

Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego  
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
Kierownik: dr hab. Sławomir Budrewicz, prof. UMW

**Katarzyna Markowska**

**Kliniczna i miometryczna ocena funkcji ruchowych w chorobie Parkinsona  
przed i po interwałowym treningu na cykloergometrze rowerowym**

**Rozprawa doktorska**

Promotor: dr hab. Magdalena Koszewicz, prof. UMW  
Wrocław 2023

*Składam najserdeczniejsze podziękowania*  
***Pani Promotor– dr hab. Magdalenie Koszewicz, prof. UMW***  
*za cierpliwość oraz bezcenne wskazówki udzielone mi podczas pisania pracy,*

***Panu prof. dr hab. Jarosławowi Marusiakowi***  
*z Zakładu Kinezylogii, Wydziału Fizjoterapii, Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu,*  
*za udostępnienie sprzętu rehabilitacyjnego, bez którego praca ta nie mogłaby powstać oraz*  
*za nieocenione wsparcie merytoryczne.*

*Chciałabym podziękować także*  
***Panu Profesorowi– dr hab. Sławomirowi Budrewiczowi, prof. UMW,***  
***Pani dr n.med. Paulinie Koniecznej, Pani dr hab. Marcie Waliszewskiej-Prosól***  
*oraz Panu dr Andrzejowi Berezie,*  
*za życzliwość i okazane wsparcie na każdym z etapów powstawania pracy*

*Pracę dedykuję moim Pacjentom*

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów użytych w pracy</b> .....	<b>7</b>
<b>1. Wstęp</b> .....	<b>10</b>
1.1. Choroba Parkinsona .....	10
1.1.1. Rys historyczny .....	10
1.1.2. Epidemiologia .....	11
1.1.3. Patogeneza .....	11
1.1.4. Kryteria rozpoznania .....	13
1.1.5. Objawy ruchowe ze szczególnym uwzględnieniem sztywności mięśniowej .....	15
1.1.6. Objawy pozaruchowe .....	19
1.1.7. Leczenie .....	22
1.1.8. Rehabilitacja .....	24
1.2. Diagnostyka sztywności mięśniowej .....	27
1.2.1. Badanie neurologiczne z użyciem III części skali UPDRS .....	27
1.2.2. Badanie miometryczne .....	28
2. Założenia i cel pracy .....	31
3. Materiał i metody .....	32
3.1. Materiał .....	32
3.2. Protokół badania .....	37
3.2.1. HIIT .....	37
3.2.2. Badanie neurologiczne z zastosowaniem skal klinicznych .....	38
3.2.3. Badanie miometryczne .....	41
3.3. Analiza statystyczna .....	42
<b>4. Wyniki</b> .....	<b>43</b>
4.1. Ogólna charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej.....	43
4.2. Zmiana dawek leków dopaminergicznych w grupie badanej i w grupie kontrolnej ....	43
4.3. Zmiany punktacji w III części skali UPDRS w grupie badanej i grupie kontrolnej .....	45
4.4. Wyniki neurologicznej oceny klinimetrycznej w grupie badanej i grupie kontrolnej ...	46
4.4.1 Wyjściowe wyniki neurologicznej oceny klinimetrycznej w grupie badanej i w grupie kontrolnej (1 punkt pomiarowy) .....	46
4.4.2 Wyniki neurologicznej oceny klinimetrycznej w grupie badanej bezpośrednio po 2 cyklu HIIT (2 punkt pomiarowy) .....	46

4.4.3	Wyniki neurologicznej oceny klinimetrycznej w grupie badanej po 3 miesiącach po 2 cyklu HIIT (4 punkt pomiarowy) .....	48
4.4.4	Wyniki końcowej oceny klinimetrycznej w grupie kontrolnej po 9 miesiącach od początku eksperymentu (2 punkt pomiarowy) .....	49
4.5.	Wyniki oceny miometrycznej w grupie badanej i w grupie kontrolnej.....	50
4.5.1.	Wyniki oceny miometrycznej w grupie badanej i w grupie kontrolnej wyjściowe (1 punkt pomiarowy) oraz w 2, 3 i 4 punkcie pomiarowym .....	50
4.5.2.	Wyniki oceny miometrycznej w grupie badanej bezpośrednio po 2 cyklu HIIT (2 punkt pomiarowy) .....	52
4.5.3.	Wyniki oceny miometrycznej w grupie badanej po 1,5 miesiąca po 2 cyklu HIIT (3 punkt pomiarowy) .....	54
4.5.4.	Wyniki oceny miometrycznej w grupie badanej po 3 miesiącach po 2 cyklu HIIT (4 punkt pomiarowy) .....	57
4.5.5.	Wyniki oceny miometrycznej w grupie kontrolnej po 9 miesiącach od początku eksperymentu (2 punkt pomiarowy) .....	60
4.5.6.	Wyniki oceny miometrycznej w grupie kontrolnej po ok. 10,5 miesiącach od początku eksperymentu (3 punkt pomiarowy) .....	60
4.5.7.	Wyniki końcowej oceny miometrycznej w grupie kontrolnej po ok. 12 miesiącach od początku eksperymentu (4 punkt pomiarowy) .....	61
4.6.	Korelacje pomiędzy oceną sztywności mięśni w badaniu klinimetrycznym i miometrycznym.....	64
4.7.	Opinie pacjentów.....	66
<b>5.</b>	<b>Omówienie wyników.....</b>	<b>67</b>
5.1.	Omówienie ogólnej charakterystyki grupy badanej i kontrolnej.....	68
5.2.	Omówienie wpływu treningu HIIT na objawy ruchowe w chorobie Parkinsona w ocenie klinimetrycznej.....	69
5.3.	Omówienie wpływu treningu HIIT na sztywność mięśni ocenioną klinimetrycznie i miometrycznie .....	71
5.4.	Omówienie korelacji pomiędzy oceną sztywności mięśni w badaniu klinimetrycznym i miometrycznym .....	78
<b>6.</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>81</b>
<b>7.</b>	<b>Streszczenie .....</b>	<b>82</b>
<b>8.</b>	<b>Streszczenie w języku angielskim .....</b>	<b>85</b>
<b>9.</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>88</b>

**10. Spis rycin i tabel zamieszczonych w tekście .....100**

## Wykaz skrótów użytych w pracy

APS - ang. atypical parkinsonian syndrome – atypowy zespół parkinsonowski

APTA - ang. American Physical Therapy Association - Amerykańskie Stowarzyszenie Fizjoterapii

ASN - ang. alpha-synuclein -  $\alpha$ -synukleina

BDNF - ang. brain-derived neurotrophic factor - neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego

BF - ang. biceps femoris - mięsień dwugłowy uda

cBDI - ang. Beck Depression Inventory - skala depresji Becka

chP- choroba Parkinsona - ang. Parkinson's disease (PD)

C - ang. creapability – wartość pełzania w badaniu miometrycznym

COMT - ang. catechol-O-methyltransferase- katecholo-O-metylotransferaza

CSAI - ang. continuous subcutaneous apomorphine- podskórny wlew apomorfiny

D - ang. decrement – tłumienie w badaniu miometrycznym

DA - ang. dopamine agonist- agoniści receptorów dopaminowych

DJ-1 - ang. protein deglycase DJ-1 - białko onkogenu DJ-1

DLB - ang. dementia with Lewy bodies - otępienie z ciałami Lewy'ego

EBM - ang. evidence - based medicine - medycyna oparta na faktach

EDS - ang. excessive daytime sleepiness - nadmierna senność w ciągu dnia

EFNS - ang. European Federation of Neurological Societies - Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych

EFNS/MDS-ES - ang. European Federation of Neurological Society / Movement Disorders Society - European Section - Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych/ Międzynarodowe Towarzystwo Choroby Parkinsona i Zaburzeń Ruchowych – Sekcja Europejska

F – ang. frequency – częstotliwość w badaniu miometrycznym

FDA - ang. U.S. Food and Drug Administration - Agencja Żywności i Leków

GS - ang. gastrocnemius - mięsień brzuchaty łydki

GSm - ang. gastrocnemius medialis - głowa przyśrodkowa mięśnia brzuchatego łydki

HIIT - ang. high intensity interval training - trening interwałowy o wysokiej intensywności

HS-LR - ang. high speed - low resistance - trening o wysokiej prędkości i niskim oporze pedałowania

HY - ang. Hoehn-Yahr scale - skala Hoehn-Yahra

LB - ang. Lewy bodies - ciała Lewy'ego

LCIG - ang. levodopa-carbidopa intestinal gel - dojelitowy wlew lewodopy z karbidopą

LRRK2 - ang. leucine-rich repeat kinase 2- kinaza 2 zawierająca powtórzenia bogate w leucynę

LN - ang. Lewy neurites - neuryty Lewy'ego

LEDD - ang. levodopa equivalent daily dose - równoważna dobową dawką lewodopy

MAO-B - ang. monoamine oxidase - monoaminooksydaza B

MCI - ang. mild cognitive impairment - łagodne zaburzenia poznawcze

MDD - ang. major depressive disorder - duże zaburzenie depresyjne

MDS - ang. Movement Disorders Society - Międzynarodowe Towarzystwo Choroby Parkinsona i Zaburzeń Ruchowych

MDS-PD - ang. Movement Disorder Society clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease- kryteria diagnostyczne w chorobie Parkinsona opracowane przez Międzynarodowe Towarzystwo Choroby Parkinsona i Zaburzeń Ruchowych

MDS-UPDRS - ang. Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale- ujednoliconą skalę oceny choroby Parkinsona opracowaną przez Międzynarodowe Towarzystwo Choroby Parkinsona i Zaburzeń Ruchowych

MICT- ang. moderate-intensity continuous training - ciągły trening o umiarkowanej intensywności

MRI - ang. magnetic resonance imaging - obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

MSA - ang. multiple system atrophy – zanik wieloukładowy

OUN - ośrodkowy układ nerwowy

QSBB - ang. Queen Square Brain Bank – Bank Mózgu Queen Square

PD - ang. Parkinson's disease - choroba Parkinsona

PD-MCI - ang. Parkinson's disease - mild cognitive impairment - łagodne zaburzenia poznawcze w chorobie Parkinsona

PDD - ang. Parkinson's disease dementia - otępienie w chorobie Parkinsona

PIGD - ang. postural instability and gait disorder - niestabilność postawy i zaburzenia chodu

PINK1 - ang. phosphatase and tensin homolog-induced putative kinase 1 - hipotetyczna indukowana PTEN kinaza 1

PLMS - ang. periodic limb movements in sleep - okresowe ruchy kończyn podczas snu

PSP - ang. progressive supranuclear palsy - postępujące porażenie nadjądrowe

R – ang. relaxation time – czas relaksacji w badaniu miometrycznym

RER- ang. re-eregment tremor- drżenie pozycyjne charakterystyczne dla chP

RF - ang. rectus femoris - mięsień prosty uda



RHR - ang. resting heart rate - tętno spoczynkowe

RBD - ang. REM Sleep Behavior Disorder- zaburzenia snu w fazie REM

RLS - ang. restless legs syndrome - zespół niespokojnych nóg

RCTs - ang. randomized controlled trials - randomizowane kontrolowane badania kliniczne

S – ang. stiffness - sztywność mięśnia w badaniu miometrycznym

SA - ang. sleep attacks - napadowe zaśnięcia

SD - ang. standard deviation - odchylenie standardowe

S&E - ang. Schwab and England Activities of Daily Living Scale - skala aktywności życia codziennego Schwaba-Englanda

SN - łac. substantia nigra - istota czarna

SNpc - łac. substantia nigra pars compacta - część zbita istoty czarnej

TA - ang. tibialis anterior - mięsień piszczelowy przedni

THR - ang. target heart rate - tętno treningowe

TK - tomografia komputerowa

UPDRS - ang. Unified Parkinson's Disease Rating Scale - ujednolicona skala oceny choroby Parkinsona

WMH - ang. white matter hyperintensities - hiperintensywność istoty białej

# 1. Wstęp

## 1.1. Choroba Parkinsona

### 1.1.1. Rys historyczny

Choroba Parkinsona (chP) (ang. Parkinson's disease - PD) po raz pierwszy została opisana w 1817 r. przez Jamesa Parkinsona w monografii „An Essay on the Shaking Palsy”.<sup>1</sup> Istnieją jednak doniesienia medycyny ajurwedyjskiej sprzed 4,5 tysiąca lat, które opisują schorzenie o nazwie „kampavata”.<sup>2</sup> Charakteryzowało się ono drżeniem (kampa) oraz spowolnieniem ruchów (vata), a w leczeniu stosowano wywar z rośliny *Mucuna pruriens* (Świerzbowiec właściwy), zawierający naturalną lewodopę.<sup>3</sup> Charakterystyczne objawy drżączki porażnej opisanej w XIX wieku przez Jamesa Parkinsona obejmowały także przodopochylenie ciała oraz propulsję chodu. Parkinson zwrócił uwagę również na objawy pozaruchowe, takie jak dyzartria, dysfagia, depresja, ślinotok oraz zaparcia. Armand Trousseau w latach 70-tych XIX wieku podkreślał znaczenie sztywności mięśniowej oraz spowolnienia ruchów precyzyjnych rąk, które nie były związane z niedowładem,<sup>4</sup> a także opisał pogorszenie funkcji poznawczych w przebiegu chP.<sup>5</sup> Stosowana do dziś nazwa „choroba Parkinsona” została wprowadzona do nazewnictwa medycznego przez Jean-Martina Charcota w 1888 r. Charcot był także twórcą pojęcia „bradykinezja” oraz opisał maskowatość twarzy i mikrografię u chorych z chP.<sup>6</sup>

W patofizjologii chP przełomowego odkrycia w 1912 r. dokonał Frederic Henry Lewy, który opisał cytoplazmatyczne wtręty białkowe odkładające się w mózgach pacjentów z PD, nazwane ciałami Lewy'ego (LB). Obecnie są one uważane za marker neuropatologiczny schorzenia. Kolejny wybitny neuropatolog Konstantin Tretiakow w 1919 r. potwierdził korelację zwyrodnienia istoty czarnej (SN) z obrazem klinicznym choroby, chociaż większość ówczesnych badaczy poszukiwała przyczyn parkinsonizmu w uszkodzeniu gałki bladej.<sup>7</sup> W połowie XX wieku potwierdzono, że w wyniku degeneracji komórek istoty czarnej dochodzi do upośledzenia przekazywania dopaminergicznego,<sup>8,9</sup> co dało podstawy do wytworzenia najskuteczniejszego, ale tylko objawowego leku, czyli lewodopy. Lewodopa stała się złotym standardem w leczeniu chP, a za pionierów w jej stosowaniu uznawani są czterej naukowcy: Arvid Carlsson, Oleh Hornykiewicz, George Cotzias i Melvin Yahr. Pierwszy z nich za swoje dokonania został uhonorowany nagrodą Nobla w 2000 r.<sup>10</sup>

### 1.1.2. Epidemiologia

Choroba Parkinsona jest jedną z najczęstszych i najszybciej rozpowszechniających się chorób zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego. Szacunkowa częstość występowania chP na świecie wynosi 100-200/100 000 populacji, roczną zachorowalność szacuje się na 15/100 000 osób.<sup>11</sup> W ciągu ostatniego ćwierćwiecza liczba pacjentów z tym rozpoznaniem podwoiła się osiągając w 2016 r. 6,1 miliona,<sup>12</sup> czyli występuje ona u ok. 0,15-0,3% populacji ogólnej. Do 2040 r. prognozowane jest zwiększenie liczby chorych do 12 milionów. Biorąc pod uwagę wzrost średniej długości życia można oczekiwać, iż w następnych latach zaawansowana postać chP stanie się jedną z wiodących przyczyn niepełnosprawności. Według najnowszych danych zapadalność na chP w Polsce wynosi około 8 tysięcy osób rocznie, łącznie choroba jest rozpoznawana u około 100 tysięcy Polaków i jest najczęstszą przyczyną parkinsonizmu. Częstość występowania chP wzrasta proporcjonalnie do wieku u osób powyżej 50 r.ż.: powyżej 60 r.ż. wynosi 1%, natomiast po 80 r.ż. – aż 3%.<sup>13</sup> Stwierdza się niewielką przewagę mężczyzn w stosunku do kobiet (3,2 do 2,9 milionów).<sup>12</sup> W licznych badaniach potwierdzono zmienność geograficzną występowania chP, co najprawdopodobniej jest związane z niekorzystnym wpływem współistniejących czynników środowiskowych i podatności genetycznej.<sup>12,14</sup> Kliknij lub naciśnij tutaj, aby wprowadzić tekst. Większość pacjentów z chP zamieszkuje kraje wysoko rozwinięte, w największym odsetku państwa Europy Zachodniej i Ameryki Północnej.<sup>15</sup>

### 1.1.3 Patogeneza

Nowoczesne ujęcie choroby Parkinsona zakłada, że jest to schorzenie wielosystemowe dotyczące całego układu nerwowego. Równocześnie patogeneza chP jest nadal niejasna. W postaci sporadycznej (85% przypadków)<sup>13</sup> proces neurodegeneracyjny jest aktywowany przez liczne, złożone i współdziałające ze sobą czynniki środowiskowe i genetyczne. Schorzenie rozwija się u osób będących nosicielami uwarunkowanej genetycznie zwiększonej podatności na zachorowanie po ekspozycji na działanie egzogennych toksyn. Pozytywny wywiad rodzinny w kierunku chP zwiększa ryzyko wystąpienia choroby 3-4 krotnie.<sup>16</sup> Do najczęściej wymienianych czynników środowiskowych zapoczątkowujących proces patologiczny należą środki ochrony roślin, metale ciężkie (np. mangan), zanieczyszczenie powietrza, przebyte urazy głowy, niedobór witaminy D czy spożywanie wody studziennej (z uwagi na trwałe zanieczyszczenie gleby i wody stosowanymi w przeszłości i

obecnie chemikaliami, w tym pestycydami).<sup>17, 18, 19</sup> Istnieją także doniesienia o potencjalnie korzystnym wpływie regularnej aktywności ruchowej, spożywania kawy i palenia papierosów na zmniejszenie ryzyka wystąpienia chP.<sup>20</sup>

W Europie rodzinna postać chP stanowi ok. 15% przypadków, z czego 35% jest dziedziczone według zasad Mendla.<sup>13</sup> Dotyczy to osób głównie w młodszym wieku, nierzadko poniżej 50 rż.<sup>21</sup> W populacji ogólnej najczęstsze mutacje odpowiedzialne za rozwój wczesnej postaci chP dotyczą genu kodującego kinazę 2 zawierającą powtórzenia bogate w leucynę (leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2, PARK 8) o dziedziczeniu autosomalnym dominującym i parkinę (PRKN, PARK 2) o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym.<sup>21</sup> W populacji polskiej najliczniejszą grupę stanowią postaci chP z mutacjami w genach kodujących parkinę (PRKN, PARK 2), hipotetyczną indukowaną PTEN kinazę 1 (phosphatase and tensin homolog-induced putative kinase 1, PINK1, PARK6), białko onkogenu DJ-1 (protein deglycase DJ-1, PARK 7) - o dziedziczeniu recesywnym i mutacje w genach LRRK2, alfa-synukleiny (SNCA, PARK 1/4) - dziedziczonych dominująco.<sup>22</sup>

Istotą chP jest zanik neuronów dopaminergicznych istoty czarnej (łac. substantia nigra - SN) z niedoborem dopaminy w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Do uszkodzenia komórek nerwowych dochodzi w efekcie odkładania się cytoplazmatycznych wtrętów, czyli LB, zawierających agregaty białka  $\alpha$ -synukleiny (ASN) o nieprawidłowej strukturze. Badania nad rolą LB w procesie degeneracji neuronów nie przyniosły dotychczas jednoznacznej odpowiedzi, czy stanowią one czynnik ochronny, toksyczny, czy jedynie rezerwuar dla akumulującego się, nieprawidłowego białka ASN. Zwyródnienie dotyczy także innych, poza SN, struktur mózgowia np. neuronów noradrenergicznych miejsca sinawego, neuronów serotonergicznych jądra szwu, neuronów cholinergicznych jądra Maynerta, ponadto zajęty jest układ limbiczny, wzgórze, podwzgórze, jądra podstawy i neurony obwodowego układu nerwowego. W efekcie zaburzona jest aktywność wielu układów neuroprzekaźników, m.in. glutaminergicznego, gabanergicznego, acetylocholinergicznego i innych.

Istnieje wiele różnych koncepcji patogenetycznych chP, w tym m.in. wpływ stresu oksydacyjnego, pobudzenia mikrogleju przez procesy zapalne, agregacji peptydów czy teoria prionowa. W licznych badaniach potwierdzono obecność ASN w zwojach trzewnych, co sugeruje wstępującą migrację tego białka drogą nerwu błędnego do pnia mózgu (tzw. oś jelitowo- mózgowia).<sup>23, 24</sup> W literaturze spotkać można koncepcje sugerujące wpływ dysbiozy jelitowej na odkładanie złogów ASN w jelitach i tym samym inicjację chP, jak również prace udowadniające wpływ mikrobioty na zaburzenia wchłaniania leków dopaminergicznych.<sup>25-27</sup> Według hipotezy Braaka z 2005 r.,<sup>28</sup> będącej powszechnie uznanym modelem

patofizjologicznym chP, proces degeneracyjny postępuje w określonej kolejności, zajmując kolejne elementy układu nerwowego. Przebieg choroby jest 6-etapowy, na początku uszkodzeniu ulegają neurony znajdujące się w opuszce węchowej i pniu mózgu (stadia 1 oraz 2). Lokalizacja wczesnej patologii w chP znajduje odzwierciedlenie kliniczne w postaci objawów prodromalnych, tj. osłabienia węchu, zaburzeń snu fazy REM, zaburzeń motoryki układu pokarmowego, pojawiających się wcześniej niż zaburzenia ruchowe. W stadiach 3 i 4 zanik neuronów rozprzestrzenia się do istoty czarnej i jąder podstawy z pojawieniem się klasycznych, ruchowych objawów chP, takich jak bradykineza czy sztywność mięśni. Objawy te ujawniają się w wyniku degeneracji co najmniej 80% dopaminergicznych komórek nerwowych. W tym okresie pacjenci najczęściej po raz pierwszy zgłaszają się do neurologa, który potwierdza rozpoznanie chP. Dalsza progresja choroby (stadia 5 i 6) dotyczy układu limbicznego i kory mózgowej, powodując m.in. zaburzenia poznawcze czy objawy wytwórcze.

#### 1.1.4 Kryteria rozpoznania

Niedostateczna rozpoznawalność chP jest istotnym i aktualnym problemem zarówno w Polsce, jak i na świecie. W 1992 r. zostały ustalone kryteria diagnostyczne Queen Square Brain Bank (QSBB), które opierały się na korelacji objawów klinicznych 100 pacjentów z przyżyciowo rozpoznaną chP i badaniami autopsyjnymi ich mózgów.<sup>29</sup> 25% pierwotnych, klinicznych rozpoznań okazało się błędnych, a ostateczna trafność diagnostyczna w ujęciu retrospektywnym wyniosła 82%. Z biegiem lat kryteria diagnostyczne chP były zmieniane i udoskonalane. Wersja z 2013 r.<sup>30</sup> ma wysoką wartość predykcyjną sięgającą aż 98%.<sup>31</sup> Jednak w badaniu przeprowadzonym wśród lekarzy rodzinnych wykazano jej dużo mniejszą wartość, gdzie rozpoznawalność chP wynosiła tylko 53%.<sup>32</sup> Spowodowało to konieczność dalszych poszukiwań prostych, jednoznacznych, specyficznych kryteriów, ułatwiających rozpoznanie chP.

Najnowsze kryteria zostały opracowane w 2015 r. przez Międzynarodowe Towarzystwo Choroby Parkinsona i Zaburzeń Ruchowych (Movement Disorder Society, MDS) w oparciu o doświadczenie ekspertów zajmujących się chP. Kryteria te są stosowane w badaniach naukowych, jak również ułatwiają kliniczne rozpoznanie chP.<sup>33</sup> W kryteriach MDS-PD (Movement Disorder Society clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease) wyróżnia się dwa poziomy pewności diagnostycznej - rozpoznanie klinicznie pewne oraz prawdopodobne. Proces diagnostyczny obejmuje kilka etapów. W pierwszym konieczne jest stwierdzenie zespołu parkinsonowskiego, który jest definiowany jako obecność bradykinezy oraz co

najmniej jednego z dwóch objawów tj. wzmożonego plastycznie napięcia mięśniowego lub/i drżenia spoczynkowego. Następnie konieczne jest wyeliminowanie objawów bezwzględnie wykluczających rozpoznanie chP. Warunek ten, podobnie jak potwierdzenie parkinsonizmu, dotyczy obu poziomów pewności. W celu potwierdzenia rozpoznania kliniczne pewnego konieczne jest wykazanie co najmniej dwóch kryteriów potwierdzających chP przy braku tzw. czerwonych flag (red flags) czyli objawów poddających w wątpliwość powyższe rozpoznanie. W przypadku klinicznie prawdopodobnego rozpoznania chP obecność jednego lub dwóch objawów ostrzegawczych (red flags) musi być równoważona odpowiednią ilością kryteriów wspierających rozpoznanie. Obecność trzech czerwonych flag wyklucza rozpoznanie klinicznie prawdopodobnej chP w każdym przypadku. Czułość kryteriów MDS-PD wynosi 94,5%, natomiast ich swoistość szacowana jest na 88,5%.<sup>34</sup> W ocenie opisywanych kryteriów nie uwzględniono analizy porównawczej z wynikami badań anatomopatologicznych. W 2018 r. opublikowano modyfikację algorytmu z 2015 r., służącą identyfikacji chP w okresie wczesnoobjawowym. W tej modyfikacji wyeliminowano m.in. kryterium czasu, natomiast wszystkie objawy ostrzegawcze uznano za bezwzględnie wykluczające.<sup>35</sup>

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne choroby Parkinsona MDS

Ustalenie klinicznie pewnej choroby Parkinsona wymaga:
Rozpoznania parkinsonizmu, brak kryteriów wykluczających oraz:
Obecność co najmniej dwóch kryteriów potwierdzających
Brak objawów ostrzegawczych
Ustalenie klinicznie prawdopodobnej choroby Parkinsona wymaga:
Rozpoznania parkinsonizmu, brak kryteriów wykluczających oraz:
Obecność jednego lub dwóch objawów ostrzegawczych musi być równoważona odpowiednio jednym lub dwoma kryteriami wspierającymi
Trzy czerwone flagi wykluczają rozpoznanie klinicznie prawdopodobnej chP

Tabela 2. Algorytm diagnostyczny MDS-PD

Rozpoznanie parkinsonizmu – warunek konieczny
Występowanie bradykinezy oraz
Drżenia spoczynkowego i/ lub wzmożonego plastycznie napięcia mięśniowego
Kryteria podtrzymujące rozpoznanie choroby Parkinsona
Bardzo dobra odpowiedź na leczenie dopaminergiczne
Obecność dyskinez zależnych od lewodopy
Udokumentowane w przeszłości lub obecne podczas badania drżenie spoczynkowe

Nieprawidłowy wynik co najmniej jednego badania uzupełniającego (np. badanie węchu, scyntygrafia serca z użyciem metyljodobenzylguanidyny (123I-MIGB))
<b>Kryteria absolutnie wykluczające rozpoznanie choroby Parkinsona</b>
Obecność objawów mózdkowych
Stwierdzenie nadjądrowego porażenie pionowego spojrzenia ku dołowi
Prawdopodobne rozpoznanie behawioralnego wariantu otępienia czołowo-skroniowego (FTD) lub pierwotnej postępującej afazji (PPA) w ciągu pierwszych 5 lat choroby
Objawy parkinsonowskie ograniczone do kończyn dolnych przez ponad 3 lata
Leczenie blokerem dopaminergicznym lub lekiem wypłukującym dopaminę
Brak odpowiedzi na wysokie dawki lewodopy
Występowanie zaburzeń czucia typu korowego, ideomotorycznej apraksji kończyn lub postępującej afazji
Prawidłowy wynik czynnościowego badania neuroobrazowego części presynaptycznej układu dopaminergicznego (SPECT-DaTSCAN)
Udokumentowana obecność innych schorzeń czy przyczyn wywołujących parkinsonizm
Udokumentowana obecność innych schorzeń wywołujących parkinsonizm lub opinia eksperta o wyższym prawdopodobieństwie innego rozpoznania niż chP
<b>Kryteria ostrzegawcze (tzw. czerwone flagi)</b>
Obustronny symetryczny zespół parkinsonowski
Brak któregośkolwiek z częstych objawów pozaruchowych PD takich jak: zaburzenia węchu, objawy autonomiczne, zaburzenia snu i inne zaburzenia neuropsychiatryczne, mimo trwania choroby przez 5 lat
Brak progresji objawów w ciągu 5 lat choroby
Występowanie wczesnych zaburzeń opuszkowych (dysfonia, dyzartria, dysfagia) w ciągu pierwszych 5 lat choroby
Obecność zaburzeń wdechu („stridor wdechowy”) lub częste wdechowe sapanie
Obecne zaburzenia autonomiczne w ciągu pierwszych 5 lat choroby (niedociśnienie ortostatyczne, nietrzymanie lub zatrzymanie moczu)
Niestabilność postawy i nawracające upadki (>1/rok) w ciągu pierwszych 3 lat choroby
Szybko postępujące zaburzenia chodu
Wystąpienie anterocollis bądź przykurczów w obrębie rąk i stóp w ciągu pierwszych 10 lat choroby
Stwierdzenie objawów piramidowych, z wyjątkiem niewielkiej asymetrii odruchów głębokich i objawu Babińskiego

#### 1.1.5 Objawy ruchowe choroby Parkinsona ze szczególnym uwzględnieniem sztywności mięśniowej

Objawy ruchowe chP pojawiają się przy uszkodzeniu co najmniej 80% komórek dopaminergicznych.<sup>36</sup> Ich wystąpienie jest zazwyczaj czynnikiem skłaniającym pacjenta do zgłoszenia się po raz pierwszy do neurologa i w konsekwencji do postawienia rozpoznania. Biorąc pod uwagę etapy naturalnego przebiegu chP, okres od początku stadium przedklinicznego do wystąpienia klasycznej triady klinicznej obejmującej bradykinezę,

szttywność mięśniową i drzenie spoczynkowe, wynosi co najmniej kilka lat. ChP cechuje się dużą heterogennością, naturalny przebieg choroby może się znacznie różnić w zależności od pacjenta, nie wszystkie objawy pojawiają się u każdego chorego.<sup>37</sup> Wyróżnia się kilka fenotypów schorzenia, z czego dwa są najczęstsze i najlepiej opisane.<sup>38</sup> Postać drżenna charakteryzuje się zazwyczaj wolniejszym przebiegiem i lepszym rokowaniem. Pomimo nierzadko bardzo wczesnego wieku zachorowania (20-40 rż.), cechuje się dobrą reakcją na lewodopę, ale szybciej pojawiają się fluktuacje i dyskinezy. W podtypie bradykinetycznym przeważają zaburzenia odruchów postawnych i chodu (postural instability and gait difficulty, PIDG), pojawiające się u pacjentów po 60 rż. W badaniu neurologicznym dominują bradykineza i sztywność mięśniowa, częściej obserwowane są zaburzenia nastroju i funkcji poznawczych.

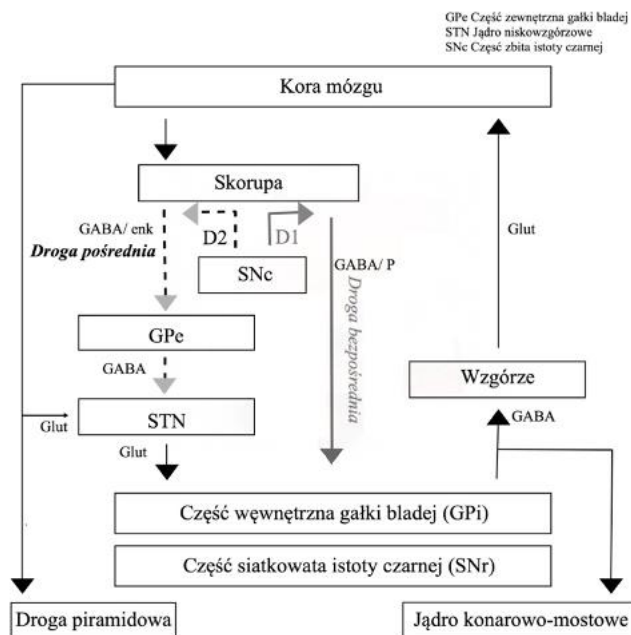
Spowolnienie ruchowe jest najważniejszą cechą determinującą rozpoznanie parkinsonizmu.<sup>36</sup> Bradykineza definiowana jest jako zmniejszenie tempa wykonywania czynności ruchowych.<sup>39</sup> ChP rozpoczyna się asymetrycznie, początkowo może przejawiać się jako dyskretne, jednostronne ograniczenie współruchów podczas chodzenia. Często niezgrabność wykonywania ruchów precyzyjnych dotyczy w pierwszej kolejności kończyny górnej, upośledzając wykonywanie codziennych czynności jak np. ubieranie się. Zubożenie motoryki dotyczy również mięśni proksymalnych i osiowych. Przejawia się rzadszym mruganiem, spowolnieniem ruchów gałek ocznych, powolną (bradykineza), monotonna (aprozodia) i ściszoną (hipofonia) mową, wyciekami śliny będącym wynikiem zaburzeń tempa połykania. Chód pacjenta staje się wolny, krok jest skrócony, pojawiają się trudności np. z podniesieniem z krzesła czy obrotem (chory musi wykonać wiele drobnych kroków, aby zmienić kierunek chodu). Bradykinezi towarzyszy zwykle hipokineza, czyli redukcja amplitudy wykonywanego ruchu, nasilająca się z każdym kolejnym powtórzeniem. Zjawisko to obserwowane jest często podczas badania ruchów naprzemiennych, testu zamykania i otwierania ręki czy łączenia kciuka z palcem wskazującym (tapping).<sup>40</sup> Przejawem bradykinezi jest także maskowaty wyraz twarzy (hipomimia).<sup>40</sup> Zaburzenia pisma, charakteryzujące się zmniejszaniem liter w miarę pisania (mikrografia) są objawem często współistniejącym z hipofonią i bradykinezą, co sugeruje ich pokrewną patofizjologię.<sup>41</sup> Pojęcie akinezy dotyczy trudności w inicjacji ruchu, co często powoduje jego całkowity brak, a przykładem mogą być np. przymrożenia chodu (freezing).<sup>40</sup> Typowe są także zaburzenia rytmiki powtarzanych czynności, czego efektem może być np. brak przerw między wypowiedzianymi słowami, które „zlewają się” ze sobą i razem ze zmiennym tempem wypowiedzi (tachyfemia paroxysmalis), skutkują pogłębieniem istniejących zaburzeń mowy. Zaburzenia rytmu chodzenia, np. coraz



szybsze stawianie kolejnych kroków (propulsja), mogą doprowadzać do niebezpiecznych dla pacjenta upadków.

