

Nerwowe i biochemiczne aspekty treningu rehabilitacyjnego **CT Haas, D Schmidtbleicher**

Ćwiczenia są dobrze znaną metodą leczniczą w ramach rehabilitacji i profilaktyki. Ćwiczenia rozwijające wytrzymałość optymalizują czynności układu sercowo-naczyniowego, poprzez co zmniejszają ryzyko wystąpienia chorób serca lub udaru; ćwiczenia rozwijające siłę skutecznie zapobiegają wystąpieniu bólów dolnej części grzbietu i osteoporozy lub zmniejszają ryzyko wystąpienia tych schorzeń. Jednak silne dowody doświadczalne z ostatniego dziesięciolecia wskazują na to, że bodźce generowane w trakcie wykonywania ćwiczeń mają również korzystny wkład w leczenie chorób neurodegeneracyjnych (np. choroby Parkinsona, stwardnienia rozsianego) i urazów układu nerwowego (np. uraz rdzenia kręgowego). Dostrzeżono tutaj kluczową rolę czynników neurotroficznych. Uwalnianie tych substancji jest blisko związane z pobudzeniem sensorycznym, zwłaszcza z bodźcami aferentnymi pochodzącymi z wrzecion mięśniowych. Ponieważ świadome pobudzanie mięśni oraz kontrola motoryczna są często upośledzone u pacjentów neurologicznych, i z tego powodu przepływa mniej pobudzeń czuciowych, wyjątkowo ważne stają się alternatywne sposoby generowanie bodźców. W odniesieniu do naturalnego zachowania stochastycznego wykazywanego przez komórki nerwowe, pobudzenie układu nerwowo-mięśniowego może być uzyskane poprzez mechaniczne pobudzanie rezonansem stochastycznym (RS). Sygnały te mają przebieg spójnej fali, na którą nałożone są zakłócenia. Pobudzenia nadprogowe wynikają z interakcji podobnej do rezonansu pomiędzy oboma stochastycznymi sygnałami.

SŁOWA KLUCZOWE: rezonans stochastyczny, neuroplastyczność, neuroprotekcja, czynniki neurotroficzne

ĆWICZENIA ZWIĘKSZAJĄ POTENCJAŁ NEUROPROTEKCYJNY:

Ćwiczenia są dobrze znaną metodą leczniczą w ramach rehabilitacji i profilaktyki wielu powszechnych chorób występujących we współczesnym społeczeństwie przemysłowym. W wielu badaniach stwierdzono korzystny wpływ ćwiczeń rozwijających wytrzymałość na układ sercowo-naczyniowy oraz skład organizmu, poprzez co zmniejszone jest ryzyko wystąpienia chorób serca, udaru lub cukrzycy. Regularnie wykonywane ćwiczenia rozwijające siłę skutecznie zapobiegają spadkowi siły mięśniowej, wystąpieniu bólów dolnej części grzbietu i poprawiają gęstość mineralną kości oraz ich strukturę, co zmniejsza prawdopodobieństwo zapadnięcia na osteoporozę.

Szeroko zakrojone badania z ostatniego dziesięciolecia dowodzą o tym, że pacjenci cierpiący na choroby neurodegeneracyjne, bóle, upośledzenie funkcji poznawczych lub urazy układu nerwowego również odnoszą korzyści z wykonywania ćwiczeń (Vaynman i Gomez-Pinilla 2005 do wglądu). Wymienione zaburzenia charakteryzują się przede wszystkim różną etiologią oraz różną strukturą patologiczną, i wiele mechanizmów i czynników – takich jak mutacja genu, stres oksydacyjny, neurotoksyny środowiskowe, przyczyny genetyczne lub przypadkowe uszkodzenie - jest znanych lub podejrzewanych jako odpowiedzialne za wywołanie choroby i jej postęp. Jednak wszystkie te mechanizmy mają wspólną cechę, czyli spadek liczby komórek nerwowych (Mattson i Magnus 2006 r.). Poza typowymi dla danej choroby mechanizmami patologicznymi, ważną rolę odgrywają unieruchomienie i brak aktywności komórek nerwowych. W rezultacie ekspresja czynników neurotroficznych – co ma znaczenie fundamentalne dla podtrzymywania życia neuronów, wzrostu aksonów, neuroplastyczności i łączności – ulega chronicznemu obniżeniu przez co komórki nerwowe wchodzą w proces zaprogramowanej śmierci komórkowej. Jako że większość chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Parkinsona, Alzheimerera i neuropatia cukrzycowa, występuje przede wszystkim u pacjentów starszych, podatność układu nerwowego i umieranie komórek mają porównywalne znaczenie ponieważ proces neurogenezy spowalnia się wraz z wiekiem.

