

Marta Milewska-Jędrzejczak¹, Dominika Książek-Winiarek², Piotr Szpakowski²,
Igor A. Bednarski¹, Elżbieta Miller³, Andrzej Głąbiński^{1,2}

Received: 03.12.2020

Accepted: 17.12.2020

Published: 31.12.2020

Wpływ treningu aerobowego na zmiany stężeń markerów neuroplastyczności u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym – badanie pilotażowe

Effect of aerobic training on changes in neuroplasticity marker levels in patients with multiple sclerosis – a pilot study

¹ Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi, Łódź, Polska

² Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

³ Zakład Medycyny Fizykalnej, Katedra Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Marta Milewska-Jędrzejczak, Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, tel.: +48 42 639 35 91, e-mail: milewskamarta88@gmail.com

Streszczenie

Wprowadzenie: Neuroplastyczność stanowi funkcję ośrodkowego układu nerwowego umożliwiającą jego reorganizację strukturalną i funkcjonalną w odpowiedzi na czynniki zewnętrzne i wewnętrzne. Jest to kluczowe zjawisko pozwalające na przywrócenie funkcji ruchowych i poznawczych u chorych z organicznym uszkodzeniem mózgu. Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym mogą odnieść szczególną korzyść z działań wspomagających neuroplastyczność mózgu. Dążąc do stymulacji neuroplastyczności, podejmuje się próby poszukiwania czynników, które na nią wpływają. **Cel:** Celem badania było określenie wpływu treningu aerobowego na stężenia neurotrofin potencjalnie odpowiedzialnych za zjawisko plastyczności mózgu u chorych ze stwardnieniem rozsianym. **Materiał i metody:** Badanie przeprowadzono w grupie 22 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym objętych programem lekowym Narodowego Funduszu Zdrowia. Badana grupa odbywała 4-tygodniową rehabilitację, na którą składał się trening na ergometrze poziomym 2 razy dziennie po 15 minut 6 razy w tygodniu. Grupa kontrolna nie odbywała treningu. U wszystkich pacjentów wykonano dwukrotny pomiar stężeń neurotrofin w osoczu (BDNF, PDGF, NGF, GDNF) i fraktalkiny (chemokina CX₃CL1) oraz oceniono ich w skali niepełnosprawności ruchowej, przesiewowej ocenie funkcjonowania poznawczego i skali depresji Becka na początku badania i po 4 tygodniach. **Wyniki:** W przeprowadzonym badaniu nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stężeniach ocenianych neurotrofin przed 4-tygodniowym treningiem aerobowym i po jego zakończeniu. W grupie badanej zaobserwowano istotną poprawę stanu klinicznego chorych mierzoną Rozszerzoną Skalą Niepełnosprawności Ruchowej (EDSS) i Krótką Skalą Oceny Stanu Umysłowego (MMSE). **Wnioski:** Niezbędna jest kontynuacja badań w dużych grupach pacjentów homogenych pod względem charakterystyki klinicznej i demograficznej.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, neuroplastyczność, rehabilitacja

Abstract

Introduction: Neuroplasticity is the function of the central nervous system that allows structural and functional reorganisation in response to external and internal factors. It is a crucial aspect that allows for the restoration of motor functions in people with limited brain damage. Patients with multiple sclerosis may obtain a special benefit from activities that support brain neuroplasticity. In order to stimulate neuroplasticity, several attempts were made to identify neuroplasticity-influencing factors. **Aim:** The objective of the study was to measure the effect of aerobic training on plasma neurotrophin levels that are potentially responsible for the brain plasticity phenomenon in patients with multiple sclerosis. **Materials and methods:** The study was conducted on a group of 22 patients with multiple sclerosis remaining in the drug programs of the National Health Fund. The study group underwent a 4-week rehabilitation scheme that consisted of training on a horizontal ergometer twice a day for 15 minutes 6 days a week, whereas the control group did not participate in any form of training. The plasma levels of neurotrophins (BDNF, PDGF, NGF, GDNF) and fractalkine (chemokine CX₃CL1) were tested in all patients, the patients were assessed in the motor disability scale, the cognitive function screening and Beck depression inventory at the beginning of the study and after 4 weeks of rehabilitation. **Results:** The study showed no statistically significant difference in the levels of neurotrophins assessed before and after 4 weeks of aerobic training. A significant improvement in the clinical condition evaluated with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and Mini-Mental State Examination (MMSE) was observed in patients from the study group. **Conclusion:** Further studies on larger groups and with more homogenous participants are necessary to gain more insights into this aspect.