Patofizjologia bradykinezji nie jest wyjaśniona. Uważa się, że wystąpienie tego objawu jest wynikiem zaburzeń przepływu pobudzeń w układzie jąder podstawy, zwłaszcza w obrębie pętli korowo-podstawnej pośredniej (Rycina 1).<sup>39</sup> Endogenna dopamina, blokując receptory D2 w prążkowie, zmniejsza aktywność układu wzgórzowo-korowego poprzez hamowanie szlaku pośredniego. Dochodzi do ograniczenia aktywności motorycznej. Aktywacja kory ruchowej odbywa się poprzez pobudzenie drogi bezpośredniej i pobudzenie receptorów D1. Uszkodzenie receptorów istoty czarnej prowadzi do niedoboru dopaminy w prążkowie, czego efektem jest pobudzenie drogi pośredniej i osłabienie funkcji drogi bezpośredniej.<sup>42</sup> Prowadzi to do patologicznego zahamowania aktywności kory mózgowej i nadmiernego wygaszenia aktywności ruchowej, objawiającego się bradykinezją.

Rycina 1. Prawidłowa pętla neuronalna korowo-podstawna<sup>43,44</sup>



Kolejnym kluczowym objawem chP jest sztywność mięśniowa, która cechuje się zwiększonym napięciem mięśnia w spoczynku, podwyższonym oporem podczas biernego poruszania kończyną w danym stawie oraz wzmożoną opornością na rozciąganie. W chP zmiany napięcia mięśni dotyczą w większym stopniu zginaczy niż prostowników, są wyraźniejsze w dystalnych częściach kończyn, zwłaszcza w stawach przedramienia. Dokładna charakterystyka rozkładu sztywności pomaga odróżnić tę jednostkę chorobową od innych

parkinsonizmów. W postępującym porażeniu nadjądrowym (progressive supranuclear palsy, PSP) dominuje zajęcie mięśni osiowych z odprostowaną sylwetką ciała. W chP natomiast wzmożona aktywacja zginaczy doprowadza do przodopochylenia z charakterystycznym ułożeniem kończyn górnych zgiętych w stawach łokciowych, oddalonych od tułowia, z „daszkowatym” ułożeniem rąk. Inną cechą charakterystyczną dla sztywności parkinsonowskiej jest jej stały charakter przez cały czas trwania biernego rozciągania mięśnia, co przypomina wyginanie „rury łożowanej”. Typowym zjawiskiem jest także tzw. objaw koła zębatego, będący wynikiem współistnienia sztywności i drżenia, polegający na zaburzeniach rytmiki ruchu biernego w stawie, co przypomina „przeskakiwanie”. Ocena sztywności mięśniowej może być trudna, zwłaszcza w początkowym okresie choroby, gdy zmiany są dyskretne. Pomocnym może być manewr Fromenta, który prowokuje ujawnienie się wzmożonego napięcia badanej kończyny poprzez świadomy ruch inną częścią ciała np. przeciwległą kończyną.

Rozważane są różne mechanizmy powstawania sztywności parkinsonowskiej.<sup>45</sup> Polscy autorzy udowodnili, że zwiększona sztywność pasywna w chP dotyczy zarówno brzucha, jak i ścięgna mięśnia szkieletowego.<sup>46,47</sup> Patologiczny sygnał ośrodkowy przekazywany z uszkodzonych struktur mózgowia doprowadza do nieprawidłowej czynności odruchowej rdzenia kręgowego, a z czasem także do zmian przystosowawczych w strukturze mięśnia. Zwyródnienie charakteryzuje się zanikiem włókien mięśniowych i zastępowaniem ich przez tkankę łączną o większej sztywności.<sup>46,48,49</sup> Sztywniejszy brzusiec i ścięgno mięśnia wywołują nieprawidłowy sygnał neuronalny biegnący wstępująco z receptorów wrzecionka nerwowo-mięśniowego i aparatu ścięgnistego do neuronów rdzenia kręgowego. Powstaje nieprawidłowa reakcja odruchowa. Błędna informacja zwrotna dociera również do wyższych ośrodków CUN, modyfikując informację ośrodkową przekazywaną do mięśni. Tworzy się zamknięty, samonapędzający się krąg błędnych oddziaływań eferentno - aferentnych układu nerwowo-mięśniowego. Wydaje się więc, że zarówno działanie ośrodkowe poprzez zastosowanie leków dopaminergicznych, jak i obwodowe poprzez rehabilitację ruchową, potencjalnie może przerwać nieprawidłową pętlę przyczynowo-skutkową.

Drżenie dotyczy aż 76% pacjentów i jest jednym z najbardziej stygmatyzujących elementów obrazu klinicznego chP.<sup>50</sup> Występuje często jako pierwszy objaw ruchowy i w świadomości społecznej jest praktycznie jednoznacznie kojarzone z chP. Wyróżnia się różne typy drżenia parkinsonowskiego.<sup>51</sup> Klasyczna postać drżenia charakteryzuje się rytmicznymi skurczami mięśni ago- i antagonistycznych głównie w kończynie górnej o średniej częstotliwości 4-6 Hz, które zanikają w trakcie wykonywania czynności.<sup>52</sup> U niektórych pacjentów może współistnieć także drżenie przypominające drżenie pozycyjne (re-emergent

tremor, RET), które także zanika podczas ruchu, a po ponownym przyjęciu konkretnej pozycji powraca po kilku sekundach (średnia latencja – 6,8-9,2).<sup>53,54</sup> Wspomniany moment latencji jest kluczowym objawem pozwalającym na zróżnicowanie RET od drżenia samoistnego (essential tremor, ET),<sup>55</sup> w którym nie obserwuje się okresu opóźnienia. Patogeneza tego objawu jest inna niż sztywności i bradykinezji i nie wiąże się z niedoborem dopaminy w OUN.<sup>56</sup> Często obserwowana jest „lekooporność” drżenia w chP, które nie reaguje na standardowe leki dopaminergiczne. Podobnych danych dostarczają wyniki badań tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (single-photon emission computed tomography, SPECT) u pacjentów z postacią drżenną choroby. Wykazują one mniejszy stopień wiązania znacznika z presynaptycznymi receptorami dopaminowymi w prążkowie w tej formie chP niż w przypadkach z dominującą niestabilnością postawy i zaburzeniami chodu (PIDG).<sup>57</sup> Inne badania sugerują możliwą zależność drżenia spoczynkowego od zaburzeń układu serotonergicznego, co zobrazowano w badaniach pozytonowej tomografii emisyjnej (positron emission tomography, PET). Wątpliwości budzi jednak brak poprawy po przyjęciu selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) w leczeniu drżenia.<sup>58</sup> Możliwe jest, że ubogie w dopaminę, zanikłe jądra podstawy, wyzwalając patologiczną aktywację dróg mózdkowo-wzgórzowych, generują drżenie o danej amplitudzie.

Zaburzenia chodu występujące u pacjentów z parkinsonizmem cechują się znaczną heterogennością. Krok chorego jest skrócony, szurający, bez odrywania stóp od podłoża. Podstawa chodu jest niezmieniona lub zwężona.<sup>59</sup> Zjawisku przyspieszenia chodu (festination) sprzyja nieprawidłowo pochylona ku przodowi sylwetka ciała, a efektem tego mogą być upadki. Frustrujący i stygmatyzujący dla chorych jest problem związany z inicjacją ruchu, podobnie jak wspomniane wcześniej przymrożenie (freezing), czyli jego nagłe zahamowanie niezależne od woli pacjenta. Na zaburzenia chodu i postawę ciała mogą także wpływać zaburzenia odruchów posturalnych. Postępują one wraz z czasem trwania choroby i zmuszają pacjentów do korzystania z pomocy osoby drugiej, balkonika lub wózka inwalidzkiego.

#### 1.1.6 Objawy pozaruchowe

Objawy pozaruchowe towarzyszą pacjentom z chP przez cały okres trwania choroby (Tabela 4). W pierwszym etapie choroby objawy pozaruchowe wyprzedzają pojawienie się klasycznego deficytu motorycznego, ale mogą być słabo wyrażone i często nie łączy się ich z wystąpieniem chP. Po rozpoznaniu chP, w okresie tzw. „miodowego miesiąca”, skargi na

dolegliwości pozaruchowe często tracą na znaczeniu w świetle problemów ruchowych. W zaawansowanej fazie chP zaburzenia pozaruchowe mogą być znacznie nasilone i niejednokrotnie stanowią wówczas bardziej uciążliwy problem niż zaburzenia motoryczne. Wykazują fluktuacje dobowe podobnie do objawów ruchowych i są często istotnym elementem okresów „off”.<sup>60</sup>

Wczesny okres chP cechuje się występowaniem objawów prodromalnych, poprzedzających rozwój pełnoobjawowej choroby. Można tu wymienić depresję, zaburzenia snu fazy REM (REM sleep behavior disorder, RBD), osłabienie węchu i zaparcia.<sup>61</sup> Wystąpienie powyższych dolegliwości ma związek z progresją procesu zwyrodnieniowego opisanego w modelu Braaka, który rozpoczyna się m.in. w zwojach mięśniowych i podśluzówkowych przewodu pokarmowego. W wielu badaniach wykazano zmniejszenia ilości neuronów dopaminergicznych w splotach Auerbacha i Meissnera oraz doświadczalnie potwierdzono obecność wstecznego transportu ASN drogą nerwu błędnego do jądra grzbietowego nerwu błędnego.<sup>62</sup> W wyniku nieprawidłowej funkcji osi jelito-mózg dochodzi do zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego przejawiających się m.in. zaparciami, które na wiele lat mogą poprzedzać wystąpienie objawów ruchowych.<sup>63</sup> W stadium 1 i 2 choroby wg Hoehn-Yahra zaparcia dotyczą aż 65% chorych, natomiast w fazie 4 i 5 prawie 90%.<sup>64</sup> Równocześnie obecność zaparć czterokrotnie zwiększa ryzyko rozwoju chP.<sup>65</sup> Inne dolegliwości żołądkowo-jelitowe, związane z zaburzeniami autonomicznymi, obejmują gastroparęzę, zaburzenia połykania ze ślinotokiem, utratę masy ciała, zaburzenia defekacji.

Ważnym objawem prodromalnym chP, obecnym także we wszystkich pozostałych stadiach choroby, jest depresja. Dotyka ona około 50% pacjentów.<sup>66</sup> Jest wynikiem zaburzeń przekąźnictwa dopaminergicznego, jak również noradrenergicznego i serotonergicznego, zwłaszcza w obrębie układu limbicznego.<sup>67</sup> Wyróżnia się kilka podtypów zaburzeń nastroju: dystymię (23%), małą (37%) i dużą depresję (25%).<sup>68</sup> Zaburzenia nastroju są najczęstszą przyczyną pogorszenia jakości życia chorych, wyprzedzając nieznacznie zaburzenia funkcjonowania poznawczego.<sup>69</sup> U pacjentów z chP mogą pojawiać się zaburzenia emocjonalne, między innymi apatia u 60 % chorych oraz zaburzenia lękowe, które także dotyczą podobnego odsetka pacjentów.<sup>61</sup>

Zaburzenia węchu, zazwyczaj obustronne, będące efektem zwyrodnienia neuronów opuszki węchowej, pojawiają się u około 90% badanych i często są pierwszą manifestacją parkinsonizmu.<sup>70</sup> Patogeneza wczesnych zaburzeń węchu oraz RBD, zgodnie z hipotezą Braaka, jest prawdopodobnie związana z odkładaniem złogów ASN w opuszce węchowej i rdzeniu przedłużonym. Istnieją także doniesienia sugerujące związek anosmii o późniejszym

początku z deficytem cholinergicznym i jej współwystępowania z zaburzeniami funkcji poznawczych.<sup>71</sup>

Zaburzenia snu w fazie REM są ważnym, prodromalnym objawem chP i innych  $\alpha$ -synukleinopatii. Występują one u prawie 50% chorych z chP, w jeszcze większym odsetku u pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego (dementia with Lewy bodies, DLB) i zanikiem wieloukładowym (multiple system atrophy, MSA).<sup>72</sup> Ryzyko konwersji idiopatycznego RBD do jawnej choroby neurozwyrodnieniowej z grupy  $\alpha$ -synukleinopatii wynosi 6,3% rocznie, natomiast w 12-letniej obserwacji konwersja dotyczyć może nawet 73,5% pacjentów.<sup>73</sup> Zaburzenia te charakteryzują się występowaniem żywych marzeń sennych przy braku atonii mięśni w czasie snu REM. W efekcie pacjent wykonuje gwałtowne ruchy kończynami, co prowadzi do urazów u chorego lub jego partnera w prawie 60% przypadków.<sup>74</sup> Inne zaburzenia snu dotyczą aż 90% pacjentów z objawową chP. Najczęściej występuje bezsenność,<sup>75</sup> nadmierna senność w ciągu dnia (excessive daytime sleepiness, EDS), napadowe zaśnięcia (sleep attacks, SA), zespół niespokojnych nóg (restless legs syndrome, RLS), okresowe ruchy kończyn podczas snu (periodic limb movements in sleep, PLMS) i wybudzenia spowodowane niemożnością obrócenia się w łóżku lub nykturią.

Kolejnym objawem pozaruchowym, pojawiającym się na każdym etapie chP, jest ból.<sup>76</sup> Zwykle ma on niewielkie lub umiarkowane nasilenie, ale skargi na uciążliwe dolegliwości bólowe zgłaszane są przez około 40% pacjentów.<sup>77</sup> Największe dolegliwości powoduje ból dystoniczny związany z kurczami mięśni. Ból może mieć także podłoże mięśniowo-szkieletowe. Jednym z pierwszych objawów chP jest często zespół zamrożonego barku (frozen shoulder, FS). Ból w chP może być pochodzenia ośrodkowego, neuropatycznego lub występować w przebiegu akatyzy.<sup>77</sup>

Pomijaną i często lekceważoną dolegliwością zgłaszaną przez chorych jest poczucie fizycznego wyczerpania (zespół zmęczenia). Częstość występowania zmęczenia oscyluje między 33-70% przypadków w różnych badaniach. Zespół zmęczenia znacznie utrudnia czynności dnia codziennego, ograniczając normalne funkcjonowanie pacjentów i ich jakość życia.<sup>78</sup>

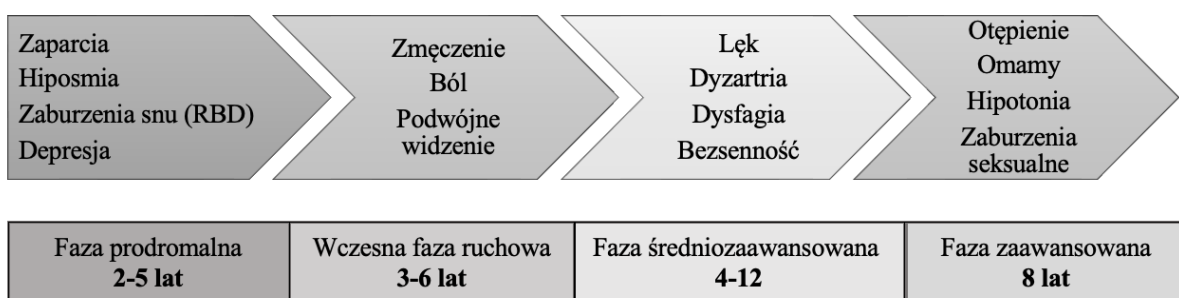
W średniozaawansowanym i zaawansowanym stadium chP pojawiają się zaburzenia mowy i połykania. Dyzartria wynikająca z bradykinezji i sztywności mięśni biorących udział w fonacji dotyczy prawie 90% chorych.<sup>70</sup> Umiejętność połykania, jak i mówienia, zależy dodatkowo od wpływu bodźców czuciowych i wydaje się, że zaburzenia unerwienia sensorycznego leżą u podłoża obu dolegliwości.<sup>71</sup> Dysfagia ustno-gardłowa występuje u 80% pacjentów.<sup>72</sup> Nasilone zaburzenia połykania w terminalnym stadium chP zwiększają istotnie

ryzyko niedożywienia oraz śmiertelność spowodowaną cichą aspiracją, a w efekcie nawracającymi infekcjami dróg oddechowych z zapaleniem płuc włącznie.

W zaawansowanej chP może być obecna nasilona dysautonomia. W jej przebiegu dochodzi do zaburzeń czynności układu krążenia (np. hipotonia ortostatyczna skutkująca omdleniami i wtórnymi urazami), układu moczowego (np. nykturia, parcia nagłące, nietrzymanie moczu), przewodu pokarmowego (np. ślinotok, gastropareza i zaparcia) oraz zaburzeń termoregulacji (np. nadpotliwość nocna) i zaburzeń seksualnych.<sup>64</sup> Objawy autonomiczne narastają wraz z wiekiem, ilością przyjmowanych leków i stopniem zaawansowania chP, korelują z nasileniem zaburzeń ruchowych, z zaburzeniami neuropsychiatrycznymi i zaburzeniami snu.<sup>64</sup>

Pojawienie się zaburzeń funkcji poznawczych u pacjenta z chP stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy. Obecność otępienia oraz podeszły wiek stanowią najważniejsze czynniki ryzyka zwiększonej śmiertelności w chP.<sup>79</sup> Otępienie dotyczy 30% chorych, jego częstość wzrasta wraz z czasem trwania chP, nierzadko towarzyszą mu zaburzenia nastroju i snu. Wśród czynników ryzyka wystąpienia deficytu poznawczego wymienia się RBD, hiposmię, mutację genu glukocerebrozydazy. Zespół otępienny znacząco obniża jakość życia pacjenta, zwiększa ryzyko upadków, a postępująca niesamodzielność fizyczna oraz psychiczna pacjenta stanowi znaczące obciążenie dla ich opiekunów.<sup>80</sup>

Tabela 3. Linia czasu występowania objawów pozaruchowych w chP<sup>61</sup>



### 1.1.7 Leczenie

Pomimo dynamicznego rozwoju neurologii nadal nie dysponujemy metodami leczenia przyczynowego chP. Od ponad pół wieku standardem terapii objawowej pozostaje lewodopa, zarejestrowana do leczenia chP przez Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) w 1970 r.<sup>81</sup> W zaawansowanym stadium choroby uszkodzone neurony

dopaminergiczne zastępowane są przez serotoninerdyczne, które nie posiadają zdolności gromadzenia nadmiaru lewodopy dostarczanej z zewnątrz. Krótki, 90-minutowy okres półtrwania lewodopy oraz skracający się w miarę postępu choroby czas odpowiedzi na lek, powodują konieczność częstszego dawkowania. Przyczynia się to do powstawania fluktuacji i dyskinez.<sup>82</sup> Nieprzewidywalna odpowiedź na lewodopę okazała się najbardziej uciążliwym objawem chP w jej zaawansowanym okresie, co wykazano w badaniu prowadzonym na grupie 265 pacjentów w Wielkiej Brytanii.<sup>83</sup> W konsekwencji rozpoczęto badania nad nowymi metodami leczenia oraz sposobami podawania lewodopy w celu przywrócenia ciągłości stymulacji receptorów dopaminowych.

W farmakoterapii chP stosowane są różne substancje o działaniu dopaminergicznym różniące się siłą działania, sposobem podawania i profilem bezpieczeństwa.<sup>84</sup> Agoniści receptorów dopaminowych (dopamine agonist, DA) np. pramipeksol, ropinirol czy apomorfina pod względem siły działania zajmują drugie miejsce po lewodopie. Substancje te mają działanie postsynaptyczne, wiążąc się z receptorami dopaminowymi, głównie D2 i D3. Stosowane są zazwyczaj w formie preparatów o przedłużonym uwalnianiu, czyli o dłuższym czasie połowicznego rozpadu przez co w mniejszym stopniu przyczyniają się do wywoływania dyskinez i fluktuacji. Inhibitory monoaminooksydazy B (monoamine oxidase, MAO-B) blokują enzym rozkładający dopaminę, zwiększając siłę jej działania. Najczęściej stosowanym preparatem jest rasagilina, która w niektórych badaniach wykazała dodatkowe działanie neuroprotektyjne oraz wpływ na redukcję drżenia. Inhibitory COMT (catechol-O-methyltransferase) hamują rozkład zarówno dopaminy jak i lewodopy. W Polsce najszerzej stosowany jest entakapon, z uwagi na korzystny profil cenowy. Kolejną ważną substancją w terapii chP jest amantadyna, wykazująca działanie przeciwdyskinetyczne. Leki o działaniu antycholinergicznym są grupą o coraz mniejszym znaczeniu, a ich stosowanie ogranicza się do przypadków lekkoopornego drżenia u młodszych pacjentów. U osób starszych cechują się niekorzystnym profilem bezpieczeństwa.

W zaawansowanym stadium chP klasyczna farmakoterapia często okazuje się niewystarczająca. Pacjentom z uciążliwymi fluktuacjami stanu klinicznego (zespoły „on” i „off”) dedykowane jest leczenie przyrządowe – głęboka stymulacja mózgu (deep brain stimulation, DBS) lub terapie infuzyjne, które w Polsce dostępne są w ramach programu lekowego B.90, t.j. Duodopa we wlewie dojelitowym (Levodopa-carbidopa intestinal gel, LCIG) lub apomorfina w ciągłej podaży podskórnej (continuous subcutaneous apomorphine, CSAI). Każda z tych form leczenia okazała się wysoce skuteczna, wpływając istotnie na skrócenie czasu trwania okresów „off” i dyskinez, poprawę jakości życia i niektórych objawów

pozaruchowych chP. Konieczna jest jednak prawidłowa kwalifikacja chorego do właściwej metody terapii.<sup>84,85</sup> Kwalifikacja i prowadzenie leczenia z użyciem DBS, CSAI i LCIG powinny odbywać się w ośrodkach referencyjnych. Wybór właściwego momentu optymalizacji leczenia ułatwia reguła 5-2-1, wg której wymienione terapie należy rozważyć u pacjentów przyjmujących co najmniej 5 dawek lewodopy dziennie, u których czas okresów „off” wynosi co najmniej 2 godziny, a uciążliwe dyskinezy utrzymują się przez co najmniej 1 godzinę dziennej aktywności, pomimo optymalnego leczenia doustnego.<sup>86</sup> Warunkiem koniecznym do wdrożenia którejkolwiek z zaawansowanych terapii jest zachowana pozytywna odpowiedź na lewodopę, wyrażająca się poprawą punktacji w III części skali UPDRS (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale) o minimum 33%, porównując okresy „off” i „on” (tzw. dodatni wynik testu z lewodopą). W 2022 r. opublikowano rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych dotyczące sposobu doboru odpowiedniej metody leczenia w zależności od profilu klinicznego pacjenta.<sup>87</sup> Głęboka stymulacja mózgu jest zalecana u pacjentów z postacią drżenną chP, u osób młodszych (<70 r.ż.), bez zaburzeń funkcji poznawczych ani istotnych objawów psychiatrycznych, znacznej dyzartrii czy zaburzeń posturalnych. Apomorfina we wlewie podskórnym jest także dedykowana chorym młodszym, bez przeciwwskazań obejmujących psychozę, zaburzenia kontroli impulsów i inne powikłania po wcześniej stosowanych agonistach receptorów dopaminowych. Najbardziej liberalne kryteria dotyczą dojelitowego wlewu Duodopy, który stosować można bez względu na wiek, u pacjentów z otępieniem czy omamami, o ile nie ma istotnego ryzyka usunięcia urządzenia.

### 1.1.8 Rehabilitacja

Rehabilitacja jest istotnym elementem wspomagającym leczenie farmakologiczne i zabiegowe chP. Dowiedziono, iż regularna aktywność fizyczna jest związana z mniejszym ryzykiem zachorowania na chP.<sup>88</sup> We wczesnym okresie chP wyższy poziom dziennej aktywności fizycznej wiąże się z wolniejszą progresją zaburzeń chodu i równowagi oraz sprawniejszym wykonywaniem czynności dnia codziennego w obserwacji 6-letniej.<sup>89</sup> Rehabilitacja spowalnia progresję objawów ruchowych i pozaruchowych oraz zmniejsza zapotrzebowanie na lewodopę.<sup>90</sup> Stosowana jest w celu poprawy codziennego funkcjonowania pacjenta, jego jakości życia oraz jako środek zapobiegający potencjalnie groźnym powikłaniom, jakimi są np. upadki.<sup>91</sup> Rehabilitacja może mieć wpływ na neuroplastyczność mózgu i wykazywać tym samym potencjalnie działanie neuroprotektoryjne.<sup>91,92,94</sup>



Pierwsze doniesienia dotyczące możliwej skuteczności usprawniania ruchowego w chP zostały opublikowane w latach 60 XX wieku. Od tego czasu przeprowadzono wiele badań na temat różnych metod rehabilitacji ruchowej w chP. Ich skuteczność była zmienna w poszczególnych publikacjach. Różnorodność zastosowanych metod badawczych i form rehabilitacji, różna metodologia prowadzonych eksperymentów i niewielka liczebność badanych grup nie pozwalają na rzetelną ocenę tych doniesień.<sup>95</sup> Dopiero metaanaliza opublikowana w 2020 r. dostarcza bardziej wiarygodnych danych.<sup>96</sup> W publikacji wzięto pod uwagę 171 randomizowanych badań z lat 1994 – 2020, obejmujących łącznie prawie 8 tysięcy pacjentów, w których porównywano różne metody usprawniające chorych z chP w stosunku do pacjentów niepoddawanych rehabilitacji. Najbardziej efektywne, biorąc pod uwagę wpływ na ogólną poprawę funkcji motorycznych ocenianą za pomocą III części skali UPDRS, okazały się: konwencjonalna fizjoterapia, taniec, sztuki walki, nordic walking oraz trening równowagi i chodu. Przy usprawnianiu chodu najlepsze rezultaty uzyskano stosując ćwiczenia na bieżni i celowaną rehabilitację chodu. Dane uwzględnione we wspomnianej metaanalizie bazowały na Europejskich Wytycznych Fizjoterapii choroby Parkinsona (European Physiotherapy Guideline for Parkinson's disease).<sup>97</sup>

W rekomendacjach MDS z 2018 r. dotyczących leczenia powikłań ruchowych chP, zgodnie z założeniami medycyny opartej na faktach, fizjoterapię uznano za prawdopodobnie skuteczną i użyteczną klinicznie metodę leczenia.<sup>98</sup> Amerykańskie Stowarzyszenie Fizjoterapii (American Physical Therapy Association, APTA) w najnowszych zaleceniach z 2022 r. rekomenduje m.in. ćwiczenia aerobowe o umiarkowanej lub wysokiej intensywności, które zwiększają pułap tlenowy, ponadto poprawiają sprawność ruchową i ogólne funkcjonowanie pacjentów z chP.<sup>99</sup> Większość badań uwzględnionych w ww. rekomendacjach dotyczy treningu na rowerze stacjonarnym lub bieżni. Nie wykazano istotnych różnic w skuteczności między oboma typami ćwiczeń aerobowych, chociaż liczba prac bezpośrednio je porównujących była niewielka.<sup>100,101</sup> Trening tlenowy uznano za bezpieczny przy zastosowaniu odpowiednich procedur kwalifikacyjnych, wykluczających m.in. osoby z przeciwwskazaniami kardiologicznymi do ćwiczeń interwałowych o wysokiej intensywności (high intensity interval training, HIIT). Dobór typu rehabilitacji powinien być podyktowany bezpieczeństwem pacjenta i dostosowany do jego możliwości, np. osoby z nasilonymi przemrożeniami chodu w pierwszej kolejności powinny stosować trening na cykloergometrze rowerowym a nie na bieżni. W trakcie rehabilitacji intensywność i czas trwania ćwiczeń powinna być zwiększana stopniowo, aby uniknąć niepotrzebnych kontuzji. Ćwiczenia aerobowe o umiarkowanej lub wysokiej intensywności, ze względu na potencjalne korzyści w zmniejszeniu nasilenia

zaburzeń motorycznych w chP, powinny być stosowane już we wczesnym okresie choroby. Rekomendowanymi formami rehabilitacji są także: trening oporowy wpływający na objawy ruchowe, pozaruchowe oraz jakość życia chorych oraz trening zadaniowy ukierunkowany na różne cele, np. zwiększenie siły kończyn górnych lub dolnych, poprawę zręczności, sprawności obracania się czy rehabilitację funkcji pęcherza moczowego.<sup>87</sup> Podobnie skuteczne okazały się ćwiczenia w społeczności lokalnej, wpływające pozytywnie na aspekty ruchowe oraz pozaruchowe choroby, w tym szczególnie depresję. Można tu wymienić aktywności takie jak m.in. joga, taniec (np. tango), pilates, tai chi czy trening siłowy. W trakcie spotkań grupy osób ćwiczą razem lub realizują wcześniej ustalony program treningowy w domu lub innej placówce, często bez obecności fizjoterapeuty. Wytyczne amerykańskie, podobnie jak europejskie, kładą szczególny nacisk na prewencję upadków, rehabilitację chodu oraz ćwiczenia równoważne. Programy interwencyjne prowadzone przez fizjoterapeutów mają skupiać się na poprawie postawy, ćwiczeniu odruchów posturalnych, zwiększeniu długości kroku i prędkości chodu pacjenta, aby jak najdłużej pacjent pozostawał mobilny i tym samym samodzielny. Opcje dalszej rehabilitacji powinny być omawiane z chorym przynajmniej raz w roku.

Zintegrowana, wielodyscyplinarna opieka nad pacjentem z chP jest kolejnym zaleceniem APTA.<sup>99</sup> Rekomendowana jest współpraca zespołów, w skład których, oprócz neurologów i rehabilitantów, wchodzi także pielęgniarki, pracownicy socjalni, logopedzi, terapeuci zajęciowi, dietetycy i inni. Interdyscyplinarne podejście do pacjenta prowadzi do znamiennej poprawy jakości życia, zmniejszenia ciężkości objawów motorycznych i pozaruchowych, a także poprawy sprawności chodu u chorych.

W 2018 r. opublikowano europejskie rekomendacje fizjoterapeutyczne przeznaczone dla lekarzy, oparte o wytyczne MDS z 2014 r. Podkreślają one znaczenie doboru właściwego rodzaju rehabilitacji dopasowanego do aktualnego etapu chP.<sup>102</sup> Plan usprawniania powinien być modyfikowany wraz z jej postępem. Pacjenci we wczesnym okresie choroby, bez niepełnosprawności, powinni być edukowani na temat metod zapobiegania niepełnosprawności oraz regularnej aktywności fizycznej dostosowanej do swoich możliwości. Wraz z postępem choroby powinna być zalecana zindywidualizowana fizjoterapia uzależniona od dominujących problemów np. celowana na zaburzenia chodu. Ważnym czynnikiem warunkującym sukces rehabilitacji jest jej prowadzenie przez wyspecjalizowanych fizjoterapeutów, mających doświadczenie w pracy z pacjentem z objawami parkinsonizmu.

