowody z badań na zwierzętach wskazują, że wysiłek fizyczny nasila procesy neuroplastyczności w mózgu i zwiększa stężenie niektórych czynników neurotroficznych. Obserwacje te mogą odnosić się również do pacjentów z PD

Ochronny wpływ ćwiczeń wykazano w zwierzęcych modelach parkinsonizmu. Liczne badania w tych modelach potwierdziły, że duża aktywność fizyczna łagodzi skutki działania neurotoksyn dopaminergicznych: 6-hydroksydopaminy

(6-OH-DA) i 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyny (MPTP), oraz działa neuroprotekcynie. W badaniach na szczurach lub myszach intensywność ćwiczeń była kontrolowana za pomocą obrotowych walców lub bieżni. W przypadku jednostronnego parkinsonizmu wywołanego przez 6-OH-DA unieruchomienie sprawniejszej kończyny wymuszało większe wykorzystywanie kończyny chorej. Wyniki tych publikacji podsumowano poniżej.

JEDNOSTRONNE PODANIE 6-OH-DA DO UKŁADU PRAŻKOWIOWO-CZARNEGO W CELU WYWOŁANIA HEMIPARKINONIZMU

1. Deficyty związane z PD były mniej nasilone lub całkowicie niwelowane przez ćwiczenia fizyczne,⁴⁵⁻⁴⁷ chociaż w jednym badaniu nie potwierdzono tego wpływu.⁴⁸
2. Deficyty związane z PD były mniejsze w przypadku wymuszonego używania chorej kończyny (przejmowanie funkcji zdrowej kończyny).⁴⁹⁻⁵¹
3. Nieużywanie kończyny dotkniętej zespołem parkinsonowskim spowodowane jej unieruchomieniem istotnie nasilało istniejący deficyt.⁵⁰
4. Markery integralności zakończeń dopaminergicznych^{45,47,49,50} lub neuronów dopaminergicznych⁴⁷ sugerują neuroprotekcynny wpływ ćwiczeń, chociaż nie zostało to potwierdzone w jednym badaniu.⁴⁶

SYSTEMOWE PODANIA MPTP W CELU INDUKCJI OGÓLNIENEGO PARKINONIZMU

1. Objawy parkinsonizmu zmniejszają się pod wpływem aktywności fizycznej.^{45,52-54}
2. Unieruchomienie kończyny nasila deficyt parkinsonowski.⁵⁵
3. Badania markerów integralności zakończeń dopaminergicznych sugerują ochronny wpływ ćwiczeń na uszkodzenia powodowane neurotoksyną lub powstawanie nowych zakończeń nerwowych.⁴⁵ Odwrotnie, na skutek unieruchomienia dochodzi do dalszego spadku stężeń markerów zakończeń nerwowych, takich jak pęcherzykowy transporter monoamin 2 (VMAT2).⁵⁵ Jednak dwa inne badania nie wykazały wzrostu stężeń hydroksylazy tyrozyny lub zwiększonej ekspresji transportera dopaminy pod wpływem ćwiczeń fizycznych.^{56,57}
4. Analiza liczby neuronów dopaminergicznych w śródmózgowiu potwierdziła neuroprotekcynny wpływ ćwiczeń w niektórych,^{53,58} ale nie we wszystkich badaniach.^{52,56}
5. Stwierdzono, że działanie neuroprotekcynne zależy od dawki, czasu trwania i intensywności wysiłku, a każdy z tych elementów wywiera wpływ na wyniki pomiarów neurochemicznych, liczbę neuronów i ruchowe objawy parkinsonizmu.^{53,58}
6. Ćwiczenia zmniejszają nadpobudliwość neuronów prądkowia (pośrednie komórki kolczaste) spowodowaną wyczerpaniem dopaminy, a jednocześnie modulują ekspresję podjednostki receptora glutaminergicznego.⁵⁴

Warto zwrócić uwagę, że w modelach zwierzęcych parkinsonizmu duża aktywność fizyczna nasila ekspresję mózgowego czynnika neurotroficznego, który może pośredniczyć w jej domniemanym wpływie neuroprotekcynnym. Wpływ ten jest związany z czynnikiem neurotroficznym pochodzenia mózgowego (BDNF)⁴⁷ i czynnikiem neurotroficznym pochodzenia gwałtownego (GDNF).^{47,51} Należy pamiętać, że w istocie czarnej osób z PD stężenia BDNF i GDNF są znacznie zmniejszone.⁵⁹ W innym modelu zwierzęcym, w którym w celu uszkodzenia komórek istoty czarnej i parkinsonizmu podawano lipopolisacharyd, ćwiczenia fizyczne hamowały pojawianie się negatywnych skutków toksyny, zaś wpływ ten zależał od czasu trwania wysiłku fizycznego. Prawdopodobnie było to związane ze wzrostem stężenia BDNF.⁶⁰ W modelach zwierzęcych choroby Parkinsona ćwiczenia fizyczne nasilały również proliferację i migrację komórek progenitorowych w okolicy przykomorowej oraz odwracały związane z wiekiem zmniejszenie unaczynienia istoty czarnej. Prawdopodobnie za te działania odpowiadała zwiększona ekspresja czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF).^{e1}

Nadal dyskusyjne jest, na ile modele zwierzęce odzwierciedlają obraz neurodegeneracji w PD. Wynika z nich jednak, że procesy neuroplastyczności związane z wysiłkiem fizycznym są obecne w obwodach neuronalnych związanych z układem nigrostriatalnym.