Keywords: multiple sclerosis, neuroplasticity, rehabilitation

WSTĘP

Sztwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*, MS) jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o podłożu autoimmunologicznym i jedną z najczęstszych przyczyn niepełnosprawności wśród osób dorosłych. MS rozpoznaje się najczęściej u młodych dorosłych, głównie między 20. a 40. rokiem życia; wykazano również, że kobiety chorują 2–3 razy częściej niż mężczyźni. Najczęstsza postać MS to postać rzutowo-remisyjna (*relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS), stanowiąca około 85% przypadków (Filippi *et al.*, 2018). MS typowo objawia się m.in. pogorszeniem sprawności motorycznej, zaburzeniami widzenia, zaburzeniami czynności zwieraczy i objawami czuciowymi. Niezwykle istotne znaczenie mają też upośledzenie funkcji poznawczych, towarzyszące zaburzenia depresyjne i zespół przewlekłego zmęczenia, które w wielu przypadkach występują już w wczesnych etapach choroby. Mimo stosowania leczenia farmakologicznego modyfikującego przebieg choroby dochodzi do akumulacji objawów i narastania niepełnosprawności. Złożoność objawów MS wiąże się z koniecznością multidyscyplinarnego podejścia do chorego. Rehabilitacja stosowana u pacjentów z MS przyczynia się do poprawy sprawności ruchowej, poprawy funkcji poznawczych oraz zmniejszenia absencji zawodowej i możliwie długiego utrzymania na jak najwyższym poziomie jakości życia i niezależności (Flachenecker, 2015). Ze względu na postępujący charakter choroby rehabilitacja jest jedną z najważniejszych form terapii, problemem pozostają jednak jej dobór, intensywność i czas trwania. Jeśli wziąć pod uwagę zmienność wyników leczenia rehabilitacyjnego skojarzonego z farmakoterapią, istotnym problemem staje się określenie, jakie czynniki decydują o skuteczności rehabilitacji.

Szeroko dyskutowanym zagadnieniem jest obecnie to, w jaki sposób zjawisko neuroplastyczności warunkuje dobór odpowiedniej formy terapii. Neuroplastyczność, definiowana jako zdolność układu nerwowego do reorganizacji swojej struktury synaptycznej w reakcji na bodźce egzo- i endogenne, wydaje się stanowić jeden z głównych predyktorów sukcesu rehabilitacji, niestety nie ma metod służących jego obiektywnemu pomiarowi. Uznaje się, że neuroplastyczność jest zjawiskiem, wskutek którego dochodzi do zmiany siły transmisji synaptycznej, powstawania nowych synaps, reorganizacji kory mózgowej i indukcji neurogenezy. Ze względu na rodzaj bodźca synapsy mogą być pobudzane lub hamowane, co prowadzi do długotrwałego wzmocnienia lub hamowania synaptycznego.

Prowadzone w ostatnich latach badania wykazały, że zjawisko neuroplastyczności może się wiązać ze zmianą stężeń we krwi białek określanych jako markery neuroplastyczności. Spośród nich jednym z najlepiej do tej pory poznanych jest neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), który należy do ważnych regulatorów plastyczności neuronalnej wywołanej wysiłkiem fizycznym (Cotman *et al.*, 2007). Innym