Plan treningowy indywidualnie dobrany dla konkretnego pacjenta pozwala na uzyskanie najlepszych efektów rehabilitacji. Powinien on obejmować właściwy zestaw ćwiczeń, uwzględniający prezentowany przez pacjenta deficyt neurologiczny i być

ukierunkowany na konkretny cel.<sup>103</sup> Jak wynika z wytycznych APTA z 2022 r. nie ma jednoznacznych danych dotyczących optymalnej intensywności, czasu trwania i częstotliwości treningów, zapewniających pozytywny i możliwe najbardziej trwałe efekt usprawniania. Wydaje się, że istotnym elementem ćwiczeń warunkującym skuteczność rehabilitacji jest ich duża intensywność.<sup>104</sup> Dotyczy to zwłaszcza ćwiczeń aerobowych, np. wysiłek fizyczny o wysokiej intensywności prowadzony na cykloergometrze rowerowym może wpłynąć na zmniejszenie sztywności mięśniowej u pacjentów z chP i tym samym poprawić ich sprawność motoryczną.<sup>105</sup> Większość prowadzonych dotychczas badań opiera się na ciągłym modelu treningowym. Niektórzy autorzy sugerują, że najbardziej efektywną formą intensywnego treningu są ćwiczenia interwałowe.<sup>93,105</sup> Wysiłek o profilu przerywanym doprowadza do istotnego podwyższenia stężenia czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego we krwi w porównaniu do treningu ciągłego, co potwierdzono na modelu zwierzęcym.<sup>106</sup> Plastyczność mózgu stanowi najważniejszy mechanizm leżący u podłoża dobrych efektów fizjoterapii.<sup>107</sup> Poprawa czynności neurofizjologicznych mózgu jest uwarunkowana zwiększeniem ekspresji receptorów dopaminowych istoty czarnej,<sup>108</sup> zwiększeniem wydzielania czynników neurotropowych<sup>94,109</sup> i wzrostem aktywności OUN w okolicy jąder podkorowych.<sup>110</sup> W oparciu o literaturę trening interwałowy wydaje się więc skuteczniejszy i jest lepiej tolerowany przez chorych niż wysiłek ciągły, co wiąże się z lepszą adherencją terapeutyczną i lepszymi wynikami.<sup>110,112</sup>

## 1.2. Diagnostyka sztywności mięśniowej

### 1.2.1 Badanie neurologiczne z użyciem III części skali UPDRS

Istnieje wiele skal służących do diagnostyki poszczególnych objawów ruchowych i pozaruchowych chP. Najbardziej znaną i uważaną za złoty standard w ocenie klinicznej choroby jest skala UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale).<sup>113</sup> Służy ona nie tylko do określenia stopnia zaawansowania schorzenia i jego postępu w czasie, ale również jest podstawowym narzędziem monitorowania odpowiedzi na leczenie podczas wykonywania próby z lewodopą (levodopa challenge). Test ten jest niezbędnym elementem kwalifikacji pacjentów z zaawansowaną chP do terapii przyrządowych tj. głębokiej stymulacji mózgu, dojelitowego wlewu Dudodopy i podskórnego wlewu apomorfiny. Skala UPDRS jest używana od lat 80 XX wieku.<sup>114</sup> Ostatnia, ujednolicona wersja została uaktualniona przez badaczy Międzynarodowego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Zaburzeń Ruchowych (Movement

Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-UPDRS) w 2008 r.<sup>113</sup>, natomiast polską walidację opublikowano w 2020 r.<sup>115</sup> Skala składa się z czterech części. W pierwszej części, na podstawie rozmowy z pacjentem i jego opiekunem, oceniany jest stopień nasilenia pozaruchowych objawów choroby. W drugiej części wywiad dotyczy problemów ruchowych występujących w życiu codziennym. W części trzeciej, w oparciu o badanie neurologiczne, oceniany jest stopień nasilenia objawów ruchowych, w tym sztywności mięśniowej dla każdej z czterech kończyn oraz w zakresie mięśni osiowych. W trzeciej części skali lekarz posługuje się szczegółową instrukcją, która jednoznacznie określa ilość przyznawanych punktów w zależności od wyniku badania neurologicznego, co redukuje dowolność interpretacji badania. Czwarta część skali określa nasilenie powikłań zaawansowanej chP, takich jak fluktuacje i dyskinezy.

### 1.2.2. Badanie miometryczne

Metodą umożliwiającą obiektywną ocenę właściwości mechanicznych mięśni szkieletowych ze szczególnym uwzględnieniem napięcia mięśniowego jest miometria. Badanie miometryczne daje możliwość obiektywnej i powtarzalnej jego oceny. Jest chętnie wykorzystywane w różnych badaniach naukowych, również z uwagi na prostotę obsługi urządzenia. Wysoką czułość i swoistość metody potwierdzono w badaniach polskich i zagranicznych autorów<sup>46,47,116–118</sup>. Badania przeprowadzano nie tylko u pacjentów z chorobami neurozwyrodnieniowymi<sup>119,120</sup>, ale również w chorobach nerwowo-mięśniowych<sup>121</sup>, naczyniowych<sup>122</sup>, autoimmunologicznych<sup>123</sup> i medycynie sportowej.<sup>124,125</sup> Miometria okazała się przydatna także w planowaniu i ocenie efektów rehabilitacji schorzeń układu mięśniowo-szkieletowego oraz w analizie wydajności treningu u sportowców.<sup>126,127,128</sup> Powyższe doniesienia stały się podstawą do zaplanowania badań miometrycznych w ocenie skuteczności usprawniania ruchowego u pacjentów z chP.

W literaturze dostępnych jest niewiele doniesień dotyczących użycia miometrii w chP, w tym żadnego badania oceniającego jego przydatność w rehabilitacji pacjentów z tym schorzeniem. W publikacjach polskich autorów dowiedziono, że ocena kliniczna sztywności mięśniowej koreluje z miometrycznym pomiarem sztywności biernej mięśnia (stiffness - S).<sup>46</sup> Wykazano, że plastycznie podwyższone napięcie mięśniowe u pacjentów z wczesną i średniozaawansowaną chP (wyrażane m.in. przez sztywność w spoczynku ocenianą za pomocą miometru) wiąże się w znacznym stopniu z wewnętrznymi właściwościami lepkosprężystymi ścięgien i mięśni, a nie z ich zmianami neurofizjologicznymi.<sup>47</sup> Tezę tę potwierdzono w

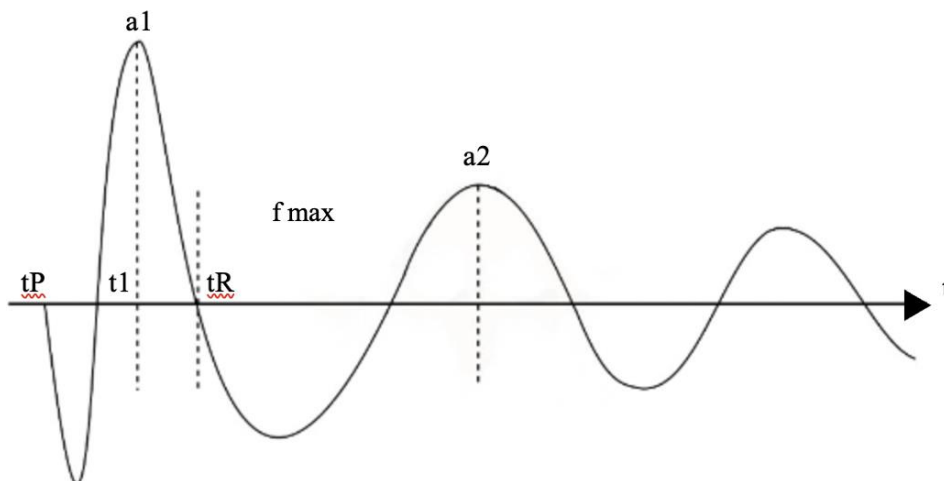
kolejnych publikacjach.<sup>116,117</sup> Miometria okazała się być przydatną metodą do oceny właściwości mechanicznych mięśni w chP.<sup>47, 117</sup> Zaproponowano m.in. zastosowanie miometrii do oceny skuteczności rehabilitacji poprzez analizę zmian sztywności mięśniowej. Oceniano także wpływ leków przeciwparkinsonowskich na sztywność bierną mięśni mierzoną MyotonemPRO oraz metodami klinicznymi (m.in. skalą UPDRS). Stwierdzono istotne zmniejszenie napięcia mięśni u pacjentów w stanie „on”, a więc będących pod wpływem leków dopaminergicznych.<sup>116</sup> Potwierdzono wysoką czułość miometrii w ocenie efektu leczenia farmakologicznego sztywności w chP.<sup>116</sup> Miometr okazał się użyteczny także do określenia zmian napięcia mięśni prostowników palców pacjentów z chP leczonych metodą głębokiej stymulacji mózgu.<sup>117</sup> Biorąc pod uwagę dostępną literaturę wysunięto tezę, że urządzenie to może pomóc w obiektywnej, powtarzalnej i rzetelnej ocenie wpływu usprawniania ruchowego na sztywność parkinsonowską.

Miometr jest niewielkim, łatwym w obsłudze przyrządem służącym do oceny własności mechanicznych mięśni, przypominającym z wyglądu młotek. Pomiar jest szybki, nieinwazyjny, a czas pojedynczego testu wynosi 3- 30 sekund. Badanie przy użyciu miotonomietru polega na przyłożeniu końcówki pomiarowej prostopadle do powierzchni skóry nad brzuścem badanego mięśnia. Następnie badacz zbliża narzędzie w kierunku badanej tkanki do momentu aktywacji mechanizmu opartego na działaniu siły elektromagnetycznej, co sygnalizowane jest światłem (świecąca lampka). W efekcie generowana jest seria jednakowych uderzeń odkształcających mięsień w punkcie pomiarowym. Nacisk wywierany przez końcówkę pomiarową jest krótki (kilkanaście sekund), a jego siła jest na tyle mała, że nie wywołuje reakcji odruchowej tj. skurczu mięśnia. Powoduje drgania mięśnia, które rejestrowane są przez akcelerometr. Każdorazowo wykonywanych jest 10 powtórzeń pomiarowych, z których wyciągana jest wartość średnia. W czasie całego badania pacjent pozostaje w komfortowej, leżącej pozycji, w pełni rozluźniony.<sup>120</sup> Obliczane są następujące parametry pomiarów:<sup>129</sup>

- S (ang. stiffness) - sztywność wyrażona w niutonach na metr [N/m], która jest cechą samej tkanki mięśniowej i wyraża opór mięśnia w reakcji na siłę odkształcającą lub skurcz. Obliczana jest jako iloraz siły nacisku (F) wytwarzanej przez końcówkę pomiarową miometru, która odkształca mięsień do maksymalnej głębokości odkształcenia ( $\Delta l$ ). Opisywana jest wzorem  $S=F/ \Delta l$  [N/m]. Wartość siły uderzenia [F] wynika z iloczynu maksymalnego przyspieszenia końcówki pomiarowej ( $a_1$ ) [m/s<sup>2</sup>] i jej masy (m) [kg].
- F (ang. frequency) – częstotliwość naturalnej oscylacji wyrażona w hercach [Hz]. Służy do oceny napięcia wewnątrzkomórkowego mięśnia, a oblicza się ją jako maksymalną częstotliwość z mocy widma sygnału akcelerometrycznego.

- D (ang. decrement) – tłumienie, które opisuje elastyczność tkanki mięśniowej, czyli jej zdolność do powrotu do pierwotnych wymiarów po zakończeniu działania siły odkształcającej. Dekrement wyraża logarytmiczne tłumienie naturalnej wibracji mięśnia wynikające z rozproszenia energii. Oblicza się go ze wzoru  $D = \ln(a_1 / a_3)$ , gdzie  $\ln$  to logarytm naturalny,  $a_1$  [m/s] oznacza amplitudę przyspieszenia pierwszej tłumionej oscylacji, a  $a_3$  - drugiej [m/s]. Im większa jest elastyczność tkanki, tym mniejsza jest wartość tłumienia, jak również jej plastyczność.
- R (ang. relaxation time) – czas relaksacji mierzony w milisekundach [ms] opisuje sprężystość mięśnia, czyli czas, po którym mięsień wraca do wyjściowego kształtu po zaprzestaniu działania siły zewnętrznej lub skurczu. Jest to więc różnica czasu potrzebnego na maksymalne wgłębienie tkanki ( $t_R$ ) i czasu powrotu mięśnia do stanu wyjściowego ( $t_1$ ).
- C (ang. creepability) – właściwość pełzania, tj. zdolność tkanki do sukcesywnego wydłużania się w czasie pod wpływem rozciągania. Cecha ta obliczana jest jako iloraz wartości czasu relaksacji mięśnia (R) i czasu całkowitego naprężenia tkanki ( $t_1 - t_P$ ). Całociowe naprężenie tkanki jest różnicą pomiędzy czasem potrzebnym do maksymalnego rozciągnięcia mięśnia ( $t_1$ ) a czasem wyjściowym (zero odkształcenia). Zarówno wartość pełzania, jak i czasu relaksacji określają właściwości lepko-sprężyste mięśni.

Rycina 2. Krzywa oscylacji tłumionych drgań w badaniu miometrycznym<sup>129</sup>



$$S = a_1 \times m / \Delta l$$

$$R = t_R - t_1$$

$$F = f_{\max}$$

$$D = \ln(a_1 / a_3)$$

$$C = R / (t_1 - t_P)$$

## 2. Założenia i cel pracy

Niewyjaśniona etiologia chP i brak leczenia przyczynowego powodują, że kluczowe znaczenie ma optymalizacja leczenia objawowego oraz rehabilitacyjnego. Spersonalizowana rehabilitacja ruchowa, uwzględniająca m.in. zmniejszenie sztywności mięśniowej – ważnego objawu osiowego chP, wydaje się niezbędnym elementem kompleksowego leczenia. Nie ma jednak pełnych danych, jaki rodzaj i jaka intensywność treningu jest najbardziej skuteczna u chorych z chP, jak długo może utrzymywać się poprawa stanu klinicznego po zaprzestaniu treningów, jak również czy intensywne treningi fizyczne rzeczywiście wpływają na spowolnienie progresji objawów ruchowych oraz zmniejszenie zapotrzebowania na lewodopę. Rzetelne dane na ten temat mogą istotnie wpłynąć na planowanie schematu rehabilitacji, zwłaszcza w kontekście indywidualizacji doboru treningu dla konkretnego pacjenta.<sup>102,103</sup>

Przeprowadzone dotychczas badania skupiają się przede wszystkim na ocenie wydolności tlenowej, poprawie ogólnej sprawności ruchowej oraz jakości życia pacjentów z chP po intensywnych treningach rehabilitacyjnych.<sup>129-132</sup> Tylko pojedyncze publikacje dotyczą wpływu takich treningów na stan czynnościowy mięśni, w tym sztywność mięśniową. Zastosowanie obiektywnego narzędzia badawczego jakim jest miometria łącznie z metodami klinimetrycznymi, może przyczynić się do zrozumienia mechanizmów zaburzeń czynności mięśni i obiektywizacji wytycznych rehabilitacyjnych dla pacjentów z chP, jak również do uzupełnienia wiedzy dotyczącej ewentualnego wpływu stosowanego intensywnego treningu interwałowego na postęp choroby i możliwość modyfikacji stosowanej farmakoterapii.

W rozprawie doktorskiej autorka postawiła następujące pytania badawcze:

1. Czy u pacjentów z chP poddanych dwóm 12-tygodniowym cyklom HIIT na cykloergometrze rowerowym, wystąpi poprawa napięcia wybranych mięśni kończyn dolnych w ocenie klinicznej oraz w miometrii?
2. Czy u pacjentów z chP poddanych dwóm 12-tygodniowym cyklom HIIT na cykloergometrze rowerowym, wystąpi poprawa innych, poza sztywnością, objawów ruchowych, ocenionych przy pomocy skal klinicznych?
3. Jak długo po zaprzestaniu treningów będzie się utrzymywać oczekiwana poprawa napięcia mięśniowego oraz innych objawów chP?
4. Czy zastosowana forma rehabilitacji wpłynie na spowolnienie postępu choroby w obserwacji 12-miesięcznej?

5. Czy zastosowana forma rehabilitacji zmniejszy zapotrzebowanie na lewodopę u pacjentów z chP poddanych dwóm 12-tygodniowym cyklom HIIT w obserwacji 12-miesięcznej?
6. Czy miometria jest dobrym narzędziem do oceny sztywności mięśniowej w chP i czy dobrze koreluje z oceną kliniczną?

### 3. **Material i metody**

Badania zostały przeprowadzone po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

#### 3.1. Materiał

Wszystkie badane osoby wyraziły pisemną zgodę na udział w eksperymencie. Zostały szczegółowo zapoznane z jego przebiegiem, miały czas na zadawanie pytań. Uczestników poinformowano o możliwości zrezygnowania z udziału w badaniu na każdym jego etapie z dowolnej przyczyny.

Badaniem objęto 45 osób z rozpoznaniem chP postawionym na podstawie obowiązujących obecnie kryteriów MDS z 2015 r.<sup>33</sup> Średni wiek pacjentów wynosił 65 lat i był podobny w grupie kobiet i mężczyzn. Mężczyźni stanowili 53% grupy, średni wiek wynosił 65,4 lata (od 45 do 83 lat); w przypadku kobiet (47% grupy) średni wiek wynosił 65,3 lat i wahał się od 53 do 74 lat. Do badania zakwalifikowano chorych z łagodną i średniozaawansowaną chP ocenioną w oparciu o skalę Hoehn-Yahra (Hoehn-Yahr scale, HY) (od 1 do 3 punktów). Średni czas trwania chP od momentu rozpoznania do czasu kwalifikacji do eksperymentu wyniósł 5,9 lat (kobiety - 5,2 lat, mężczyźni - 6,6 lat). Szczegółową charakterystykę pacjentów przedstawiono w Tabeli 4.

Kryteria wyłączenia z badania obejmowały:

1. obecność innych chorób neurologicznych,
2. rozpoznanie zespołu parkinsonowskiego o innej etiologii niż idiopatyczna chP,
3. obecność objawów nietypowych dla chP w badaniu neurologicznym,
4. stopień zaawansowania chP większy niż odpowiadający 3 punktom w skali HY,
5. leczenie chP metodami zaawansowanymi tj. głęboką stymulacją mózgu lub terapiami infuzyjnymi,



6. choroby układu ruchu uniemożliwiające samodzielne poruszanie się oraz trening na cykloergometrze rowerowym,
7. objawy niewydolności krążeniowo-oddechowej (przed zakwalifikowaniem do badania pacjenci mieli wykonaną próbę wysiłkową oraz konsultację kardiologiczną).

Uczestnicy eksperymentu zostali poproszeni o utrzymanie dotychczasowej codziennej aktywności ruchowej w trakcie trwania badania, tak aby wykluczyć wpływ innych czynników na ewentualne zmiany sprawności fizycznej. Wszyscy chorzy stosowali optymalne dawki doustnych leków dopaminergicznych (preparatów lewodopy, agonistów receptorów dopaminowych, amantadyny, inhibitorów MAO-B) oraz przyjmowali leki dotychczas stosowane z powodu innych schorzeń przewlekłych (m.in. hipotensyjne, przeciwcukrzycowe, hormonalne). Spośród 44 pacjentów poddanych analizie antropometrycznej leki przeciwparkinsonowskie przyjmowały 43 osoby, uśredniona dla grupy równoważna dobową dawką lewodopy (levodopa equivalent daily dose - LEDD) wynosiła 640,4 mg.

45 pacjentów podzielono losowo (przy pomocy nieprzejrzyistych kopert) na 2 grupy tj. grupę chorych poddanych dwóm, 12-tygodniowym cyklom treningowym o wysokiej intensywności (P-T, n=19) i grupę kontrolną tj. pacjentów, którzy nie brali udziału w HIIT (P-NT, n=26). Eksperyment został zaślepiony. Neurolog przeprowadzający badania kliniczne i miometryczne nie wiedział, którzy uczestnicy trenowali na cykloergometrze rowerowym, a badani zostali poproszeni o niezdradzanie tej informacji lekarzowi do czasu zakończenia testów. Po zakończeniu eksperymentu dodatkowo poproszono pacjentów trenujących o przedstawienie swojej opinii na temat programu ćwiczeń i ich wpływu na sprawność i samopoczucie.

Do analizy antropometrycznej ostatecznie włączono 44 chorych. Jeden uczestnik badania zrezygnował po pierwszym badaniu miometrycznym. W skalach klinicznych (UPDRS, HY, skala Schwaba-Englanda) oceniano początkowo 43 uczestników (P-T n=19, P-NT=24). Z czasem trwania eksperymentu (1 rok, liczba kontroli- 4) liczba ta malała. W ostatniej ocenie porównawczej (bezpośrednio po zakończeniu 2 cyklu HIIT) wzięło udział 39 pacjentów (P-T n=19, P-NT=20). Pacjenci z grupy nietrenującej nie zostali ocenieni klinicznie po 12 miesiącach eksperymentu z uwagi na zbyt niską liczbę chorych, którzy zgłosili się na kontrolę. W pierwszym pomiarze miometrycznym oceniono 45 pacjentów (P-T n=19, P-NT= 26), w kolejnych pomiarach (4x) liczba ocenianych chorych ostatecznie zmniejszyła się do 32 (P-T n=17, P-NT= 15) (Rycina 3). Powodami wykluczenia z badania były: problemy zdrowotne

uniemożliwiający udział w eksperymencie, rezygnacja z badań z innych przyczyn, w tym związanych z życiem rodzinnym.

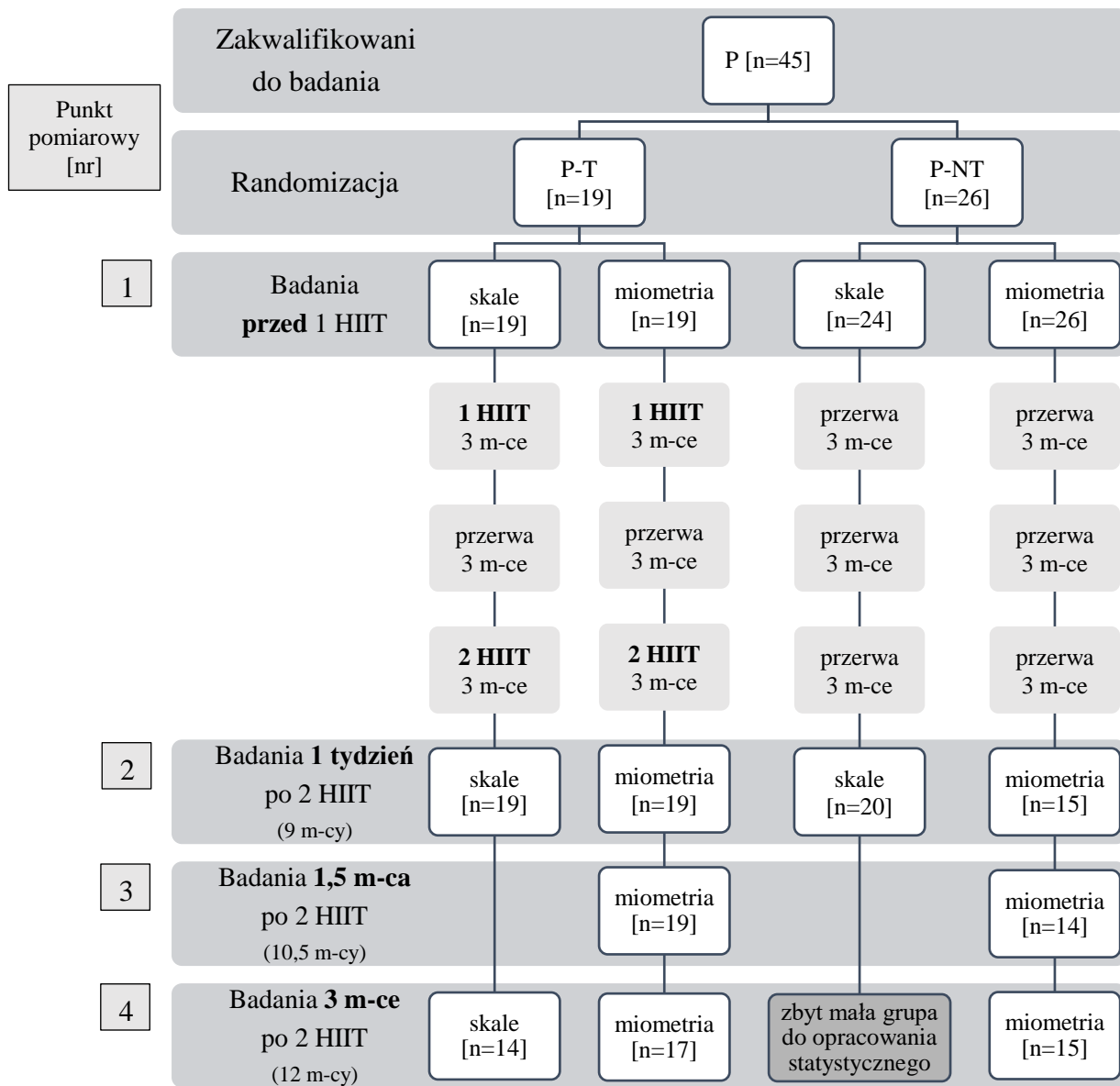
Tabela 4. Charakterystyka antropometryczna uczestników badania

Grupa/ L.P.	Płeć [K/ M]	Masa ciała [kg]	Wzrost [cm]	Wiek [lata]	Data wystąpienia pierwszych objawów chP [rok]	Data rozpoznania chP [rok]	Czas trwania chP [lata]	HY [punkty]	LEDD [mg]	Dominująca kończyna dolna
P-T 1	K	63	164	60	2014	2017	2	2	300	P
P-T 2	K	63	158	72	2015	2016	3	1,5	300	P
P-T 3	K	65	158	57	2016	2017	2	1,5	400	L
P-T 4	K	52	157	72	2012	2014	5	2,5	850	L
P-T 5	K	73	160	55	2007	2008	11	2	805	L
P-T 6	K	49	158	66	2014	2015	4	2,5	800	L
P-T 7	K	70	167	71	2009	2011	8	2	1290	P
P-T 8	M	80	190	58	2009	2010	9	2,5	1290	L
P-T 9	M	83	180	69	2015	2016	3	2	535	L
P-T 10	M	101	168	61	2016	2017	2	2	160	L
P-T 11	M	69	165	45	2017	2018	1	1	105	L
P-T 12	M	70	176	66	2005	2005	14	2,5	1000	L
P-T 13	M	88	175	61	2013	2015	4	1,5	869	P
P-T 14	M	98	172	70	2015	2016	3	2,5	700	P
P-T 15	M	104	168	61	2012	2012	7	2	710	L
P-T 16	M	67	171	63	2015	2015	4	1	480	P
P-T 17	M	70	173	66	2017	2018	1	1,5	400	P
P-T 18	M	80	170	69	2004	2010	9	2	1065	L
P-T 19	M	76	179	62	2010	2013	6	2	600	L
P-NT 1	K	80	164	54	2013	2017	2	2	160	L
P-NT 2	K	58	158	73	2010	2010	9	2	350	P
P-NT 3	K	70	164	60	2011	2011	8	2	550	L
P-NT 4	K	60	164	72	2012	2015	4	1,5	375	P
P-NT 5	K	100	158	72	2009	2011	8	2,5	1160	P
P-NT 6	K	80	157	59	2010	2012	7	3	1135	L
P-NT 7	K	68	156	70	2014	2015	4	1,5	-	P
P-NT 8	K	72	160	67	2013	2015	4	1,5	618	P

P-NT 9	K	60	158	68	2016	2016	3	1	300	P
P-NT 10	K	56	161	72	2004	2014	4	2	800	P
P-NT 11	K	51	158	53	2008	2011	8	2	1180	L
P-NT 12	K	84	162	74	2011	2012	7	1,5	605	L
P-NT 13	K	76	161	59	2004	2017	2	2	660	P
P-NT 14	K	x	x	65	2014	2015	4	2	560	L
P-NT 15	M	89	190	60	2007	2011	8	2	710	P
P-NT 16	M	66	170	60	2003	2008	11	2	450	P
P-NT 17	M	78	172	67	1999	2000	19	2,5	950	P
P-NT 18	M	91	179	62	2017	2017	2	2	480	L
P-NT 19	M	72	171	83	2008	2010	9	2	250	P
P-NT 20	M	66	166	74	2010	2011	8	2,5	835	P
P-NT 21	M	100	182	67	2011	2012	7	1,5	500	L
P-NT 22	M	71	170	75	2006	2007	12	3	1150	L
P-NT 23	M	78	176	64	2018	2018	1	1,5	400	P
P-NT 24	M	80	164	66	2008	2010	9	2	115	L
P-NT 25	M	68	168	76	2015	2017	2	3	200	L
Średnia P-T	X	65	169	63	x	x	5,1	1,9	665,8	X
Średnia P-NT	X	74	166	67	x	x	6,5	2	621,1	X

**P-T**, pacjenci trenujący, grupa badana; **P-NT**, pacjenci nietrenujący, grupa kontrolna; **K**, kobieta; **M**, mężczyzna; **kg** - kilograms- kilogramy, **cm**, centimeters- centymetry; **HY**, Hoehn-Yahr scale – skala HoehnYahra; **mg**, miligrams – miligramy; **LEDD**, levodopa equivalent daily dose – równoważna dobową dawką lewodopy; **p**, prawa; **l**, lewa

Rycina 3. Schemat blokowy projektu ze zmianami wielkości grupy badanej i grupy kontrolnej w trakcie jego trwania



**HIIT**, high intensity interval training - trening interwałowy o wysokiej intensywności; **P**, pacjenci ogółem; **P-T**, pacjenci trenujący, grupa badana; **P-NT**, pacjenci nietrenujący, tj. grupa kontrolna; **n**, number– liczebność grupy

## 3.2. Protokół badania

### 3.2.1. HIIT

Protokół treningów obejmował 2 cykle ćwiczeń interwałowych o wysokiej intensywności na cykloergometrze rowerowym stosowanych w odstępie 3-miesięcznym. Każdy cykl składał się z 36 sesji treningowych odbywających się 3 razy w tygodniu (co 2 dni) przez 12 tygodni. Stosowany sprzęt (firmy Monark) umożliwiał regulowanie obciążenia oraz śledzenie mocy generowanej przez rowerzystę. Pacjenci trenowali, będąc w fazie dobrej sprawności (stan „on”) w okresie działania leków dopaminergicznych. Dobre samopoczucie pacjentów umożliwiło aktywną i efektywną współpracę podczas treningów.

Wszystkie sesje treningowe przeprowadzone były według identycznego schematu:

1. 10-minutowa rozgrzewka (luźne pedałowanie bez narzuconego tempa),
2. 40-minutowy wysiłek interwałowy w formie 4-minutowych serii, składających się z 2-minutowego cyklu szybkiego pedałowania (60-90 obrotów na minutę lub o 30% szybciej od preferowanego przez pacjenta tempa pedałowania) z utrzymaniem wyznaczonego tętna treningowego (target heart rate, THR), po którym nastąpił cykl 2-minutowego wolnego pedałowania w tempie wolicjonalnym (poniżej 60 obrotów na minutę),
3. 10-minutowe „wyciszenie” tj. luźne pedałowanie w celu powrotu do wartości tętna spoczynkowego (resting heart rate, RHR).

Poziom obciążenia wysiłkiem dla każdego badanego był wyznaczony indywidualnie, tak aby pożądane tętno treningowe (THR) w czasie fazy przyspieszanego pedałowania wynosiło 60% - 80% tętna maksymalnego właściwego dla danego pacjenta. Do obliczeń użyto metody Karvonena, która jest szeroko stosowana w sporcie do planowania treningów.<sup>133</sup> Podczas cyklu treningowego pacjenci byli zachęceni do zwiększenia intensywności pedałowania i podwyższania THR o 5% co dwa-trzy tygodnie, od 60% THR w pierwszym tygodniu do 90% THR w tygodniu 10 i 12. Częstość akcji serca w trakcie fazy odpoczynku wahała się pomiędzy 30% a 40% wysiłku maksymalnego. Chwilowe pomiary tętna wykonywano pulsometrem Polar T-31. Do pomocy w utrzymaniu tempa pedałowania używano metronomu oraz słownej komendy instruktora.

### 3.2.2. Badanie neurologiczne z zastosowaniem skal klinicznych

U wszystkich badanych przeprowadzono podmiotowe i przedmiotowe badanie neurologiczne uwzględniające ocenę w III części skali MDS-UPDRS, stopień zaawansowania choroby w zmodyfikowanej skali H-Y, ocenę aktywności życia codziennego w skali Schwaba-Englanda (Schwab and England Activities of Daily Living Scale, S&E) oraz ocenę sztywności mięśniowej za pomocą miometrii.

Do oceny klinicznej i monitorowania stanu pacjentów zastosowano część III UPDRS (Tabela 5). Skala obejmuje ustandaryzowane badanie neurologiczne, w którym ocenia się najważniejsze objawy ruchowe zespołu parkinsonowskiego w zakresie od 0 do 4 punktów, gdzie 0 oznacza brak danego objawu, natomiast 4 - jego największe nasilenie.

Najważniejszym z parametrów w skali UPDRS, który służył do oceny porównawczej z wynikami miometrii, była sztywność mięśniowa (Tabela 6, punkty 3.3a-e). Napięcie mięśni było badane podczas biernych ruchów zginania i prostowania w stawach kończyn górnych i dolnych oraz podczas ruchów szyją. Podczas testu pacjent pozostawał w pozycji siedzącej, zrelaksowanej. W analizie statystycznej wzięto pod uwagę korelację subiektywnej sztywności w zakresie kończyn dolnych ocenionej klinicznie w punktach od 0 do 4 z obiektywną oceną miometryczną napięcia mięśni prostowników i zginaczy kończyn dolnych.

W obu ocenianych grupach wykonano serie badań klinicznych w fazie "off" po 12-godzinnym, całonocnym odstawieniu leków przeciwparkinsonowskich. W grupie P-T chorzy byli badani przed pierwszym cyklem HIIT, bezpośrednio (w okresie 1 tygodnia) po drugim cyklu HIIT, następnie po 1.5 i 3 miesiącach po ukończeniu drugiego cyklu HIIT (punkty pomiarowe 1-4, Rycina 3). Grupa kontrolna (P-NT) była oceniana dwukrotnie - na początku eksperymentu (co odpowiada ocenie przed 1 HIIT w grupie P-T) oraz po ok. 9 miesiącach (co odpowiada ocenie bezpośrednio po 2 HIIT u P-T). Przerwa między dwoma cyklami treningu wynosiła około 3 miesiące. Punkty kontrolne zostały dobrane tak, aby określić jak długo utrzymuje się efekt HIIT po zaprzestaniu treningu. Okres od pierwszego badania (pomiar przed pierwszym cyklem HIIT) do ostatniego (3 miesiące po drugim cyklu HIIT) wynosił około 12 miesięcy.