Funkcje poznawcze w modelach zwierzęcych: dowody na neuroplastyczność związaną z wysiłkiem. Jak wspomniano, u większości pacjentów z PD wraz z postępem choroby rozwija się otępienie,^{15,16} staje się ono często głównym powodem umieszczenia chorych w domach opieki. U podłoża rozwoju otępienia leży proces neurodegeneracyjny związany z powstawaniem ciał Lewy'ego.^{e2-e4} Badania w modelach zwierzęcych nie były jednak zaprojektowane do oceny wpływu aktywności fizycznej na rozwój patologii typu Lewy'ego. Natomiast wpływ ćwiczeń na funkcje poznawcze u zdrowych zwierząt był i jest przedmiotem intensywnych analiz.

Większość badań na zwierzętach, które dotyczyły wpływu aktywności fizycznej na funkcje poznawcze, koncentrowała się głównie na procesach związanych z hipokampem, kluczową strukturą w procesach uczenia się. Należy jednocześnie pamiętać, że myszy i szczury spontanicznie biegają przez dłuższy czas, jeśli w ich klatkach zostaną umieszczone specjalne ruchome koła. W niektórych badaniach do kontroli aktywności fizycznej stosowano bieżnie. Wyniki z tych badań u myszy lub szczurów zgodnie wskazywały na zwiększoną neuroplastyczność w hipokampie, zwłaszcza w obrębie zakrętu zębatego. Zmiany generowane w hipokampach pod wpływem aktywności fizycznej obejmowały:

1. Zwiększenie ekspresji BDNF, który wydaje się kluczowym elementem pośrednim odpowiedzialnym za korzystny wpływ ćwiczeń na funkcje poznawcze.^{e5-e14}
2. Zwiększoną ekspresję neuroprotekcynnego insulinopodobnego czynnika wzrostu I, który wraz z BDNF pośredniczy w korzystnym wpływie wysiłku fizycznego na funkcje

Czy ćwiczenia fizyczne wpływają neuroprotekcynie w PD?

poznawcze.^{e15} Zwiększona pod wpływem wysiłku fizycznego produkcja tego czynnika chroni hipokamp przed działaniem neurotoksyn,^{e16} a u zdrowych osób zwiększa się pod wpływem ćwiczeń fizycznych^{e17}

3. Indukcję związanych z neuroplastycznością czynników transkrypcyjnych, takich jak układy wewnątrzkomórkowych kinaz sygnałowych i odpowiedź związana z CREB (cyclic AMP response element binding protein – cząsteczką odpowiedzialną za przyłączanie cyklicznego adenylozomonofosforanu).^{13,e9,e18}
4. Neurogenezę.^{e6,e19-e23}
5. Zwiększone stężenie białek synaptycznych, synapsyny I i synaptofizyny.^{e11,e12}
6. Nasilenie długotrwałego wzmocnienia synaptycznego, będącego miarą skuteczności synaptycznej.^{e6,e14,e19}
7. Zwiększenie długości dendrytów, złożoności i gęstości sieci neuronalnej w rdzeniu.^{e22,e24}
8. Zwiększoną ekspresję genów związanych z plastycznością synaptyczną i zmniejszoną ekspresję genów związanych ze stresem oksydacyjnym.^{e25}

Zmiany na poziomie molekularnym i mikroskopowym w hipokampie były związane z poprawą wydajności w pamięciowych zadaniach przestrzennych^{e7,e10,e13,e15,e19,e23} oraz lepszym rozpoznaniem obiektów.^{e24} Inaczej niż w ćwiczeniach fizycznych unieruchomienie tylnych kończyn wywierało odwrotny wpływ, polegający zarówno na zmniejszeniu ilości BDNF w hipokampie, jak i hamowaniu neurogenety.^{e26} Podczas gdy powyższe badania prowadzono na gryzoniach, zdrowe dorosłe małpy wytrenowane w poruszaniu się na bieżni przez godzinę dziennie przez 5 dni w tygodniu przez 5 miesięcy, poprawiły wyniki w niektórych testach poznawczych w porównaniu do zwierząt prowadzących siedzący tryb życia.^{e27}

Zwiększenie ilości BDNF pod wpływem ćwiczeń fizycznych u ludzi. Zwiększona ekspresja BDNF wydaje się istotnie związana z korzystnym wpływem ćwiczeń na funkcje poznawcze u zwierząt.^{e9,e10,e13,e28} BDNF, powszechny w całym mózgu, jest uważany za kluczowe białko modulujące procesy plastyczności.^{e29} U ludzi pod wpływem wysiłku fizycznego dochodziło do wzrostu stężenia BDNF proporcjonalnego do intensywności ćwiczeń.^{e30} W procesie starzenia u kobiet funkcje poznawcze korelują ze stężeniem BDNF w osoczu, czego nie obserwuje się u mężczyzn.^{e32} Stwierdzenie BDNF w krwiobiegu może świadczyć o jego łatwym przechodzeniu przez barierę krew-mózg.^{e33,e34}

