

UNIVERZA NA PRIMORSKEM  
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN  
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA  
UČINKI TELESNE VADBE NA KOGNITIVNE  
FUNKCIJE BOLNIKOV S PARKINSONOVO  
BOLEZNIJO

UNIVERZA NA PRIMORSKEM  
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN  
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

**Učinki telesne vadbe na kognitivne funkcije bolnikov s  
Parkinsonovo boleznijo**

(The Effects of Physical Activity on Cognitive function of patients with  
Parkinson`s Disease)

Ime in priimek: Melita Zadel

Študijski program: Biopsihologija

Mentor: izr. prof. dr. Anton Grad

Koper, avgust 2018

## **Ključna dokumentacijska informacija**

Ime in PRIIMEK: Melita ZADEL

Naslov zaključne naloge: Učinki telesne vadbe na kognitivne funkcije bolnikov s Parkinsonovo boleznijo

Kraj: Koper

Leto: 2018

Število listov: 23

Število referenc: 53

Mentor:izr. prof. dr. Anton Grad

Ključne besede: Parkinsonova bolezen, telesna dejavnost, vadba, ne-motorični simptomi, kognicija, kognitivni upad

Izvleček: Parkinsonova bolezen je kronična in progresivna neurodegenerativna motnja osrednjega živčnega sistema, ki prizadene 1% populacije ter se tako uvršča na drugo mesto najpogostejših neurodegenerativnih bolezni. Kljub temu, da je vzrok za njen nastanek še vedno neznan, vemo, da je posledica progresivne izgube dopaminergičnih nevronov v substanci nigri pars compacti. Zdravljenje Parkinsonove bolezni je simptomatsko, usmerjeno v lajšanje že nastalih (večinoma motoričnih) simptomov. Zanimariti ne gre dejstva, da se veliko ljudi s Parkinsonovo boleznijo sreča tudi s kognitivnim upadom, ki se v poznejši fazi bolezni velikokrat razvije v demenco, kar občutno poslabša kvaliteto življenja. Vadba vpliva na tvorjenje in spreminjanje sinaptičnih povezav, ki predstavljajo osnovo za popravilo in vzdrževanje procesov v možganih in so temelj motoričnega in kognitivnega spomina. Ker med drugim spodbuja delovanje monoaminskih neurotransmiterjev, je progresija PB pri zgodnji terapiji z vadbo počasnejša.

### **Key words documentation**

Name and SURNAME: Melita ZADEL

Title of the final project paper: The Effects of Physical Activity on Cognitive function of patients with Parkinson`s Disease

Place: Koper

Year: 2018

Number of pages: 24

Number of references: 53

Mentor: Assoc. Prof. Anton Grad, PhD

Keywords: Parkinson`s disease, physical activity, exercise, non-motor symptoms, cognition, cognitive impairment

Abstract: Parkinson`s disease is chronic and progressive neurodegenerative disease of central nervous system. It affects 1% of the population and is the 2nd most common neurodegenerative disease in the world. The cause of formation is still unknown but it results from progressive loss of dopaminergic neurons in substantia nigra pars compacta. Treatment of Parkinson`s disease is symptomatic, directed in relieve already shown (mostly motor) symptoms. Special concern is cognitive decline, which occurs in a lot of people, diagnosed with Parkinson`s disease. A lot of times it progress into dementia and significantly deteriorates the quality of life of a patient. Physical activity affects on creation and modification of the synaptic connections. They are the basis for the reparation and maintenance of the processes in the brain and the foundation of motorical and cognitive memory. Physical activity is also slowing down the process of Parkinson`s progression through stimulation of the monoamine neurotransmitters.

## **ZAHVALA**

Zahvalila bi se rada svojemu mentorju, izr. prof. dr. Antonu Gradu, za njegovo hitro odzivnost, puščanju svobode pri pisanju in pomoč.

Iskreno se zahvaljujem tudi svoji družini, zlasti mami, ki me je vedno spodbujala in stala ob strani.

Zahvala gre tudi sošolkama Lari in Moniki za vse skupno narejene projekte tekom študija in nesebično pomoč ter podporo.

**HVALA!**

## KAZALO VSEBINE

1	UVOD.....	1
1.1	Namen dela in raziskovalna vprašanja.....	1
2	PARKINSONOVA BOLEZEN .....	2
2.1	Patologija Parkinsonove bolezni.....	2
2.2	Simptomatika Parkinsonove bolezni .....	3
2.2.1	Motorični simptomi .....	3
2.2.2	Ne-motorični simptomi .....	3
3.2.2	Kognicija pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo .....	4
2.3	Zdravljenje Parkinsonove bolezni .....	5
3	TELESNA VADBA .....	6
3.1	Vpliv telesne vadbe na možgane.....	7
4	TELESNA VADBA BOLNIKOV S PARKINSONOVO BOLEZNIJO .....	9
5	ZAKLJUČEK .....	11
6	LITERATURA IN VIRI.....	12

## 1 UVOD

Veliko ljudi se pri omembi Parkinsonove bolezni (PB) spomni predvsem na motorične simptome, kot so tresavica, rigidnost in motnje ravnotežja. Kaj pa ne-motorični simptomi, med drugimi tudi kognitivni upad, ki so prisotni v vseh fazah PB? Chaudhuri in Schapira (2009) navajata ravno slednje kot ključne determinante kvalitetnega življenja, ki pa so pogosto ne prepoznane in ne obravnavane.

Vsem je tudi znano, da aktivni življenjski slog pozitivno vpliva na življenje posameznika. Velikokrat pa se tudi tu osredotočamo na koristi, ki jih ima vadba na naše telo in ne na naše možgane, kaj šele na možgane bolnikov s Parkinsonovo boleznijo.