Tabela 5. MDS UPDRS: Tabela wyników<sup>113,115</sup>

Część III		Punktacja [0 - 4]
3.1	Mowa	
3.2	Wyraz twarzy	
3.3a	Szywność – szyja	
3.3b	Szywność – prawa kończyna górna (PKG)	
3.3c	Szywność – lewa kończyna górna (LKG)	
3.3d	Szywność – prawa kończyna dolna (PKD)	
3.3e	Szywność – lewa kończyna dolna (LKD)	
3.4a	Szybkie ruchy palców – PKG	
3.4b	Szybkie ruchy palców – LKG	
3.5a	Szybkie ruchy rąk – PKG	
3.5b	Szybkie ruchy rąk – LKG	
3.6a	Szybkie ruchy naprzemienne rąk – PKG	
3.6b	Szybkie ruchy naprzemienne rąk – LKG	
3.7a	Szybkie ruchy kończyny dolnej – PKD	
3.7b	Szybkie ruchy kończyny dolnej – LKD	
3.8a	Sprawność kończyny dolnej – PKD	
3.8b	Sprawność kończyny dolnej – LKD	
3.9	Wstawanie z krzesła	
3.10	Chód	
3.11	"Przymrożenia" w trakcie chodzenia	
3.12	Stabilność postawy	
3.13	Postawa	
3.14	Ogólne spowolnienie ruchowe	
3.15a	Drżenie pozycyjne rąk – PKG	
3.15b	Drżenie pozycyjne rąk – LKG	
3.16a	Drżenie zamiarowe rąk – PKG	
3.16b	Drżenie zamiarowe rąk – LKG	
3.17a	Amplituda drżenia spoczynkowego – PKG	
3.17b	Amplituda drżenia spoczynkowego – LKG	
3.17c	Amplituda drżenia spoczynkowego – PKD	
3.17d	Amplituda drżenia spoczynkowego – LKD	
3.17e	Amplituda drżenia spoczynkowego – ŻUCHWA	
3.18	Ciągłość trwania drżenia spoczynkowego	

**MDS- UPDRS**, Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale – ujednolicona skala oceny choroby Parkinsona opracowana przez Międzynarodowe Towarzystwo Choroby Parkinsona i Zaburzeń Ruchowych; **PKG**- prawa kończyna górna; **LKG**- lewa kończyna górna; **PKD**- prawa kończyna dolna; **LKD**- lewa kończyna dolna

Tabela 6. Skala oceny sztywności wg UPDRS

0: Prawidłowa: Prawidłowe napięcie mięśniowe, brak sztywności.
1: Niewielka: Sztywność obecna jedynie w trakcie dodatkowych testów sprawności ruchowej.
2: Łagodna: Sztywność obecna bez wykonywania dodatkowych testów sprawności ruchowej, ale z zachowanym pełnym zakresem ruchów.
3: Średnia: Sztywność obecna bez wykonywania dodatkowych testów sprawności ruchowej, pełny zakres ruchów możliwy do osiągnięcia, ale z pewnym wysiłkiem
4: Ciężka: Sztywność obecna bez wykonywania dodatkowych testów sprawności ruchowej, pełny zakres ruchów niemożliwy do wykonania.

Stosowana w eksperymencie zmodyfikowana skala HY jest najczęściej wykorzystywanym kwestionariuszem do klinicznej oceny stopnia zaawansowania chP.<sup>134</sup> Stadium schorzenia określone jest przy pomocy 5 punktowej skali przedstawionej w Tabeli 7.

Tabela 7. Zmodyfikowana skala Hoehn – Yabra

0. Choroba bezobjawowa.
1. Zajęcie tylko jednej strony ciała.
2. Obustronne objawy choroby bez zaburzeń postawy.
3. Choroba łagodna do średnio zaawansowanej; obecne zaburzenia postawy, ale chory jest fizycznie niezależny; chory potrzebuje pomocy przy utrzymaniu równowagi w teście oceny zaburzeń posturalnych (pull test).
4. Ciężka niesprawność; chory jest nadal zdolny do samodzielnego poruszania się lub utrzymania postawy stojącej bez pomocy.
5. Chory porusza się tylko na wózku inwalidzkim lub jest unieruchomiony w łóżku.

Skala S&E określa w procentach (%) stopień niezależności pacjenta od otoczenia i jest rekomendowana przez MDS w ocenie niepełnosprawności w chP.<sup>135</sup> Chory wykazujący się całkowitą niezależnością, a więc samodzielnie, bez trudu wykonujący wszystkie aktywności życia codziennego, otrzymuje 100%. Pacjent z zaburzeniami wegetatywnymi (np. dysfagią, nietrzymaniem moczu i stolca), unieruchomiony w łóżku uzyskuje 0% (Tabela 8).



Tabela 8. Skala Schwaba-Englanda

100 %	Chory zupełnie niezależny od otoczenia; jest zdolny do wykonania wszystkich codziennych czynności bez spowolnienia, trudności lub osłabienia; prawidłowa sprawność ruchowa; brak poczucia jakichkolwiek niesprawności
90 %	Chory zupełnie niezależny od otoczenia; jest zdolny do wykonywania wszystkich codziennych czynności z pewnym spowolnieniem, trudnością lub osłabieniem; na niektóre czynności potrzebuje dwa razy więcej czasu niż przed chorobą; chory zaczyna być świadomy trudności
80 %	Chory zupełnie niezależny w wykonywaniu większości codziennych czynności; potrzebuje dwa razy więcej czasu na większość z nich; pacjent jest świadomy trudności i spowolnienia
70 %	Chory nie jest zupełnie niezależny; coraz większe trudności przy wykonywaniu czynności codziennych; na niektóre z nich potrzebuje trzy do czterech razy więcej czasu; większą część dnia musi spędzać na wykonywaniu czynności codziennych
60 %	Chory częściowo zależny od otoczenia; może wykonywać większość czynności codziennych, ale wykonuje je niezmiernie powoli i z dużym wysiłkiem; popełnia błędy; wykonanie niektórych czynności jest niemożliwe
50 %	Chory jest bardziej uzależniony od otoczenia; potrzebuje pomocy w połowie czynności codziennych, jest jeszcze bardziej spowolniony itd.; ma trudności ze wszystkim
40 %	Chory bardzo uzależniony od otoczenia; przy wszystkich czynnościach potrzebuje pomocy, tylko niektóre wykonuje sam
30 %	Chory bardzo niewiele czynności próbuje wykonać sam, z wysiłkiem; potrafi je jedynie rozpocząć, potem potrzebuje pomocy
20 %	Chory niczego nie jest w stanie wykonać samodzielnie; może pomagać przy wykonywaniu niektórych czynności; niesprawność znacznego stopnia
10 %	Chory całkowicie zależny od otoczenia, bezradny; całkowite inwalidztwo
0 %	Zaburzenia funkcji wegetatywnych, takich jak przełykanie, oddawanie stolca i moczu; chory unieruchomiony w łóżku

### 3.2.3. Badanie miometryczne

Badanie miometryczne było wykonywane wg ogólnie przyjętych zasad (opisanych szczegółowo we wstępie rozprawy). Badanie wykonywano w spoczynku i oceniano mięśnie zginacze i prostowniki kończyn dolnych obustronnie tj. mięsień dwugłowy uda (BF - biceps femoris), prosty uda (RF- rectus femoris), piszczelowy przedni (TA – tibialis anterior) oraz głowę przyśrodkową mięśnia brzuchatego łydki (GSm – gastrocnemius medialis). W czasie wykonywania pomiarów pacjent pozostawał w pozycji leżącej. Właściwości mechaniczne mięśni (elastyczność, sztywność oraz napięcie) były badane za pomocą miometru Myoton PRO

(firmy Myoton, kraj produkcji Estonia - rycina 4) w trybie 10 powtórzeń pomiarowych z wyliczeniem średniej dla każdego parametru.

Rycina 4. Myoton Pro, Estonia<sup>136</sup>



### 3.3. Analiza statystyczna

Wyniki uzyskanych badań poddano opracowaniu statystycznemu. Dla wszystkich grup zostały wyliczone: liczba przypadków (N), mediana, zakres (min-max) oraz dolny i górny kwartył (25Q-75Q) badanych parametrów ilościowych. Dane ilościowe przedstawiano jako mediana i zakres międzykwartyłowy M (25Q÷75Q). Zmienne jakościowe przedstawiono jako wartości bezwzględne i odsetki (%). Normalność rozkładu sprawdzano testem Shapiro-Wilka, a jednorodność wariancji testem Levene'a. Weryfikację hipotezy o równości parametrów w grupach niezależnych przeprowadzono testem nieparametrycznym U Mann-Whitney'a. Weryfikację hipotezy o równości parametrów w grupach zależnych przeprowadzono nieparametrycznym testem kolejności par Wilcoxon. Dla wybranych par parametrów przeprowadzono analizę korelacji wyliczając współczynnik korelacji Spearmana (R). Dla parametrów jakościowych częstość występowania cechy w grupach analizowano testem  $\chi^2$ .  $P \leq 0.05$  uznawano za znaczące statystycznie.

Analizę statystyczną przeprowadzono wykorzystując komputerowe pakiety programów statystycznych EPIINFO Ver. 7.2.3.1. oraz Statistica Ver. 13.3.

## 4. Wyniki

### 4.1 Ogólna charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej.

Badaniem objęto 45 pacjentów z chP. Grupa badana i kontrolna były jednorodnie pod względem wieku, czasu trwania chP i stopnia jej zaawansowania ocenianego w skali HY. Nie wykazano różnic wzrostu i masy ciała uczestników (Tabela 9). W grupie pacjentów trenujących było 12 mężczyzn i 7 kobiet a w grupie nietrenującej odpowiednio 11 i 14, różnice dystrybucji płci nie były statystycznie istotne ( $\chi^2=1,59$ ;  $p=0,208$ ). W grupie P-T u 12-osób objawy parkinsonowskie przeważały po stronie lewej, u 7 osób – po prawej, natomiast w kohorcie P-NT odpowiednio u 11 dominowała strona lewa, u 14 - prawa ( $\chi^2=1,59$ ;  $p=0,208$ ). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w tym zakresie w grupie badanej i kontrolnej. Mediana czasu trwania chP w grupie badanej wynosiła 4 lata (od 2,5 do 14 lat), natomiast w grupie kontrolnej - 7 lat (od 1-19 lat).

Tabela 9. Ogólna charakterystyka grupy badanej i kontrolnej

	P-T						P-NT						p*
	n	min	max	25Q	M	75Q	N	min	max	25Q	M	75Q	
Masa ciała [kg]	19	49,0	104,0	65,0	70,0	83,0	25	51,0	101,0	66,0	72,0	80,0	0,907
Wzrost [cm]	19	157,0	190,0	160,0	168,0	175,0	25	101,0	190,0	158,0	164,0	170,0	0,187
Wiek [lata]	19	45,0	72,0	60,0	63,0	69,0	25	53,0	83,0	60,0	67,0	72,0	0,150
Czas trwania chP [lata]	19	1,0	14,0	2,0	4,0	8,0	25	1,0	19,0	4,0	7,0	8,0	0,268
HY [punkty]	19	1,00	2,50	1,50	2,00	2,50	25	1,00	3,00	1,50	2,00	2,00	0,743

\*Test U Manna-Whitneya

**kg**, kilograms- kilogramy, **cm**, centimeters- centymetry; **HY**, Hoehn-Yahr scale – skala HoehnYahra; **n**, number – liczebność grupy; **min**, minimum – wartość minimalna; **max**, maximum – wartość maksymalna; **25Q**, Lower Quartile – dolny kwartył; **M**- mediana; **75Q**, Upper Quartile – górny kwartył; **p**– poziom istotności w teście U Manna-Whitneya

### 4.2. Zmiana dawek leków dopaminergicznych w grupie badanej i w grupie kontrolnej

Mediana LEDD na początku eksperymentu wynosiła 602,5 mg (0-1290mg), w grupie trenującej - 700 mg, natomiast u pacjentów nietrenujących - 560 mg. Bezpośrednio po

zakończeniu 2 cyklu HIIT w grupie P-T mediana LEDD wzrosła do 890 mg ( $p=0,00298$ ), a w odpowiednim punkcie czasowym, tj. po ok.9 miesiącach od rozpoczęcia 1 cyklu HIIT, w grupie P-NT do 605 mg ( $p=0,00298$ , drugi punkt pomiarowy). 3 miesiące po zakończeniu 2 HIIT u P-T mediana LEDD spadła do 659 mg ( $p=0,0433$ ), natomiast odpowiednio po 12 miesiącach w grupie P-NT wzrosła nieznacznie do 617,5 mg ( $p=0,00474$ , 4 punkt pomiarowy). Zmiany dawek leków w czasie (w porównaniu do oceny wyjściowej) wykazały istotność statystyczną w obu grupach, jednak różnice między grupą badaną a kontrolną nie były istotne statystycznie w żadnym z punktów pomiarowych (Tabela 10). Najczęściej stosowanymi przez uczestników eksperymentu lekami były preparaty lewodopy (86%), kolejno agoniści receptora dopaminowego (pramipeksol lub ropinirol, 47%), inhibitory MAO-B (rasagilina, 18%), amantadyna (11%) i leki antycholinergiczne (6%). Jeden pacjent nie stosował leczenia dopaminergicznego (2%), jedynie rehabilitację.

Tabela 10. Zmiany LEDD w czasie trwania eksperymentu

	P-T						P-NT						p*
	n	min	max	25Q	M	75Q	N	min	max	25Q	M	75Q	
LEDD przed 1 HIIT [mg]	19	105,0	1290,0	400,0	700,0	860,0	25	0,0	1180,0	375,0	560,0	835,0	0,673
LEDD w 2 punkcie pomiarowym [mg]	19	257,0	1260,0	480,0	890,0	1065,0	25	0,0	1330,0	455,0	605,0	950,0	0,258
LEDD w 4 punkcie pomiarowym [mg]	14	255,0	1260,0	480,0	659,0	960,0	8	375,0	1330,0	477,5	617,5	817,5	0,920

\*Test U Manna-Whitneya

**LEDD**, levodopa equivalent daily dose – równoważna dobową dawką lewodopy; **HIIT**, high intensity interval training - trening interwałowy o wysokiej intensywności; **mg**, miligrams – miligramy; **n**, number – liczebność grupy; **min**, minimum – wartość minimalna; **max**, maximum – wartość maksymalna; **25Q**, Lower Quartile – dolny kwartył; **M**- mediana; **75Q**, Upper Quartile – górny kwartył; **p**– poziom istotności w teście U Manna-Whitneya

#### 4.3 Zmiany punktacji w III części skali UPDRS w grupie badanej i w grupie kontrolnej

Postęp choroby oceniano na podstawie zmiany ogólnej sprawności ruchowej pacjentów analizowanej przy pomocy III części skali UPDRS w kolejnych punktach pomiarowych. W grupie badanej stwierdzono poprawę w postaci zmniejszenia punktacji bezpośrednio po zakończeniu 2 cyklu HIIT (n=19, p=0,00182), jednak efekt ten był krótkotrwały. W ponownej ocenie po 3 miesiącach od zakończenia 2 cyklu HIIT u P-T nie stwierdzono istotnie statystycznie różnic w punktacji w III cz. skali UPDRS w porównaniu do oceny wyjściowej (n=14, p=0,109). W grupie kontrolnej nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian punktacji w cz. III skali UPDRS podczas 9 - miesięcznej obserwacji (n=20, p=0,663). Charakterystykę grup przedstawiono w tabeli 11 i 12.

Tabela 11. Zmiany punktacji w cz. III UPDRS w kolejnych punktach pomiarowych u P-T

UPDRS cz. III	N	M	min	Max	25Q	75Q	M	min	max	25Q	75Q	p*	
P-T	1 punkt pomiarowy (przed 1 HIIT)						2 punkt pomiarowy (bezpośrednio po 2 HIIT)						
SUMA	19	29,0	17,0	62,0	25,0	37,0	29,0	10,0	49,0	20,0	36,0	<b>0,00182</b>	
P-T	1 punkt pomiarowy (przed 1 HIIT)						4 punkt pomiarowy (po 3 m-cach od 2 HIIT)						
SUMA	14	26,5	17,0	48,0	22,0	35,0	26,8	14,5	54,0	15,5	30,5	0,109	

\*Test Wilcoxon

**UPDRS**, Unified Parkinson's Disease Rating Scale - ujednolicona skala oceny choroby Parkinsona; **cz. III**, część trzecia; **n**, number – liczebność grupy; **M**- mediana; **min**, minimum – wartość minimalna; **max**, maximum – wartość maksymalna; **25Q**, Lower Quartile – dolny kwartył; **75Q**, Upper Quartile – górny kwartył; **p**– poziom istotności w teście Wilcoxon;

Tabela 12. Zmiany punktacji w cz. III UPDRS u P-NT

UPDRS cz. III	N	M	min	max	25Q	75Q	M	min	max	25Q	75Q	p*	
P-NT	1 punkt pomiarowy (przed 1 HIIT)						2 punkt pomiarowy (po 9 m-cach)						
SUMA	20	30,5	20,0	51,0	22,5	40,5	29,5	13,0	56,0	24,0	38,5	0,663	

\*Test Wilcoxon

**UPDRS**, Unified Parkinson's Disease Rating Scale - ujednolicona skala oceny choroby Parkinsona; **cz. III**, część trzecia; **n**, number – liczebność grupy; **M**- mediana; **min**, minimum – wartość minimalna; **max**, maximum – wartość maksymalna; **25Q**, Lower Quartile – dolny kwartył; **75Q**, Upper Quartile – górny kwartył; **p**– poziom istotności w teście Wilcoxon'a;

#### 4.4. Wyniki neurologicznej oceny klinimetrycznej w grupie badanej i w grupie kontrolnej

##### 4.4.1. Wyjściowe wyniki neurologicznej oceny klinimetrycznej w grupie badanej i w grupie kontrolnej (1 punkt pomiarowy)

W wyjściowej analizie (1 punkt pomiarowy) grupa badana oraz kontrolna nie różniły się istotnie statystycznie w punktacji w cz. III. skali UPDRS oraz w skalach HY i S&E. Charakterystykę grup przedstawiono w tabeli 13.

Tabela 13. Wyniki skal klinicznych w 1 punkcie pomiarowym w grupie badanej i w grupie kontrolnej

	P-T						P-NT						p*
	n	min	max	25Q	M	75Q	n	min	max	25Q	M	75Q	
<b>UPDRS cz. III</b>	24	32,0	20,0	60,0	23,0	43,5	19	17,0	62,0	25,0	29,0	37,0	0,603
<b>3.3d</b>	24	0,00	3,00	1,00	2,00	2,00	19	0,00	2,00	1,00	1,00	2,00	0,475
<b>3.3e</b>	24	0,00	3,00	1,00	1,00	2,00	19	0,00	3,00	1,00	1,00	2,00	0,620
<b>HY</b>	24	1,00	3,00	1,63	2,00	2,00	19	1,00	2,50	1,50	2,00	2,50	0,744
<b>S&amp;E</b>	24	0,70	1,00	0,80	0,90	0,90	19	0,80	1,00	0,80	0,90	0,90	0,708

\*Test U Manna-Whitney'a

**UPDRS**, Unified Parkinson's Disease Rating Scale - ujednolicona skala oceny choroby Parkinsona; **cz. III**, część trzecia; **3.3d**, punkt cz. III UPDRS odpowiadający sztywności prawej kończyny dolnej, **3.3e**, punkt cz. III UPDRS odpowiadający sztywności lewej kończyny dolnej; **HY**, Hoehn-Yahr scale – skala Hoehn-Yahra; **S&E**, Schwab and England Activities of Daily Living Scale - skala Schwaba-Englanda; **n**, number – liczebność grupy; **min**, minimum – wartość minimalna; **max**, maximum – wartość maksymalna; **25Q**, Lower Quartile – dolny kwartył; **M**- mediana; **75Q**, Upper Quartile – górny kwartył; **p**– poziom istotności w teście U Manna-Whitney'a

##### 4.4.2 Wyniki neurologicznej oceny klinimetrycznej w grupie badanej bezpośrednio po 2 cyklu HIIT (2 punkt pomiarowy)

W grupie pacjentów trenujących ocena w skali UPDRS bezpośrednio po zakończeniu 2 cyklu HIIT, tj. w drugim punkcie pomiarowym, wykazała istotne statystycznie zmniejszenie sztywności kończyn górnych po stronie prawej ( $p=0,0164$ ) i lewej ( $p=0,0159$ ) (punkt 3.3b, 3.3c). Niewielkiej poprawie uległa także bradykinezja w zakresie lewej kończyny górnej ( $p=0,0121$ ) i prawej kończyny dolnej ( $p=0,0431$ ) (punkt 3.4b - szybkie ruchy palców lewej kończyny górnej, punkt 3.7a - szybkie ruchy prawej kończyny dolnej) oraz stabilność postawy ( $p=0,0249$ ) (punkt 3.12). Wyraźnej poprawie uległo ogólne spowolnienie ruchowe ( $p=0,00098$ ) (punkt 4.14). Dyskretnie pogorszyła się sprawność chodu ( $p=0,0431$ ) (punkt 3.10). Sumarycznie punktacja w III części skali UPDRS uległa poprawie ( $p=0,0018$ ). Zwiększył się także stopień aktywności życia codziennego w S&E u badanych pacjentów ( $p=0,028$ ). Punktacja w skali HY oraz pozostałych domenach III części skali UPDRS nie uległa istotnym statystycznie zmianom. Charakterystykę zmian przedstawiono w Tabeli 14.

Tabela 14. Zmiany punktacji w skalach klinicznych w 2 punkcie pomiarowym u pacjentów trenujących (P-T)

UPDRS cz. III	Badanie 1 (przed 1 HIIT)						Badanie 2 (bezpośrednio po 2 HIIT)					p*
	N	M	min	Max	25Q	75Q	M	min	Max	25Q	75Q	
3.3b	19	1	0	2	1	2	1	0	2	0	1	<b>0,0164</b>
3.3c	19	1	0	3	1	2	1	0	2	0	1	<b>0,0159</b>
3.4b	19	1	0	3	0	2	2	0	3	1	2	<b>0,0121</b>
3.7a	19	1	0	3	1	2	1	0	2	1	2	<b>0,0431</b>
3.10	19	1	0	2	1	1	1	0	3	1	1,5	<b>0,0431</b>
3.12	19	1	0	2	1	1	0	0	3	0	1	<b>0,0249</b>
3.14	19	2	1	3	2	2	1	0	2	1	2	<b>0,00098</b>
SUMA	19	29,0	17,0	62,0	25,0	37,0	29,0	10,0	49,0	20,0	36,0	<b>0,00182</b>
HY	19	2	1	2,5	1,5	2,5	2	1	3	2	2	0,735
S&E	19	0,9	0,8	1	0,8	0,9	0,9	0,75	1	0,8	0,9	<b>0,0280</b>

\*Test Wilcoxona

UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale - ujednolicona skala oceny choroby Parkinsona; cz. III, część trzecia; 3.3b, punkt cz. III UPDRS odpowiadający sztywności prawej kończyny górnej; 3.3c, punkt cz. III UPDRS odpowiadający sztywności lewej kończyny górnej; 3.4b, punkt cz. III UPDRS odpowiadający szybkim ruchom palców lewej kończyny górnej; 3.7a, punkt cz. III UPDRS odpowiadający szybkim ruchom prawej kończyny dolnej; 3.10, punkt cz. III UPDRS odpowiadający ocenie chodu; 3.12, punkt cz. III UPDRS odpowiadający stabilności postawy; 3.14, punkt cz. III UPDRS odpowiadający ogólnemu spowolnieniu ruchowemu; HY, Hoehn-Yahr scale – skala Hoehn-Yahra; S&E, Schwab and England Activities of Daily Living Scale - skala Schwaba-

Anglanda; **HIIT**, high intensity interval training- trening interwałowy o wysokiej intensywności; **n**, number – liczebność grupy; **M**- mediana; **min**, minimum – wartość minimalna; **max**, maximum – wartość maksymalna; **25Q**, Lower Quartile – dolny kwartył; **75Q**, Upper Quartile – górny kwartył; **p** – poziom istotności w teście Wilcoxona

#### 4.4.3. Wyniki neurologicznej oceny klinimetrycznej w grupie badanej po 3 miesiącach po zakończeniu 2 cyklu HIIT (4 punkt pomiarowy)

W grupie P-T ponownie oceniono zmiany punktacji III cz. skali UPDRS po 3 miesiącach po zakończeniu 2 cyklu treningowego (4 punkt pomiarowy). Podobnie jak w poprzednim punkcie pomiarowym (nr 2) sztywność w zakresie prawej ( $p=0,0382$ ) i lewej ( $p=0,0218$ ) kończyny górnej uległa poprawie (punkt 3.3b, 3.3c). Zmniejszyła się bradykinezja w zakresie kończyny dolnej lewej ( $p=0,0357$ ) (punkt 3.7b - szybkie ruchy lewej kończyny dolnej) oraz poprawiła się postawa ( $p=0,0464$ ) (punkt 3.13). Utrzymywała się poprawa aktywności życia codziennego w S&E ( $p=0,0464$ ). Nieznacznie nasiliła się maskowatość twarzy ( $p=0,0108$ ) (punkt 3.2) oraz pogorszyła się sprawność wstawania z krzesła ( $p=0,0180$ ) (punkt 3.9). Ocena sumaryczna oraz szczegółowa w pozostałych punktach III części skali UPDRS oraz ocena w skali HY po 3 miesiącach od zakończenia 2 HIIT nie zmieniła się istotnie statystycznie. Charakterystykę zmian przedstawiono w tabeli 15.

Tabela 15. Zmiany punktacji w skalach klinicznych w 4 punkcie pomiarowym u pacjentów trenujących (P-T)

UPDRS cz. III	Badanie 1 (przed 1 HIIT)						Badanie 2 (po 3 m-cach od 2 HIIT)					p*
	n	M	min	Max	25Q	75Q	M	min	max	25Q	75Q	
3.2	14	2,00	1,00	2,00	1,00	2,00	2,00	1,50	3,00	1,50	3,00	<b>0,0108</b>
3.3b	14	1,00	1,00	2,00	1,00	1,00	1,00	0,00	2,00	0,00	1,00	<b>0,0382</b>
3.3c	14	1,00	0,00	3,00	1,00	2,00	1,00	0,00	2,00	0,00	1,00	<b>0,0218</b>
3.7b	14	2,00	1,00	3,00	1,00	3,00	1,00	0,00	3,00	1,00	2,00	<b>0,0357</b>
3.9	14	0,00	0,000	1,00	0,00	1,000	1,00	0,00	3,00	1,00	1,00	<b>0,0180</b>
3.13	14	1,00	1,00	2,00	1,00	2,00	1,00	0,00	2,00	0,00	2,00	<b>0,0464</b>
SUMA	14	26,5	17,0	48,0	22,0	35,0	26,8	14,5	54,0	15,5	30,5	0,109
HY	14	2,00	1,00	2,50	1,50	2,00	2,00	1,00	3,00	2,00	2,00	0,999
S&E	14	0,90	0,800	1,000	0,90	1,000	0,90	0,70	1,00	0,90	0,95	<b>0,0464</b>

\*Test Wilcoxona



**UPDRS**, Unified Parkinson's Disease Rating Scale - ujednolicona skala oceny choroby Parkinsona; cz. III, część trzecia; **3.2**, punkt cz. III UPDRS odpowiadający wyrazowi twarzy; **3.3a**, punkt cz. III UPDRS odpowiadający sztywności szyi; **3.3b**, punkt cz. III UPDRS odpowiadający sztywności prawej kończyny górnej; **3.3c**, punkt cz. III UPDRS odpowiadający sztywności lewej kończyny górnej; **3.7b**, punkt cz. III UPDRS odpowiadający szybkim ruchom lewej kończyny dolnej; **3.9** punkt cz. III UPDRS odpowiadający wstawaniu z krzesła; **3.13**, punkt cz. III UPDRS odpowiadający postawie; **HY**, Hoehn-Yahr scale – skala Hoehn-Yahra; **S&E**, Schwab and England Activities of Daily Living Scale - skala Schwaba-Englanda; **HIIT**, high intensity interval training- trening interwałowy o wysokiej intensywności; **n**, number – liczebność grupy; **M**- mediana; **min**, minimum – wartość minimalna; **max**, maximum – wartość maksymalna; **25Q**, Lower Quartile – dolny kwartył; **75Q**, Upper Quartile – górny kwartył; **p**– poziom istotności w teście Wilcoxon

#### 4.4.4. Wyniki końcowej oceny klinimetrycznej w grupie kontrolnej po 9 miesiącach od początku eksperymentu (2 punkt pomiarowy)

W grupie kontrolnej osób nietreningujących punktację w skalach klinicznych uzyskaną w 2 punkcie kontrolnym (po 9 miesiącach od badania wyjściowego) odnoszono do punktacji uzyskanej na początku eksperymentu (1 punkt kontrolny). Wykazano nasilenie hipomimii ( $p=0,0192$ ) (punkt 3.2), pogorszenie bradykinezji lewej kończyny dolnej ( $p=0,0382$ ) (punkt 3.7b szybkie ruchy lewej kończyny dolnej) i wstawania z krzesła ( $p=0,0249$ ) (punkt 3.9). Pogorszył się również stopień aktywności życia codziennego w skali S&E u badanych pacjentów ( $p=0,018$ ). Sztywność w zakresie lewej kończyny górnej uległa poprawie ( $p=0,0231$ ). Sumaryczna punktacja w III części skali UPDRS oraz ocena w skali HY nie uległy istotnym zmianom. Charakterystykę zmian przedstawiono w Tabeli 16.