BDNF znajduje się w neuronach podlegających procesom patologicznym w PD i wywiera wpływ neuroprotekcyny na hodowle neuronów dopaminergicznych układu nigrostriatalnego. BDNF jest bardzo powszechny w mózgu, w tym w neuronach dopaminergicznych istoty czarnej, w prążkowie i w wielu innych jądrach, które ulegają uszkodzeniom w PD.^{e29} Należy pamiętać, że ekspresja BDNF w istocie czarnej u osób z PD jest wyraźnie mniejsza.^{e29, e35}

In vitro komórki dopaminergiczne są chronione przez BDNF przed samoistną śmiercią, jak również przed swoistymi

dla istoty czarnej toksynami, jak MPP lub 6-hydroksydopamina.^{e29} BDNF dodany do hodowli neuronów zwiększa rozrost neurytów i przeżywalność synaptyczną nie tylko w komórkach dopaminergicznych, ale także w neuronach innego rodzaju.^{e29}

Co te obserwacje oznaczają dla pacjentów z PD?

Powyższe wyniki nie dowodzą wcale, że ćwiczenia fizyczne spowalniają progresję PD. Neuroprotekcyny wpływ wysiłku fizycznego jest jednak możliwy. Idealnie byłoby ocenić ten wpływ w prospektywnych badaniach klinicznych u pacjentów z PD losowo włączonych do grupy uprawiającej regularne ćwiczenia aerobowe lub grupy nieaktywnej fizycznie. Jest to jednak trudne ze względów praktycznych. Po pierwsze, wyniki takiego badania mogą być zaburzone zmianami w farmakoterapii PD oraz różnym stosowaniem się chorych do zaleceń dotyczących aktywności fizycznej. Po drugie, progresja PD jest powolna, więc pacjenci wymagaliby wieloletniej obserwacji, co niesie za sobą ryzyko, że wielu uczestników zrezygnowałoby z udziału w badaniu. Po trzecie, brakuje wiarygodnych biomarkerów progresji PD, co wymusza poleganie na pośrednich wskaźnikach. Jak zatem wynika z powyższego podsumowania, obecne teorie są oparte na pośrednich dowodach. Mimo tych wyzwań badania kliniczne ukierunkowane na ocenę przewlekłych intensywnych ćwiczeń jako strategii leczenia PD zasługują na rozważenie.

Ćwiczenia wpływają na ogólny stan zdrowia, samopoczucie i ograniczenia wynikające z choroby. W PD korzyści płynące z ćwiczeń fizycznych powinny być również postrzegane w szerszej perspektywie, uwzględniającej ogólny wpływ aktywności fizycznej na stan zdrowia. PD występuje zwykle u osób w starszym wieku z innymi dolegliwościami również związanymi z wiekiem, na które uprawianie sportu może wpływać korzystnie. Dotyczy to zwłaszcza układu krążenia, zarówno systemowego, jak mózgowego. Intensywne ćwiczenia fizyczne mogą pomóc również w przypadku wielu chorób, takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, otyłość i osteoporoza.^{2,e36,e37} W populacji ogólnej w prospektywnej analizie skorygowanej dla wielu licznych zmiennych towarzyszących utrzymywanie większej aktywności fizycznej przez osoby w średnim wieku było związane z istotnie dłuższym przeżyciem.^{e38}

Depresja^{e39} i lęk^{e40} są powszechne w PD. Metaanalizy badań klinicznych w populacji ogólnej udokumentowały istotne zmniejszenie zaburzeń depresyjnych^{e41} i lękowych^{e42} pod wpływem ćwiczeń fizycznych. Działanie przeciwdepresyjne było związane z intensywnością treningu.^{e43}

W przeciwieństwie do wpływu leków działania niepożądane ćwiczeń są ograniczone. Kłopotliwy może być dobór ćwiczeń u osób z chorobą wieńcową lub niewyrównaną niewydolnością narządową, w przypadku których niekiedy konieczne może być zaświadczenie od lekarzy specjalistów

z określeniem zastrzeżeń. Niektóre z ćwiczeń mogą predisponować do upadków, dlatego pacjenci z zaburzeniami równowagi będą musieli wybierać te obciążone niewielkim ryzykiem upadków. Poza tym działania niepożądane ćwiczeń fizycznych obejmują głównie urazy ortopedyczne, z wyjątkiem osób podatnych na występowanie niespodziewanych zaburzeń rytmu serca. Podsumowując, przedstawione korzyści z aktywności fizycznej jednoznacznie sugerują klinicystom, jakie zalecenia powinni dawać chorym z PD.

Ćwiczenia fizyczne jako leczenie swoiste PD. Powyższe dowody sugerują, że zalecenia odnośnie do wysiłku fizycznego powinny stanowić istotny element postępowania z pacjentami z PD. Chorych na PD należy zachęcać do aktywności fizycznej i podkreślać jej korzystny wpływ na przebieg choroby. Strategia ta ma dwa podstawowe elementy.