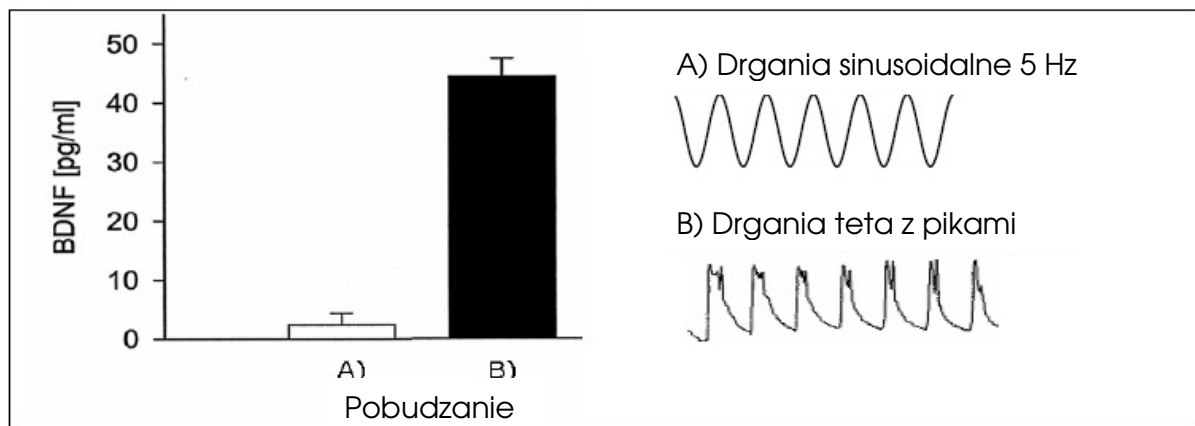
Rozległa wiedza o funkcjach czynników neurotroficznych pochodzi z badań nad modelami zwierzęcymi. Mutanty niewydzielające czynników neurotroficznych wykazują charakterystyczne objawy chorób neurodegeneracyjnych. Dlatego Chen wraz ze

współpracownikami (2002 r.) odkrył, że zmutowane myszy (EG3^{-/-}), których wrzeczona mięśniowe tracą swoje funkcje po urodzeniu, rozwijają ruchowe objawy parkinsonowskie takie jak ataksja i drżenie. Autorzy argumentują, że w sposób drastyczny spada ilość bodźców obwodowych i dlatego uwalnianie czynników neurotroficznych jest upośledzone, co powoduje śmierć komórek nerwowych zwojów podstawnych. Inni badacze przeprowadzali doświadczenia z udziałem zwierząt ze zmianami wywołanymi działaniem neurotoksyn. Podawane do kory neurotoksyny (6-OGDA lub MPTP) wywołały dużą utratę komórek nerwowych prążkowiec. Jednakże szczury zmuszane do poruszania się lub biegania przy użyciu chorej kończyny miały złagodzone objawy ruchowe i w mniejszym stopniu dotknięte były przez śmierć komórkową (np. Cohen i wsp. 2003 r., Tillerson i wsp. 2002 r.). Autorzy ci uważają, że bodźce wytwarzane w trakcie takich ćwiczeń wywoływały zauważalną ekspresję czynników neurotroficznych, które zmniejszają podatność komórek prążkowiec i utratę komórek. Ruch *per se* jednak wydaje się nie wpływać na uwalnianie czynnika neurotroficznego. Doświadczenia Hutchinsona i wsp. (2004 r.) i Gomez-Pinilla i wsp. (2002 r.), skupione nad możliwościami regeneracji rdzenia kręgowego po urazie sugerują istnienie związku między czynnością uwalniania i szybkością ruchu. Stanie w miejscu nie pobudza uwalniania czynników neurotroficznych a pływanie wpływa na ich ekspresję w umiarkowany sposób. Wielu pacjentów neurologicznych nie jest w stanie samodzielnie wykonywać ćwiczeń (np. biegać) i dlatego brakuje bodźców czuciowych o charakterze balistycznym i potencjalna ekspresja czynników neurotroficznych jest niewystarczająca, aby zapobiec dalszemu postępowi choroby lub wspomóc wzrost aksonów i regenerację układu nerwowego. Dlatego można ominąć świadome pobudzanie poprzez symulowanie bodźców czuciowych, zwłaszcza wywołując bodźce aferentne we wrzeczonych mięśniowych. Nie powinno się jednak stosować dużych obciążeń mechanicznych, ponieważ układ nerwowo-mięśniowy nie jest zazwyczaj odpowiednio przygotowany u takich pacjentów i może dojść do złamań i innych urazów.