Tabela 16. Zmiany punktacji w skalach klinicznych w 2 punkcie pomiarowym u pacjentów nietreningujących (P-NT)

UPDRS cz. III	Badanie 1 (przed 1 HIIT)						Badanie 2 (po 9 m-cach)					p*
	n	M	min	Max	25Q	75Q	M	min	max	25Q	75Q	
<b>3.2</b>	20	1,25	1,00	2,00	1,00	2,00	2,00	1,00	4,00	1,75	2,00	<b>0,0192</b>
<b>3.3c</b>	20	1,00	0,00	2,00	1,00	2,00	1,00	0,00	2,00	0,00	1,50	<b>0,0231</b>
<b>3.7b</b>	20	1,00	0,00	2,00	1,00	1,00	1,00	0,00	2,00	1,00	2,00	<b>0,0382</b>
<b>3.9</b>	20	0,00	0,000	1,00	0,00	0,50	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	<b>0,0249</b>
<b>3.14</b>	20	2,00	1,00	3,00	2,00	2,00	1,00	0,00	3,00	1,00	2,00	<b>0,00147</b>
<b>SUMA</b>	20	30,5	20,0	51,0	22,5	40,5	29,5	13,0	56,0	24,0	38,5	0,663
<b>HY</b>	20	2,00	1,50	2,50	1,75	2,00	2,00	1,50	2,50	2,00	2,00	0,142
<b>S&amp;E</b>	20	0,90	0,70	1,00	0,80	0,90	0,90	0,70	0,90	0,80	0,90	<b>0,018</b>

\*Test Wilcoxon

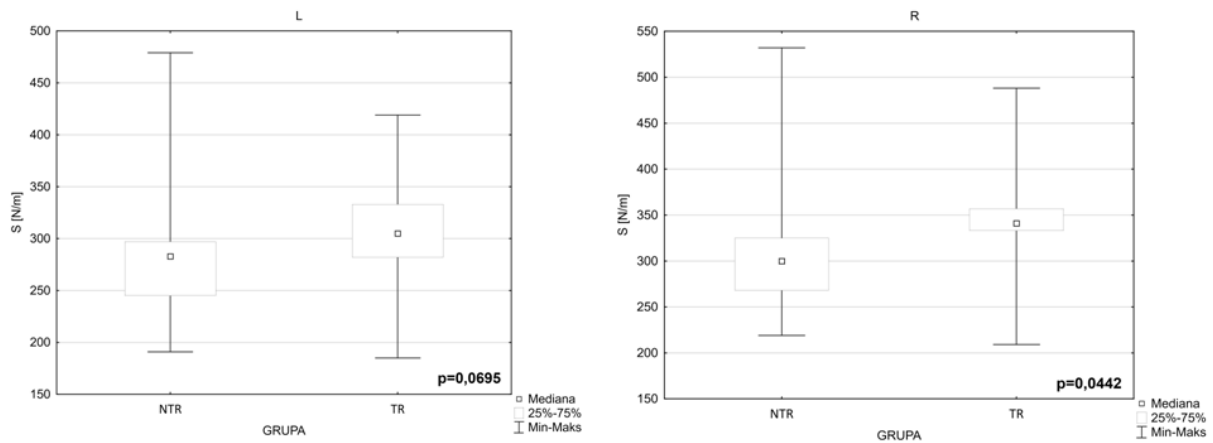
**UPDRS**, Unified Parkinson's Disease Rating Scale - ujednolicona skala oceny choroby Parkinsona; **cz. III**, część trzecia; **3.2**, punkt cz. III UPDRS odpowiadający wyrazowi twarzy; **3.3c**, punkt cz. III UPDRS odpowiadający sztywności lewej kończyny górnej; **3.7b**, punkt cz. III UPDRS odpowiadający szybkim ruchom lewej kończyny dolnej; **3.9**, punkt cz. III UPDRS odpowiadający wstawaniu z krzesła; **3.14**, punkt cz. III UPDRS odpowiadający ogólnemu spowolnieniu ruchowemu; **HY**, Hoehn-Yahr scale – skala Hoehn- Yahra; **S&E**, Schwab and England Activities of Daily Living Scale - skala Schwaba-Englanda; **HIIT**, high intensity interval training- trening interwałowy o wysokiej intensywności; **n**, number – liczebność grupy; **M**- mediana; **min**, minimum – wartość minimalna; **max**, maximum – wartość maksymalna; **25Q**, Lower Quartile – dolny kwartył; **75Q**, Upper Quartile – górny kwartył; p– poziom istotności w teście Wilcoxona

#### 4.5. Wyniki oceny miometrycznej w grupie badanej i w grupie kontrolnej

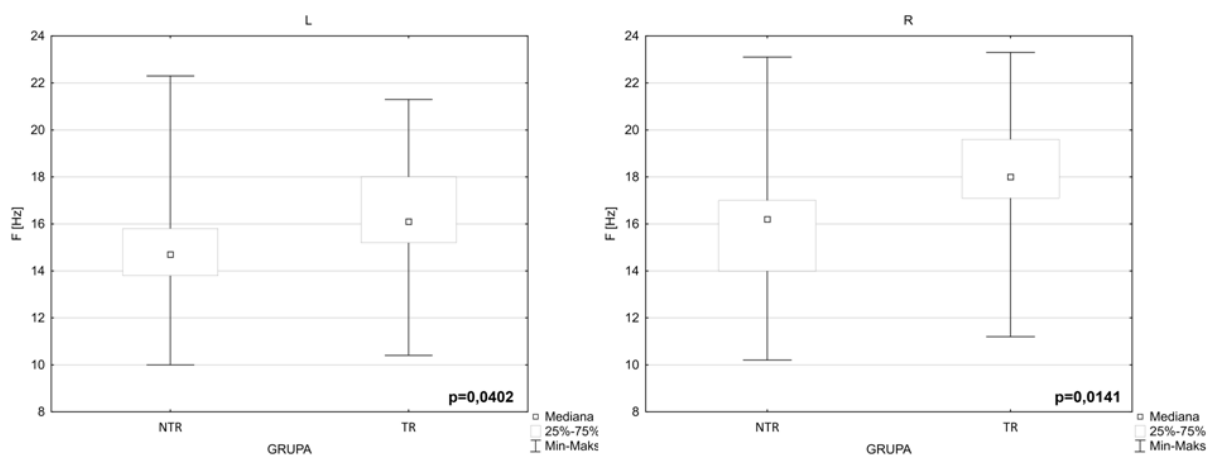
##### 4.5.1. Wyniki oceny miometrycznej w grupie badanej i w grupie kontrolnej wyjściowe (1 punkt pomiarowy) oraz w 2, 3 i 4 punkcie pomiarowym

W żadnym z badanych mięśni kończyn dolnych nie wykazano statystycznie istotnych różnic w badaniu miometrycznym pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną. Dotyczyło to oceny w pierwszych trzech punktach pomiarowych, tj. w badaniu wyjściowym oraz bezpośrednio i 1,5 miesiąca po 2 cyklu HIIT dla pacjentów trenujących i w odpowiednich punktach czasowych dla pacjentów nietrenujących. W ostatnim pomiarze (punkt pomiarowy 4 - 3 m-ce po 2 HIIT) obustronnie w mięśni dwugłowym uda (BF) parametry miometryczne: sztywność i częstotliwość okazały się istotnie wyższe u pacjentów trenujących w porównaniu do chorych niepoddawanych treningom w adekwatnym punkcie czasowym. Natomiast właściwość pełzania dla ww. mięśnia okazała się istotnie niższa w grupie P-T w porównaniu do P-NT w ostatnim punkcie pomiarowym (Rycina 5-7).

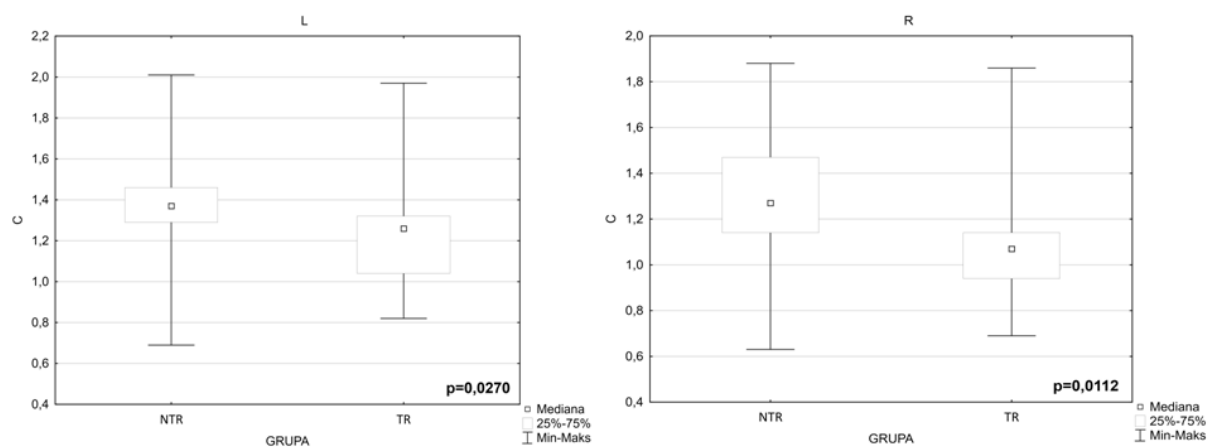
Rycina 5. Porównanie sztywności (S) w BF w grupie badanej (P-T) i kontrolnej (P-NT) po stronie lewej (L) i prawej (R) w 4 punkcie pomiarowym



Rycina 6. Porównanie częstotliwości (F) w BF w grupie badanej (P-T) i kontrolnej (P-NT) po stronie lewej (L) i prawej (R) w 4 punkcie pomiarowym



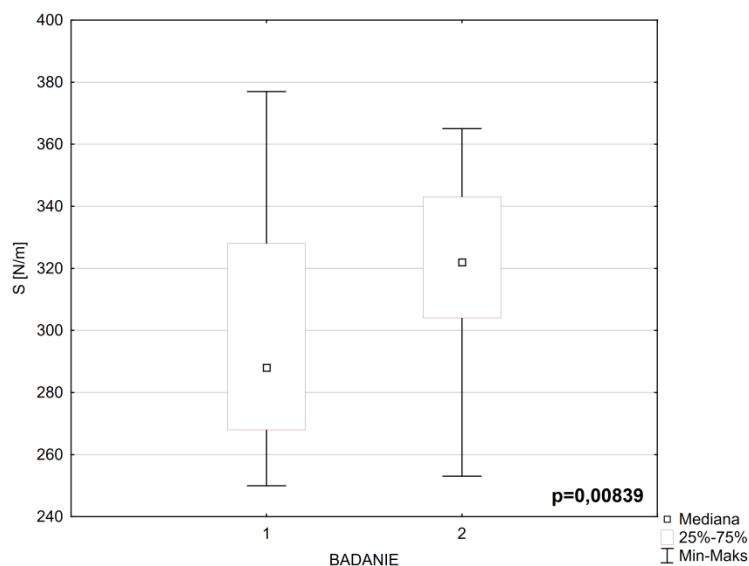
Rycina 7. Porównanie właściwości pełzania (C) w BF w grupie badanej (P-T) i kontrolnej (P-NT) po stronie lewej (L) i prawej (R) w 4 punkcie pomiarowym



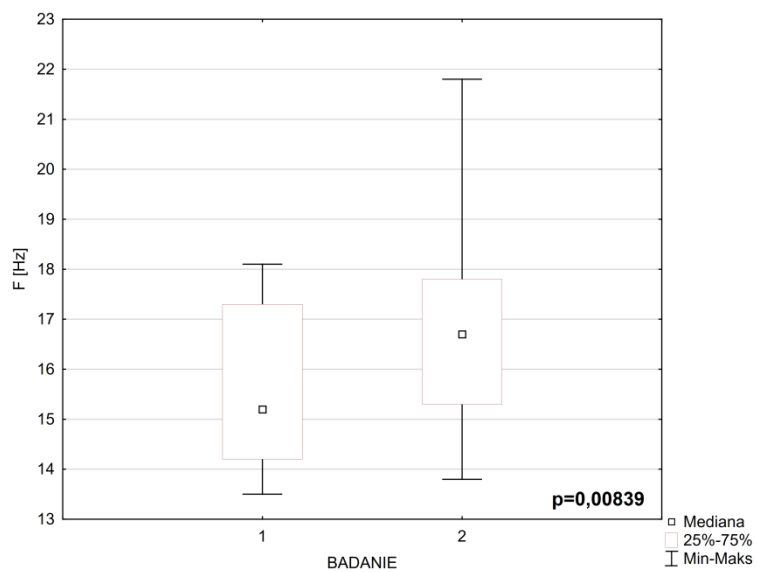
#### 4.5.2. Wyniki oceny miometrycznej w grupie badanej bezpośrednio po 2 cyklu HIIT (2 punkt pomiarowy)

W grupie P-T bezpośrednio po zakończeniu drugiego cyklu treningowego stwierdzono istotne statystycznie zmiany parametrów miometrycznych w głowie przyśrodkowej mięśnia brzuchatego łydki po stronie lewej w porównaniu do badania wyjściowego sprzed 1 cyklu HIIT. Wzrosła sztywność mięśnia ( $p=0,00839$ ) oraz częstotliwość ( $p=0,00839$ ), natomiast czas relaksacji i właściwość pełzania uległy zmniejszeniu ( $S p=0,0123$ ,  $C p=0,0139$ ) (Rycina 8-11). Parametry miometryczne w pozostałych badanych mięśniach (BF, RF, TA obustronnie oraz GSm po stronie prawej) nie uległy istotnym statystycznie zmianom.

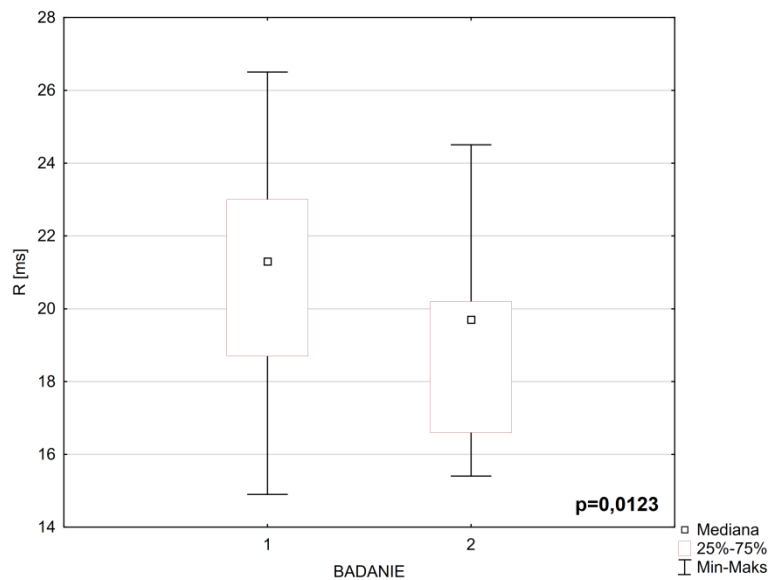
Rycina 8. Zmiana sztywności (S) w GSm lewym (L) u pacjentów trenujących (P-T) w 2 punkcie pomiarowym



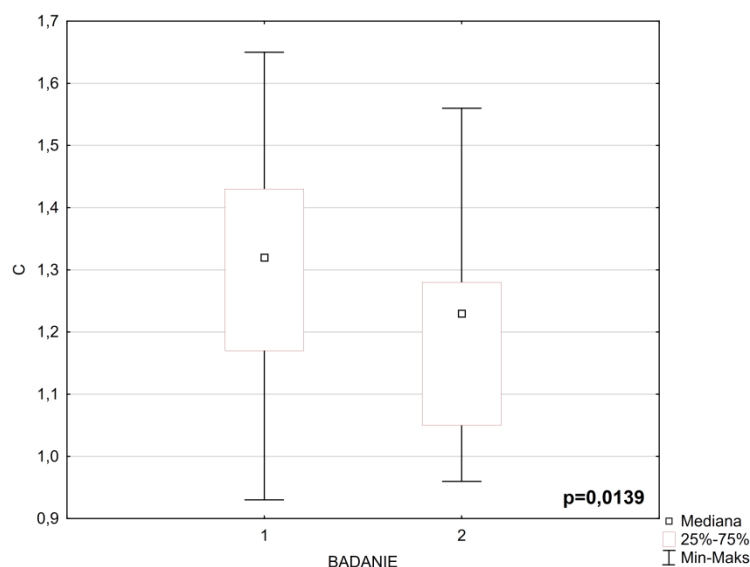
Rycina 9. Zmiana częstotliwości (F) w GSm lewym (L) u pacjentów trenujących (P-T) w 2 punkcie pomiarowym



Rycina 10. Zmiana czasu relaksacji (R) w GSm lewym (L) u pacjentów trenujących (P-T) w 2 punkcie pomiarowym



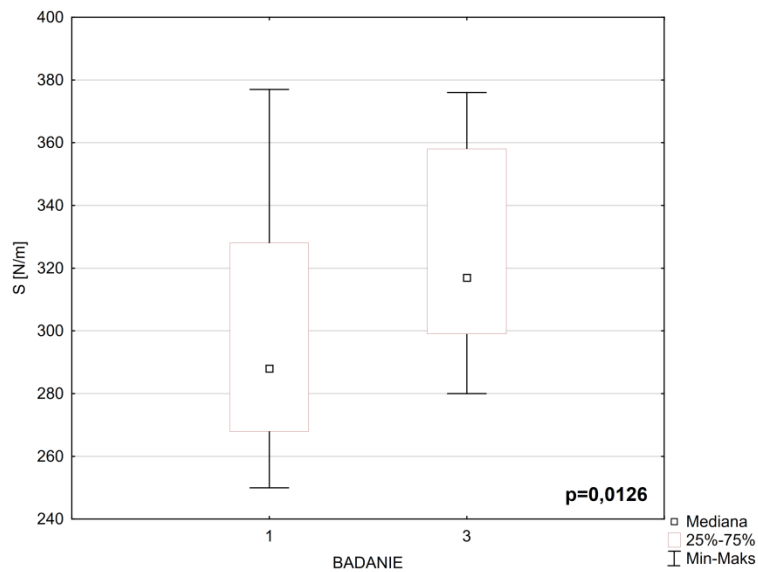
Rycina 11. Zmiana właściwości pełzania (C) w GSm lewym (L) u pacjentów trenujących (P-T) w 2 punkcie pomiarowym



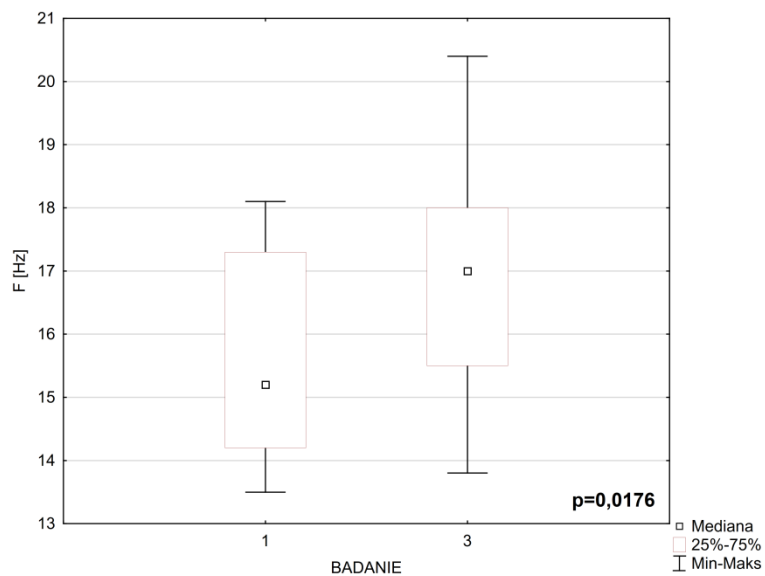
#### 4.5.3. Wyniki oceny miometrycznej w grupie badanej po 1,5 miesiąca po 2 cyklu HIIT (3 punkt pomiarowy)

W grupie badanej 1,5 miesiąca po zakończeniu drugiego cyklu HIIT stwierdzono wzrost sztywności ( $p=0,0126$ ) i częstotliwości ( $p=0,0176$ ) w badaniu miometrycznym w zakresie głowy przyśrodkowej lewego mięśnia brzuchatego łydki w stosunku do pomiaru nr 1 (przed pierwszym cyklem treningowym). Analogicznie do pomiarów uzyskanych bezpośrednio po 2 cyklu HIIT zmniejszeniu uległ czas relaksacji ( $p=0,0126$ ) oraz właściwość pełzania w GSm lewym ( $p=0,0196$ ) (Rycina 12-15). Poza tym nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian sztywności w pozostałych ocenionych miometrycznie mięśniach (BF, RF, TA).

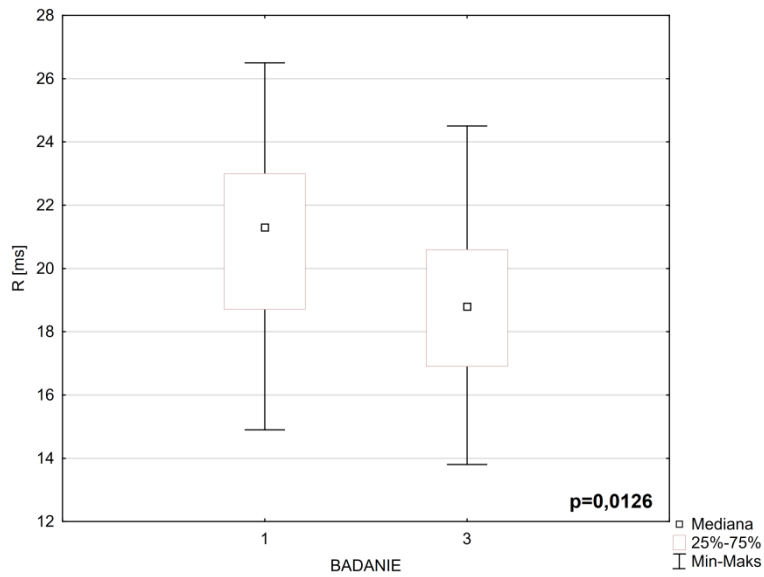
Rycina 12. Zmiana sztywności (S) w GSM lewym (L) u pacjentów trenujących (P-T) w 3 punkcie pomiarowym



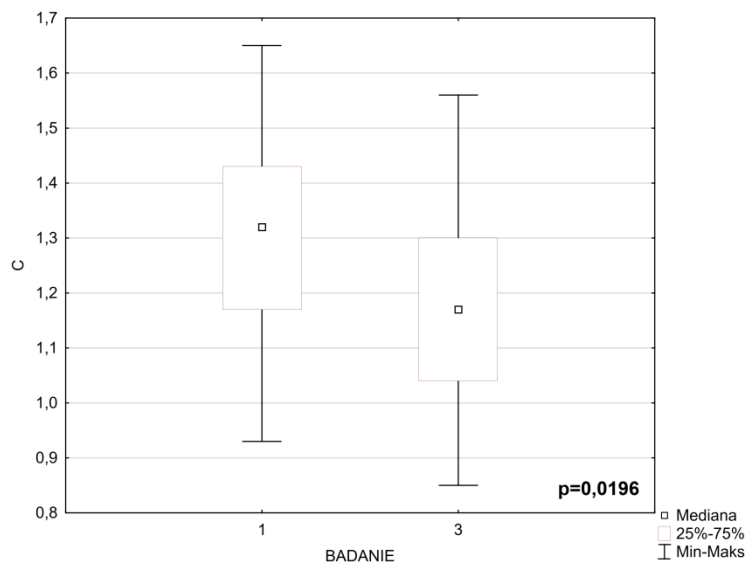
Rycina 13. Zmiana częstotliwości (F) w GSM lewym (L) u pacjentów trenujących (P-T) w 3 punkcie pomiarowym



Rycina 14. Zmiana czasu relaksacji (R) w GSM lewym (L) u pacjentów trenujących ( P-T) w 3 punkcie pomiarowym



Rycina 15. Zmiana właściwości pełzania (C) w GSM lewym (L) u pacjentów trenujących (P-T) w 3 punkcie pomiarowym

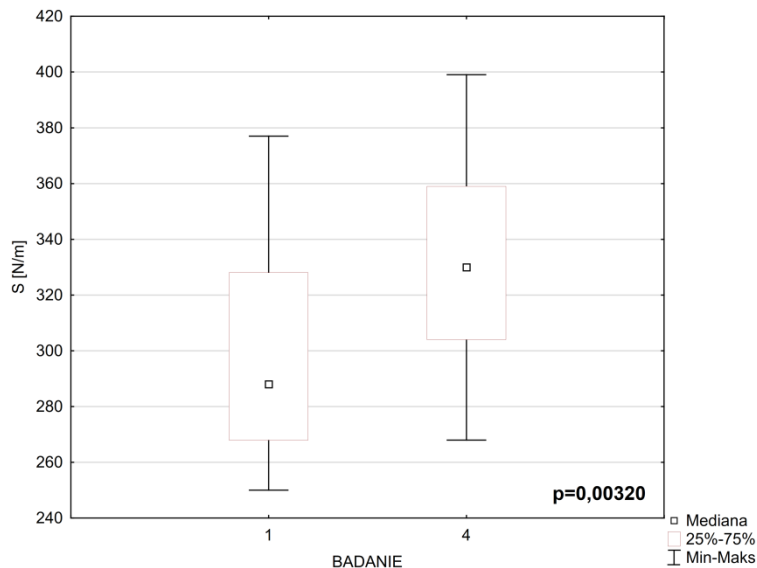




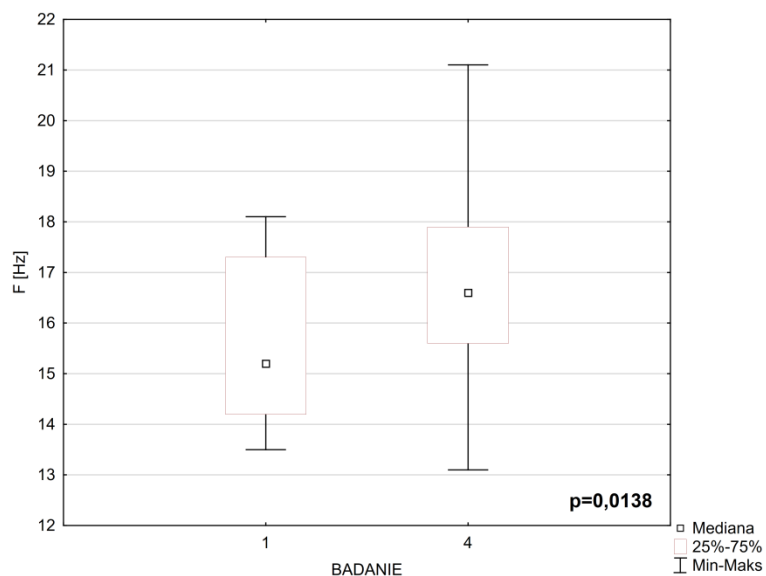
#### 4.5.4. Wyniki oceny miometrycznej w grupie badanej po 3 miesiącach po 2 cyklu HIIT (4 punkt pomiarowy)

W ostatnim punkcie pomiarowym (3 miesiące po drugim cyklu HIIT) w grupie P-T, analogicznie do badań wcześniejszych, stwierdzono w lewym GSm statycznie istotny wzrost sztywności mięśnia ( $p=0,00320$ ) i częstotliwości ( $p=0,0138$ ) w porównaniu do pierwszego pomiaru miometrycznego (przed 1 HIIT). Redukcji uległ natomiast czas relaksacji ( $p=0,00562$ ) oraz właściwość pełzania ( $p=0,00562$ ) w ww. mięśniu (Rycina 16-19). Ponadto w mięśniu dwugłowym uda prawym stwierdzono wzrost częstotliwości o granicznej istotności statystycznej ( $p=0,0495$ ), zmniejszenie wartości pełzania ( $p=0,0395$ ) i tendencję do skrócenia czasu relaksacji ( $p=0,0664$ ). Natomiast w BF lewym wykazano tendencję do wzrostu S ( $p=0,0976$ ) w porównaniu do 1 punktu pomiarowego (Tabela 17). Parametry w innych mięśniach (RF, TA obustronnie oraz GSm po stronie prawej) nie zmieniły się.

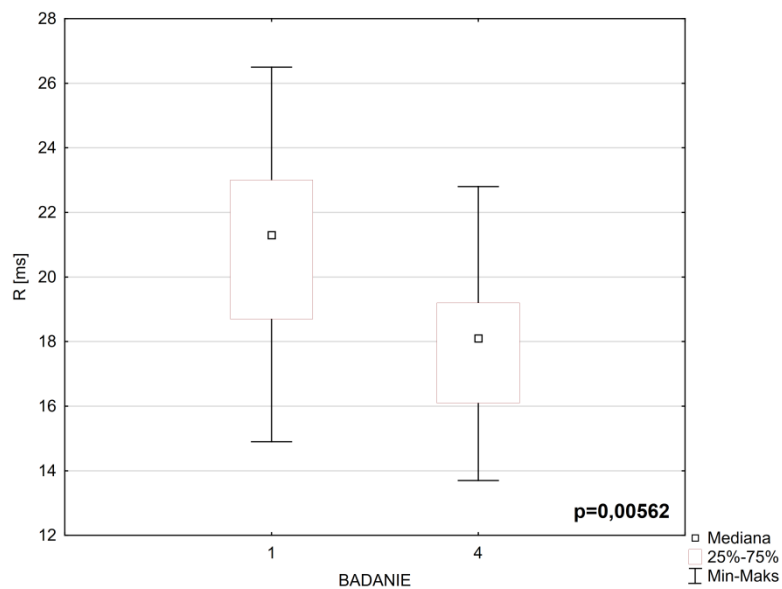
Rycina 16. Zmiana sztywności (S) w GSm lewym (L) u pacjentów trenujących (P-T) w 4 punkcie pomiarowym



Rycina 17. Zmiana częstotliwości (F) w GSM lewym (L) u pacjentów trenujących (P-T) w 4 punkcie pomiarowym



Rycina 18. Zmiana czasu relaksacji (R) w GSM lewym (L) u pacjentów trenujących (P-T) w 4 punkcie pomiarowym



Rycina 19. Zmiana właściwości pełzania (C) w GSM lewym (L) u pacjentów trenujących (P-T) w 4 punkcie pomiarowym

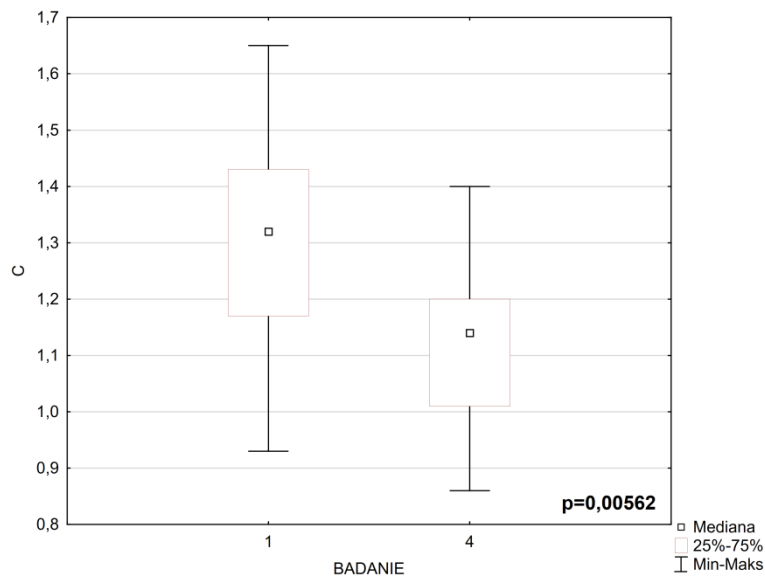


Tabela 17. Zmiany parametrów miometrycznych w BF u pacjentów trenujących (P-T) w 4 punkcie pomiarowym

	n	Badanie 1 (przed 1 HIIT)					Badanie 4 (po 3 m-cach od 2 HIIT)					p*
		min	max	25Q	M	75Q	min	max	25Q	M	75Q	
BF R F [Hz]	17	15,8	11,5	25,8	14,6	18,4	11,2	23,3	17,1	18,0	19,6	0,0495
BF R C	17	1,18	0,68	1,76	1,12	1,36	0,69	1,86	0,94	1,07	1,14	0,0395
BF R R [ms]	17	18,6	10,7	29,0	17,7	21,6	11,0	30,3	15,2	16,9	18,2	0,0664
BF L S [N/m]	17	290,0	198,0	396,0	262,0	319,0	185,0	419,0	282,0	305,0	333,0	0,0976

\*Test Wilcoxona

**BF R**, biceps femoris right, mięsień dwugłowy uda prawy; **frequency**, częstotliwość naturalnej oscylacji wyrażona w hercach [Hz]; **C**, creepability, właściwość pełzania; **R**, relaxation time, czas relaksacji mierzony w milisekundach [ms]; **S**, stiffness, sztywność wyrażona w niutonach na metr [N/m]; **n**, number – liczebność grupy; **min**, minimum – wartość minimalna; **max**, maximum – wartość maksymalna; **25Q**, Lower Quartile – dolny kwartył; **M**- mediana; **75Q**, Upper Quartile – górny kwartył; **p**– poziom istotności w teście Wilcoxona

4.5.5. Wyniki oceny miometrycznej w grupie kontrolnej w po 9 miesiącach od początku eksperymentu (2 punkt pomiarowy)

W grupie pacjentów nietreningujących badanych po ok. 9 miesiącach od początku eksperymentu, co odpowiada okresowi bezpośrednio po 2 cyklu treningowym u P-T, stwierdzono zwiększenie częstotliwości ( $p=0,0219$ ) i zmniejszenie właściwości pełzania ( $p=0,0409$ ) lewego GSm (Tabela 18). W innych mięśniach kończyn dolnych nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian parametrów miometrycznych.

Tabela 18. Zmiany parametrów miometrycznych w GSm lewym u pacjentów nietreningujących (P-NT) w 2 punkcie pomiarowym

	n	Badanie 1 (przed 1 HIIT)					Badanie 2 (po 9 m-cach)					p*
		min	max	25Q	M	75Q	min	max	25Q	M	75Q	
<b>GSm L F</b> [Hz]	15	12,1	19,0	12,9	16,1	16,9	13,6	21,2	16,0	17,1	18,0	<b>0,0219</b>
GSm L S [N/m]	15	236,0	356,0	281,0	301,0	341,0	263,0	379,0	300,0	325,0	358,0	0,0816
GSm L R [ms]	15	20,2	14,8	26,9	17,8	23,7	19,7	13,1	23,7	20,4	21,6	0,0809
<b>GSm L C</b>	15	1,04	1,67	1,15	1,28	1,41	0,90	1,43	1,07	1,13	1,31	<b>0,0409</b>

\*Test Wilcoxona

**GSm L**, gastrocnemius medialis left, głowa przyśrodkowa mięśnia brzuchatego łydki lewego; **F**, frequency, częstotliwość naturalnej oscylacji wyrażona w hercach [Hz]; **S**, stiffness, sztywność wyrażona w niutonach na metr [N/m]; **R**, relaxation time, czas relaksacji mierzony w milisekundach [ms]; **C**, creapability, właściwość pełzania; **n**, number – liczebność grupy; **min**, minimum – wartość minimalna; **max**, maximum – wartość maksymalna; **25Q**, Lower Quartile – dolny kwartył; **M**- mediana; **75Q**, Upper Quartile – górny kwartył; **p**– poziom istotności w teście Wilcoxona

4.5.6. Wyniki oceny miometrycznej w grupie kontrolnej po 10,5 miesiącach od początku eksperymentu (3 punkt pomiarowy)

W grupie kontrolnej po ok. 10,5 miesiąca od początku eksperymentu, co odpowiada okresowi 1,5 m-ca po 2 HIIT u P-T, stwierdzono nieznacznie istotny wzrost częstotliwości ( $p=0,01320$ ) oraz spadek właściwości pełzania ( $p=0,0110$ ) w zakresie głowy przyśrodkowej

lewego GSm, bez zmiany sztywności spoczynkowej i czasu relaksacji mięśnia (Tabela 19). Wynik porównano do wyjściowego pomiaru miometrycznego. Pozostałe mięśnie (BF, RF, TA, GSm prawy) nie wykazały istotnych statystycznie zmian w ocenie miometrycznej.