Po pierwsze, lekarze powinni udzielać pacjentom z PD porad dotyczących zaangażowania się w regularne ćwiczenia, wystarczające do osiągnięcia i utrzymania dobrej kondycji fizycznej. Wybór ćwiczeń nie powinien być dostosowany wyłącznie do możliwości pacjentów, ale również uwzględniać ich interesy, tak by byli oni zmotywowani do rutynowych ćwiczeń fizycznych. Fizjoterapeuci mogą pomóc lekarzom w opracowywaniu programów etapowych dla chorych, którzy wcześniej nie byli aktywni fizycznie. Instrukcje dla fizjoterapeutów powinny jasno informować, że celem ćwiczeń oprócz rozciągania, treningu chodu i ćwiczeń równowagi jest poprawa wydolności fizycznej. Mimo że z wiekiem niektóre czynności mogą ograniczać warunki ortopedyczne, wyposażenie lokalnych ośrodków zdrowia lub siłowni pozwala na wykonywanie odpowiednich przy tych problemach ćwiczeń, w tym również za pomocą sprzętu do ćwiczeń w pozycji siedzącej.

W ostatnich latach pojawiło się wiele publikacji dotyczących różnych rodzajów aktywności fizycznej, jak jazda na rowerze lub rowerze tandemowym, dynamiczny taniec. W piśmiennictwie podsumowanym w tym artykule nie preferowano żadnego rodzaju ćwiczeń, raczej zalecano intensywny wysiłek fizyczny w ogóle. Każdy rodzaj intensywnego, regularnego wysiłku fizycznego lub sportu prowadzącego do poprawy ogólnej wydolności powinien przynosić korzyści.

Po drugie, lekarze powinni umożliwić chorym aktywne życie przez odpowiednio intensywne leczenie przeciwparkinsonowskie. W ostatnich dwóch dekadach przy bardzo konserwatywnym podejściu do leczenia objawowego często zalecano pozostawianie najlepszej farmakoterapii PD na później i zalecano arbitralnie ograniczanie dawek leków dopaminergicznych. Nie ma przekonujących dowodów, że odpowiedź na leki może przetrwać wraz z progresją choroby, jak również nie ma dowodów, że stosowanie małych dawek leków może być korzystne w dłuższej perspektywie. Przeciwnie, takie podejście może oznaczać stracone szanse. Rozsądnym podejściem przy przepisywaniu leków przeciwparkinsonowskich jest maksymalizacja możliwości pacjenta do podejmowania aktywności fizycznej i osiągnięcia potencjalnie najlepszej sprawności fizycznej.

Być może dowody korzystnego wpływu aktywności fizycznej na PD były już widoczne w statystykach śmiertelności opublikowanych przed 40 laty, wkrótce po wprowadzeniu lewodopy. We wszystkich ośmiu niezależnych badaniach porównujących przeżywalność bezpośrednio przed wprowadzeniem lewodopy i zaraz po nim stwierdzano znaczne wydłużenie życia osób z PD.^{e44-e51} Wynik ten może co prawda potencjalnie odzwierciedlać neuroprotekcjne działanie lewodopy, bardziej prawdopodobne wydaje się, że w rzeczywistości pokazuje korzystny wpływ uruchomienia całej generacji mało aktywnych pacjentów z PD. Z wcześniejszych doświadczeń z ery wprowadzenia lewodopy może płynąć nauka, że nie należy pomniejszać roli aktywności fizycznej w leczeniu PD.

Wkład poszczególnych autorów

Dr Ahlskog: opracowanie/korekta rękopisu, koncepcja i projekt badania, analiza i interpretacja danych

Oświadczenie

Dr Ahlskog otrzymał Nagrodę Freda Springera z Amerykańskiego Stowarzyszenia Choroby Parkinsona, zasiada w komitetach redakcyjnych czasopism *Parkinsonism and Related Disorders* oraz *Clinical Neuropharmacology*, otrzymał honorarium autorskie za opublikowanie *The Parkinson's Disease Treatment Book* (Oxford University Press, 2005), *Parkinson's Disease Treatment Guide for Physicians* (Oxford University Press, 2009), *Parkinson's Disease and Movement Disorders* (Humana Press, 2000) oraz *Surgical Treatment of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders* (Humana Press, 2003), otrzymał również grant badawczy z NIH/NINDS.

Copyright 2011 AAN Enterprises, Inc. Translated and reproduced with permission from Wolters Kluwer.

PIŚMIENNICTWO

1. Aarsland D, Larsen JB, Tandberg E, Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:938–942.
2. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005;98:1154–1162.
3. Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, Hernan MA, Ascherio A. Physical activity and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:664–669.
4. Thacker EL, Chen H, Patel AV, et al. Recreational physical activity and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:69–74.
5. Xu Q, Park Y, Huang X, et al. Physical activities and future risk of Parkinson disease. *Neurology* 2010;75:341–348.
6. Hu G, Jousilahti P, Nissinen A, Antikainen R, Kivipelto M, Tuomilehto J. Body mass index and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 2006;67:1955–1959.
7. Logroscino G, Sesso HD, Paffenbarger RS Jr, Lee IM. Physical activity and risk of Parkinson's disease: a prospective cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1318–1322.
8. Hernan MA, Takkouche B, Caamano-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002;52:276–284.
9. Uc EY, Doerschug K, Mehta S, et al. Cardiovascular fitness and cognition in mild-moderate Parkinson's disease. *Neurology* 2008;70:A290.
10. Fisher BE, Wu AD, Salem GJ, et al. The effect of exercise training in improving motor performance and corticomotor excitability in people with early Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:1221–1229.