Telesna vadba vpliva z nevrogenerativnimi, nevroadaptivnimi in neuroprotektivnimi procesi (od teh so vsaj nekateri procesirani s pomočjo nevrotrofičnih faktorjev), tudi na plastičnost možganov. Usposabljanje motoričnih spretnosti in redna vadba izboljšujejo izvršilne kognitivne funkcije (načrtovanje, organizacija, koordinacija nalog/obveznosti) in nekatere vrste učenja, vključno z motoričnim. Takšne adaptacije centralnega nevronskega sistema imajo velik pomen na preventivno zdravljenje več bolezni, med drugim tudi Parkinsonove (Dishman, Berthoud, Booth, Cotman, Reggie Edgerton, Fleshner, idr., 2006).

Kljub temu, da je pojav kognitivnega upada s staranjem pogost, le tega ne bi smeli vzeti za samoumevnega. Rezultati programov telesnih vadb so namreč pokazali, da ima vadba pomembne pozitivne učinke na kognitivne funkcije, hitrost procesiranja informacij in pozornost, tako na kognitivno zdrave posameznike kot tudi na ljudi s Parkinsonovo boleznijo (Ratey in Loehr, 2011).

### 1.1 Namen dela in raziskovalna vprašanja

Namen zaključne naloge je poglobitev in boljše razumevanje Parkinsonove bolezni in učinka telesne vadbe na njen razvoj in kognitivne funkcije bolnikov. Namen je tudi ugotoviti, ali različne vrste vadbe različno vplivajo na razvoj Parkinsonove bolezni in kako fizična aktivnost vpliva na strukturo možganov in možganske funkcije ter spreminja njihovo delovanje. Predvsem pa je bil namen kritično pregledati in združiti dosedanje izsledke in spoznanja o učinkih telesne vadbe na kognitivne funkcije bolnikov s Parkinsonovo boleznijo.

## 2 PARKINSONOVA BOLEZEN

Parkinsonova bolezen je kompleksna, kronična, nevrodegenerativna nevrološka bolezen osrednjega živčnega sistema, za katero ne poznamo zdravila. Vzrok za nastanek te bolezni je še vedno neznan. Zdi se, da ni posledica le okoljskih ali genetskih značilnosti ampak preplet obeh, z vplivom na številne temeljne celične procese (Kalia in Lang, 2015).

PB je druga najpogostejša nevrodegenerativna bolezen na svetu, ki prizadene 1%-2% ljudi, starejših od 65 let (Alves, Forsaa, Pedersen, Gjerstad in Larsen, 2008). Pri ljudeh starejših od 85 let, pojavnost naraste na 4,5%.

PB ni mogoče diagnosticirati z nevropatološkimi diagnostičnimi metodami. Mogoče jo je le opisati s patološkimi najdbami, na primer histološkimi, nevrokemičnimi in molekulskimi, ki so pogosto asociirane s parkinsonizmom. Klinična slika vključuje akinetično-rigidni sindrom, katerega glavni znaki so tremor, rigidnost, bradikineza in motnje ravnotežja (Morris, Huxham, McGinley, Dodd in Iansek, 2001; Jankovic, 2008).

Patologija Parkinsonove bolezni zajema obsežne regije nevrnskega sistema, različne neurotransmiterje in proteine (Kalia in Lang, 2015).

### 2.1 Patologija Parkinsonove bolezni

Nastanek Parkinsonove bolezni je povezan z motnjo v omrežju nigrostriatnih dopaminergičnih nevronov, ki povezujejo črno substanco in striatum (Tostovršnik, 2014). Glavna značilnost PB je namreč propadanje dopaminskih nevronov v substanci nigri pars compacti (SNpc) in posledično pomanjkanja dopamina v striatumu (Chaudhuri, Healy in Schapira, 2006). Pomanjkanje le tega povzroči večino motoričnih, kognitivnih in čustvenih simptomov in znakov PB (Tostovršnik, 2014).

Zaradi povezanosti nevrnskega sistema, ima primanjkljaj dopamina vpliv tudi na druga omrežja in neurotransmiterje, npr. noradrenalin, serotonin in acetilholin (Tostovršnik, 2014).

Za PB je značilno tudi kopičenje Lewyevih teles in Lewijevih nevitov v različnih predelih možganov (patološko odlaganje proteinov v živčnih celicah) (Tostovršnik, 2014), katerih glavna sestavina je deformirana oblika proteina  $\alpha$ -sinuklein (Xu in Pu, 2016).

Alfa-sinuklein se nahaja v možganih in drugih telesnih tkivih (npr. srcu, mišicah in črevesju). PB je lokalizirana proteinopatija, kar pomeni, da je okvara proteina omejena le



na en organ – možgane. V slednjih se  $\alpha$ -sinuklein kopiči na koncih nevronskih celic, kjer se nahajajo tudi sinaptični vezikli, ki so odgovorni za sprostitvev kemičnih snovi. Kljub temu, da funkcija  $\alpha$ -sinuklein še vedno ni popolnoma razumljena, se zdi, da je vpletena v regulacijo sprostitve dopamina (Xu in Pu, 2016).

## 2.2 Simptomatika Parkinsonove bolezni

Parkinsonova bolezen je navadno definirana kot motnja gibanja, vendar pa vključuje njena simptomatika tudi klinično pomembne ne-motorične značilnosti (Kalia in Lang, 2015; Lerche, Gutfreund, Brockmann, Hobert, Wurster, Sünkel, Eschweiler, Metzger, Maetzler in Berg, 2018).

### 2.2.1 Motorični simptomi

Motorični simptomi se zaradi pomanjkanja ustreznih signalov pojavijo šele pri približno osemdeset odstotni odsotnosti dopamina (Tostovršnik, 2014). Med motorične simptome spadajo tresavica, upočasnjenost gibov, mišična otrdelost, motnje ravnotežja in osiromašenost gibov. V začetni fazi se najpogosteje pojavijo enostransko ali izrazito asimetrično, pri napredovanju bolezni pa postanejo bolj izraziti in so s časom vir invalidnosti (Elbaz, Carcaillon, Kab in Moisan, 2016).