Tabela 19. Zmiany parametrów miometrycznych w GSm lewym u pacjentów nietreningujących (P-NT) w 3 punkcie pomiarowym

	n	Badanie 1 (przed 1 HIIT)					Badanie 3 (po 10,5 m-cach)					p*
		Min	max	25Q	M	75Q	min	Max	25Q	M	75Q	
<b>GSm L F</b> [Hz]	14	12,1	17,9	12,7	14,9	16,9	13,6	21,3	15,3	17,0	19,0	<b>0,0132</b>
GSm L S [N/m]	14	298,5	242,0	379,0	272,0	330,0	281,0	264,0	353,0	295,0	319,0	0,683
GSm L R [ms]	14	21,3	16,2	29,0	19,4	23,6	19,2	15,3	25,1	20,2	22,5	0,209
<b>GSm L C</b>	14	1,11	1,68	1,21	1,36	1,53	0,81	1,47	0,97	1,14	1,30	<b>0,0110</b>

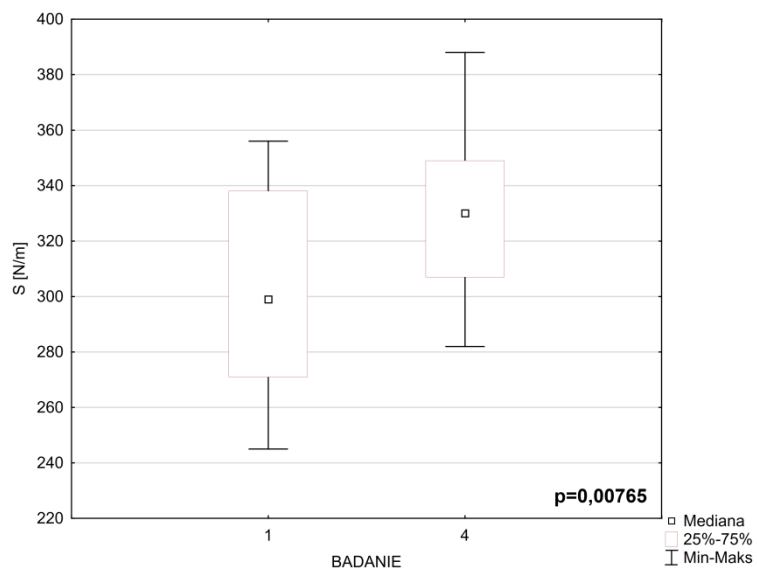
\*Test Wilcoxona

**GSm L**, gastrocnemius medialis left, głowa przyśrodkowa mięśnia brzuchatego łydki lewego; **F**, frequency, częstotliwość naturalnej oscylacji wyrażona w hercach [Hz]; **C**, creapability, właściwość pelzania; **n**, number – liczebność grupy; **min**, minimum – wartość minimalna; **max**, maximum – wartość maksymalna; **25Q**, Lower Quartile – dolny kwartył; **M**- mediana; **75Q**, Upper Quartile – górny kwartył; **p**– poziom istotności w teście Wilcoxona

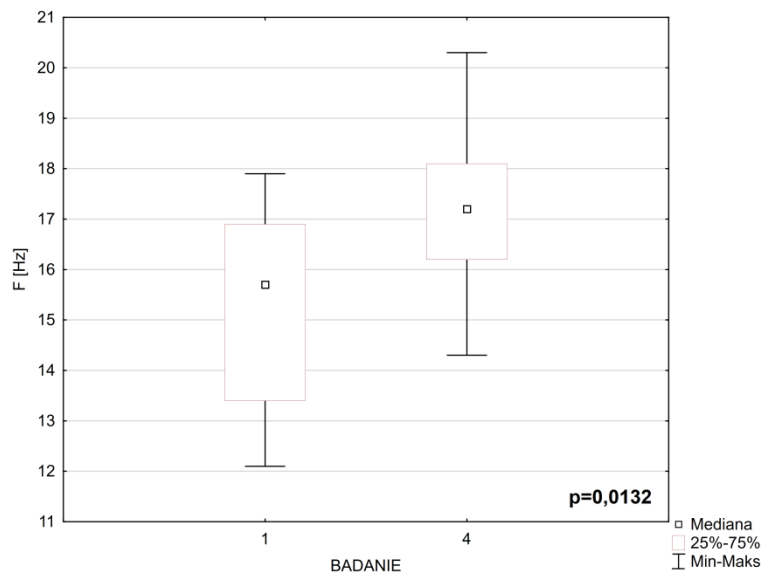
#### 4.5.7 Wyniki końcowej oceny miometrycznej w grupie kontrolnej po 12 miesiącach od początku eksperymentu (4 punkt pomiarowy)

Ostatni pomiar miometryczny odbył się po ok. 12 miesiącach od początku eksperymentu, co u P-T odpowiada 3 miesiącom po drugim cyklu HIIT. Wyniki odniesiono do pomiaru wyjściowego (1 punkt pomiarowy). W mięśni GSm po stronie lewej u P-NT istotnie statystycznie wzrosła sztywność mięśnia ( $p=0,00765$ ) i częstotliwość ( $p=0,0132$ ), natomiast skrócił się czas relaksacji mięśnia ( $p=0,00878$ ) oraz zmniejszyła właściwość pelzania ( $0,0192$ ) (Rycina 20-23). Parametry miometryczne innych mięśni (RF, TA obustronnie oraz GSm i BF po stronie prawej) nie uległy zmianie.

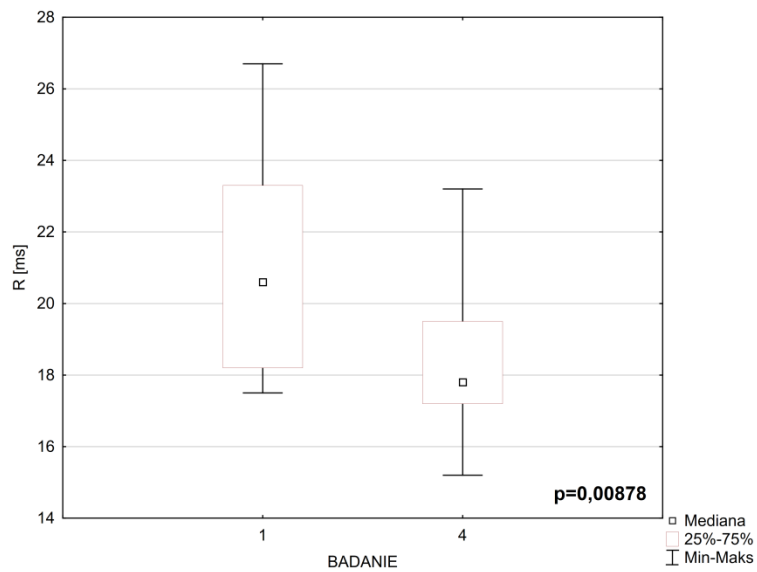
Rycina 20. Zmiana sztywności (S) w GSm lewym (L) u pacjentów nietreningujących (P-NT) w 4 punkcie pomiarowym



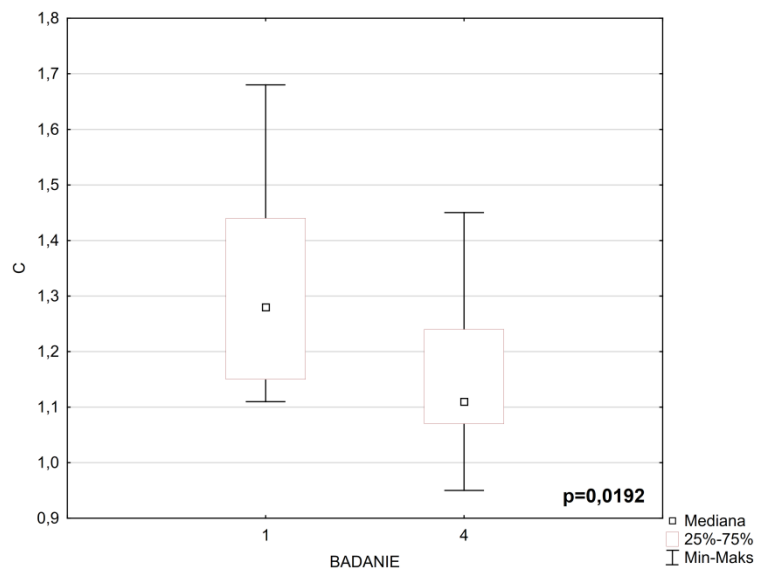
Rycina 21. Zmiana częstotliwości (F) w GSm lewym (L) u pacjentów nietreningujących (P-NT) w 4 punkcie pomiarowym



Rycina 22. Zmiana czasu relaksacji (R) w GSm lewym (L) u pacjentów nietreningujących (P-NT) w 4 punkcie pomiarowym



Rycina 23. Zmiana właściwości pełzania (C) w GSm lewym (L) u pacjentów nietreningujących (P-NT) w 4 punkcie pomiarowym



Wykazany powyżej wzrost sztywności GSm L zarówno w grupie P-T jak i P-NT w końcowym, 4 punkcie pomiarowym (po 12 miesiąch od początku eksperymentu) nie był istotny statystycznie (Tabela 20).

Tabela 20. Porównanie parametrów miometrycznych w GSm po stronie lewej w grupie badanej i kontrolnej w 4 punkcie pomiarowym

GSm L	P-NT						P-T						p*
	n	min	max	25Q	M	75Q	n	min	max	25Q	M	75Q	
<b>4 F [Hz]</b>	15	14,3	20,3	16,2	17,2	18,1	17	13,1	21,1	15,6	16,6	17,9	0,682
<b>4 S [N/m]</b>	15	282,0	388,0	307,0	330,0	349,0	17	268,0	399,0	304,0	330,0	359,0	0,852
<b>4 R [ms]</b>	15	15,2	23,2	17,2	17,8	19,5	17	13,7	22,8	16,1	18,1	19,2	0,852
<b>4 C</b>	15	0,95	1,45	1,07	1,11	1,24	17	0,86	1,40	1,01	1,14	1,20	0,737

\*Test U Manna-Whitneya

**GSm L**, gastrocnemius medialis left, głowa przysrodkowa mięśnia brzuchatego łydki lewego; **4 F**, frequency, częstotliwość naturalnej oscylacji wyrażona w hercach [Hz] w 4 punkcie pomiarowym; **4 S**, stiffness, sztywność wyrażona w niutonach na metr [N/m] w 4 punkcie pomiarowym; **4 R**, relaxation time, czas relaksacji mierzony w milisekundach [ms] w 4 punkcie pomiarowym; **4 C**, creapability, właściwość pełzania w 4 punkcie pomiarowym; **n**, number – liczebność grupy; **min**, minimum – wartość minimalna; **max**, maximum – wartość maksymalna; **25Q**, Lower Quartile – dolny kwartył; **M** - mediana; **75Q**, Upper Quartile – górny kwartył; **p** – poziom istotności w teście Wilcoxon

#### 4.6. Korelacje pomiędzy oceną sztywności mięśni w badaniu klinimetrycznym i miometrycznym

Przy pomocy korelacji porządku rang Spearmana oceniono zależności między oceną sztywności mięśniowej za pomocą skali UPDRS oraz miometrii. W całej grupie badanych wyniki w cz. III skali UPDRS w punktach 3.3d (sztywność prawej kończyny dolnej) i 3.3e (sztywność lewej kończyny dolnej) korelowały z parametrami miometrycznymi dla mięśnia piszczelowego przedniego i dwugłowego uda po stronie prawej (Tabela 21). W ocenie szczegółowej u pacjentów nietreningujących punktacja w cz. III UPDRS istotnie korelowała z wynikami miometrii w mięśniach prostym uda oraz dwugłowym uda obustronnie w drugim punkcie pomiarowym (Tabela 22-23). Korelacja ta była dodatnia dla parametrów miometrycznych: sztywności i częstotliwości, natomiast ujemna dla czasu relaksacji i właściwości pełzania. W grupie treningowej nie stwierdzono istotnych zależności w żadnym z punktów pomiarowych (przed, bezpośrednio po i 3 m-ce po 2 cyklu HIIT) dla żadnego z badanych mięśni kończyn dolnych.



Tabela 21. Zależność sztywności mięśni kończyn dolnych ocenionych za pomocą skali UPDRS i miometrii dla ogółu uczestników eksperymentu

Miometria prawa kończyna dolna	3.3d		
	N	R	p
BF R- F	43	0,28	0,0656
TA R- F	43	0,47	<b>0,00161</b>
TA R- S	43	0,47	<b>0,00151</b>
TA R- C	43	-0,46	<b>0,00169</b>
BF R- R	43	-0,26	0,0910
TA R- R	43	-0,48	<b>0,00122</b>

**BF R**, biceps femoris right- mięsień dwugłowy uda prawy; **F**, frequency, częstotliwość naturalnej oscylacji wyrażona w hercach [Hz]; **TA R**, tibialis anterior right- mięsień piszczelowy przedni prawy, **S**, stiffness, sztywność wyrażona w niutonach na metr [N/m]; **C**, creapability, właściwość pełzania; **R**, relaxation time, czas relaksacji mierzony w milisekundach [ms], **3.3d**, punkt cz. III UPDRS odpowiadający sztywności prawej kończyny dolnej, **n**, number – liczebność grupy; **r** – współczynnik korelacji rang Spearmana; **p** – poziom istotności

Tabela 22. Zależność sztywności mięśni kończyny dolnej prawej ocenionej za pomocą skali UPDRS i miometrii

Miometria - prawa kończyna dolna	3.3d		
	N	R	p
BF- S	13	0,73	<b>0,00491</b>
BF- F	13	0,62	<b>0,0237</b>
BF- R	13	-0,71	<b>0,00645</b>
BF- C	13	-0,67	<b>0,0117</b>
RF- S	13	0,67	<b>0,0126</b>
RF- F	13	0,60	<b>0,0285</b>
RF- R	13	-0,62	<b>0,0229</b>
RF- C	13	-0,57	<b>0,0433</b>

**BF**, biceps femoris- mięsień dwugłowy uda; **RF**, rectus femoris- mięsień prosty uda; **S**, stiffness, sztywność wyrażona w niutonach na metr [N/m]; **F**, frequency, częstotliwość naturalnej oscylacji wyrażona w hercach [Hz], **R**, relaxation time, czas relaksacji mierzony w milisekundach [ms], **C**, creapability, właściwość pełzania; **3.3d**,

punkt cz. III UPDRS odpowiadający sztywności prawej kończyny dolnej, **n**, number – liczebność grupy; **r** – współczynnik korelacji rang Spearmana; **p**– poziom istotności

Tabela 23. Zależność sztywności mięśni kończyny dolnej lewej ocenionej za pomocą skali UPDRS i miometrii

Miometria - lewa kończyna dolna	3.3e		
	N	R	p
BF- S	13	0,73	<b>0,00472</b>
BF- F	13	0,63	<b>0,0212</b>
BF- R	13	-0,61	<b>0,0271</b>
BF- C	13	-0,53	<b>0,0628</b>
RF- S	13	0,83	<b>0,00039</b>
RF- F	13	0,42	0,151
RF- R	13	-0,65	<b>0,0165</b>
RF- C	13	-0,59	<b>0,0343</b>

**BF**, biceps femoris- mięsień dwugłowy uda; **RF**, rectus femoris- mięsień prosty uda; **S**, stiffness, sztywność wyrażona w niutonach na metr [N/m]; **F**, frequency, częstotliwość naturalnej oscylacji wyrażona w hercach [Hz], **R**, relaxation time, czas relaksacji mierzony w milisekundach [ms], **C**, creapability, właściwość pełzania; **3.3e**, punkt cz. III UPDRS odpowiadający sztywności lewej kończyny dolnej; **n**, number – liczebność grupy; **r** - współczynnik korelacji rang Spearmana; **p**– poziom istotności

#### 4.7. Opinie pacjentów

Po zakończeniu eksperymentu pacjentów stanowiących grupę badaną zapytano o ogólne wrażenia na temat eksperymentu i schematu ćwiczeń. Uczestników poproszono o ocenę, czy dwa 12-tygodniowe cykle HITT przeprowadzone w odstępie 3-miesięcznym w jakikolwiek sposób wpłynęły na ich stan neurologiczny i sprawność ruchową. Z grupy 19 pacjentów, 52% (10 osób) oceniło wpływ treningu jako pozytywny, 32% (6 osób) jako neutralny, 16% (3 osoby) – jako negatywny. Uczestnicy, którzy ocenili eksperyment pozytywnie, zgłaszali subiektywną poprawę ogólnej sprawności ruchowej, postawy, sprawności chodu oraz nastroju, tylko jedna osoba zgłosiła poczucie zmniejszenia napięcia mięśni (5%). Grupa oceniająca HIIT neutralnie lub negatywnie skarżyła się na potreningową sztywność mięśni (3 osoby, 16%), dotyczącą głównie mięśni łydek oraz ból kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego (2 osoby, 10%). Zwrócono uwagę na potrzebę rozszerzenia planu treningu o ćwiczenia rozciągające, które w opinii

pacjentów powinny odbywać się po zakończeniu zajęć na cykloergometrze. Pozostali pacjenci nie zauważyli żadnego wpływu treningów na ich sprawność ruchową.

## 5. Omówienie wyników

Choroba Parkinsona, która jest postępującym i nieuleczalnym schorzeniem zwyrodnieniowym układu nerwowego, nieuchronnie prowadzi do upośledzenia funkcji ruchowych, a w następnej kolejności także intelektualnych. Konieczne jest poszukiwanie najskuteczniejszych metod prewencji niepełnosprawności w chP. Dostępne publikacje dowodzą, że interwałowy trening o wysokiej intensywności poprawia wydolność tlenową oraz niektóre objawy ruchowe i pozaruchowe chP.

W badaniach w grupie osób zdrowych w podeszłym wieku wykazano, że trening na cykloergometrze rowerowym pozytywnie wpływa wydolność tlenową organizmu.<sup>137</sup> Podobne efekty uzyskano także u pacjentów z chP poddanych takiemu treningowi.<sup>138,139,140</sup> Pomimo tego, że badanie wpływu HIIT na fizjologiczne zmiany adaptacyjne nie jest przedmiotem tej rozprawy, warto podkreślić znaczenie tego zjawiska,<sup>138,141,142</sup> zwłaszcza że pacjenci z chP często prowadzą siedzący tryb życia, co przyczynia się do istotnego zmniejszenia ich wydolności tlenowej (VO<sub>2</sub>max: maximal oxygen consumption).<sup>143,144</sup> Niższy pułap tlenowy jest istotnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, będących jedną z głównych przyczyn śmiertelności w chP.<sup>145</sup> W części dotychczasowych doniesień, porównujących HIIT do treningu o umiarkowanej intensywności (moderate-intensity continuous training - MICT), nie potwierdzono jednoznacznie przewagi HIIT w zakresie poprawy VO<sub>2</sub> u pacjentów z chP.<sup>141</sup> Istnieją jednak badania wskazujące na taką przewagę w stymulacji zmian adaptacyjnych.<sup>139</sup> W opublikowanym w 2021 r. przeglądzie piśmiennictwa dotyczącym korzyści płynących z jazdy na rowerze w chP, wśród pozytywnych efektów długotrwałych treningów wymieniano poprawę chodu (zarówno w odniesieniu do ogólnej sprawności, jak i szybkości chodu), poprawę równowagi oraz jakości życia.<sup>146</sup> Inni autorzy sugerowali dodatkowo możliwą poprawę funkcji poznawczych,<sup>132,147</sup> profilu snu<sup>148</sup> oraz nastroju.<sup>138</sup> Pozytywne działanie HIIT na zmiany adaptacyjne oraz jego wpływ na objawy pozaruchowe chP, które nie są przedmiotem mojej rozprawy, ale mają ogromne znaczenie dla ogólnego stanu pacjentów i ich jakości życia, skłoniły mnie do krótkiego przedstawienia tego tematu w dyskusji dotyczącej wyników moich badań.

## 5.1. Omówienie ogólnej charakterystyki grupy badanej i kontrolnej

W mojej pracy badawczej poddałam rocznej obserwacji grupę 45 osób z chP, rozpoznaną zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami.<sup>33</sup> Do eksperymentu włączyłam pacjentów z łagodną i średniozaawansowaną chP (HY 1-3), gdyż na tych etapach choroby rehabilitacja jest szczególnie zalecana w prewencji niepełnosprawności.<sup>89,99</sup> Pacjenci w późniejszych stadiach choroby (HY 4-5), z uwagi na ograniczenia ruchowe, nie są w stanie podejmować takiego rodzaju aktywności fizycznej, m.in. uczestniczyć w treningach o wysokiej intensywności na cykloergometrze rowerowym. Biorąc pod uwagę długi czas trwania eksperymentu (12 miesięcy), konieczność zgłaszania się na liczne kontrole oraz wysoką częstotliwość treningów (3x w tygodniu), do udziału w badaniu zakwalifikowano chorych zmotywowanych, którzy po zapoznaniu się z planem eksperymentu, w pełni go zaakceptowali i chętnie podjęli współpracę.

Analizowane grupy chorych nie różniły się istotnie między sobą, biorąc pod uwagę liczbę uczestników, płeć, wiek, wzrost, masę ciała oraz czas trwania choroby. Duże znaczenia miała jednorodność grupy badanej i kontrolnej w zakresie stopnia zaawansowania chP. Wraz z postępem choroby istotnie zmienia się odpowiedź na leczenie dopaminergiczne.<sup>149</sup> W celu zminimalizowania wpływu leczenia farmakologicznego na wynik eksperymentu, kohorty dobrano również tak, by nie różniły się istotnie statystycznie pod względem dawek przyjmowanych leków. Wszyscy chorzy byli oceniani wyłącznie w stanie „off”, tzn. po 12-godzinnej przerwie w przyjmowaniu leków przeciwparkinsonowskich. Jednak u pacjentów we wczesnym stadium chP nie można było wykluczyć przedłużonego wpływu leków na ich stan ruchowy. W tym okresie choroby odstawienie lewodopy na jeden - dwa dni nie musi wywoływać pogorszenia sprawności ruchowej.<sup>150,151</sup> Jest to związane z tzw. „długą odpowiedzią” na lek, która wynika ze złożonych, nie w pełni zrozumiałych, zależności farmakodynamicznych rozwijających się w trakcie leczenia lewodopą.<sup>150-152</sup> Odpowiedź ta skraca się wraz z czasem trwania choroby.<sup>152</sup> Dodatkowo część uczestników eksperymentu przyjmowała leki dopaminergiczne o długim, nawet kilkunastogodzinnym, czasie półtrwania (np. pramipeksol). Dlatego też jednorodność grupy względem LEDD oraz stopnia zaawansowania choroby w skali HY była bardzo istotna dla rzetelnej analizy statystycznej uzyskanych wyników. Dawki przyjmowanych leków dopaminergicznych w grupie badanej i kontrolnej nie różniły się między sobą w ocenie wyjściowej oraz w żadnym z kolejnych punktów pomiarowych. Dane z literatury sugerują, że rehabilitacja zmniejsza zapotrzebowanie na lewodopę,<sup>99,153</sup> czego jednak nie udało mi się potwierdzić w omawianym eksperymencie.

Dwa 12-tygodniowe cykle HITT nie wpłynęły istotnie na LEDD u pacjentów z chP w stosunku do grupy kontrolnej w obserwacji 12-miesięcznej.

Ważnym aspektem w wyborze formy treningu była jego atrakcyjność dla pacjentów. W innych badaniach trening interwałowy był pozytywnie oceniany przez chorych, co miało duże znaczenie dla jego dalszego kontynuowania po zakończeniu eksperymentów<sup>154</sup>. Zadowolenie uczestników z treningu jest istotne dla samego przebiegu doświadczenia. W przypadku mojego badania, z uwagi na długi okres obserwacji i konieczność częstych kontroli, współpraca pacjentów była jednym z najważniejszych czynników warunkujących jego powodzenie. Nie udało się jednak uniknąć trudności w przeprowadzeniu zaplanowanego badania, co wynikało m.in. z kłopotów organizacyjnych związanych z ograniczeniem mobilności chorych w stanie „off”. Wielu pacjentów miało problem z dotarciem na badania kontrolne, część chorych zrezygnowała z udziału w eksperymencie lub pomijała niektóre wizyty. Utrudniło to opracowanie statystyczne niektórych elementów eksperymentu np. danych klinimetrycznych w grupie P-NT po 12 m-cach jego trwania, co uwarunkowane było zbyt małą liczbą badanych.

## 5.2. Omówienie wpływu treningu HIIT na objawy ruchowe chP w ocenie klinimetrycznej

W ocenie klinimetrycznej u pacjentów trenujących stwierdziłam poprawę stanu ruchowego bezpośrednio po zakończeniu 2 HIIT, co wyrażało się spadkiem sumarycznej punktacji w cz. III skali UPDRS (2 punkt pomiarowy,  $p=0,00182$ ). Efekt ten okazał się jednak krótkotrwały i w ocenie po kolejnych 3 miesiącach eksperymentu nie stwierdzono istotnych różnic w porównaniu do oceny wyjściowej (4 punkt pomiarowy,  $p=0,109$ ). W grupie kontrolnej nie było istotnych statystycznie zmian w punktacji UPDRS w trakcie 9-miesięcy obserwacji (2 punkt pomiarowy,  $p=0,663$ ). Analiza postępu choroby ocenianego jako nasilanie objawów ruchowych w czasie ujawniła, że w grupie pacjentów poddanych HIIT w trakcie 9-miesięcznej obserwacji doszło do spowolnienia postępu chP pod wpływem treningu w porównaniu do grupy kontrolnej. Po upływie 12 miesięcy od początku eksperymentu u P-T nie stwierdzono istotnego pogorszenia ruchowego w oparciu o punktację w cz. III UPDRS. Z uwagi na problemy organizacyjne, opisane powyżej i wynikającą z nich zbyt małą liczebność grupy kontrolnej, pacjenci ci (P-NT) nie zostali poddani ocenie klinimetrycznej po 12 m-cach. W związku z tym nie była również możliwa analiza porównawcza obu grup.

Poprawa w cz. III UPDRS u P-T w 2 punkcie pomiarowym dotyczyła ogólnego spowolnienia ruchowego, bradykinezji lewej kończyny górnej i prawej dolnej, postawy ciała oraz nasilenia sztywności w zakresie kończyn górnych (ten parametr zostanie omówiony w

osobnym akapicie). Poprawa w zakresie sztywności kończyn górnych oraz bradykinezji kończyn dolnych utrzymywała się przez kolejne 3 miesiące (4 punkt pomiarowy). W 4 punkcie pomiarowym nasiliła się natomiast hipomimia u PT, która u P-NT uległa pogorszeniu już wcześniej tzn. w 2 punkcie pomiarowym. U P-NT nasiliła się także bradykinezja lewej kończyny dolnej oraz pogorszyła się sprawność wstawania z krzesła po 9 miesiącach od początku eksperymentu (2 punkt pomiarowy). Stopień aktywności życia codziennego oceniony przy pomocy skali S&E poprawił się w grupie trenującej bezpośrednio po 2 cyklu HIIT (2 punkt pomiarowy). Istotna statystycznie różnica utrzymywała się do czasu kolejnej kontroli po 3 miesiącach (4 punkt pomiarowy). W grupie kontrolnej stopień aktywności życia codziennego pogorszył się w adekwatnym punkcie pomiarowym (2 punkt pomiarowy). Wyniki te pozostają w zgodzie z publikowanymi dotychczas doniesieniami i wskazują na progresywny charakter choroby, która może ulec spowolnieniu u pacjentów poddanych rehabilitacji.

W największym jak dotąd przeglądzie piśmiennictwa i metaanalizie badań dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa HIIT u pacjentów z chP z 2023 r. Harpham i wsp.<sup>141</sup> wymienili jedynie 3 publikacje o zadowalającej jakości, które oceniały wpływ HIIT na punktację w III cz. UPDRS. Jedną z nich było badanie Marusiaka i wsp.<sup>132</sup> z 2019 r., w którym analizowano wpływ 8-tygodniowego cyklu HIIT na cykloergometrze rowerowym na funkcje psychomotoryczne pacjentów z chP (n=10). W grupie trenującej stwierdzono złagodzenie niektórych objawów ruchowych chP, ponadto poprawę nastroju i funkcji poznawczej. W ocenie w cz. III UPDRS wzięto pod uwagę jedynie podpunkty odpowiadające bradykinezji, wykazując jej poprawę ( $p < 0.05$ ). Nie odniesiono się do pozostałych elementów skali UPDRS, w tym sztywności mięśniowej. Duplea<sup>155</sup> w 2020 r. porównywał wpływ 10 - tygodniowego cyklu HIIT i ciągłego treningu o umiarkowanej intensywności (MICT) na wydolność fizyczną oraz objawy ruchowe i pozaruchowe pacjentów z chP. W grupie poddanej HIIT stwierdzono poprawę punktacji w cz. III skali UPDRS, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej. Autor tłumaczył to niewielką liczebnością grup (9 osób w każdej grupie). Uygun<sup>156</sup> ocenił wpływ 12 sesji treningu interwałowego na rowerze stacjonarnym poziomym, prowadzonym w okresie 6-tygodni na sprawność psychofizyczną pacjentów z chP (n=14, HY 1-3). Stosowano program treningowy o wysokiej prędkości i niskim oporze pedałowania (high speed- low resistance - HS-LR). Bezpośrednio po zakończeniu treningu uzyskano istotną poprawę punktacji w cz. III skali UPDRS oraz poprawę w poszczególnych punktach skali odpowiadających bradykinezji. Podobnie jak w poprzednich publikacjach, nie odniesiono się do innych elementów skali, w tym do sztywności mięśniowej. Stwierdzono lepsze wyniki w testach oceniających mobilność, równowagę i funkcje poznawcze.

Wymienione publikacje obejmują badania na małych grupach pacjentów – kilkanaście osób. Dlatego dużą wartość ma publikacja Schenkmana i wsp.<sup>140</sup> z 2018 r., oparta o wielośrodkowe badania oceniające wpływ treningów o różnej intensywności na bieżni na objawy chP u 128 pacjentów w półrocznym okresie obserwacji. Pacjentów z rozpoznaną de novo chP podzielono na 3 grupy: grupę poddaną treningowi o wysokiej intensywności (3-4 dni w tygodniu, 80%-85% maksymalnej częstości akcji serca), o średniej intensywności (3-4 dni w tygodniu, 60%-65% maksymalnej częstości akcji serca) i grupę kontrolną, w której pacjenci nie byli poddawani treningowi. Pozytywny efekt treningów w postaci zmniejszenia punktacji w cz. III skali UPDRS uzyskano jedynie w grupie poddawanej HIIT (4,0; 95% CI, 0,4-7,5;  $p = 0,03$ ). W ww. badaniu nie wyszczególniono jednak, które objawy ruchowe uległy poprawie, w tym także nie opisano wpływu treningu na sztywność mięśniową.<sup>140</sup>

### 5.3. Omówienie wpływu treningu HIIT na sztywność mięśni ocenioną klinimetrycznie i miometrycznie

W przeprowadzonym przeze mnie eksperymencie nie uzyskałam zakładanej w hipotezie badawczej poprawy sztywności parkinsonowskiej w żadnym z badanych mięśni kończyn dolnych w obserwacji rocznej, zarówno w ocenie klinimetrycznej, jak i miometrycznej. W ocenie miometrycznej bezpośrednio po 2 HIIT stwierdziłam istotne statystycznie nasilenie sztywności spoczynkowej w głowie przyśrodkowej mięśnia brzuchatego łydki po stronie lewej w porównaniu do badania przedtreningowego. Nasilenie sztywności utrzymywało się do końca eksperymentu (S i F GSm L w 2 punkcie pomiarowym odpowiednio  $p=0,00839$  i  $p=0,00839$ ; w 3 punkcie pomiarowym  $p=0,0126$  i  $p=0,0176$ ; w 4 punkcie pomiarowym  $p=0,0032$  i  $p=0,0138$ ). Ponadto obustronnie w mięśniu dwugłowym uda w ostatnim punkcie pomiarowym również stwierdzono pogorszenie parametrów miometrycznym odpowiadających nasileniu sztywności w porównaniu do 1 punktu pomiarowego oraz w porównaniu do grupy kontrolnej. U pacjentów z grupy kontrolnej nie uzyskano istotnych zmian sztywności spoczynkowej w miometrii w mięśniach kończyn dolnych, poza GSm lewym w 4 punkcie pomiarowym (wzrost S  $p=0,00765$ , F  $p=0,0132$ ; wynik omówiony w dalszej części rozprawy).

Wynik mojego badania tylko pozornie stoi w sprzeczności z dotychczasowymi doniesieniami, sugerującymi pozytywny wpływ HIIT na funkcje ruchowe w chP. We wspomnianej wcześniej metaanalizie z 2023 r. Harpham i wsp.<sup>141</sup> nie odnieśli się do wpływu HIIT na sztywność mięśniową. Stwierdzili poprawę stanu ruchowego, przejawiającą się

spadkiem punktacji w cz. III UPDRS, jednak dotyczyła ona głównie punktów odpowiadających bradykinezji.<sup>156,132</sup> Podobne wyniki uzyskali także inni autorzy i oni również nie oceniali zmian napięcia mięśniowego.<sup>132,142,156,130,131</sup> Analizując powyższe doniesienia, nasuwa się wniosek, że ocena wpływu HIIT na sztywność mięśniową kończyn dolnych jest obszarem nadal słabo poznanym. Wszystkie dotychczasowe badania opisywały głównie globalną zmianę punktacji w cz. III UPDRS, pomijając zwykle wpływ treningu na poszczególne, oceniane modalności. Aktualne wytyczne rehabilitacyjne kładą nacisk na indywidualizację doboru usprawniania ruchowego w zależności od specyficznych problemów konkretnego pacjenta.<sup>99,102</sup> Rehabilitacja powinna być ukierunkowana na cel, który różni się u poszczególnych pacjentów.<sup>103</sup> Inny cel rehabilitacji dotyczy chorego z bradykinetyczną, a inny z drżenną postacią choroby. Dlatego istnieje potrzeba kontynuacji badań dotyczących wpływu danego typu treningu na konkretny objaw w chP. Jednym z nielicznych badań dotyczących tego problemu jest doniesienie z 2010 r. W badaniu Politis<sup>83</sup> sztywność mięśniowa była oceniona przez samych pacjentów jako jeden z trzech najbardziej uciążliwych objawów chP.