Czy ćwiczenia fizyczne wpływają neuroproteekyjnie w PD?

11. Kuroda K, Tatara K, Takatorige T, Shinsho F. Effect of physical exercise on mortality in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1992;86:55–59.
12. Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G, for the Norwegian ParkWest Study G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: The Norwegian ParkWest Study. *Neurology* 2009;72:1121–1126.
13. Mamikonyan E, Moberg PJ, Siderowf A, et al. Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:226–231.
14. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 2005;65:1239–1245.
15. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-doparesponsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005;20:190–199.
16. Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, Larsen JP, Brayne C, Aarsland D. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology* 2008;70:1017–1022.
17. Cruise KE, Bucks RS, Loftus AM, Newton RU, Pegoraro R, Thomas MG. Exercise and Parkinson's: benefits for cognition and quality of life. *Acta Neurol Scand* 2011;123:13–19.
18. Nocera JR, Altmann LJ, Sapienza C, Okun MS, Hass CJ. Can exercise improve language and cognition in Parkinson's disease? A case report. *Neurocase* 2010;16:301–306.
19. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med* 2009;39:3–11.
20. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001;58:498–504.
21. Singh-Manoux A, Hillsdon M, Brunner E, Marmot M. Effects of physical activity on cognitive functioning in middle age: evidence from the Whitehall II Prospective Cohort Study. *Am J Public Health* 2005;95:2252–2258.
22. Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, et al. Physical exercise, aging, and mild cognitive impairment: a population-based study. *Arch Neurol* 2010;67:80–86.
23. Middleton LE, Barnes DE, Lui LY, Yaffe K. Physical activity over the life course and its association with cognitive performance and impairment in old age. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:1322–1326.
24. Scarmeas N, Luchsinger JA, Brickman AM, et al. Physical activity and Alzheimer disease course. *Am J Geriatr Psychiatry* Epub 2010.
25. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:1027–1037.
26. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Arch Neurol* 2010;67:71–79.
27. Kwak YS, Um SY, Son TG, Kim DJ. Effect of regular exercise on senile dementia patients. *Int J Sports Med* 2008;29:471–474.
28. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom Med* 2010;72:239–252.
29. Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, et al. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:3316–3321.
30. Gordon BA, Rykhlevskaia EI, Brumback CR, et al. Neuroanatomical correlates of aging, cardiopulmonary fitness level, and education. *Psychophysiology* 2008;45:825–838.
31. Voss MW, Prakash RS, Erickson KI, et al. Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. *Front Aging Neurosci* 2010;2.
32. Terry RD, DeTeresa R, Hansen LA. Neocortical cell counts in normal human adult aging. *Ann Neurol* 1987;21:530–539.
33. Terry RD, Katzman R. Life span and synapses: will there be a primary senile dementia? *Neurobiol Aging* 2001;22:347–348.
34. Hof PR, Morrison JH. The aging brain: morphomolecular senescence of cortical circuits. *Trends Neurosci* 2004;27:607–613.
35. Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N, et al. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:176–180.
36. Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, et al. Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus* 2009;19:1030–1039.
37. Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:1166–1170.
38. Ruscheweyh R, Willemer C, Kruger K, et al. Physical activity and memory functions: an interventional study. *Neurobiol Aging* Epub 2009 Aug 27.
39. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci USA* Epub 2011 Jan 31.
40. Erickson KI, Raji CA, Lopez OL, et al. Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: The Cardiovascular Health Study. *Neurology* 2010;75:1415–1422.
41. Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, et al. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:5638–5643.
42. Burns JM, Cronk BB, Anderson HS, et al. Cardiorespiratory fitness and brain atrophy in early Alzheimer disease. *Neurology* 2008;71:210–216.
43. Honea RA, Thomas GR, Harsha A, et al. Cardiorespiratory fitness and preserved medial temporal lobe volume in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23:188–197.
44. Adlard PA, Perreau VM, Pop V, Cotman CW. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2005;25:4217–4221.
45. Tillerson JL, Caudle WM, Reveren ME, Miller GW. Exercise induces behavioral recovery and attenuates neurochemical deficits in rodent models of Parkinson's disease. *Neuroscience* 2003;119:899–911.
46. O'Dell SJ, Gross NB, Fricks AN, Casiano BD, Nguyen TB, Marshall JF. Running wheel exercise enhances recovery from nigrostriatal dopamine injury without inducing neuroprotection. *Neuroscience* 2007;144:1141–1151.
47. Tajiri N, Yasuhara T, Shingo T, et al. Exercise exerts neuroprotective effects on Parkinson's disease model of rats. *Brain Res* 2010;1310:200–207.
48. Poulton NP, Muir GD. Treadmill training ameliorates dopamine loss but not behavioral deficits in hemiparkinsonian rats. *Exp Neurol* 2005;193:181–197.
49. Tillerson JL, Cohen AD, Philhower J, Miller GW, Zigmond MJ, Schallert T. Forced limb-use effects on the behavioral and neurochemical effects of 6-hydroxydopamine. *J Neurosci* 2001;21:4427–4435.
50. Tillerson JL, Cohen AD, Caudle WM, Zigmond MJ, Schallert T, Miller GW. Forced nonuse in unilateral parkinsonian rats exacerbates injury. *J Neurosci* 2002;22:6790–6799.
51. Cohen AD, Tillerson JL, Smith AD, Schallert T, Zigmond MJ. Neuroprotective effects of prior limb use in 6-hydroxydopaminetreated rats: possible role of GDNF. *J Neurochem* 2003;85:299–305.
52. Pothakos K, Kurz M, Lau Y-S. Restorative effect of endurance exercise on behavioral deficits in the chronic mouse model of Parkinson's disease with severe neurodegeneration. *BMC Neurosci* 2009;10:6.
53. Gerecke KM, Jiao Y, Pani A, Pagala V, Smeyne RJ. Exercise protects against MPTP-induced neurotoxicity in mice. *Brain Res* 2010;1341:72–83.
54. VanLeeuwen JE, Petzinger GM, Walsh JP, Akopian GK, Vuckovic M, Jakowec MW. Altered AMPA receptor expression with treadmill exercise in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse model of basal ganglia injury. *J Neurosci Res* 2010;88:650–668.
55. Caudle WM, Tillerson JL, Reveren ME, Miller GW. Usedependent behavioral and neurochemical asymmetry in MPTP mice. *Neurosci Lett* 2007;418:213–216.
56. Petzinger GM, Walsh JP, Akopian G, et al. 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* 2007;27:5291–5300.
57. Al-Jarrah M, Pothakos K, Novikova L, et al. Endurance exercise promotes cardiorespiratory rehabilitation without neurorestoration in the chronic mouse model of Parkinsonism with severe neurodegeneration. *Neuroscience* 2007;149:28–37.
58. Ahmad SO, Park J-H, Stenho-Bittel L, Lau Y-S. Effects of endurance exercise on ventral tegmental area neurons in the chronic 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and probenecid-treated mice. *Neurosci Lett* 2009;450:102–105.
59. Chauhan NB, Siegel GJ, Lee JM. Depletion of glial cell line-derived neurotrophic factor in substantia nigra neurons of Parkinson's disease brain. *J Chem Neuroanat* 2001;21:277–288.
60. Wu SY, Wang TF, Yu L, et al. Running exercise protects the substantia nigra dopaminergic neurons against inflammation-induced degeneration via the activation of BDNF signaling pathway. *Brain Behav Immun* 2011;25:135–146.