### 2.2.2 Ne-motorični simptomi

Ne-motorični simptomi so velikokrat neprepoznani in niso zdravljeni (Chaudhuri in Schapira, 2009).

Najpogostejši ne-motorični simptomi so zaprtje, bolečina, motnje znojenja, omotica in erektilna disfunkcija (Chaudhuri, Healy in Schapira, 2006). Ker ima primanjkljaj dopamina vpliv tudi na druga omrežja in nevrottransmitterje, se pri bolnikih s PB pojavijo tudi depresija, žalost in tesnoba (Tostovršnik, 2014).

S kognitivno okvaro je tesno povezana tudi motnja REM faze spanja (faze s hitrim premikanjem očesnih zrkel in atoničnimi mišicami) (Chaudhuri, Healy in Schapira, 2006; Vendette, Gagnon, Decary, Massicotte-Marquez, Postuma, Doyon idr., 2007).

Savica, Rocca in Ahlskog (2010) so pri pregledu številnih kohortnih študij ugotovili, da se ne-motorični simptomi PB pojavijo veliko prej kot motorični. Zaprtje in anksioznost so bili pri nekaterih bolnikih PB prepoznani več kot 20 let pred pojavom prvih motoričnih simptomov. Enako naj bi veljalo tudi za anemijo, vendar so za potrditev le te potrebne

naknadne raziskave. Ugotovili so tudi, da več raziskav kaže na pojav motnje faze spanja REM, ki se je v povprečju pojavila 12 let pred diagnozo PB.

Ne-motorični simptomi pomembno vplivajo na psihološko dobro počutje bolnikov s PB (Nicoletti, Mostile, Stocchi, Abbruzzese, Ceravolo, Cortelli, D`Amelio, De Pandis, Fabbrini, Pacchetti, Pezzoli, Tessitore, Canesi in Zappia, 2017). Izredno pomemben napovedovalec kvalitete življenja je med drugimi tudi kognitivni upad, ki se velikokrat konča z razvojem demence (Lawson, Yarnall, Duncan, Breen, Khoo, Williams-Gray, Barker, Collerton, Taylor in Burn, 2016).

### **3.2.2 Kognicija pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo**

Potrjeno je, da Parkinsonova bolezen negativno vpliva tudi na kognitivne funkcije. Beseda kognicija opisuje več mentalnih procesov, med drugim tudi izvrševalno funkcijo. Slednja zajema presojo, načrtovanje, iniciacijo, abstrakcijo, reševanje problemov, sekvenciranje in mentalno fleksibilnost (Tabak, Aquije in Fisher, 2013).

Kognitivna okvara se pri bolnikih s PB razlikuje glede na njeno resnost, stopnjo progresije in prizadetost različnih kognitivnih funkcij. Variira od blage kognitivne okvare (MCI), kjer lahko kognitivne okvare opazimo, vendar te ne tako pomembno vplivajo na vsakdanje življenje posameznika, do demence, kjer večja stopnja in raznolikost kognitivnih primanjkljajev bistveno vplivata na vsakodnevno delovanje posameznika s PB (Broeders, Velseboer, de Bie, Speelman, Muslimovic, Post, de Haan in Schmand, 2013).

Ljudje s PB in ljudje, ki so za njih skrbeli, so velikokrat izrazili, da je ena izmed njihovih največjih skrbi ravno kognitivni upad, ki prizadene približno 20-50% ljudi s PB (Goldman, Vernaleo, Camicioli, Dahodwala, Dobkin, Ellis, idr., 2018).

Pri spremljanju pacientov z na novo diagnosticirano PB, so v 20-letni kohortni študiji The Sydney multicenter study of Parkinson`s disease ugotovili, da se je demenca razvila pri kar 83% pacientov (Hely, Reid, Adena, Halliday in Morris, 2008).

Pigott, Rick, Xie, Hurtig, Chen-Plotkin, Duda idr. (2015) so v svoji longitudinalni študiji v kateri je bilo vključenih 141 pacientov s PB odkrili, da se je kognitivni upad v petih letih pojavil pri skoraj polovici pacientov s PB, ki na začetku študije niso imeli težav s kognitivnimi funkcijami. Njihovi rezultati so pokazali tudi, da je pri vseh pacientih s PB, ki so v študijo vstopili z blago kognitivno okvaro, prišlo do kognitivnega poslabšanja in napredovanja v demenco.

Pri nekaterih bolnikih s PB se pojavijo prvi znaki demence šele po desetletju ali več, medtem ko drugi poročajo o znakih kognitivnega upada zelo hitro po ali pa skupaj z razvojem motoričnih simptomov (McKeith, Kosaka, Perry, Dickson, Hansen, Salmon idr., 1996).

V 5-letni kohortni študiji so odkrili, da se je kognitivni upad pojavil pri približno dveh tretjinah bolnikov s PB. Največji upad je bil opazen pri hitrosti in spominu. Ugotovili so, da so nadaljnjemu kognitivnemu upadu bolj izpostavljeni starejši ljudje, ki že imajo težave s spominom in pri katerih je že diagnosticirana začetna stopnja Parkinsonove bolezni (Broeders idr., 2013). Tudi Hely idr. (2008) so v svoji študiji ugotovili, da demenca korelira z naraščajočo starostjo bolnikov.

V nekaterih raziskavah poročajo, da obstajajo tudi taki bolniki s PB, katerim se stanje z blage kognitivne okvare povrne na normalno kognitivno stanje (Lawson, Yarnall, Duncan, Breen, Khoo, Barker idr., 2017; Pedersen, Larsen, Tysnes in Alves, 2017). Blaga kognitivna okvara torej ne vodi vedno v razvoj demence (Broeders idr., 2013).