obiecującym markerem neuroplastyczności wydaje się fraktalkina (CX₃CL1), należąca do grupy chemokin CX₃C. Wykazano, że ekspresja receptorów fraktalkiny (CX₃CR1) zachodzi w mikrogleju (Arli *et al.*, 2013). U chorych z MS stwierdzono podwyższone stężenia fraktalkiny w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz w surowicy (Owłasiuk *et al.*, 2009). Substancja ta odgrywa ważną rolę w utrzymaniu homeostazy i tłumieniu odpowiedzi zapalnej w uszkodzonym mózgu poprzez regulację równowagi cytokin pro- i przeciwzapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworu-alfa (*tumour necrosis factor alpha*, TNF-α), interleukina-6 (IL-6), interleukina-1β (IL-1β) oraz interleukina-10 (IL-10) (Laing *et al.*, 2010). Wśród innych markerów neuroplastyczności wymienia się m.in. interleukinę-1 (IL-1), amyloid-β czy czynnik wzrostu nerwów beta (*nerve growth factor-beta*, β-NGF), jednak wyniki dotychczas przeprowadzonych badań dotyczących ich funkcji pozostają niejednoznaczne. W odniesieniu do płytkopochodnego czynnika wzrostu (*platelet-derived growth factor*, PDGF) wykazano, że odgrywa on kluczową rolę w fazie remisji MS, promując różnicowanie się neuronów oraz przyczyniając się do zmniejszenia nasilenia procesów apoptotycznych (Książek-Winiarek *et al.*, 2015).

Chociaż wykazano, że różne formy rehabilitacji mogą zmniejszać stężenia markerów neuroplastyczności, wydaje się, że trening aerobowy ma największy wpływ na reorganizację połączeń synaptycznych w mózgowiu (Flachenecker, 2015). Jeśli wziąć pod uwagę wysokie koszty leczenia MS, zasadne jest określenie możliwości wykorzystania markerów neuroplastyczności w przewidywaniu skuteczności rehabilitacji ruchowej. Dlatego też celem niniejszego badania był pomiar stężeń fraktalkiny, BDNF, PDGF, β-NGF oraz czynnika neurotroficznego pochodzenia glejowego (*glial cell line-derived neurotrophic factor*, GDNF) we krwi obwodowej chorych z MS leczonych immunomodulująco i poddanych treningowi aerobowemu.

MATERIAŁ I METODY

Do badania zakwalifikowano łącznie 22 pacjentów (9 mężczyzn, 13 kobiet) z RRMS w trakcie leczenia immunomodulującego MS. Kryteriami włączenia do badania były: rozpoznanie MS wg kryteriów McDonald'a z 2010 roku, terapia immunomodulująca I lub II linii leczenia wg programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), brak rzutu MS w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania, wyrażenie pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu. Kryteriami wyłączenia z badania były zaś: ciąża i okres karmienia, choroby układowe i ciężkie schorzenia układu sercowo-naczyniowego: stan po zawale serca w ciągu 30 dni przed włączeniem, niestabilna dławica piersiowa, niewydolność krążenia, ciężka arytmia, stan po założeniu rozrusznika serca, wynik poniżej 24 punktów w Krótkiej Skali Oceny Stanu Umysłowego (Mini-Mental State Examination, MMSE). Badanych podzielono na dwie grupy: grupę kontrolną ($n = 11$), która nie wykonywała treningu aerobowego, i grupę badaną ($n = 11$), wykonującą trening aerobowy.

	Grupa kontrolna (n = 11)	Grupa badana (n = 11)	p
Wiek	34,73 ± 9,10	40,82 ± 7,95	0,0999
Wiek zachorowania	31,91 ± 9,48	36,45 ± 10,31	0,5539
Czas choroby	5,18 ± 3,19	8,45 ± 6,12	0,2328
Linia leczenia			0,6109
I	8	9	
II	3	2	
Płeć			0,0302
Kobiety	9	4	
Mężczyźni	2	7	

Tab. 1. Charakterystyka uczestników badania

Włączeni do badania pacjenci nie różnili się w istotny sposób pod względem wieku, płci, poziomu wykształcenia i czasu trwania choroby. Pacjenci włączeni do grupy badanej wykonywali trening aerobowy z wykorzystaniem cykloergometru rowerowego poziomego (Kettler SX1, Niemcy) ze stałym średnim obciążeniem 2 razy dziennie po 15 minut 6 razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Pacjenci włączeni do grupy kontrolnej nie odbywali treningu. Każdy chory włączony do badania został dwukrotnie poddany ocenie psychologicznej – w momencie włączenia do badania i po 4 tygodniach, z wykorzystaniem przesiewowej oceny funkcjonowania poznawczego (test MMSE) i przesiewowej oceny stanu afektywnego (skala depresji Becka). Wszyscy uczestnicy badania zostali też poddani pełnemu badaniu neurologicznemu i ocenie niepełnosprawności przy zastosowaniu Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności Ruchowej (Expanded Disability Status Scale, EDSS) w chwili włączenia do badania i po 4 tygodniach. Od wszystkich badanych pobrano 5 ml krwi żyłnej do próbki zawierającej antykoagulant EDTA (kwas wersenowy; *ethylenediaminetetraacetic acid*) w dwóch punktach czasowych – w chwili włączenia do badania i po 4 tygodniach. Pobraną krew odwirowywano w warunkach 1800 g przez 15 minut w temperaturze 20°C w celu izolacji osocza, które następnie porcjowano i przechowywano w temperaturze –80°C do dalszej analizy. Do analizy ekspresji białek wykorzystano dostępne komercyjne zestawy do testów immunoenzymatycznych (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) według protokołu dostarczonego przez producentów: BDNF, GDNF, PDGF, β-NGF – R&D Systems, CX₃CL1 – Biorbyt.