E-PIŚMIENNICTWO

- e1. Villar-Cheda B, Sousa-Ribeiro D, Rodriguez-Pallares J, Rodriguez-Perez AI, Guerra MJ, Labandeira-Garcia JL. Aging and sedentarism decrease vascularization and VEGF levels in the rat substantia nigra. Implications for Parkinson's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;29:230-234.
- e2. Hurtig HI, Trojanowski JQ, Galvin J, et al. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;54:1916-1921.
- e3. Apaydin H, Ahlskog JE, Parisi JE, Boeve BF, Dickson DW. Parkinson disease neuropathology: later-developing dementia and loss of the levodopa response. *Archives of Neurology*. 2002;59:102-112.
- e4. Braak H, Rub U, Del Tredici K. Cognitive decline correlates with neuropathological stage in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006;248:255-258.
- e5. Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman CW. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res* 1996;726:49-56.
- e6. Farmer J, Zhao X, van Praag H, Wodtke K, Gage FH, Christie BR. Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague-Dawley rats in vivo. *Neuroscience* 2004;124:71-79.
- e7. Adlard PA, Perreau VM, Engesser-Cesar C, Cotman CW. The timecourse of induction of brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein in the rat hippocampus following voluntary exercise. *Neuroscience Letters* 2004;363:43-48.
- e8. 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;133:853-861.
- e9. Gomez-Pinilla F, Vaynman S, Ying Z. Brain-derived neurotrophic factor functions as a metabotrophin to mediate the effects of exercise on cognition. *Eur J Neurosci* 2008;28:2278-2287.
- e10. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci* 2004;20:2580-2590.
- e11. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Exercise induces BDNF and synapsin I to specific hippocampal subfields. *J Neurosci Res* 2004;76:356-362.
- e12. Vaynman SS, Ying Z, Yin D, Gomez-Pinilla F. Exercise differentially regulates synaptic proteins associated to the function of BDNF. *Brain Res* 2006;1070:124-130.
- e13. Berchtold NC, Castello N, Cotman CW. Exercise and time-dependent benefits to learning and memory. *Neuroscience* 2010;167:588-597.
- e14. O'Callaghan RM, Ohle R, Kelly AM. The effects of forced exercise on hippocampal plasticity in the rat: A comparison of LTP, spatial- and non-spatial learning. *Behav Brain Res* 2007;176:362-366.
- e15. Ding Q, Vaynman S, Akhavan M, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function. *Neuroscience* 2006;140:823-833.
- e16. Carro E, Trejo JL, Busiguina S, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. *J. Neurosci.* 2001;21:5678-5684.
- e17. Schwarz AJ, Brasel JA, Hintz RL, Mohan S, Cooper DM. Acute effect of brief low- and high-intensity exercise on circulating insulin-like growth factor (IGF) I, II, and IGF-binding protein-3 and its proteolysis in young healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3492-3497.
- e18. Shen H, Tong L, Balazs R, Cotman CW. Physical activity elicits sustained activation of the cyclic AMP response element-binding protein and mitogen-activated protein kinase in the rat hippocampus. *Neuroscience* 2001;107:219-229.
- e19. van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:13427-13431.
- e20. Trejo JL, Carro E, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci* 2001;21:1628-1634.
- e21. Fabel K, Fabel K, Tam B, et al. VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci* 2003;18:2803-2812.
- e22. Eadie BD, Redila VA, Christie BR. Voluntary exercise alters the cytoarchitecture of the adult dentate gyrus by increasing cellular proliferation, dendritic complexity, and spine density. *J Comp Neurol* 2005;486:39-47.
- e23. van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci* 2005;25:8680-8685.
- e24. Redila VA, Christie BR. Exercise-induced changes in dendritic structure and complexity in the adult hippocampal dentate gyrus. *Neuroscience* 2006;137:1299-1307.
- e25. Stranahan AM, Lee K, Becker KG, et al. Hippocampal gene expression patterns underlying the enhancement of memory by running in aged mice. *Neurobiol Aging* 2010;31:1937-1949.