### **2.3 Zdravljenje Parkinsonove bolezni**

Enotno zdravljenje bolnikov s PB ne obstaja. Ker dopamin ne prehaja skozi krvno-možgansko bariero, je apliciranje le tega nemogoče. Pri terapiji se zato uporabljajo zdravila, operativni posegi, počitek ali vadba (National Parkinson Foundation, 2018).

Skoraj vsa zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju PB, imajo enak farmakodinamičen mehanizem, in sicer korekcijo striatnega pomanjkanja dopamina (Rascol, Goetz, Koller in Sampaio, 2002). Eno izmed najučinkovitejših zdravil v začetni fazi razvoja PB je levodopa, ki je predstopnja dopamina in ki se s pomočjo encima DOPA-dekarboksilaze spreminja v dopamin (Tostovršnik, 2014). Ko bolezen napreduje, se pozitivni učinki levodope zmanjšajo, pojavijo pa se stranski učinki zdravila, npr. diskinezija (Stowe, Ives, Clarke, Deane, van Hilten, Wheatley, Gray, Handley in Furmston, 2010).

V skupino zdravil za PB spadajo tudi številni dopaminski agonisti, inhibitorji monoamin-oksidoze B (MAO-B) in zaviralci C-O-metiltransferaze, ki zmanjšujejo razpad dopamina (Rascol, Goetz, Koller in Sampaio, 2002). Omenjena zdravila posamezno ali v kombinaciji pomembno pripomorejo k izboljšanju treh motoričnih simptomov PB – tremorju, akineziji in rigidnosti (Rascol in Sampaio, 2007).

Ko bolezen napreduje, imajo nekateri bolniki možnost operativnega posega, pri katerem stimulirajo globoka možganska jedra. Tudi ta metoda je tako kot zdravljenje z zdravili, le

lajšanje že nastalih simptomov Parkinsonove bolezni. Potrebno je najti biomarkerje za zgodnjo diagnostiko PB in terapijo, ki bo zaščitila nevrone in ohranila njihovo normalno delovanje (Oertel in Schulz, 2016).

### **3 TELESNA VADBA**

Telesna vadba ne vpliva pozitivno le na zdrave odrasle posameznike ampak tudi na bolnike s Parkinsonovo boleznijo (Ahlkog, 2018). Pomanjkanje mišične moči zaradi odsotnosti telesne aktivnosti je bilo prepoznano kot sekundarni vzrok primarnega motoričnega simptoma PB – bradikineze. Veliko ljudi s PB je namreč mišično šibkejših od nevrološko zdravih posameznikov (Berardelli, Rothwell, Thompson in Hallett, 2001).

Fizična aktivnost pa nima vpliva le na mišično maso ampak zlasti na čelni reženj, povezan s kognitivnimi procesi, kot je načrtovanje, inhibicija in delovni spomin (Ratey in Loehr, 2011). Ugotovili so, da se pri redni telesni vadbi poveča volumen cerebralnega korteksa in hipokampusa, zmanjša pa se patologija bele snovi v možganih, ki je povezana s starostjo posameznika (Ahlkog, 2018). Povečanje možganskega volumna v sivi in beli snovi možganov so našli pri starejših odraslih, ki so izvajali aerobično fizično vadbo. Pri udeležencih, ki so izvajali le raztezne vaje in druge neareobične vaje, rezultati niso pokazali izboljšanja. Vidnih razlik ni bilo mogoče opaziti niti pri mlajših udeležencih (Colcombe, Erickson, Scalf, Kim, Prakash, McAuley, Elavsky, Marquez, Hu in Kramer, 2006).

Erickson, Prakash, Voss, Hu, Morris, White, Wojcicki, McAuley in Kramer (2009) so v svoji raziskavi prišli do zaključkov, da se s povečanjem volumna hipokampusa, pri starejših odraslih izboljšajo tudi s tem povezane spominske funkcije (v raziskavi so se osredotočili predvsem na prostorski spomin).

V meta analizi 18-ih študij sta Colcombe in Kramer (2003) prišla do zaključkov, da je sodelovanje pri srednji fizični aktivnosti, pri udeležencih izboljšala vse v raziskavo vključene kognitivne funkcije. Največji vpliv fizične vadbe se je pokazal na izvršilne funkcije.

Sofi, Valecchi, Bacci, Abbate, Gensini, Casini in Macchi (2010) so v svoji meta analizi 15 vzdolžnih opazovalnih študij, v katerih je skupno sodelovalo 33816 udeležencev brez demence ugotovili, da so bili tisti, ki so izvajali veliko fizične aktivnosti, pomembno zaščiteni (-40%) pred kognitivnim upadom. Pomembno zmanjšanje rizika za kognitivni

upad (35%) je bil opazen tudi pri udeležencih, ki so izvajali nizko do srednjo fizično aktivnost.

Ahlkog (2018) je v svoji raziskavi ugotovil tudi, da telesna vadba pri živalih izboljša različne mehanizme nevroplastičnosti. Izraz nevroplastičnost se nanaša na neprekinjeno zmožnost možganov tvorjenja in spreminjanja sinaptičnih povezav. To je temelj motoričnega in kognitivnega spomina in osnova za popravilo in vzdrževanje procesov, ki težijo k preprečevanju nevrodegenerativnih procesov in staranju možganov. Telesna vadba ščiti živali pred nevrotoksini, ki povzročajo parkinsonizem.

Znano je, da fizična aktivnost vpliva na plastičnost možganov in da različne vrste vadbe selektivno vplivajo na različne možganske regije. Aerobika pozitivno vpliva na superiorni temporalni in parientalni prefrontalni korteks ter trakt med frontalnim in parientalnim režnjem, ki je vpleten v kognitivne funkcije (Cusso in Donald, 2016).