Analizę statystyczną wyników wykonano z użyciem oprogramowania GraphPad Prism 9. Po spełnieniu warunków normalności rozkładu badane grupy zostały porównane z wykorzystaniem uogólnionego modelu regresji liniowej z powtórzonymi pomiarami. Testy *post-hoc* wykonano za pomocą testu Tukeya. Wyniki przedstawiono jako średnie z błędem standardowym średniej (*standard error of the mean*, SEM). W przypadku nierównej liczebności grup nie przeprowadzono wnioskowania statystycznego. Za poziom istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$.

Składnik modelu	EDSS	MMSE	Skala depresji Becka
Grupa (kontrolna vs badana)	0,0061	0,1000	0,7738
Różnica między pomiarami (przed rozpoczęciem badania vs po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia)	0,0056	0,0082	0,0566
Wpływ grupy na różnicę między pomiarami	0,0056	0,0292	0,1190

Tab. 2. Wyniki uogólnionej regresji liniowej z powtórzonymi pomiarami dla poszczególnych składników modeli wykorzystujących EDSS, MMSE i skalę depresji Becka

Wszyscy uczestnicy podpisali formularz świadomej zgody na udział w badaniu. Na badanie wyraziła zgodę Komisja Bioetyczna Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (nr zgody RNN/172/17/KE z dnia 16 maja 2017 roku).

WYNIKI

Średnia wieku w grupie kontrolnej wynosiła 34,73 (±9,10), a w grupie badanej 40,82 (±7,95) roku, wiek zachorowania wynosił odpowiednio 31,91 (±9,48) i 36,45 (±10,31) roku, czas trwania choroby 5,18 (±3,19) i 8,45 (±6,12) roku (tab. 1). Średnia wartość EDSS w grupie kontrolnej w chwili włączenia wynosiła 1,68 (±0,48), w grupie badanej 3,86 (±0,48), a w drugim pomiarze, wykonanym po 4 tygodniach – odpowiednio 1,68 (±0,44) i 3,45 (±0,44). Średnia wartość MMSE wynosiła 29,00 (±0,58) dla grupy kontrolnej i 27,36 (±0,58) dla grupy badanej w pierwszym pomiarze oraz 29,09 (±0,48) i 28,18 (±0,48) w drugim pomiarze. W skali depresji Becka w grupie kontrolnej i badanej uzyskano wyniki odpowiednio: 9,09 (±2,62) i 11,64 (±2,62) w pierwszym pomiarze oraz 8,73 (±2,61) i 8,27 (±2,61) po 4 tygodniach (tab. 2, 3).

Uogólniony model regresji liniowej z powtórzonymi pomiarami wykazał, że w przypadku skali EDSS różnice pomiędzy grupami ($p = 0,0061$), jak również zmiana punktacji w czasie były istotne statystycznie ($p = 0,0056$). Wykazano też, że fakt zastosowania interwencji miał istotny wpływ na zmianę w tej skali w czasie ($p = 0,0056$) (tab. 2, 3). Test *post-hoc* Tukeya wykazał, że zmiana punktacji w skali EDSS dla grupy z interwencją była istotna w czasie ($3,86 ± 0,48$ vs $3,45 ± 0,44$, $p = 0,0016$), podczas gdy dla grupy kontrolnej nie zaobserwowano takiej prawidłowości ($1,68 ± 0,48$ vs $1,68 ± 0,44$, $p = 1,0000$) (tab. 2, 3).