W mojej pracy skupiałam się na analizie zmian napięcia mięśniowego w kończynach górnych i dolnych, przy czym obiektywną ocenę miometryczną zastosowałam tylko w zakresie mięśni kończyn dolnych. Napięcie mięśniowe w kończynach górnych było ocenione jako element cząstkowej oceny w cz. III UPDRS, co warunkowane było celami eksperymentu. Bezpośrednio po zakończeniu drugiego cyklu HIIT (2 punkt pomiarowy) w grupie trenującej nastąpiła poprawa sztywności mięśni kończyn górnych w porównaniu do oceny początkowej. Poprawa ta utrzymywała się do czasu kolejnej kontroli po 3 miesiącach, czyli w 4 punkcie pomiarowym. W grupie kontrolnej również stwierdzono poprawę w zakresie sztywności lewej kończyny górnej w 2 punkcie pomiarowym w porównaniu do oceny wyjściowej, co spowodowało brak istotnych statystycznie różnic w napięciu mięśni kończyn górnych między grupą trenującą i kontrolną w 2 punkcie pomiarowym. Wynik ten jest kontrowersyjny, a jego potencjalnymi przyczynami może być m.in. mała liczebność grupy badanej oraz kontrolnej, jak i niedoskonałość samej metody.

Literatura dotycząca przedmiotu moich badań jest uboga. Znalazłam jedynie pojedyncze doniesienia oceniające wpływ treningu HIIT na sztywność mięśniową. Jeszcze w mniejszej liczbie doniesień stosowano metodykę badań opartą o obiektywną ocenę sztywności przy użyciu miometrii. Marusiak i wsp.<sup>105</sup> w 2015 r. przeprowadzili podobnie zaprojektowany eksperyment, w którym oceniali wpływ 8 - tygodniowego cyklu HIIT na sztywność mięśnia dwugłowego ramienia oraz stężenie BDNF (brain-derived neurotrophic factor) w surowicy u 11 pacjentów z chP. Wykazano istotne statystycznie zmniejszenie sztywności mięśnia



dwugłowego ramienia w ocenie miometrycznej oraz w UPDRS w kończynie z silniej wyrażonymi objawami parkinsonowskimi bezpośrednio po zakończeniu HIIT. Poprawie uległa także ogólna punktacja w cz. III skali UPDRS oraz wzrosło stężenie BDNF we krwi. W eksperymencie oceniano wyłącznie napięcie mięśni kończyn górnych, mimo że trening przeprowadzony był na cykloergometrze rowerowym, w którym poprzez pedałowanie, angażowane są głównie mięśnie kończyn dolnych. Autorzy tłumaczyli zmniejszenie napięcia mięśniowego w niećwiczących efektorach (mięśniach kończyn górnych) poprawą funkcjonowania sieci neuronalnych w jądrach podstawy, stymulowaną przez mechanizmy neuroplastyczne w reakcji na indukowany treningiem wzrost wydzielania neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego BDNF. Za tym argumentem przemawiała pozytywna korelacja spadku punktacji UPDRS i wzrostu stężenia BDNF we krwi. Ograniczeniami opisywanego badania była mała liczebność grupy badanej (11 osób) oraz jej porównanie z grupą osób zdrowych poddanych treningowi (11 osób), a nie z nietreningowymi pacjentami z chP.

Uszkodzone w chP struktury dopaminergiczne mózgu, poprzez nieprawidłowy sygnał ośrodkowy a następnie patologiczną reakcję odruchową rdzenia kręgowego, doprowadzają do zmian przystosowawczych mięśni, a w efekcie do wzrostu ich sztywności.<sup>45,157</sup> Wyniki badań na modelach zwierzęcych sugerują neuroprotektoryjne działanie treningu, prowadzące do zmniejszenia utraty neuronów istoty czarnej.<sup>158</sup> Wysiłek fizyczny, wpływając na zwiększenie plastyczności synaptycznej i poprawę transmisji dopaminergicznej, prowadzi do zmniejszenia stopnia nasilenia objawów ruchowych chP w modelu zwierzęcym.<sup>159–161</sup> W badaniach na ludziach dowiedziono, że wysiłek fizyczny stymuluje wydzielanie neurotrofin, zarówno u osób zdrowych,<sup>107</sup> jak i pacjentów z chP.<sup>16,194,104</sup> Inne doniesienia sugerują, że intensywny trening może poprawić pobudliwość korowo-ruchową u pacjentów z chP<sup>163</sup>, patologicznie zwiększoną aktywność odruchową rdzenia kręgowego.<sup>157,164,165</sup> Istotne znaczenie w tym procesie mają prawdopodobnie różne czynniki troficzne. Stymulują one procesy plastyczne w mózgu, poprawiają czynność jąder podstawy i pozytywnie wpływają na regulację napięcia mięśniowego związaną z aktywnością rdzenia kręgowego, zmniejszając sztywność parkinsonowską.<sup>105,166,167</sup> Zmiany mogą być indukowane zarówno przez czynniki pochodzenia nerwowego, jak i mięśniowego<sup>167</sup>, zwłaszcza IGF-1 (insulin-like growth factor-1) oraz BDNF.<sup>158,168</sup> Neurotrofiny, takie jak BDNF, są odpowiedzialne za ochronę i przeżycie neuronów, wzrost aksonów i dendrytów oraz synaptogenezę, m.in. w jądrach podstawy i innych, związanych z nimi obszarach mózgu.<sup>93</sup> Największy wzrost wydzielania BDNF wykazywano po intensywnym aerobowym treningu interwałowym, 168–170,<sup>172</sup> dlatego m.in.

ta forma treningu została zastosowana w przeprowadzonym przeze mnie eksperymencie. Inni autorzy sugerują, że trening forsowany (np. z narzuconym tempem pedałowania) w większym stopniu indukuje poprawę czynności jąder podstawy, prowadzącą do lepszej sprawności ruchowej.<sup>130,131,173</sup> Biorąc pod uwagę powyższe rozważania, koncepcja poprawy stymulacji dopaminergicznej warunkowanej zmianami neuroplastycznymi mózgu w odpowiedzi na HIIT, mogłaby tłumaczyć część uzyskanych przeze mnie wyników, takich jak zmniejszenie sztywności kończyn górnych, poprawę bradykinezy oraz stabilności postawy. Równocześnie w przeprowadzonym badaniu wykazałam nasilenie sztywności spoczynkowej w zakresie mięśni kończyn dolnych, czynnie zaangażowanych w pedałowanie na cykloergometrze rowerowym. Nasuwa się jednak pytanie, czym można tłumaczyć wzrost napięcia głównie głowy przysrodkowej mięśnia brzuchatego łydki z jednoczesą poprawą sztywności mięśni kończyn górnych, utrzymującą się kolejnych punktach pomiarowych eksperymentu? Wg mojej najlepszej wiedzy i w oparciu o dostępne bazy danych, nie ma żadnego artykułu, w którym stwierdzano nasilenie sztywności parkinsonowskiej w reakcji na trening, zwłaszcza HIIT lub inny, dowolny trening na cykloergometrze rowerowym. Z drugiej strony cennych wskazówek dostarczyli mi sami pacjenci, którzy po zakończeniu doświadczenia zostali zapytani o wrażenia i uwagi na temat jego przebiegu. 3 osoby z 19 trenujących zgłosiły uczucie nasilenia sztywności mięśni bezpośrednio po zakończonych treningach. Pacjenci wskazywali głównie na zwiększenie sztywności w zakresie mięśni podudzi oraz sztywności i bólu okolicy lędźwiowo-krzyżowej.

Jedną z możliwych przyczyn zwiększenia sztywności mięśni może być zbyt duża intensywność przeprowadzonych treningów. Schemat mojego badania obejmował standardowy protokół HIIT na cykloergometrze rowerowym, porównywalny do protokołów spotykanych w innych publikacjach, który został uznany za bezpieczny u pacjentów z chP.<sup>105,132</sup> Intensywność i częstotliwość treningów została dobrana w oparciu o aktualne dane medyczne. Optymalna zalecana częstotliwość treningów aerobowych w przypadku pacjentów z chP obejmuje co najmniej 3 sesje w tygodniu, których intensywność odpowiada 70–85% tętna maksymalnego.<sup>174</sup> U pacjentów z chP i z podwyższoną wyjściowo sztywnością kończyn nie można wykluczyć pojawienia się mikrouszkodzeń mięśni zaangażowanych w regularne intensywne pedałowanie, pomimo stosowania ogólnie przyjętych procedur przeprowadzania treningu.

Uszkodzenie mięśni wywołane wysiłkiem fizycznym o wysokiej intensywności (Exercise-Induced Muscle Damage - EIMD), to proces, w którym podczas intensywnych ćwiczeń dochodzi do mikrouszkodzeń strukturalnych włókien mięśniowych.<sup>175,176</sup> EIMD może powstać w wyniku koncentrycznych, izometrycznych i ekscentrycznych skurczów

mięśni.<sup>178,179</sup> Najszerzej opisane i najbardziej dotkliwe wydają się uszkodzenia po ekscentrycznym obciążeniu mięśni.<sup>176,178,180–182</sup> Objawy pojawiają się zwykle w ciągu pierwszych dni po intensywnym wysiłku, a następnie stopniowo zanikają w ciągu kilku dni do tygodni w zależności od stopnia nasilenia uszkodzenia.<sup>183</sup> W literaturze można spotkać także termin „opóźnionego zmęczenia spowodowanego wysiłkiem fizycznym”, które pojawia się podczas długiego okresu intensywnych ćwiczeń. Może utrzymywać się przez wiele miesięcy i nie ustępuje po odpoczynku.<sup>184</sup> EIMD zazwyczaj charakteryzuje się występowaniem objawów wskazywanych przez naszych pacjentów, czyli uczuciem sztywności mięśni. Typowy jest także ból mięśni (Delayed-Onset Muscular Soreness - DOMS<sup>182</sup>) oraz zmniejszenie siły i zakresu ruchu.<sup>185</sup>

Do uszkodzenia mięśni dochodzi zwłaszcza podczas nowych lub nadmiernie obciążających aktywności, podczas których siły działające na mięśnie przekraczają ich fizjologiczną zdolność do adaptacji. Prowadzi to do uszkodzeń wewnętrznej struktury włókien mięśniowych.<sup>176</sup> Inne doniesienia sugerują, że to intensywność ćwiczeń, a nie rodzaj skurczu, może być czynnikiem odpowiedzialnym za bolesność mięśni wywołaną wysiłkiem fizycznym.<sup>183</sup> Zmniejszona elastyczność jednostki mięsień-ścięgno jest ważnym czynnikiem wpływającym na podatność mięśni na uszkodzenia wywołane wysiłkiem fizycznym<sup>177,186</sup> Wyjściwo większa sztywność mięśni jest czynnikiem ryzyka wystąpienia cięższych objawów uszkodzenia mięśni po wysiłku, dlatego też pacjenci z chP mogą być bardziej predysponowani do wystąpienia EIMD. Bardziej narażone są także osoby starsze, co związane jest ze wzrostem sztywności mięśni pojawiającym się wraz z wiekiem.<sup>187</sup> Na zwiększoną sztywność mięśni u osób starszych składa się zarówno wzrost sztywności spoczynkowej mięśnia, jak również zmniejszenie elastyczności ścięgien.<sup>188–190</sup> Przytoczone doniesienia pozostają w zgodzie z wynikami mojego badania. Pacjenci poddani HIIT, którzy zgłaszali skargi na sztywność mięśni podudzi po zakończeniu eksperymentu (K 72 l., M 66 l., M 69 l.), okazali się starsi niż średnia wieku grupy trenującej (63 l.).

Mięsień brzuchaty łydki jest jednym z najbardziej obciążonych mięśni podczas jazdy na rowerze, a jego aktywność wzrasta wraz ze zwiększeniem tempa pedałowania.<sup>191</sup> Podczas pedałowania głowa przysrodkowa tego mięśnia działa przede wszystkim jako zginacz podeszwy stopy (odpowiada głównie za „dociśnięcie” pedału do najniższej pozycji<sup>191</sup>), natomiast głowa boczna bierze większy udział w zginaniu stawu kolanowego.<sup>192</sup> Uważa się, że podczas konwencjonalnej jazdy na rowerze dochodzi głównie do koncentrycznej aktywacji GS.<sup>183,191,193</sup> Równocześnie GS hamuje w sposób ekscentryczny zgięcie grzbietowe stopy, wyprost kolana i rotację zewnętrzną kości piszczelowej.

Według danych z piśmiennictwa zmęczenie wywołane wysiłkiem ma wpływ na stan mięśni na poziomie komórkowym.<sup>184</sup> Powysiłkowy wzrost sztywności obserwowano w kilku grupach mięśni m.in. w zginaczach kolana<sup>194</sup> i zginaczach podszwowych, takich jak GS.<sup>195</sup> Dowiedziono, że po pojedynczym godzinnym ekscentrycznym treningu na bieżni, sztywność bierna GS była podwyższona przez co najmniej 48 godzin, a powrót do stanu sprzed treningu następował w ciągu tygodnia.<sup>195</sup> W literaturze brak jest doniesień na temat efektu dłuższych, kilkutygodniowych serii treningowych, zwłaszcza treningów koncentrycznych jakim jest jazda na cykloergometrze rowerowym, na sztywność spoczynkową mięśni. Nie stwierdzono korelacji między sztywnością spoczynkową mięśnia po treningu a subiektywnymi wrażeniami w postaci bólu podczas chodzenia.<sup>195</sup> Podobne wyniki uzyskałam w przeprowadzonym eksperymencie. Żaden z pacjentów nie zgłaszał bólu podudzi ani bezpośrednio, ani po dłuższym okresie od zakończenia treningu HIIT.

Stwierdzony przeze mnie wzrost sztywności spoczynkowej GSm po stronie lewej u pacjentów trenujących utrzymywał się do 3 miesięcy po zakończeniu dwóch serii HIIT. W grupie kontrolnej jedynie w ostatnim punkcie pomiarowym (po 12 miesiącach od początku eksperymentu) stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie sztywności spoczynkowej w lewym GSm (wzrost S i F), co mogło być związane z naturalnym postępem choroby. Asymetryczne nasilenie sztywności GSm można ewentualnie odnieść do przewagi objawów parkinsonowskich po jednej stronie ciała. Mimo że nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną w tym zakresie, to biorąc pod uwagę grupę pacjentów poddawanych treningom, trzeba wskazać, że objawy przeważały po stronie lewej u 12 chorych, podczas gdy po stronie prawej u 7 z nich. Być może lewostronną dominacją objawów parkinsonowskich można tłumaczyć asymetrię sztywności na niekorzyść lewej strony ciała. W grupie pacjentów trenujących każdym z punktów pomiarowych stwierdzono wzrost sztywności (S) GSm po stronie lewej. Dodatkowo w ostatnim punkcie pomiarowym po 12 miesiącach od początku eksperymentu, wykazano nasilenie sztywności w mięśniu prostym uda obustronnie w grupie trenującej. Parametr ten określa opór mięśnia w reakcji na skurcz. Myoton, generując krótkie mechaniczne impulsy, stymuluje skórę nad badanym mięśniem w celu wywołania odkształcenia, które określamy jako S. Podwyższenie wartości S w GSm wskazują na wzrost oporu mięśniowego w reakcji na HIIT. Aby przezwyciężyć wyższą S w GSm i rozciągnąć mięsień (np. celem wykonania kolejnych ruchów) konieczny jest większy wysiłek, a więc także większy wydatek energetyczny mięśnia działającego antagonistycznie.<sup>196</sup> Może to mieć znaczenie kliniczne w postaci szybszej męczliwości mięśni i większej skłonności do ich urazów podczas wysiłku fizycznego.

W GSm po stronie lewej stwierdzono także istotnie statystycznie podwyższoną częstotliwość (F) we wszystkich kolejnych punktach pomiarowych w porównaniu do wartości wyjściowej. Parametr ten odnosi się do liczby drgań mięśnia w spoczynku (oscylacji). Powyższy wynik świadczy o podwyższeniu ciśnienia wewnątrz mięśnia i napięcia spoczynkowego w reakcji na HIIT. Gdy parametr ten jest znacznie zwiększony, może dojść do zaburzeń przepływu krwi w mięśniu.<sup>196</sup> Może to doprowadzić do jego zmęczenia i wydłużonej regeneracji. Zaburzenia te mogłyby być potencjalnym czynnikiem odpowiedzialnym za utrzymującą się sztywność GSm, mimo zaprzestania treningów. Jednak konieczne są dalsze badania dotyczące tego problemu.

Kolejnym parametrem, który uległ istotnym zmianom jest czas relaksacji (R), który odzwierciedla czas potrzebny, aby dany mięsień powrócił do swojego pierwotnego kształtu po jego odkształceniu. Można więc uznać, że R odpowiada pośrednio elastyczności tkanki, która jest parametrem odwrotnie proporcjonalnym do jej sztywności (S). W kolejnych pomiarach miometrycznych uzyskałam istotne statystycznie zmniejszenie wartości R w GSm w reakcji na HIIT, co świadczy o zmniejszeniu jego elastyczności.

Ostatnim parametrem miometrycznym, który uległ istotnym zmianom była wartość pełzania (C). Zmienna ta jest zdecydowanie najrzadziej wymieniana w literaturze. Zjawisko pełzania mięśniowego informuje o zdolności mięśnia do stopniowego wydłużania się w czasie pod wpływem działania nacisku Myotonu. C razem z R opisują właściwości lepko-sprężyste mięśnia i mają odwrotny zwrot do S i F. Takie też zależności uzyskałam w moim badaniu w kolejnych punktach pomiarowych. Zmniejszenie wartości C oraz R prawdopodobnie świadczy o mniejszej sprężystości GSm w reakcji na HIIT i może być czynnikiem zwiększającym podatność mięśnia na urazy spowodowane wysiłkiem fizycznym. Uzyskane wyniki badań pozostają w zgodzie z danymi z pracy Marusiaka i wsp.,<sup>102</sup> w której za miometryczny ekwiwalent sztywności parkinsonowskiej uznano zmiany dwóch parametrów miometrycznych, tj. sztywności i częstotliwości.

Stwierdzony wzrost sztywności GSm po 2 cyklach HIIT może być związany z tzw. bezbolesnym mikrouszkodzeniem mięśni zaangażowanych w intensywne pedałowanie. Dotychczas nie badano wpływu regularnych treningów koncentrycznych o wysokiej intensywności na uszkodzenia mięśni u osób z ich нефизjologicznie wyższą wyjściową sztywnością, typową dla chP. Istnieje potrzeba prowadzenia dalszych badań dotyczących efektów oraz bezpieczeństwa treningów o wysokiej intensywności u takich pacjentów. Czynnikiem mylącym może być brak dolegliwości bólowych i współistniejący, ogólnie pozytywny efekt HIIT na sprawność ruchową w chP. Wg dostępnej literatury trening HIIT u

pacjentów z chP uznawany jest za bezpieczny, a zdarzenia niepożądane notowano rzadko,<sup>137</sup> w tym bóle kolan, bóle głowy, zmęczenie, skręcenie w stawie kolanowym i niedociśnienie tętnicze.<sup>142,172</sup> Brakuje doniesień na temat obiektywnych wykładników potreningowego uszkodzenia mięśni u pacjentów z chP poddawanych intensywnym treningom, jak również obiektywnie mierzonej sztywności mięśni kończyn dolnych.

Podsumowując, trening HIIT okazał się skuteczny w zmniejszeniu nasilenia niektórych objawów ruchowych u osób z łagodną lub średniozaawansowaną chP (HY 1-3). Biorąc pod uwagę cytowane piśmiennictwo oraz wyniki mojej pracy badawczej wydaje się, że HIIT w największym stopniu wpływa na poprawę bradykinezy. Ta forma usprawniania mogłaby być dobrym rozwiązaniem dla pacjentów z przewagą spowolnienia ruchowego w obrazie klinicznym chP. Dodatkową zaletą proponowanego programu treningowego jest możliwość prowadzenia go w domu, regularnie, bez istotnego obciążenia finansowego. U pacjentów z postacią bradykinetyczną chP występuje jednak inny, istotny objaw jakim jest sztywność mięśni. Może ona ulec zwiększeniu w reakcji na intensywny wysiłek na cykloergometrze rowerowym, a przyczyną tego zjawiska mogą być mikrouszkodzenia mięśni powstające w trakcie treningu. Konieczne są dalsze, wielośrodkowe badania w tym zakresie. Obecnie wydaje się, że chorzy z istotnym nasileniem sztywności mięśniowej w kończynach dolnych powinni być ostrożnie kwalifikowani do tego typu rehabilitacji.

#### 5.4. Omówienie korelacji pomiędzy oceną sztywności mięśni w badaniu klinimetrycznym i miometrycznym

W oparciu o korelację porządku rang Spearmana oceniałam zależność między kliniczną a miometryczną oceną sztywności mięśniowej. W ocenie sumarycznej wszystkich uczestników eksperymentu stwierdzono korelację dla obu metod w niektórych mięśniach kończyn dolnych (BF, TA). Nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznie zależności między obiema metodami u pacjentów trenujących w żadnym z punktów pomiarowych. W grupie kontrolnej stwierdzono istotną statystycznie korelację między sztywnością kończyn dolnych ocenioną w UPDRS a sztywnością spoczynkową w miometrii w mięśniach prostych uda oraz dwugłowych uda obustronnie w 2 punkcie pomiarowym. Korelacja ta była dodatnia dla S i F, natomiast ujemna dla R i C.

Miometria jest metodą obiektywną, czułą i swoistą,<sup>46,116,197</sup> oceniającą sztywność mięśni. Pozwala na uzyskanie powtarzalnych wyników, a dane z literatury potwierdzają wiarygodność miometrycznych pomiarów sztywności przy pomocy Myton PRO. Metoda

okazała się wartościowa zarówno dla pomiarów wykonywanych w spoczynku, jak i stanie skurczu mięśnia brzuchatego łydki w badaniu na zdrowych ochotnikach.<sup>198</sup> Ocena kliniczna sztywności parkinsonowskiej koreluje z miometrycznym pomiarem sztywności spoczynkowej mięśni.<sup>46,197</sup> Wykonanie pomiarów miometrycznych u zrelaksowanych pacjentów w pozycji leżącej dodatkowo zwiększa ich powtarzalność i wiarygodność.<sup>197</sup>

UPDRS pozostaje oceną subiektywną pomimo jej ustandaryzowania. Na ocenę ma wpływ wiele czynników, m.in. czynne napinanie mięśni przez badanego, jego stan psychiczny, itd. Przyporządkowanie uzyskanych wyników badania neurologicznego do skali UPDRS jest subiektywną jego interpretacją dokonaną przez lekarza neurologa i zależną od jego doświadczenia klinicznego. Ryzyko błędu diagnostycznego dla neurologa specjalizującego się w zaburzeniach ruchowych sięga 20%.<sup>199</sup> Dodatkowo nie ma możliwości równoczesnego wykonania badania klinicznego i miometrycznego. U pacjentów w stanie „off” napięcie mięśniowe może zmieniać się szybko. Zmiany sztywności w czasie prawdopodobnie związane są z przedłużonym wpływem stosowanych leków dopaminergicznych zwłaszcza u pacjentów we wczesnym okresie choroby. Inne objawy, takie jak okresowo występujące drżenie spoczynkowe, również wydają się mieć znaczenie dla prawidłowej oceny miometrycznej i klinicznej. Wszystkie te czynniki mogły mieć wpływ na przeprowadzone pomiary i w efekcie zaburzać analizę statystyczną uzyskanych wyników.

Najważniejszym ograniczeniem mojego badania okazała się mała liczebność grupy badanej i kontrolnej. Niniejszy eksperyment obejmował 45 pacjentów (P-T n=19; P-NT n=26). Z jednej strony nie jest to duża grupa badanych, ale z drugiej tylko nieliczne, dostępne w literaturze doniesienia obejmują większe grupy pacjentów i dłuższy okres obserwacji. W piśmiennictwie trudno znaleźć publikacje obejmujące cykle HIIT dłuższe niż 2 tygodnie. W metaanalizie<sup>141</sup> z 2023 r. zidentyfikowano jedynie jedenaście artykułów, w których programy HIIT były profesjonalnie nadzorowane i trwały od 6 tygodni do 24 miesięcy. W 9 doniesieniach wykazano ukończenie programu treningowego w zakresie 90-100%, ale tylko jeden z nich trwał powyżej 12 tygodni. Prezentowane badanie, randomizowane, zaślepienie, na kohorcie 45 pacjentów z długim, 12-miesięcznym okresem obserwacji oraz sumarycznym 24 - tygodniowym okresem treningów, wydaje się być badaniem rzetelnym, które może istotnie wzbogacić istniejącą wiedzę na temat rehabilitacji w chP.

Przeprowadzone przeze mnie badania stanowią innowacyjne podejście do analizy wpływu intensywnego wysiłku fizycznego na sztywność mięśniową i inne objawy ruchowe u pacjentów z chP. Wyniki badań dostarczają danych mających istotne znaczenie w ocenie bezpieczeństwa i skuteczności HIIT u pacjentów z chP, co może mieć praktyczne zastosowanie

w planowaniu rehabilitacji. Powinny być one uwzględniane w tworzeniu planu usprawniania ruchowego przede wszystkim u pacjentów z przewagą sztywności w obrazie klinicznym. Konieczne są jednak dalsze badania dotyczące efektów i bezpieczeństwa HIIT na cykloergometrze rowerowym dla pacjentów z chP, zwłaszcza w odniesieniu do możliwych mikrouszkodzeń mięśni i narastania ich sztywności. Innym istotnym problemem wynikającym z moich badań, jest dokładne oszacowanie czasu utrzymywania się pozytywnych efektów treningu, co umożliwi opracowanie odpowiedniego planu rehabilitacyjnego.

Przeprowadzony przeze mnie eksperyment jest badaniem wstępnym. Konieczne jest zaplanowanie dalszych badań na większej liczbie pacjentów, być może z objęciem także osób z bardziej zaawansowaną chP (HY 4). W planie nowego eksperymentu powinny być uwzględnione badania laboratoryjne, obejmujące m.in. wykładniki uszkodzenia włókien mięśniowych (np. aktywność kinazy kreatynowej), a schemat badania powinien być uzupełniony o ćwiczenia rozciągające po zakończeniu treningu oraz dłuższą rozgrzewkę.



## 6. Wnioski

W oparciu o wyniki przeprowadzonego przeze mnie badania oraz rozważania zawarte w tej rozprawie wyciągnięto następujące wnioski:

1. U pacjentów z chP poddanych dwóm 12-tygodniowym cyklom HIIT na cykloergometrze rowerowym nie uzyskano poprawy napięcia mięśniowego w zakresie kończyn dolnych zarówno w ocenie klinicznej jak i w miometrii, a w niektórych mięśniach doszło do nasilenia sztywności. Przy kwalifikacji pacjentów do HIIT, zwłaszcza u chorych z postacią chP z przewagą sztywności należy zachować ostrożność.
2. U pacjentów z chP poddanych dwóm 12-tygodniowym cyklom HIIT na cykloergometrze rowerowym zmniejszyła się sztywność kończyn górnych oraz wystąpiła poprawa niektórych innych objawów ruchowych, takich jak bradykinezja oraz postawa ciała.
3. Po zaprzestaniu treningów poprawa bradykinezji i sztywności kończyn górnych utrzymywała się do 3 miesięcy po zakończeniu drugiego cyklu HIIT, tj. do końca okresu obserwacji.
4. Zastosowana forma rehabilitacji wpłynęła na spowolnienie postępu choroby ocenianego w skalach UPDRS i S&E w obserwacji 9-miesięcznej u pacjentów poddanych HIIT.
5. Zastosowana forma rehabilitacji nie zmniejszyła zapotrzebowania na lewodopę u pacjentów z chP poddanych dwóm 12-tygodniowym cyklom HIIT w obserwacji 12-miesięcznej.
6. Miometria okazała się być dobrym narzędziem do oceny sztywności mięśniowej w chP, chociaż nie w pełni korelującym z kliniczną oceną napięcia mięśniowego.

## 7. Streszczenie

**Wstęp:** Choroba Parkinsona (chP) jest częstym schorzeniem zwyrodnieniowym układu nerwowego o rosnącym znaczeniu społecznym. Przyczyną choroby jest degeneracja neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej śródmózgowia, co prowadzi do wystąpienia zaburzeń ruchowych o charakterze hipokinetyczno-hipertonicznym. Etiologia chP pozostaje niewyjaśniona, nie jest dostępne leczenie przyczynowe i w związku z tym istotna jest optymalizacja leczenia objawowego. Rehabilitacja ruchowa jest ważnym uzupełnieniem farmakoterapii, umożliwiającym m.in. poprawę objawów ruchowych chP. W literaturze nie ma jednak jednoznacznych danych, jaki rodzaj i jaka intensywność treningu jest najbardziej skuteczna u chorych z chP, jak długo może utrzymywać się poprawa stanu klinicznego po zaprzestaniu treningów, jak również czy intensywne treningi fizyczne wpływają na spowolnienie progresji objawów ruchowych oraz zmniejszenie zapotrzebowania na lewodopę.

**Cel pracy:** Kliniczna i miometryczna ocena wpływu 2 serii 12-tygodniowych cykli treningu interwałowego o wysokiej intensywności (HIIT) wykonanych na cykloergometrze rowerowym na objawy ruchowe pacjentów z chP, ze szczególnym uwzględnieniem sztywności mięśniowej, z próbą odpowiedzi na następujące pytania:

1. Czy u pacjentów z chP poddanych dwóm 12-tygodniowym cyklom HIIT na cykloergometrze rowerowym, wystąpi poprawa napięcia wybranych mięśni kończyn dolnych w ocenie klinicznej oraz w miometrii?
2. Czy u pacjentów z chP poddanych dwóm 12-tygodniowym cyklom HIIT na cykloergometrze rowerowym, wystąpi poprawa innych, poza sztywnością, objawów ruchowych, ocenionych przy pomocy skal klinicznych?
3. Jak długo po zaprzestaniu treningów będzie się utrzymywać oczekiwana poprawa napięcia mięśniowego oraz innych objawów chP?
4. Czy zastosowana forma rehabilitacji wpłynie na spowolnienie postępu choroby w obserwacji 12-miesięcznej?
5. Czy zastosowana forma rehabilitacji zmniejszy zapotrzebowanie na lewodopę u pacjentów z chP poddanych dwóm 12-tygodniowym cyklom HIIT w obserwacji 12-miesięcznej?
6. Czy miometria jest dobrym narzędziem do oceny sztywności mięśniowej w chP i czy dobrze koreluje z oceną kliniczną?

**Material i metody:** Badaniem objęto 45 pacjentów z chP, których randomizowano do 2 grup. Grupa badana (P-T) obejmowała 19 osób poddanych dwóm seriom HIIT, natomiast w grupie kontrolnej oceniano 26 chorych, którzy nie brali udziału w treningach (P-NT). Eksperyment został zaślepiony. U wszystkich uczestników przeprowadzono badanie klinimetryczne, obejmujące ocenę w części III skali UPDRS (ang. Unified Parkinson's Disease Rating Scale), skali Hoehn-Yahra (HY) i skali aktywności życia codziennego Schwaba-Englanda (S&E) oraz badanie miometryczne mięśni kończyn dolnych zaangażowanych podczas jazdy na cycloergometrze rowerowym w 4 punktach pomiarowych: przed cyklem treningowym, w pierwszym tygodniu oraz po 1,5 i 3 miesiącach po 2 HIIT. Uczestnicy wyrazili pisemną zgodę na udział w eksperymencie. Uzyskane wyniki badań opracowano metodami statystycznymi.

**Wyniki:** Grupa badana i kontrolna były jednorodne pod względem wieku, wzrostu, masy ciała, płci, czasu trwania chP i stopnia jej zaawansowania ocenianego w skali HY. Równoważna dobową dawką lewodopy (LEDD) nie różniła się istotnie statystycznie w grupie P-T i P-NT w żadnym z punktów pomiarowych, nie uległa także zmianom w czasie. W grupie badanej stwierdzono zmniejszenie ogólnej punktacji w części III skali UPDRS w 2 punkcie pomiarowym. Poprawa dotyczyła punktów odpowiadających bradykinezji, postawy ciała oraz sztywności kończyn górnych i utrzymywała się do końca eksperymentu (4 punkt pomiarowy). Podobnie poprawił się stopień aktywności życia codziennego oceniony przy pomocy S&E w grupie trenującej. W grupie kontrolnej w 2 punkcie pomiarowym nasiliła się bradykinezja lewej kończyny dolnej, pogorszyła się sprawność wstawania z krzesła oraz ocena w S&E. Równocześnie w miometrii stwierdzono istotne statystycznie nasilenie sztywności spoczynkowej lewego GSm w 2 punkcie pomiarowym (wzrost S, F) w porównaniu do badania przedtreningowego, który utrzymywał się do ostatniego punktu pomiarowego. U pacjentów z grupy kontrolnej nie uzyskano istotnych zmian sztywności spoczynkowej w miometrii w mięśniach kończyn dolnych.

### **Wnioski:**

1. U pacjentów z chP poddanych dwóm 12-tygodniowym cyklom HIIT na cycloergometrze rowerowym nie uzyskano poprawy napięcia mięśniowego w zakresie kończyn dolnych zarówno w ocenie klinicznej jak i w miometrii, a w niektórych mięśniach doszło do nasilenia sztywności. Przy kwalifikacji pacjentów do HIIT, zwłaszcza u chorych z postacią chP z przewagą sztywności należy zachować ostrożność.