V študiji *Effect of physical activity on cognitive flexibility, depression and RBD in healthy elderly* so prišli do zaključkov, da je bila športna aktivnost povezana z nižjo pojavnostjo depresije in motnje faze spanja REM v primerjavi s športno neaktivnostjo. Aktivni udeleženci so bili hitrejši tudi pri reševanju kognitivnih nalog, povezanih z delovnim spominom in pozornostjo. Pozitivni učinki telesne vadbe na kognicijo in razpoloženje so bili prisotni tudi po šestih letih. Glede na to, da so omenjeni simptomi asociirani z mogočim pojavom nevrodegenerativnih bolezni, je njihova študija potrdila, da je športna aktivnost potencialno pozitivna modifikacija bolezni (Lerche idr., 2018).

### **3.1 Vpliv telesne vadbe na možgane**

Telesna vadba vpliva na več bioloških mehanizmov, s katerimi lahko pojasnimo povezavo med telesno aktivnostjo in kognicijo pri bolnikih s PB.

Na sistemski ravni, lahko fizična aktivnost izboljša nevronske sisteme (npr. obdelavo informacij), ki so bistveni za različne kognitivne funkcije (npr. pozornost, učenje in spomin) (Pontifex, Hillman, Fernhall, Thompson in Valentini, 2009). Izboljšanje kognitivnih funkcij je posledica povečane nevro-električne aktivnosti, možganskega volumna in pretoka krvi v možganih (Ratey in Loehr, 2011).

Večjo prostornino možganov v čelnem, temporalen in parientalnem delu pri odraslih, ki so se ukvarjali s fizično aktivnostjo so potrdile tudi študije z magnetno resonanco (Colcombe, Erickson, Scalf, Kim, Prakash, McAuley, Elavsky, Marquez, Hu in Kramer (2006).

Veliko poskusov na živalih dokumentira neposreden, ugoden učinek vadbe na možgane tudi na molekularni ravni, npr. na možganski nevrotrofični faktor (BDNF) in na rastni faktor, ki je podoben inzulinu (IGF-1) (Ahlkog, 2018; Ratey in Loehr, 2011). BDNF je pomemben pri sinaptični plastičnosti, saj povečuje število sinaps in pri učenju, saj vpliva na rast dendritov in nevrinov. Prav tako preprečuje depresijo in je odgovoren za dolgoročni spomin (Cotman in Berchtold, 2002; Vaynman, Ying in Gomez-Pinilla, 2004).

Raziskave na podganah kažejo, da se z vadbo število možganskih nevrotrofičnih faktorjev v hipokampusu povečuje (Aldard, Perreau in Cotman, 2005; Cotman in Berchtold, 2002; Tajiri, Yasuhara, Shingo, Kondo, Yuan, Kadota, idr., 2010; Vaynman, Ying in Gomez-Pinilla, 2004). Vaynman, Ying in Gomez-Pinilla (2004) so v svoji študiji ugotovili, da je že kratek čas fizične vadbe izboljšal kognitivne funkcije živali (prostorsko učenje in spomin), merjene na Morrisovem vodnem labirintu. Prav tako so ugotovili, da z inhibicijo BDNF-ja, fizična vadba nima več učinka na kognitivne funkcije.

Berchtold, Chinn, Chou, Kesslak in Cotman (2005) so v svoji raziskavi na podganah prišli do zaključkov, da se je število proteinov BDNF enako večalo tako pri tistih, ki so telesno vadbo izvajale vsak dan, kot tudi tistih, ki so telesno vadbo izvajale vsak drugi dan. Med obema skupinama torej ni bilo razlik v končnih rezultatih. Število možganskih nevrotrofičnih faktorjev se je progresivno večalo s povečevanjem časa teka, tudi še po treh mesecih redne vadbe. Raven BDNF je ostala povišana še nekaj dni po zaključku telesne vadbe. Po daljšem premoru je raven možganskih nevrotrofičnih faktorjev zopet upadla. Vendar se je po kratki ponovitvi telesne vadbe (izvajani največ 2 tedna po premoru) tudi zelo hitro zopet vzdignila (pri kontrolni skupini, ki pred tem ni bila izpostavljena fizični vadbi, ni bilo opazne razlike).

Hirsch, Wegen, Newman in Heyn (2018) so v svoji meta analizi ugotovili, da rezultati več raziskav zagotavljajo predhodne dokaze o povišani ravni BDNF v krvi kot posledica telesne aktivnosti tudi pri človeku.

Arwert, Deijen in Drent (2005) so v svoji meta analizi prišli do zaključka, da je s kognitivnimi sposobnostmi pozitivno koreliran tudi rastni faktor, ki je podoben inzulinu (IGF-1). To so v svoji raziskavi ugotovili tudi Doi, Shimada, Makizako, Tsutsumimoto, Hotta, Nakakubo in Suzuki (2015). Izsledki slednjih so pokazali, da je nizek nivo IGF-1 povezan tudi s počasnejšo hojo.

Na celični ravni se je izkazalo, da telesna aktivnost povečuje nevrogenezo, angiogenezo in sinaptično plastičnost, posledično pa so zato izboljšane tudi kognitivne funkcije (Praag,

2009). Za to mora biti v celici ustvarjeno primerno okolje s strani nevrotrofinov in rastnih faktorjev (Cotman in Berchtold, 2002).

Vadba vpliva tudi na monoaminske nevrottransmitterje, saj na primer zmanjša simptome PB s spodbudo sinteze dopamina (Lin in Kuo, 2013).

Telesna aktivnost na kognicijo ne vpliva le iz vidika bioloških ampak tudi socialnih in okoljskih mehanizmov. Ker ljudje velikokrat opravljajo vadbo v skupini, imajo tako tudi socialno interakcijo z drugimi ljudmi. Slaba socialna povezanost in ne-vključenost v skupnost predstavlja namreč rizični faktor kognitivnega upada pri starejših (Zunzunegui, Alvarado, Del Ser in Otero, 2003).