W przypadku skali MMSE nie wykazano istotnych różnic między grupami ($p = 0,1000$), wykryto jednak istotną różnicę między punktami pomiarowymi ($p = 0,0082$). Zastosowanie interwencji miało istotny wpływ na zmianę punktacji w skali MMSE w czasie ($p = 0,0292$). Test *post-hoc* Tukeya wykazał, że zmiana punktacji w skali MMSE dla grupy z interwencją była istotna w czasie ($27,36 ± 0,58$ vs $28,18 ± 0,48$, $p = 0,0066$), podczas gdy dla grupy kontrolnej nie zaobserwowano takiej prawidłowości ($29,00 ± 0,58$ vs $29,09 ± 0,48$,

Skala	Grupa	Przed badaniem	Po badaniu	p
EDSS	Kontrolna	1,68 ± 0,48	1,68 ± 0,44	1,0000
	Badana	3,86 ± 0,48	3,45 ± 0,44	0,0016
MMSE	Kontrolna	29,00 ± 0,58	29,09 ± 0,48	0,9753
	Badana	27,36 ± 0,58	28,18 ± 0,48	0,0066
Skala depresji Becka	Kontrolna	9,09 ± 2,62	8,73 ± 2,61	0,9922
	Badana	11,64 ± 2,62	8,27 ± 2,61	0,0771

Tab. 3. Statystyki opisowe skal EDSS, MMSE i depresji Becka dla badanej grupy

$p = 0,9753$ (tab. 3). Dla skali depresji Becka wykazano, że badane grupy nie różniły się istotny sposób od siebie ($p = 0,7738$), nie wykryto też różnicy między punktami pomiarowymi (0,0566), jak również nie wykazano, aby zastosowana interwencja miała wpływ na różnicę między pomiarami ($p = 0,1190$) (tab. 2).

Uogólniony model regresji liniowej z powtórzonymi pomiarami wykazał, że stężenie fraktalkiny nie różniło się istotnie między badanymi grupami ($p = 0,4000$). Zaobserwowano istotne różnice między pomiarami w czasie ($p = 0,0005$), nie udowodniono natomiast, aby zastosowanie interwencji miało istotny wpływ na różnicę między pomiarami ($p = 0,2979$). Test *post-hoc* Tukeya wykazał istotny spadek stężenia fraktalkiny między punktami pomiarowymi w grupie kontrolnej ($176,81 \pm 33,92$ vs $158,57 \pm 34,06$, $p = 0,0075$)

(tab. 4, 5). Nie wykazano, aby stężenie BDNF różniło się w istotny sposób między badanymi grupami ($p = 0,6945$), jak również żeby istniały różnice między punktami pomiarowymi ($p = 0,1059$). Nie wykazano też wpływu interwencji na różnicę między pomiarami ($p = 0,2883$) (tab. 4). W przypadku β -NGF i GDNF nie przeprowadzono analizy statystycznej ze względu na nierówne liczebności grup (tab. 5). W przypadku PDGF wykazano istotne różnice między badanymi grupami ($p = 0,0330$). Nie wykryto istotnych różnic między punktami pomiarowymi ($p = 0,9728$) ani wpływu grupy na różnicę między pomiarami ($p = 0,4758$). Testy *post-hoc* nie wykazały jednak, aby zmiany stężenia PDGF były istotne między porównywanymi grupami (tab. 4, 5).

OMÓWIENIE

Dotychczas przeprowadzone badania obserwacyjne sugerują, że trening aerobowy wpływa korzystnie na poprawę sprawności ruchowej chorych z MS. W prezentowanym badaniu uzyskano istotne obniżenie punktacji w skali EDSS w grupie badanej, co wiązało się z poprawą sprawności ruchowej. Gólzari i wsp. (2010) wykazali, że w ciągu 24 sesji ćwiczeń (5 minut rozgrzewki, 10 minut ćwiczeń rozciągających, 20 minut ćwiczeń aerobowych oraz 20 minut ćwiczeń wytrzymałościowych) w trakcie 8 tygodni dochodzi do znaczącego obniżenia punktacji w skali EDSS z 2,14 ($\pm 1,06$) do 1,65 ($\pm 1,12$). W badaniu Kerlinga i wsp. (2015) nie uzyskano znamiennej różnicy w ocenie w skali EDSS zarówno w grupie treningu wytrzymałościowego, jak i grupie