REZONANS STOCHASTYCZNY:

Biorąc pod uwagę naturalne, wewnętrzne zachowanie stochastyczne wykazywane przez komórki nerwowe, bodźce o charakterze drgań z nałożonymi zakłóceniami, co określa się jako rezonans stochastyczny, wykazują dużą zgodność z wymienionymi wyżej wymaganiami. Rezonans stochastyczny (RS) jest zjawiskiem spotykanym w wielu nieliniowych układach dynamicznych (Gammaitoni i wsp. 1998 r. do wglądu). Podstawowe funkcje są bardzo skuteczne i dają się matematycznie udowodnić. Najogólniej można go określić jako rodzaj progów lub bariery z dopływem dwóch lub więcej rodzajów bodźców. Zazwyczaj jeden bodziec jest sygnałem spójnym; drugi o tej samej modalności jest losowym i/lub stochastycznym zakłóceniem.

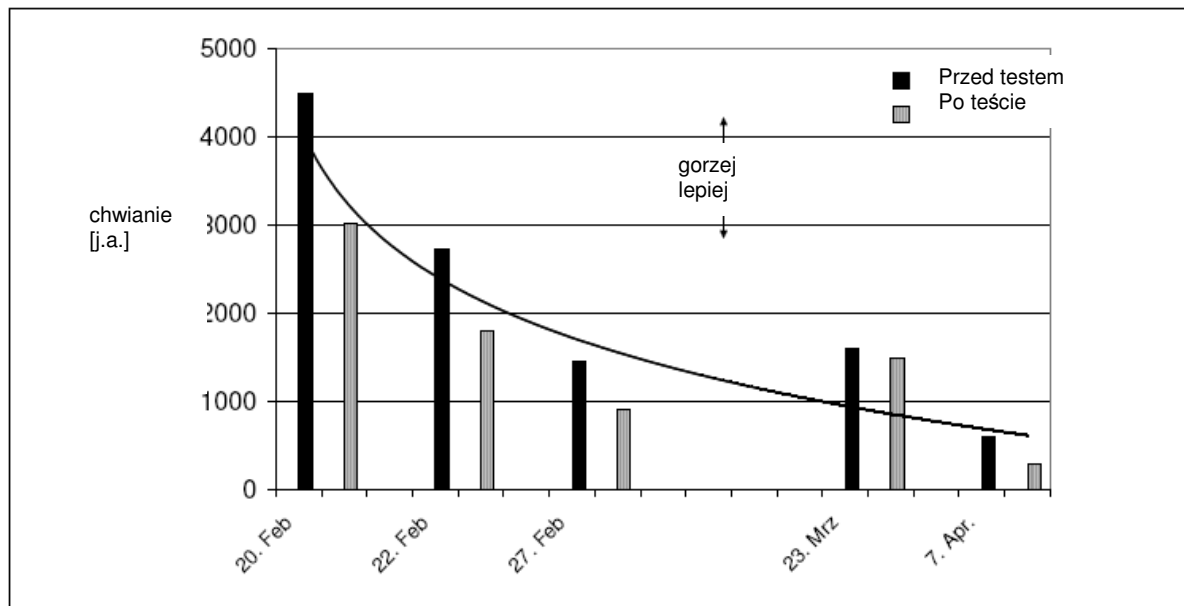
Odnosząc się do zachowania o charakterze zakłócającym wykazywanym przez komórki nerwowe, składowe RS wywołują zachowanie podobne do rezonansu, co umożliwia wywoływanie pobudzeń nadprogowych przy użyciu słabych bodźców mechanicznych. „Dlatego zakłócenia mogą odgrywać ważną rolę w przetwarzaniu bodźców przez neurony OUN, zarówno w skrawkach jak i *in vivo*” (Stacy i Durand, 2000 r., 1401). Przy użyciu stochastycznie nałożonych fal teta osiągnięto dziesięciokrotnie wzrost uwalniania czynników neurotroficznych w porównaniu z sygnałami sinusoidalnymi o tej samej częstotliwości podstawowej (Bałkowiec i Katz 2002 r.).