## **4 TELESNA VADBA BOLNIKOV S PARKINSONOVO BOLEZNIJO**

Fizične vadbe bolnikov s Parkinsonovo boleznijo vključujejo ciljno usposabljanje motoričnih spretnosti. Tak pristop spodbudi kognitivno delovanje, ki je pomembno pri motoričnem učenju (Petzinger, Fisher, McEwen, Beeler, Walsh, in Jakowec, 2013). Izvršilni kognitivni procesi se namreč pričnejo v čelnem delu možganov in so podvrženi k starosti povezanemu upadu (Hillman, Erickson in Kramer, 2008). Bolnik prejme navodila ter se nanje odzove s povratnimi informacijami (ojačitev odziva). Na ta način postanejo bolniki s Parkinsonovo boleznijo bolj kognitivno angažirani pri učenju in prakticiranju gibov, ki so bili prej nezavedni in avtomatični (Petzinger, Fisher, McEwen, Beeler, Walsh, in Jakowec, 2013).

Fox, Ramig, Ciucci, Sapir, McFarland in Farley (2006) so prišli do zaključkov, da se vpliv vadbe pri bolnikih s PB kaže na tri različne načine, in sicer s povečanjem sinaptične plastičnosti, z večjo sposobnostjo strukturne adaptacije možganov pri izvajanju bolj kompleksnih gibov in s povečanjem nivoja dopamina, pri nagrajevanju aktivnosti. Ugotovili so tudi, da je nivo dopaminergičnih nevronov visoko odvisen od izvajanja vadbe in da je progresija PB počasnejša pri zgodnji terapiji z vadbo.

Z meta analizo 29-ih študij, ki so raziskovale učinek aerobike na nevrokognitivne funkcije bolnikov s PB, so prišli do zaključkov, da je aerobika izboljšala pozornost, hitrost, izvršitvene funkcije in spomin pri odraslih bolnikih s PB, ki niso imeli demence (Petzinger, idr. 2013).

Ahlkog (2018) je v svoji raziskavi prišel do zaključka, da je redna vadba aerobike edina strategija z rezultatom upočasnitve napredovanja Parkinsonove bolezni. Mnenja je, da bi morali k redni telesni vadbi spodbujati vse bolnike s PB.

Na izboljšanje oziroma upočasnitev Parkinsonove bolezni pa ne vpliva le aerobika ampak tudi druge oblike telesne vadbe. McKee in Hackney (2013) sta v svoji raziskavi na primer ugotovila, da je prilagojeno plesanje tanga pomembno izboljšalo resnost simptomov Parkinsonove bolezni in prostorske zmožnosti bolnikov s Parkinsonovo boleznijo. Izboljšalo se je tudi njihovo ravnotežje in izvršitvene funkcije, izboljšanje pa se je ohranilo še 10-12 tednov po končani intervenciji.



## 5 ZAKLJUČEK

Kljub trenutnemu preučevanju številnih potencialnih biomarkerjev, je vzrok za nastanek Parkinsonove bolezni še vedno neznan. Zdravljenje poteka simptomatsko in se večinoma prične šele po odkritju motoričnih simptomov. Ne-motorični simptomi Parkinsonove bolezni so še vedno velikokrat neprepoznanih in spregledanih, zaradi njihove raznolikosti in obširnosti.

S preiskovanjem in poglobljanjem v ne-motorično simptomatiko in kognitivne funkcije bi lahko PB hitreje prepoznali in jo »zdravili« preventivno.

Študije, omenjene v zaključni nalogi so pokazale, da ima vadba pozitiven učinek pri ohranjanju kognitivnega zdravja, izboljšanju funkcij in zmanjšanju rizika kognitivnega upada, ne glede na to, ali se ljudje z vadbo pričnejo ukvarjati kasneje, v svojem odraslem življenju ali če so se z vadbo ukvarjali že prej.

Pomanjkljivost zaključne naloge je, da je pri raziskovanju učinkov telesne vadbe uporabljenih veliko različnih metod merjenja in ocenjevanja. Uporabljene so tudi različne vrste vadbe in različen čas izvajanja telesne vadbe udeležencev vključenih v raziskavo. Kljub temu, da so pozitivni učinki telesne vadbe torej že znani, bo v prihodnje pomembno raziskati, koliko in kakšne vrste telesne vadbe je potrebno za ohranjanje zdravih možganov in preprečitvi kognitivnega upada, kako dolgo telesna vadba učinkuje po neki telesni aktivnosti ali rutini telesne aktivnosti in ali se le to razlikuje med kognitivno zdravimi posamezniki in ljudmi z nevrološkimi ali psihološkimi motnjami.

S poznavanjem in širjenjem vesti o tem, da telesna aktivnost izboljša kognicijo pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, bi lahko omenjenim bolnikom omogočili bolj kvalitetno življenje.

## 6 LITERATURA IN VIRI

Adlard, P. A., Perreau, V. M. in Cotman, C. W. (2005). The exercise-induced expression of BDNF within the hippocampus varies across life-span. *Neurobiology of Aging*, 26(4), 511-520.

Ahlkog, J. E. (2018). Aerobic Exercise: Evidence for a Direct Brain Effect to Slow Parkinson Disease Progression. *Mayo Foundation for Medical Education and Research*, 93(3), 360-372.

Alves, G., Forsaa, E. B., Pedersen, K. F., Gjerstad, M. D. in Larsen, J. P. (2008). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 255(5), 18-32.

Arwert, L. I., Deijen, J. B. in Drent, M. L. (2005). The relation between insulin-like growth factor 1 levels and cognition in healthy elderly: A meta-analysis. *Growth Hormone & IGF Research*, 15(6), 416-422.

Barardelli, A., Rothwell, J. C., Thompson, P. D. in Hallett, M. (2001). Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*, 124, 2131-2146.