Składnik modelu	Fraktalkina	BDNF	β -NGF	GDNF	PDGF
Grupa (kontrolna vs badana)	0,4000	0,6945	0,2693	0,1681	0,0330
Różnica między pomiarami (przed rozpoczęciem badania vs po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia)	0,0005	0,1059	0,1063	0,7841	0,9728
Wpływ grupy na różnicę między pomiarami	0,2979	0,2883	0,6689	0,3964	0,4758

Tab. 4. Wyniki uogólnionej regresji liniowej z powtórzonymi pomiarami dla poszczególnych składników modeli wykorzystujących stężenia poszczególnych neurotrofin

Marker	Grupa	Przed badaniem	Po badaniu	p
Fraktalkina	Kontrolna (n = 11)	176,81 ± 33,92	158,57 ± 34,06	0,0075
	Badana (n = 11)	131,83 ± 33,92	121,09 ± 34,06	0,1659
BDNF	Kontrolna (n = 11)	331,38 ± 48,96	351,53 ± 69,39	0,9734
	Badana (n = 11)	326,02 ± 48,96	419,12 ± 69,39	0,2327
β -NGF	Kontrolna (n = 4)	71,68 ± 32,16	66,25 ± 29,97	nc
	Badana (n = 2)	23,84 ± 32,16	14,66 ± 29,97	
GDNF	Kontrolna (n = 5)	137,41 ± 53,38	128,94 ± 51,57	nc
	Badana (n = 3)	25,36 ± 53,38	29,71 ± 51,57	
PDGF	Kontrolna (n = 11)	402,96 ± 68,71	357,66 ± 75,23	0,9606
	Badana (n = 11)	534,31 ± 68,71	584,13 ± 75,23	0,9487

nc – not calculated; nie wykonywano obliczeń statystycznych ze względu na nierówne liczebności między grupami.

176 Tab. 5. Statystyki opisowe poszczególnych neurotrofin dla badanej grupy

treningu kombinowanego – wytrzymałościowo-oporowego – podczas 3-miesięcznych ćwiczeń składających się z 2 sesji treningowych w tygodniu po 40 minut. W badaniach istnieją rozbieżne dane co do istotnego spadku w skali EDSS, autorzy zwracają jednak uwagę na poprawę w zakresie siły i wydolności u pacjentów po treningu aerobowym. Mokhtarzade i wsp. (2018) wykazali istotny wzrost stężenia BDNF u chorych z MS w trakcie 8 tygodni ćwiczeń (po 3 sesje w tygodniu) na ergometrach Monark 891E i 894E z intensywnością 60–70% mocy szczytowej. Nie uzyskano jednak istotnej różnicy w zakresie stężeń innych neurotrofin (w tym NGF i PDGF) i nie zaobserwowano różnic w EDSS (Mokhtarzade *et al.*, 2018). W prezentowanym badaniu nie stwierdzono istotnego wzrostu wartości stężeń BDNF, β -NGF ani PDGF po treningu. Jednak w 4. tygodniu, porównując grupę kontrolną z badaną, stwierdzono istotną różnicę stężenia PDGF w wymienionych grupach. W badaniu przeprowadzonym w grupie chorych z MS Bansi i wsp. (2013) wykazali istotny wzrost stężenia BDNF po 3 tygodniach ćwiczeń na ergometrze wodnym. Nie odnotowano jednak istotnych różnic w wynikach u pacjentów ćwiczących analogicznie na ergometrze na lądzie. W obu grupach nie stwierdzono istotnych wzrostów stężeń m.in. β -NGF, IL-6, TNF- α (Bansi *et al.*, 2013). Schulz i wsp. (2004) nie zaobserwowali istotnej zmiany stężeń BDNF oraz β -NGF podczas 8-tygodniowego treningu na ergometrze, zwrócili jednak uwagę na istotny wzrost sprawności fizycznej w grupie badanej. W metaanalizie opublikowanej przez Negaresha i wsp. (2018) analizowano dostępne dane literaturowe dotyczące wpływu treningu fizycznego na stężenia cytokin i adipokin u chorych z MS. Ze względu na brak usystematyzowanych istotnych zmian w stężeniach tych substancji wskazano, że przeciwzapalne oddziaływanie ćwiczeń nie jest głównym mechanizmem pośredniczącym w pozytywnych efektach treningu ocenianych za pomocą EDSS i innych danych klinicznych po krótkotrwałym cyklu ćwiczeń (poniżej 6 miesięcy) u pacjentów z MS. Co ważne, w żadnym badaniu nie stwierdzono cech nasilenia choroby po przeprowadzonym treningu (Negaresh *et al.*, 2018). Biorąc pod uwagę dotychczas przeprowadzone badania, nie odnotowano jednoznacznych zmian stężeń neurotrofin w odpowiedzi na trening aerobowy, choć w większości publikacji wykazano jego korzystny wpływ na stan kliniczny pacjentów. Ze względu na to, że MS jest chorobą dynamiczną, konieczne są kolejne badania, obejmujące osoby cechujące się bardziej homogenicznymi parametrami, ze szczególnym uwzględnieniem zaawansowania klinicznego, czasu trwania choroby, wieku pacjentów oraz zaawansowania radiologicznego. Warto zauważyć, że dobór takich grup jest znacznie utrudniony, co przełożyło się m.in. na liczebność grup w badaniach przeprowadzonych do tej pory.