- e26. Yasuhara T, Hara K, Maki M, et al. Lack of exercise, via hindlimb suspension, impedes endogenous neurogenesis. *Neuroscience* 2007;149:182-191.
- e27. Rhyu IJ, Bytheway JA, Kohler SJ, et al. Effects of aerobic exercise training on cognitive function and cortical vascularity in monkeys. *Neuroscience* 2010;167:1239-1248.
- e28. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* 2007;30:464-472.
- e29. Murer MG, Yan Q, Raisman-Vozari R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2001;63:71-124.
- e30. Gold SM, Schulz KH, Hartmann S, 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;138:99-105.
- e31. Ferris LT, Williams JS, Shen CL. The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:728-734.
- e32. Komulainen P, Pedersen M, Hanninen T, et al. BDNF is a novel marker of cognitive function in ageing women: the DR's EXTRA Study. *Neurobiol Learn Mem* 2008;90:596-603.
- e33. Poduslo JF, Curran GL. Permeability at the blood-brain and blood-nerve barriers of the neurotrophic factors: NGF, CNTF, NT-3, BDNF. *Brain Res Mol Brain Res* 1996;36:280-286.
- e34. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* 1998;37:1553-1561.
- e35. Howells DW, Porritt MJ, Wong JYF, et al. Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's disease substantia nigra. *Experimental Neurology* 2000;166:127-135.
- e36. Stessman J, Hammerman-Rozenberg R, Cohen A, Ein-Mor E, Jacobs JM. Physical activity, function, and longevity among the very old. *Arch Intern Med* 2009;169:1476-1483.
- e37. Rizzoli R, Bruyere O, Cannata-Andia JB, et al. Management of osteoporosis in the elderly. *Current Medical Research and Opinion* 2009;25:2373-2387.
- e38. Sun Q, Townsend MK, Okereke OI, Franco OH, Hu FB, Grodstein F. Physical activity at midlife in relation to successful survival in women at age 70 years or older. *Arch Intern Med* 2010;170:194-201.
- e39. Jasinska-Myga B, Putzke JD, Wider C, Wszolek ZK, Uitti RJ. Depression in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 2010;37:61-66.
- e40. Martinez-Martin P, Damian J. Parkinson disease: Depression and anxiety in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6:243-245.
- e41. Conn VS. Depressive symptom outcomes of physical activity interventions: meta-analysis findings. *Ann Behav Med* 2010;39:128-138.
- e42. Dunn AL. Review: exercise programmes reduce anxiety symptoms in sedentary patients with chronic illnesses. *Evid Based Ment Health* 2010;13:95.
- e43. Singh NA, Stavrinou TM, Scarbek Y, Galambos G, Liber C, Fatarone Singh MA. A randomized controlled trial of high versus low intensity weight training versus general practitioner care for clinical depression in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:768-776.
- e44. Diamond SG, Markham CH. Present mortality in Parkinson's disease: the ratio of observed to expected deaths with a method to calculate expected deaths. *J. Neural Transm.* 1976;38:259-269.
- e45. Hoehn MMM. Parkinson's disease: progression and mortality. *Adv. Neurol.* 1986;45:457-461.
- e46. Joseph C, Chassan JB, Koch ML. Levodopa in Parkinson's disease: a long-term appraisal of mortality. *Ann. Neurol.* 1978;3:116-118.
- e47. Martilla RJ, Rinne UK, Siirtola T, Sonninen V. Mortality of patients with Parkinson's disease treated with levodopa. *J. Neurol.* 1977;216:147-153.
- e48. Rajput AH, Uitti RJ, Rajput AH, Offord KP. Timely levodopa (LD) administration prolongs survival in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 1997;3:159-165.
- e49. Sweet RD, Mc Dowell FH. Five years' treatment of Parkinson's disease with levodopa: therapeutic results and survival of 100 patients. *Ann. Intern. Med.* 1975;83:456-463.
- e50. Uitti RJ, Ahlskog JE, Maraganore DM, et al. Levodopa therapy and survival in idiopathic Parkinson's disease: Olmsted County project. *Neurology.* 1993;43:1918-1926.
- e51. Zumstein H, Siegfried J. Mortality among parkinson patients treated with l-dopa combined with a decarboxylase inhibitor. *Eur. Neurol.* 1976;14:321-327.