Rysunek 1: Ekspresja neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF) In vitro (zaadoptowano z Balkowiec i Katz 2002 r.). W porównaniu do harmonicznego pobudzenia sinusoidalnego, zakłócenia o tej samej podstawowej częstotliwości powodują dziesięciokrotny wzrost uwalniania czynnika.

Pomimo tego, że wpływ RS może być zidentyfikowany w pojedynczych komórkach nerwowych i na poziomie molekularnym, może on również wpływać na przetwarzanie sygnałów w sieciach neuronalnych i przez to na kontrolę sensoryczno-ruchową. Każdy rodzaj mechanizmu kontroli wymaga określonej ilości informacji. W kontroli ruchowej niezbędna jest informacja o otoczeniu oraz przestrzennej pozycji kończyn, aby móc podejmować właściwe decyzje. Przetwarzanie informacji jest ściśle związane ze zdolnością odbierania bodźców. Zdolność ta jest jednak często upośledzona u pacjentów neurologicznych (np. z chorobą Parkinsona, neuropatiami lub po udarze) i dlatego mechanizmy umożliwiające czułe i wczesne odbieranie bodźców zewnętrznych jest najważniejsze. Jeżeli brakuje informacji dotyczących otoczenia, zdolność doboru ruchów dopasowanych do panującej sytuacji jest ograniczona. Z kilku badań wynika, że dodanie na odpowiednim poziomie składowych stochastycznych do bodźców może zwiększyć ich skuteczność ich odbierania. „Rezonans stochastyczny (RS) jest kolektywnym, nieliniowym efektem, który polega na tym, że dodanie losowego lub zakłócającego sygnału do słabego sygnału lub bodźca powoduje lepszą skuteczność odbierania lub zwiększoną zawartość informacji w pewnej reakcji” (Ward i wsp. 2002 r. 91). Dlatego Liu wraz współpracownikami (2002 r.) wykrył o 34% lepszą detekcję sygnałów RS w porównaniu z sygnałami sinusoidalnymi przez pacjentów z neuropatiami. Wells i wsp. (2005 r.) oraz Khaodhiar i wsp. (2003 r.) wykazali w swoich pracach podobne wyniki u pacjentów młodych, starszych oraz mających neuropatie. Jednak wpływ RS nie ogranicza się wyłącznie do przetwarzania bodźców czuciowych. W wielu doświadczeniach oczywistym okazało się to, że nałożenie losowych lub stochastycznych składowych na bodźce mechaniczne może złagodzić objawy i zoptymalizować kontrolę motoryczną u pacjentów z zaburzeniami neurodegeneracyjnymi i ruchowymi (Haas i wsp., 2006 r., Turbanski i wsp., 2005 r., Schuhfried i wsp., 2005 r.).

Dla przykładu na rysunku 2 przedstawiono wynik długoterminowego badania nad pojedynczym przypadkiem. Każdego tygodnia pacjent ze stwardnieniem rozsianym odbywał trzy do pięciu sesji treningów stochastycznych. Ogromna poprawa kontroli postawy ciała występowała spontanicznie (tj. po każdej sesji treningowej) jak i w dalszym ciągu leczenia. Ponieważ zmiany te zostały zaobserwowane na podstawie pojedynczego przypadku, nie mogą być uważane za zupełnie reprezentatywne. Jednak Schuhfried i wsp. (2005 r.) oraz Turbanski i wsp. (2005 r.) stwierdzili podobny wpływ treningu stochastycznego na kontrolę postawy ciała u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i chorobą Parkinsona.



Rysunek 2: Zmiany w kontroli postawy ciała u pacjenta ze stwardnieniem rozsianym w trakcie doświadczenia z treningiem stochastycznym.

Odnosząc się do innych badań, efekty te można wytłumaczyć uwalnianiem neuroprzekaźników i zmianami w przetwarzaniu sygnałów w zwojach podstawnych i okolicy przedczołowej (Haas i wsp., 2006 r.). Z innego punktu widzenia możliwe do przyjęcia wydaje się być to, że komponent zakłócający RS wywołuje ciągłe obciążenie receptorów, co poprawia selekcję informacji oraz ocenę poleceń eferentnych metodą maksymalnego prawdopodobieństwa (Halford i wsp., 1998 r.). „Mówiąc inaczej, zwiększenie zakłóceń (zwiększenie zaburzenia) dopływających bodźców może spowodować większe uporządkowanie poleceń eferentnych. Ta niesamowita cecha nieliniowych układów stochastycznych jest określana jako rezonans stochastyczny (RS)” (Xiao 1998 r., 133).