Berchtold, N. C., Chinn, G., Chou, M., Kessler, J. P. in Cotman, C. W. (2005). Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus. *Neuroscience*, 133(3), 853-861.

Broeders, M., Velseboer, D. C., de Bie, R., Speelman, J. D., Muslimovic, D., Post, B., de Haan, R. in Schmand, B. (2013). Cognitive change in newly-diagnosed patients with Parkinson's disease: a 5-year follow-up study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 19(6), 695-708.

Chaudhuri, K. R. in Schapira, A. H. V. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology*, 8(5), 464-474.

Chaudhuri, K. R., Healy, D. G. in Schapira, A. H. V. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology*, 5(3), 235-245.

Cotman, C. W. in Berchtold, N. C. (2002). Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in Neurosciences*, 25(6), 295-301.

Cusso, M. in Donald, K. J. (2016). The Impact of Physical Activity on Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Frontiers in Medicine*, 3(35).

Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Scalf, P. E., Kim, J. S., Prakash, R., McAuley, E., Elavsky, S., Marquez, D. X., Hu, L. in Kramer, A. F. (2006). Aerobic Exercise Training Increases Brain Volume in Aging Humans. *The Journals of Gerontology*, 61(11), 1166-1170.

Colcombe, S. in Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychological science*, 14(2), 125-130.

Dishman, R. K., Berthoud, H. R., Booth, F. W., Cotman, C. W., Reggie Edgerton, V., Fleshner, M. R., Gandevia, S. C., Gomez-Pinilla, F., Greenwood, B. N., Hillman, C. H., Kramer, A. F., Levin, B. E., Moran, T. H., Russo-Neustadt, A. A., Salamone, J. D., Van Hoomissen, J. D., Wade, C. E., York, D. A. in Zigmond, M. J. (2006). Neurobiology of Exercise. *Obesity*, 14(3), 345-356.

Doi, T., Shimada, H., Makizako, H., Tsutsumimoto, K., Hotta, R., Nakakubo, S. in Suzuki, T. (2015). Association of insulin-like growth factor-1 with mild cognitive impairment and slow gait speed. *Neurobiology of Aging*, 36(2), 942-947.

Elbaz, A., Carcaillon, L., Kab, S. in Moisan, F. (2016). Epidemiology of Parkinson's disease. *Revue Neurologique*, 172(1), 14-26.

Erickson, K. I., Prakash, R. S., Voss, M. W., Chaddock, L., Hu, L., Morris, K. S., White, S. M., Wojcicki, T. R., McAuley, E. in Kramer, A. F. (2009). Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus*, 19(10), 1030-1039.

Fox, C. M., Ramig, L. O., Ciucci, M. R., Sapir, S., McFarland D. H., in Farley, B. G. (2006). The science and practise of LSVT/LOUD: neural plasticity-principled approach to treating individuals with Parkinson disease and other neurological disorders. *Seminars in speech and language*, 27(4), 283-299.

Goldman, J. G., Vernaleo, B. A., Camicioli, R., Dahodwala, N., Dobkin, R. D., Ellis, T., Galvin, J. E., Marras, C., Edwards, J., Fields, J., Golden, R., Karlawish, J., Levin, B., Shulman, L., Smith, G., Tangney, C., Thomas, C. A., Tröster, A. I., Uc, E. Y., Cohan, N., Ellman, C., Ellman, M., Hoffman, C., Hoffman, S. in Simmonds, D. (2018). Cognitive impairment in Parkinson's disease: a report from a multidisciplinary symposium on unmet

needs and future directions to maintain cognitive health. *Parkinson's Disease*, 4, pridobljeno na <https://www.nature.com/articles/s41531-018-0055-3>.

Hely, M. A., Reid, W. G., Adena, M. A., Halliday, G. M. in Morris, J. G. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement disorders*, 23(6), 837-844.

Hillman, C. H., Erickson, K. I. in Kramer, A. F. (2008). Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nature reviews. Neuroscience*, 9(1), 58-65.

Hirsch, M. A., Wegen, E. E. H., Newman, M. A. in Heyn, P. C. (2018). Exercise-induced increase in brain-derived neurotrophic factor in human Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Translation Neurodegeneration*, 7(7), 1-12.

Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79, 368-376.

Kalia, L.V. in Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *Lancet*, 386, 896-912.

Lawson, R. A., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Breen, D. P., Khoo, T. K., Barker, R. A., Williams-Gray, C. H., Collerton, D., Taylor, J-P. in Burn, D. J. (2016). Cognitive decline and quality of life in incident Parkinson's disease: The role of attention. *Parkinsonism and Related Disorders*, 27, 47-53.

Lawson, R. A., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Breen, D. P., Khoo, T. K., Barker, R. A., Williams-Gray, C. H. in Burn, D. J. (2017). Stability of mild cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 88(8), 648-452.

Lerche, S., Gutfreund, A., Brockmann, K., Hobert, A. M., Wurster, I., Sünkel, U., Eschweiler, G. W., Metzger, F. G., Maetzler, W. in Berg, D. (2018). Effect of physical activity on cognitive flexibility, depression and RBD in healthy elderly. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 165, 88-93.

Lin, T. in Kuo, Y. (2013). Exercise Benefits Brain Function: The Monoamine Connection. *Brain Science*, 3, 39-53.

McKee, K. E. in Hackney, M. E. (2013). The effects of adapted tango on spatial cognition and disease severity in Parkinson's disease. *Journal of Motor Behaviour*, 45(6), 519-529.

McKeith, I. G., Galasko, D., Kosaka, K., Perry, E. K., Dickson, D. W., Hansen, L. A., Salmon, D. P., Lowe, J., Mirra, S. S., Byrne, E. J., Lennox, G., Quinn, N. P., Edwardson, J. A., Ince, P. G., Bergeron, C., Burns, C., Miller, B. L., Lovestone, S., Collerton, D., Jansen, E. N. H., Ballard, C., de Vos, R. A. I., Wilcock, G. K., Hellinger, K. A. in Perry, R. H. (1996). Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, 47, 1113-1124.