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Urszula Fiszer
Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP
Warszawa

Od dawna trwają poszukiwania leków działających nie tylko objawowo, lecz także przyczynowo w chorobie Parkinsona. Niestety dotychczas badane leki okazały się nieskuteczne w zatrzymaniu lub spowolnieniu procesu chorobowego, ponieważ nie wpływają na mechanizmy śmierci komórek nerwowych. Stosowane modele zwierzęce okazały się nieprzydatne w przewidywaniu działania preparatów o właściwościach neuroprotekcyjnych lub modyfikujących przebieg choroby. Przeprowadzone badania kliniczne leków nie pozwalają jednoznacznie odróżnić działania objawowego od modyfikującego przebieg choroby. Konieczne jest także opracowanie wiarygodnych wskaźników (markerów) postępu choroby.

Natomiast to, że aktywność fizyczna poprawia stan chorych i wpływa na przebieg choroby Parkinsona, wiadomo powszechnie. Suchowersky i wsp.¹ w raporcie ANN podali, że „ćwiczenia fizyczne mogą poprawić sprawność ruchową” i „terapia mowy może zwiększyć głośność mowy”. Stopniowo pojawia się coraz więcej prac dotyczących wpływu wysiłku fizycznego^{2,3} na występowanie i przebieg choroby. Prezentowany artykuł poświęcony jest temu zagadnieniu.

Autor komentowanego artykułu wnioskuje na podstawie opublikowanych badań, że różnorodna aktywność ruchowa może zmniejszać ryzyko choroby Parkinsona i spowalniać jej postęp. Cytuje także prace wskazujące, że ćwiczenia fizyczne zmniejszają ryzyko występowania zaburzeń poznawczych.

Omawia badania na modelach zwierzęcych choroby Parkinsona, dotyczące zwiększenia neuroplastyczności i aktywności określonych czynników neurotroficznych

w wyniku ćwiczeń, przyznając priorytetową rolę BDNF (czynniki neurotroficznego pochodzenia mózgowego). Oczywiście, aby udowodnić te tezy, należy przeprowadzić długoletnie obserwacje kliniczne (co będzie bardzo trudne w praktyce).

Już teraz odpowiednie ćwiczenia fizyczne powinny być jednak traktowane jako swoista terapia w chorobie Parkinsona. Najlepiej byłoby, gdyby chorzy łączyli je z przyjemnym spędzaniem czasu, np. jeżdżąc rowerem, pływając lub tańcząc.

Bardzo ważnym zagadnieniem związanym z ćwiczeniami fizycznymi jest ustalenie dawkowania leków, choć pozostają pytania, czy stosować je ostrożnie z zachowaniem możliwości istotnych zmian w okresie późniejszym choroby, czy też wykorzystywać dawki leków optymalne w zakresie zaburzeń ruchowych i umożliwiające pełny zakres aktywności fizycznej.

Według autora istotne jest stworzenie dla chorego warunków mobilizacji i aktywności fizycznej we wszystkich stadiach choroby, czyli takiej farmakoterapii, która umożliwi ćwiczenia rehabilitacyjne.

Artykuł czyta się z dużą przyjemnością i zainteresowaniem, ponieważ przedstawia nowy, dotąd słabo poznany aspekt zapobiegania i terapii choroby Parkinsona. Niewątpliwie ćwiczenia fizyczne wywierają korzystny wpływ na organizm ludzki i być może zmniejszają ryzyko zachorowania na tę ciężką chorobę. Ćwiczenia powinny odbywać się według określonych zasad podanych w omawianym artykule i innych pracach.¹⁻³

Szczerze polecam Państwu lekturę tego artykułu.

PIŚMIENNICTWO:

1. Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, et al. Practice Parameter: Diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review) Raport Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66 (7): 976-982.
2. Ransmayr G. Physical, occupational, speech and swallowing therapies and physical exercise in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2011; 118 (5): 773-781.
3. Speelman AD, van de Warrenburg BR, van Nimwegen M, et al. How might physical activity benefit patients with Parkinson disease? *Nat Rev Neurol* 2011 Jul 12. doi: 10.1038/nrneurol.2011.107