WNIOSKI

W prezentowanym badaniu nie odnotowano istotnych zmian stężeń markerów neuroplastyczności w osoczu krwi

chorych z MS pod wpływem treningu. Nie potwierdziło ono zatem wyników większości dotychczas opublikowanych analiz. Należy je jednak traktować jako badanie pilotażowe, które będzie kontynuowane w większych grupach pacjentów, z uwzględnieniem zmiennych klinicznych, takich jak na przykład rodzaj stosowanej terapii immunomodulacyjnej.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Źródło finansowania

Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi z zadania badawczego nr 502-03/5-062-01/502-54-206.

Piśmiennictwo

- Arli B, Irkec C, Menevse S *et al.*: Fractalkine gene receptor polymorphism in patients with multiple sclerosis. *Int J Neurosci* 2013; 123: 31–37.
- Bansi J, Bloch W, Gamper U *et al.*: Training in MS: influence of two different endurance training protocols (aquatic versus overland) on cytokine and neurotrophin concentrations during three week randomized controlled trial. *Mult Scler* 2013; 19: 613–621.
- Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA: Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* 2007; 30: 464–472.
- Filippi M, Bar-Or A, Piehl F *et al.*: Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 43.
- Flachenecker P: Clinical implications of neuroplasticity – the role of rehabilitation in multiple sclerosis. *Front Neurol* 2015; 6: 36.
- Golzari Z, Shabkhiz F, Soudi S *et al.*: Combined exercise training reduces IFN- γ and IL-17 levels in the plasma and the supernatant of peripheral blood mononuclear cells in women with multiple sclerosis. *Int Immunopharmacol* 2010; 10: 1415–1419.
- Kerling A, Keweloh K, Tegtbu U *et al.*: Effects of a short physical exercise intervention on patients with multiple sclerosis (MS). *Int J Mol Sci* 2015; 16: 15761–15775.
- Książek-Winiarek DJ, Szpakowski P, Glabinski A: Neural plasticity in multiple sclerosis: the functional and molecular background. *Neural Plast* 2015; 2015: 307175.
- Laing JM, Smith CC, Aurelian L: Multi-targeted neuroprotection by the HSV-2 gene ICP10PK includes robust bystander activity through PI3-K/Akt and/or MEK/ERK-dependent neuronal release of vascular endothelial growth factor and fractalkine. *J Neurochem* 2010; 112: 662–676.
- Mokhtarzade M, Motl R, Negaresh R *et al.*: Exercise-induced changes in neurotrophic factors and markers of blood-brain barrier permeability are moderated by weight status in multiple sclerosis. *Neuropeptides* 2018; 70: 93–100.
- Negaresh R, Motl RW, Mokhtarzade M *et al.*: Effects of exercise training on cytokines and adipokines in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 24: 91–100.
- Owłasiuk P, Zajkowska JM, Pietruczuk M *et al.*: Fraktalkina – budowa, własności i biologiczna rola. *Pol Merkur Lekarski* 2009; 26: 253–257.
- Schulz K, Gold SM, Witte J *et al.*: Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004; 225: 11–18.