Literatura:

- Balkowiec, A. & Katz, D.A. (2002). Cellular mechanisms regulating activity-dependent release of native brain-derived neurotrophic factor from hippocampal neurons. *Journal of Neuroscience*, 22, 10399-10407
- Chen, H.-H., Toutelotte, W.G., Frank, E. (2002). Muscle Spindle-Derived Neurotrophin 3 regulates synaptic connectivity between Muscle Sensory and Motor Neurons. *Journal of Neuroscience*, 22, 3512-3519
- Cohen, A.D., Tillersson, 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. *Journal of Neurochemistry*, 85, 299-305
- Gammaitoni, L., Hänggi, P., Jung, P., Marchesoni, F. (1998). Stochastic Resonance. *Rev Mod Physics*. 1: 224-287.
- Gómez-Pinilla, F., Ying, Z., Roy, R.R., Molteni, R., Edgerton, V.R. (2002) Voluntary Exercise Induces a BDNF-Mediated Mechanism That Promotes Neuroplasticity *J Neurophysiol*, 88: 2187 – 2195
- Gosselink, K.L., Roy, R.R., Zong, H., Grindeland, R.E., Bignee, A.J., Edgerton V.R. (2004). Vibration-induced activation of muscle afferents modulates bioassayable growth hormone release. *Journal of Applied Physiology*, 96: 2097-2102

Haas, C.T., Kessler, K., Turbanski, S., Schmidtbleicher, D. (2006). The effects of random whole-body-vibration on symptom structure in Parkinson's disease, *NeuroRehabilitation*. 29-36

Halford, G.S., Wilson, W.H., Phillips, S. (1998). Processing capacity defined by relational complexity: implications for comparative, developmental, and cognitive psychology. *Behavioral Brain Sciences*. 21(6),803-31.

Hutchison, K.J., Gomez-Pinilla, F., Crowe, M.J., Ying, Z., Basso, D.M. (2004) Three exercise paradigms differentially improve sensory recovery after spinal cord contusion in rats. *Brain*, 127: 1403 – 1414.

Khaodhiar, L., Niemi, J.B., Earnest, R., Lima, C., Harry, J.D., Veves, A. (2003). Enhancing Sensation in Diabetic Neuropathic Foot with mechanical Noise, *Diabetis Care.*; 26: 3280 - 3283.

Liu, W., Lipsitz, L.A, Montero-Odasso M., et al. (2002). Noise-Enhanced Vibrotactile Sensitivity in Older Adults, Patients With Stroke, and Patients With Diabetic Neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil.*; 83, 171-176.

Mattson, M.P. & Magnus, T. (2006). Ageing and neuronal vulnerability. *Nature Reviews*, 7, 278-294

Schuhfried, O., Mittermaier, C., Jovanovic, T., Pieber, K., Paternostro-Sluga, T. (2005) Effects of whole-body vibration in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *Clin Rehabil*. 19: 834-842.

Stacey, W.C. & Durand, D.M. (2000) Stochastic Resonance Improves Signal Detection in Hippocampal CA1 Neurons. *Journal of Neurophysiology* 83, 1394-1402.

Tillerson, J.L., Cohen, A.D., Caudle, W.M., Zigmond, M.J., Schallert, T., Miller, G.W. (2002). Forced Nonuse in Unilateral Parkinsonian Rats Exacerbates Injury. *Journal of Neuroscience*, 22, 6790-6799.

Turbanski, S., Haas, C.T., Schmidtbleicher D. (2005) Effects of random whole-body-vibration on postural stability in Parkinson's Disease *Research in Sports Medicine*. 2005; 13: 243-257.

Vaynman, S. & Gomez-Pinilla F. (2005) License to Run: Exercise Impacts Functional Plasticity in the Intact and Injured Central Nervous System by Using Neurotrophins. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 19,4, 283-295.

Ward, L.W., Neiman, A., Moss, F. (2002). Stochastic resonance in psychophysics and in animal behavior. *Biol Cybernetics* 87: 91-101.

Wells, C., Ward, L.M., Chua, R., Inglis, J.T. (2004). Touch Noise Increases Vibrotactile Sensitivity in Old and Young. *Psychol Science*. 16/4: 313-320.

Xiao, J., Hu, G., Liu, H., Zhang, Y. (1998). Frequency sensitive stochastic resonance in periodically forced and globally coupled systems. *Eur Phys J. B* 5: 133-138.