Morris M. E., Huxham F., McGinley J., Dodd K. in Iansek R. (2001). Biomechanics and motor control of gait in Parkinson disease. *Clinical Biomechanic* 16(6), 459-470.

National Parkinson Foundation (2018). Pridobljeno na <http://www.parkinson.org/>

Nicoletti, A., Mostile, G., Stocchi, F., Abbruzzese, G., Ceravolo, R., Cortelli, P., D'Amelio, M., De Pandis, M. F., Fabbrini, G., Pacchetti, C., Pezzoli, G., Tessitore, A., Canesi, M. in Zappia, M. (2017). Factors influencing psychological well-being in patients with Parkinson's disease. *PLoS One*, 12(12).

Oertel, W. in Schulz, J. B. (2016). Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *Journal of neurochemistry*, 139 (1), 325-337.

Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Tysnes, O. B. in Alves, G. (2017). Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease: A 5-year population-based study. *Neurology*, 88(8), 767-774.

Petzinger, G. M., Fisher, B. E., McEwen, S., Beeler, J. A., Walsh, J. P. in Jakowec, M. W. (2013). Exercise-enhanced Neuroplasticity Targeting Motor and Cognitive Circuitry in Parkinson's Disease. *Lancet Neurology*, 12(7), 716-726.

Pigotti, K., Rick, J., Xie, S. X., Hurtig, H., Chen-Plotkin, A., Duda, J. E., Morley, J. F., Chahine, L. M., Dahodwala, N., Akhtar, R. S., Siderowf, A., Trojanowski, J. Q. in Weintraub, D. (2015). Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. *Neurology*, 85(15), 1276-1282.

Pontifex, B. M., Hillman, H. C., Fernhall, B., Thompson, M. K. in Valentini, A. T. (2009). The Effect of Acute Aerobis and Resistance Exercise on Working Memory. *Official Journal of the American College of Sports Medicine*, 41 (4), 927-934.

Praag, H. (2009). Exercise and the brain: something to chew on. *Trends in Neurosciences*, 32(5), 283-290.

Sofi, F., Valecchi, D., Bacci, D., Abbate, R., Gensini, G. F., Casini, A. in Macchi, C. (2010). Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Journal of Internal Medicine*, 269(1), 107-117.

Rascol, O., Goetz, C., Koller, W. in Sampaio, C. (2002). Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet*, 359, 1589-1598.

Rascol, O. in Sampaio, C. (2007). Experimental Therapeutics of Parkinson's Disease and the Development of New Symptomatic Medicines for Parkinson's Disease. V Jankovic, J. in Tolosa, E. (ur.), *Parkinson's disease and movement disorders* (str. 146-151). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Ratey, J. J. in Loehr, J. E. (2011). The positive impact of physical activity on cognition during adulthood: a review of underlying mechanisms, evidence and recommendations. *Reviews in the neurosciences*, 22(2), 171-185.

Safarpour, D., Thibault, D. P., DeSanto, C. L., Boyd, C. M., Dorsey, E. R., Racette, B. A. in Willis, A. W. (2015). Nursing home and end-of-life care in Parkinson disease. *Neurology*, 85(5), 413-419.

Savica, R., Rocca, W. A. in Ahlskog, J. E. (2010). When Does Parkinson Disease Start? *Arch Neurology*, 67(7), 798-801.

Stowe, R., Ives, N., Clarke, C. E., Deane, K., van Hilten, Wheatley, K., Gray, R, Handley, K. in Furmston, A. (2010). Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson s disease patients with motor complications. *The Cochrane database of systematic reviews*, 7, pridobljeno na [https://www.researchgate.net/publication/45102937\\_Evaluation\\_of\\_the\\_efficacy\\_and\\_safety\\_of\\_adjunct\\_treatment\\_to\\_levodopa\\_therapy\\_in\\_Parkinson's\\_disease\\_patients\\_with\\_motor\\_complications](https://www.researchgate.net/publication/45102937_Evaluation_of_the_efficacy_and_safety_of_adjunct_treatment_to_levodopa_therapy_in_Parkinson's_disease_patients_with_motor_complications).

Tajiri, N., Yasuhara, T., Shingo, T., Kondo, A., Yuan, W., Kadota, T., Wang, F., Baba, T., Tayra, J. T., Morimoto, T., Jing, M., Kikuchi, Y., Kuramoto, S., Agari, T., Miyoshi, Y., Fujino, H., Obata, F., Takeda, I., Furuta, T. in Date, I. (2010). Exercise exerts neuroprotective effects on Parkinson's disease model of rats. *Brain Research*, 1310, 200-207.

Tabak, R., Aquije, G. in Fisher, B. E. (2013). Aerobic exercise to improve executive function in Parkinson disease: a case series. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, 37(2), 58-64.

Tostovršnik, K. (2014). Ko vas omreži Parkinson. *eSinapsa*, 7.

Vaynman, S., Ying, Z. in Gomez-Pinilla, F. (2004). Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *European Journal of Neuroscience*, 20(10), 2580-2590.

Vendette, M., Gagnon, J. F., Decay, A., Massicotte-Marquez, J., Postuma, R. B., Doyon, J., Panisset, M. in Montplaisir, J. (2007). REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology*, 69(19), 1843-1849.

Xu, L. in Pu, J. (2016). Alpha- Synuclein in Parkinson's Disease: From Pathogenetic Dysfunction to Potential Clinical Application. *Parkinson`s disease*, pridobljeno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5005546/>.

Zunzunegui, M. V., Alvarado, B. E., Del Ser, T. in Otero A. (2003). Social networks, social integration, and social engagement determine cognitive decline in community-dwelling Spanish older adults. *The journals of gerontology: Psychological sciences and social sciences*, 58(2), 93-100.