2. U pacjentów z chP poddanych dwóm 12-tygodniowym cyklom HIIT na cykloergometrze rowerowym zmniejszyła się sztywność kończyn górnych oraz wystąpiła poprawa niektórych innych objawów ruchowych, takich jak bradykinezja oraz postawa.
3. Po zaprzestaniu treningów poprawa bradykinezji i sztywności kończyn górnych utrzymywała się do 3 miesięcy po zakończeniu drugiego cyklu HIIT, tj. do końca okresu obserwacji.
4. Zastosowana forma rehabilitacji wpłynęła na spowolnienie postępu choroby ocenianego w skalach UPDRS i S&E w obserwacji 9-miesięcznej u pacjentów poddanych HIIT.
5. Zastosowana forma rehabilitacji nie zmniejszyła zapotrzebowania na lewodopę u pacjentów z chP poddanych dwóm 12-tygodniowym cyklom HIIT w obserwacji 12-miesięcznej.
6. Miometria okazała się być dobrym narzędziem do oceny sztywności mięśniowej w chP, chociaż nie w pełni korelującym z kliniczną oceną napięcia mięśniowego.

## 8. Streszczenie w języku angielskim

**Introduction:** Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disorder of increasing social significance. The cause of the disease is degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra, leading to the development of hypokinetic-hypertonic movement disorders. The etiology of PD remains elusive, and there is no disease-modifying treatment available. Therefore, optimizing symptomatic treatment is crucial. Physical rehabilitation is an essential complement to pharmacotherapy, enabling, among other benefits, improvement in PD motor symptoms. However, the literature lacks complete data on the most effective type and intensity of training for PD patients, the duration of sustained clinical improvement after cessation of training, and whether intense physical exercises genuinely influence the slowing of motor symptom progression and reduce the need for levodopa.

**Aim of the study:** Clinical and myometric evaluation of the effects of two cycles of 12-week High-Intensity Interval Training (HIIT) on motor symptoms in patients with PD, with specific emphasis on rigidity, addressing the following questions:

1. Will there be an improvement in the tension of selected lower limb muscles, as assessed clinically and myometrically, in PD patients subjected to two cycles of 12-week HIIT on a stationary cycle ergometer?
2. Will there be an amelioration in other motor symptoms, beyond muscle stiffness, evaluated through clinical scales, among PD patients undergoing two cycles of 12-week HIIT on a stationary cycle ergometer?
3. What will be the duration of the sustained improvement in muscle tension and other PD symptoms following the cessation of the training sessions?
4. Will the chosen rehabilitation approach influence the disease progression during the 12-month follow-up?
5. Will the selected rehabilitation modality reduce the levodopa requirement in PD patients subjected to two cycles of 12-week HIIT during the 12-month follow-up?
6. Is myometry a reliable tool for assessing muscle stiffness in PD, and does it demonstrate a strong correlation with clinical evaluation?

**Material and methods:** The study comprised 45 patients with Parkinson's disease, randomized into two groups. The experimental group (P-T) comprised 19 individuals

subjected to two series of HIIT, while the control group (P-NT) consisted of 26 patients who did not participate in the training sessions. The experiment was blinded. All participants underwent clinical assessment, including evaluation of part III of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Hoehn-Yahr scale (HY), and Schwab-England Activities of Daily Living scale (S&E). Additionally, myometric measurements of the lower limb muscles engaged during the cycling exercise on the stationary bicycle were conducted. All the tests were performed at four measurement points: before the training cycle, in the first week, and after 1.5 and 3 months after the two HIIT sessions. Written consent was obtained from all participants. The obtained test results were developed using statistical methods.

**Results:** The study and control groups were homogeneous in terms of age, height, body weight, gender, duration of PD, and its severity assessed by the HY scale. The equivalent daily dose of levodopa (LEDD) did not differ significantly between the P-T and P-NT groups at any measurement point and remained unchanged over time. In the experimental group, unlike the control group, there was a decrease in the overall score in Part III of UPDRS at the 2nd measurement point. The improvement was observed in items related to bradykinesia, posture, and rigidity of the upper limbs, and it persisted until the end of the experiment (4th measurement point). Similarly, the degree of daily life activities assessed using the S&E improved in the training group. In the control group, at the 2nd measurement point, there was an exacerbation of bradykinesia in the left lower limb, a deterioration in the ability to rise from a chair, and a decline in the S&E assessment. In myometry, a statistically significant increase in resting rigidity of the left GS<sub>m</sub> was observed at the 2nd measurement point (increase in S and F) compared to the pre-training measurement, and this increase persisted until the last measurement point. There were no significant changes in resting stiffness in the lower limb muscles' myometry among patients in the control group.

**Conclusions:**

1. Patients with PD subjected to two cycles of 12-week HIIT on a stationary bicycle did not show improvement in muscle tone in the lower limbs, both in clinical evaluation and myometry. Instead, there was an increase in stiffness in some muscles. Therefore, patient qualification for HIIT, especially in PD cases with predominant rigidity, should be approached cautiously.
2. Patients with PD undergoing two cycles of 12-week HIIT on a stationary bicycle exhibited reduced stiffness in the upper limbs and improvement in certain other motor symptoms, such as bradykinesia and posture.

3. After discontinuing the training, the improvement in bradykinesia and stiffness in the upper limbs persisted for up to 3 months after completing the 2 cycles of HIIT, until the end of the observation period.
4. The applied rehabilitation approach resulted in a slowdown of disease progression, as assessed by the UPDRS and S&E scales during the 9-month observation in patients undergoing HIIT.
5. The applied rehabilitation approach did not reduce the levodopa requirement in patients with PD who underwent two cycles of 12-week HIIT during the 12-month observation.
6. Myometry proved to be a valuable tool for assessing muscle stiffness in PD, although it did not fully correlate with the clinical evaluation of muscle tone.

## 9. Pismiennictwo

1. Parkinson J. An essay on shaking palsy. *Neely and Jones*. Published online 1817.
2. Manyam B v. Paralysis agitans and levodopa in “Ayurveda”: ancient Indian medical treatise. *Mov Disord*. 1990;5(1):47-48. doi:10.1002/MDS.870050112
3. Katzenschlager R, Evans A, Manson A, et al. Mucuna pruriens in Parkinson’s disease: a double blind clinical and pharmacological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(12):1672-1677. doi:10.1136/JNNP.2003.028761
4. Trousseau A. Senile trembling and paralysis agitans. In: *Bazire PV, editor Lectures on clinical medicine delivered at the Hotel Dieu London: The New Sydenham Society*; Published online 1868.
5. Pearce S. Aspects of the history of Parkinson’s disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry Special Supplement*. Published online 1989:6-10. doi:10.1136/jnp.52.Suppl.6
6. Matter G, Lees A. An essay on the shaking palsy. *Brain*. 2017;140(3):843-848. doi:10.1093/BRAIN/AWX035
7. Lees AJ, Selikhova M, Andrade LA, Duyckaerts C. The black stuff and Konstantin Nikolaevich Tretiakoff. *Mov Disord*. 2008;23(6):777-783. doi:10.1002/MDS.21855
8. Ehringer H, Hornykiewicz O. [Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system]. *Klin Wochenschr*. 1960;38(24):1236-1239. doi:10.1007/BF01485901
9. Carlsson A. Basic concepts underlying recent developments in the field of Parkinson’s disease. *Contemp Neurol Ser* . Published online 1971:8:1-31.
10. Lees AJ, Tolosa E, Olanow CW. Four pioneers of L-dopa treatment: Arvid Carlsson, Oleh Hornykiewicz, George Cotzias, and Melvin Yahr. *Mov Disord*. 2015;30(1):19-36. doi:10.1002/MDS.26120
11. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson’s disease. doi:10.1007/s00702-017-1686-y
12. Ray Dorsey E, Elbaz A, Nichols E, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson’s disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):939-953. doi:10.1016/S1474-4422(18)30295-3
13. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol*. 2020;27(1):27-42. doi:10.1111/ENE.14108
14. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson’s disease. *Lancet Neurol*. 2006;5(6):525-535. doi:10.1016/S1474-4422(06)70471-9
15. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson’s disease. *Lancet Neurol*. 2006;5(6):525-535. doi:10.1016/S1474-4422(06)70471-9
16. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2012;72(6):893-901. doi:10.1002/ANA.23687
17. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med*. 2020;36(1):1-12. doi:10.1016/J.CGER.2019.08.002
18. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson’s disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol*. 2016;15(12):1257-1272. doi:10.1016/S1474-4422(16)30230-7
19. Wang L, Evatt ML, Maldonado LG, et al. Vitamin D from different sources is inversely associated with Parkinson disease. *Mov Disord*. 2015;30(4):560-566. doi:10.1002/MDS.26117



20. Kiebertz K, Wunderle KB. Parkinson's disease: evidence for environmental risk factors. *Mov Disord.* 2013;28(1):8-13. doi:10.1002/MDS.25150
21. Singleton AB, Farrer MJ, Bonifati V. The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications. *Mov Disord.* 2013;28(1):14-23. doi:10.1002/MDS.25249
22. Milanowski LM, Ross OA, Friedman A, et al. Genetics of Parkinson's disease in the Polish population. *Neurol Neurochir Pol.* 2021;55(3):241-252. doi:10.5603/PJNNS.A2021.0013
23. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(5):306-314. doi:10.1038/NRGASTRO.2009.35
24. Hilton D, Stephens M, Kirk L, et al. Accumulation of  $\alpha$ -synuclein in the bowel of patients in the pre-clinical phase of Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2014;127(2):235-241. doi:10.1007/S00401-013-1214-6
25. Nishiwaki H, Ito M, Ishida T, et al. Meta-Analysis of Gut Dysbiosis in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2020;35(9):1626-1635. doi:10.1002/MDS.28119
26. Hill-Burns EM, Debelius JW, Morton JT, et al. Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome. *Movement Disorders.* 2017;32(5):739-749. doi:10.1002/mds.26942
27. van Kessel SP, Frye AK, El-Gendy AO, et al. Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Nat Commun.* 2019;10(1). doi:10.1038/S41467-019-08294-Y
28. Braak H, del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(2):197-211. doi:10.1016/S0197-4580(02)00065-9
29. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55(3):181-184. doi:10.1136/JNNP.55.3.181
30. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. Published online 2012. doi:10.1111/ene.12022
31. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain.* 2002;125(Pt 4):861-870. doi:10.1093/BRAIN/AWF080
32. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73(5):529-534. doi:10.1136/JNNP.73.5.529
33. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-1601. doi:10.1002/MDS.26424
34. Postuma RB, Poewe W, Litvan I, et al. Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018;33(10):1601-1608. doi:10.1002/MDS.27362
35. Berg D, Adler CH, Bloem BR, et al. Movement disorder society criteria for clinically established early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018;33(10):1643-1646. doi:10.1002/MDS.27431
36. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2016;139 Suppl 1:318-324. doi:10.1111/JNC.13691
37. Pagano G, Ferrara N, Brooks DJ, Pavese N. Age at onset and Parkinson disease phenotype. *Neurology.* 2016;86(15):1400-1407. doi:10.1212/WNL.0000000000002461
38. Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson Disease Subtypes. *JAMA Neurol.* 2014;71(4):499-504. doi:10.1001/JAMANEUROL.2013.6233

39. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*. 2001;124(Pt 11):2131-2146. doi:10.1093/BRAIN/124.11.2131
40. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):368-376. doi:10.1136/JNNP.2007.131045
41. Shukla AW, Ounpraseuth S, Okun MS, Gray V, Schwankhaus J, Metzger WS. Micrographia and related deficits in Parkinson's disease: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2012;2(3). doi:10.1136/BMJOPEN-2011-000628
42. Magrinelli F, Picelli A, Tocco P, et al. Pathophysiology of Motor Dysfunction in Parkinson's Disease as the Rationale for Drug Treatment and Rehabilitation. *Parkinsons Dis*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/9832839
43. Alm PA. Stuttering and the basal ganglia circuits: A critical review of possible relations. *J Commun Disord*. 2004;37(4):325-369. doi:10.1016/j.jcomdis.2004.03.001
44. Fino E, Venance L. Spike-timing dependent plasticity in the striatum. *Front Synaptic Neurosci*. 2010;2(JUN). doi:10.3389/FNSYN.2010.00006
45. Bologna M, Paparella G. Pathophysiology of rigidity in Parkinson's disease: Another step forward. *Clin Neurophysiol*. 2020;131(8):1971-1972. doi:10.1016/J.CLINPH.2020.05.013
46. Marusiak J, Kisiel-Sajewicz K, Jaskólska A, Jaskólski A. Higher muscle passive stiffness in Parkinson's disease patients than in controls measured by myotonometry. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(5):800-802. doi:10.1016/J.APMR.2010.01.012
47. Marusiak J, Jaskólska A, Budrewicz S, Koszewicz M, Jaskólski A. Increased muscle belly and tendon stiffness in patients with Parkinson's disease, as measured by myotonometry. *Mov Disord*. 2011;26(11):2119-2122. doi:10.1002/MDS.23841
48. Dietz V, Quintern J, Berger W. Electrophysiological studies of gait in spasticity and rigidity. Evidence that altered mechanical properties of muscle contribute to hypertonia. *Brain*. 1981;104(3):431-449. doi:10.1093/BRAIN/104.3.431
49. Narici M v., Maffulli N, Maganaris CN. Ageing of human muscles and tendons. *Disabil Rehabil*. 2008;30(20-22):1548-1554. doi:10.1080/09638280701831058
50. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181-184. doi:10.1136/JNNP.55.3.181
51. Mark H, Günther D. Are we making progress in the understanding of tremor in Parkinson's disease? *Ann Neurol*. 2010;68(6):780. doi:10.1002/ANA.22253
52. Drżenie w chorobie Parkinsona — rozpoznawanie i leczenie | Sławek | Polski Przegląd Neurologiczny. Accessed March 2, 2022. [https://journals.viamedica.pl/polski\\_przeglad\\_neurologiczny/article/view/55243](https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/55243)
53. Belvisi D, Conte A, Bologna M, et al. Re-emergent tremor in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;36:41-46. doi:10.1016/J.PARKRELDIS.2016.12.012
54. Aytürk Z, Yilmaz R, Akbostanci MC. Re-emergent tremor in Parkinson's disease: Clinical and accelerometric properties. *J Clin Neurosci*. 2017;37:31-33. doi:10.1016/J.JOCN.2016.11.007
55. Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(5):646-650. doi:10.1136/JNNP.67.5.646
56. Hallett M. Parkinson's disease tremor: pathophysiology. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(SUPPL. 1):S85-S86. doi:10.1016/S1353-8020(11)70027-X
57. Spiegel J, Hellwig D, Samnick S, et al. Striatal FP-CIT uptake differs in the subtypes of early Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2007;114(3):331-335. doi:10.1007/S00702-006-0518-2

58. Doder M, Rabiner EA, Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Tremor in Parkinson's disease and serotonergic dysfunction: an 11C-WAY 100635 PET study. *Neurology*. 2003;60(4):601-605. doi:10.1212/01.WNL.0000031424.51127.2B
59. Mirelman A, Bonato P, Camicioli R, et al. Gait impairments in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2019;18(7):697-708. doi:10.1016/S1474-4422(19)30044-4
60. Kleiner G, Fernandez HH, Chou KL, et al. Non-Motor Fluctuations in Parkinson's Disease: Validation of the Non-Motor Fluctuation Assessment Questionnaire. *Mov Disord*. 2021;36(6):1392-1400. doi:10.1002/MDS.28507
61. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(7):435-450. doi:10.1038/NRN.2017.62
62. Singaram C, Gaumnitz EA, Torbey C, et al. Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation. *The Lancet*. 1995;346(8979):861-864. doi:10.1016/S0140-6736(95)92707-7
63. Adams-Carr KL, Bestwick JP, Shribman S, Lees A, Schrag A, Noyce AJ. Constipation preceding Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(7):710-716. doi:10.1136/JNNP-2015-311680
64. Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology*. 2007;69(4):333-341. doi:10.1212/01.WNL.0000266593.50534.E8
65. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57(3):456-462. doi:10.1212/WNL.57.3.456
66. Reijnders JSAM, Ehart U, Weber WEJ, Aarsland D, Leentjens AFG. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(2):183-189. doi:10.1002/MDS.21803
67. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*. 2005;128(Pt 6):1314-1322. doi:10.1093/BRAIN/AWH445
68. Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, Holmes SE, Martens MP. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in parkinson's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2001;13(2):187-196. doi:10.1176/JNP.13.2.187/ASSET/IMAGES/LARGE/24317T2.JPEG
69. Sławek J, Derejko M, Lass P. Factors affecting the quality of life of patients with idiopathic Parkinson's disease--a cross-sectional study in an outpatient clinic attendees. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005;11(7):465-468. doi:10.1016/J.PARKRELDIS.2005.04.006
70. Bohnen NI, Studenski SA, Constantine GM, Moore RY. Diagnostic performance of clinical motor and non-motor tests of Parkinson disease: a matched case-control study. *Eur J Neurol*. 2008;15(7):685-691. doi:10.1111/J.1468-1331.2008.02148.X
71. Bohnen NI, Müller MLTM, Kotagal V, et al. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain*. 2010;133(Pt 6):1747-1754. doi:10.1093/BRAIN/AWQ079
72. Schenck CH, Boeve BF. The strong presence of REM sleep behavior disorder in PD: Clinical and research implications. *Neurology*. 2011;77(11):1030-1032. doi:10.1212/WNL.0B013E31822E14D7
73. Postuma RB, Iranzo A, Hu M, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain*. 2019;142(3):744. doi:10.1093/BRAIN/AWZ030
74. Fernández-Arcos A, Iranzo A, Serradell M, Gaig C, Santamaria J. The Clinical Phenotype of Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder at Presentation:

- A Study in 203 Consecutive Patients. *Sleep*. 2016;39(1):121-132. doi:10.5665/SLEEP.5332
75. Draoui A, el Hiba O, Aimrane A, el Khiat A, Gamrani H. Parkinson's disease: From bench to bedside. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(7-8):543-559. doi:10.1016/J.NEUROL.2019.11.002
  76. Antonini A, Tinazzi M, Abbruzzese G, et al. Pain in Parkinson's disease: facts and uncertainties. *Eur J Neurol*. 2018;25(7):917-924. doi:10.1111/ENE.13624
  77. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2010;25(SUPPL. 1). doi:10.1002/mds.22716
  78. Friedman JH, Abrantes A, Sweet LH. Fatigue in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(13):1999-2007. doi:10.1517/14656566.2011.587120
  79. Macleod AD, Taylor KSM, Counsell CE. Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29(13):1615-1622. doi:10.1002/MDS.25898
  80. Siuda J. Importance of non-motor symptoms in PD and atypical parkinsonism. *Neurol Neurochir Pol*. 2021;55(6):503-507. doi:10.5603/PJNNS.A2021.0085
  81. Hauser RA. Levodopa: past, present, and future. *Eur Neurol*. 2009;62(1):1-8. doi:10.1159/000215875
  82. Tran TN, Vo TNN, Frei K, Truong DD. Levodopa-induced dyskinesia: clinical features, incidence, and risk factors. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018;125(8):1109-1117. doi:10.1007/S00702-018-1900-6
  83. Politis M, Wu K, Molloy S, Bain PG, Chaudhuri KR, Piccini P. Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Mov Disord*. 2010;25(11):1646-1651. doi:10.1002/MDS.23135
  84. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33(8):1248-1266. doi:10.1002/MDS.27372
  85. Dafsari HS, Martinez-Martin P, Rizos A, et al. EuroInf 2: Subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2019;34(3):353-365. doi:10.1002/MDS.27626
  86. Santos-García D, de Deus Fonticoba T, Suárez Castro E, Aneiros Díaz A, McAfee D. 5-2-1 Criteria: A Simple Screening Tool for Identifying Advanced PD Patients Who Need an Optimization of Parkinson's Treatment. *Parkinsons Dis*. 2020;2020. doi:10.1155/2020/7537924
  87. Bogucki A, Budrewicz S, Gajos A, Koziorowski D, Rudzińska-Bar M, Sławek J. Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2022;18(2):61-84. doi:10.5603/PPN.2022.0017
  88. Fang X, Han D, Cheng Q, et al. Association of Levels of Physical Activity With Risk of Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2018;1(5):e182421. doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2018.2421
  89. Tsukita K, Sakamaki-Tsukita H, Takahashi R. Long-term Effect of Regular Physical Activity and Exercise Habits in Patients With Early Parkinson Disease. *Neurology*. 2022;98(8):E859-E871. doi:10.1212/WNL.0000000000013218
  90. Hortobágyi T, Sipos D, Borbély G, et al. Detraining Slows and Maintenance Training Over 6 Years Halts Parkinsonian Symptoms-Progression. *Front Neurol*. 2021;12:2063. doi:10.3389/FNEUR.2021.737726/BIBTEX
  91. Allen NE, Schwarzel AK, Canning CG. Recurrent falls in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsons Dis*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/906274

92. Hirsch MA, van Wegen EEH, Newman MA, Heyn PC. Exercise-induced increase in brain-derived neurotrophic factor in human Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Transl Neurodegener.* 2018;7(1). doi:10.1186/S40035-018-0112-1
93. Petzinger GM, Fisher BE, McEwen S, Beeler JA, Walsh JP, Jakowec MW. Exercise-enhanced Neuroplasticity Targeting Motor and Cognitive Circuitry in Parkinson's Disease. *Lancet neurology.* 2013;12(7):716. doi:10.1016/S1474-4422(13)70123-6
94. J Zoladz, J Majerczak, E Zeligowska, et al. Moderate-intensity interval training increases serum brain-derived neurotrophic factor level and decreases inflammation in Parkinson's disease patients - PubMed. *J Physiol Pharmacol.* Published 2014. Accessed February 15, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24930517/>
95. Tomlinson CL, Herd CP, Clarke CE, et al. Physiotherapy for Parkinson's disease: a comparison of techniques. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(6):1-119. doi:10.1002/14651858.CD002815.PUB2
96. Radder DLM, Lígia Silva de Lima A, Domingos J, et al. Physiotherapy in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Present Treatment Modalities. *Neurorehabil Neural Repair.* 2020;34(10):871-880. doi:10.1177/1545968320952799
97. Keus S, Munneke M, Graziano M, et al. *European Physiotherapy Guideline for Parkinson's Disease Developed with Twenty European Professional Associations.*; 2014. [www.parkinsonnet.info/euguideline](http://www.parkinsonnet.info/euguideline)
98. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018;33(8):1248-1266. doi:10.1002/MDS.27372
99. Osborne JA, Botkin R, Colon-Semenza C, et al. Physical Therapist Management of Parkinson Disease: A Clinical Practice Guideline From the American Physical Therapy Association. *Phys Ther.* 2022;102(4). doi:10.1093/PTJ/PZAB302
100. Arcolin I, Pisano F, Delconte C, et al. Intensive cycle ergometer training improves gait speed and endurance in patients with Parkinson's disease: A comparison with treadmill training. *Restor Neurol Neurosci.* 2016;34(1):125-138. doi:10.3233/RNN-150506
101. Tollar J, Nagy F, Hortobágyi T. Vastly Different Exercise Programs Similarly Improve Parkinsonian Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *Gerontology.* 2019;65(2):120-127. doi:10.1159/000493127
102. Domingos J, Keus SHJ, Dean J, De Vries NM, Ferreira JJ, Bloem BR. The European Physiotherapy Guideline for Parkinson's Disease: Implications for Neurologists. *J Parkinsons Dis.* 2018;8(4):499-502. doi:10.3233/JPD-181383
103. Monticone M, Ambrosini E, Laurini A, Rocca B, Foti C. In-patient multidisciplinary rehabilitation for Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Mov Disord.* 2015;30(8):1050-1058. doi:10.1002/MDS.26256
104. Frazzitta G, Maestri R, Ghilardi MF, et al. Intensive rehabilitation increases BDNF serum levels in parkinsonian patients: A randomized study. *Neurorehabil Neural Repair.* 2014;28(2):163-168. doi:10.1177/1545968313508474
105. Marusiak J, Zeligowska E, Mencil J, et al. Interval training-induced alleviation of rigidity and hypertonia in patients with Parkinson's disease is accompanied by increased basal serum brain-derived neurotrophic factor. *J Rehabil Med.* 2015;47(4):372-375. doi:10.2340/16501977-1931
106. Afzalpour ME, Chadorneshin HT, Foadoddini M, Eivari HA. Comparing interval and continuous exercise training regimens on neurotrophic factors in rat brain. *Physiol Behav.* 2015;147:78-83. doi:10.1016/J.PHYSBEH.2015.04.012

107. Zoladz J, Pilc A. The effect of physical activity on the brain derived neurotrophic factor: from animal to human studies. *J Physiol Pharmacol*. Published 2010. Accessed February 15, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21081796/>
108. Fisher BE, Li Q, Nacca A, et al. Treadmill exercise elevates striatal dopamine D2 receptor binding potential in patients with early Parkinson's disease. *Neuroreport*. 2013;24(10):509-514. doi:10.1097/WNR.0B013E328361DC13
109. 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(4):728-734. doi:10.1249/mss.0b013e31802f04c7
110. Alberts JL, Phillips M, Lowe MJ, et al. Cortical and motor responses to acute forced exercise in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;24:56-62. doi:10.1016/J.PARKRELDIS.2016.01.015
111. Bartlett JD, Close GL, Maclaren DPM, Gregson W, Drust B, Morton JP. High-intensity interval running is perceived to be more enjoyable than moderate-intensity continuous exercise: implications for exercise adherence. *J Sports Sci*. 2011;29(6):547-553. doi:10.1080/02640414.2010.545427
112. Gaesser GA, Angadi SS. High-intensity interval training for health and fitness: can less be more? *J Appl Physiol (1985)*. 2011;111(6):1540-1541. doi:10.1152/JAPPLPHYSIOL.01237.2011
113. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008;23(15):2129-2170. doi:10.1002/MDS.22340
114. Fahn S, Elton RL, Members of, et al. Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease rating scale. In: editors. *Recent developments in Parkinson's disease*, vol. 2. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information; 1987; 153–164.
115. Siuda J, Boczarska-Jedynak M, Budrewicz S, et al. Validation of the Polish version of the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS). *Neurol Neurochir Pol*. 2020;54(5):416-425. doi:10.5603/PJNNS.A2020.0049
116. Marusiak J, Jaskólska A, Koszewicz M, Budrewicz S, Jaskólski A. Myometry revealed medication-induced decrease in resting skeletal muscle stiffness in Parkinson's disease patients. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2012;27(6):632-635. doi:10.1016/J.CLINBIOMECH.2012.02.001
117. Rätsep T, Asser T. Changes in viscoelastic properties of skeletal muscles induced by subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2011;26(2):213-217. doi:10.1016/J.CLINBIOMECH.2010.09.014
118. Zinder SM, Padua DA. Reliability, validity, and precision of a handheld myometer for assessing in vivo muscle stiffness. *J Sport Rehabil*. 2011;20(3). doi:10.1123/JSR.2010-0051
119. Yang Y, Wei T, Yang W, et al. Dysfunction of the Lenticular Nucleus Is Associated with Dystonia in Wilson's Disease. *Brain Sci*. 2022;13(1). doi:10.3390/BRAINSCI13010007
120. Mencil J, Marusiak J, Jaskólska A, Jaskólski A, Kisiel-Sajewicz K. Impact of the location of myometric measurement points on skeletal muscle mechanical properties outcomes. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2021;11(3):525-535. doi:10.32098/mltj.03.2021.18
121. Sagerer E, Wirner C, Schoser B, Wenninger S. Nociceptive pain in adult patients with 5q-spinal muscular atrophy type 3: a cross-sectional clinical study. *J Neurol*. 2023;270(1). doi:10.1007/S00415-022-11351-0
122. Garcia-Bernal MI, Heredia-Rizo AM, Gonzalez-Garcia P, Cortés-Vega MD, Casuso-Holgado MJ. Validity and reliability of myotonometry for assessing muscle viscoelastic

- properties in patients with stroke: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1). doi:10.1038/S41598-021-84656-1
123. Turhan B, Maden T, Maden Ç. The comparison of tone and viscoelastic properties of superior orbicularis oris muscle in multiple sclerosis patients to healthy individuals. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;65. doi:10.1016/J.MSARD.2022.103983
  124. Chen PT, Wang PK, Chen TT, Tuan-Mu HY, Chiu CH, Liu KL. Scapulohumeral kinematics and neuromuscular control during scaption are associated with passive stiffness and strength of periscapular muscles in competitive adolescent swimmers. *Sci Rep.* 2023;13(1). doi:10.1038/S41598-023-27920-W
  125. Klich S, Michalik K, Rajca J, et al. Fatigue-Induced Alterations of the Patellar Tendon in Elite Sprint Track Cyclists. *Int J Sports Med.* Published online January 23, 2023. doi:10.1055/A-2018-2781
  126. McGowen JM, Hoppes CW, Forsse JS, Albin SR, Abt J, Koppenhaver SL. The Utility of Myotonometry in Musculoskeletal Rehabilitation and Human Performance Programming. *J Athl Train.* Published online July 14, 2022. doi:10.4085/1062-6050-0616.21
  127. Kim HH, Kim KH. Effects of Kinesio Taping with Squat Exercise on the Muscle Activity, Muscle Strength, Muscle Tension, and Dynamic Stability of Softball Players in the Lower Extremities: A Randomized Controlled Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;19(1). doi:10.3390/IJERPH19010276
  128. Ortega-Cebrian S, Luchini N, Whiteley R. Dry needling: Effects on activation and passive mechanical properties of the quadriceps, pain and range during late stage rehabilitation of ACL reconstructed patients. *Phys Ther Sport.* 2016;21:57-62. doi:10.1016/J.PTSP.2016.02.001
  129. Technology - Myoton. Accessed February 12, 2022. <https://www.myoton.com/technology/>
  130. Ridgel AL, Vitek JL, Alberts JL. Forced, not voluntary, exercise improves motor function in Parkinson's disease patients. *Neurorehabil Neural Repair.* 2009;23(6):600-608. doi:10.1177/1545968308328726
  131. Ridgel AL, Peacock CA, Fickes EJ, Kim CH. Active-assisted cycling improves tremor and bradykinesia in Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012;93(11):2049-2054. doi:10.1016/J.APMR.2012.05.015
  132. Marusiak J, Fisher BE, Jaskólska A, et al. Eight weeks of aerobic interval training improves psychomotor function in patients with parkinson's disease—randomized controlled trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(5). doi:10.3390/ijerph16050880
  133. KARVONEN MJ, KENTALA E, MUSTALA O. The effects of training on heart rate; a longitudinal study. *Ann Med Exp Biol Fenn.* 1957;35(3):307-315. Accessed February 26, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13470504/>
  134. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord.* 2004;19(9):1020-1028. doi:10.1002/MDS.20213
  135. Shulman LM, Armstrong M, Ellis T, et al. Disability Rating Scales in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations. *Mov Disord.* 2016;31(10):1455-1465. doi:10.1002/MDS.26649
  136. Myoton PRO For research use only: not for use in clinical, diagnostic or therapeutic procedures USER MANUAL, Londyn 2013; 25-26, 102-103.
  137. Murias JM, Kowalchuk JM, Paterson DH. Time course and mechanisms of adaptations in cardiorespiratory fitness with endurance training in older and young men. *J Appl Physiol (1985).* 2010;108(3):621-627. doi:10.1152/JAPPLPHYSIOL.01152.2009

138. Harvey M, Weston KL, Gray WK, et al. High-intensity interval training in people with Parkinson's disease: a randomized, controlled feasibility trial. *Clin Rehabil.* 2019;33(3):428-438. doi:10.1177/0269215518815221
139. Fernandes B, Barbieri FA, Arthuso FZ, et al. High-Intensity Interval Versus Moderate-Intensity Continuous Training in Individuals With Parkinson's Disease: Hemodynamic and Functional Adaptation. *J Phys Act Health.* 2020;17(1):85-91. doi:10.1123/JPAH.2018-0588
140. Schenkman M, Moore CG, Kohrt WM, et al. Effect of High-Intensity Treadmill Exercise on Motor Symptoms in Patients With De Novo Parkinson Disease: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018;75(2):219-226. doi:10.1001/JAMANEUROL.2017.3517
141. Harpham C, Gunn H, Marsden J, Connolly L. The feasibility, safety, physiological and clinical effects of high-intensity interval training for people with Parkinson's: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res.* 2023;35(3). doi:10.1007/S40520-022-02330-6
142. Demonceau M, Maquet D, Jidovtseff B, et al. Effects of twelve weeks of aerobic or strength training in addition to standard care in Parkinson's disease: a controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2017;53(2):184-200. doi:10.23736/S1973-9087.16.04272-6
143. Speelman AD, Groothuis JT, Van Nimwegen M, et al. Cardiovascular responses during a submaximal exercise test in patients with Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2012;2(3):241-247. doi:10.3233/JPD-2012-012111
144. Stanley RK, Protas EJ, Jankovic J. Exercise performance in those having Parkinson's disease and healthy normals. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31(6):761-766. doi:10.1097/00005768-199906000-00001
145. Wermuth L, Stenager EN, Stenager E, Boldsen J. Mortality in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 1995;92(1):55-58. doi:10.1111/J.1600-0404.1995.TB00466.X
146. Tiilonen M, Westner BU, Butz M, Dalal SS. Parkinson's disease patients benefit from bicycling - a systematic review and meta-analysis. *NPJ Parkinsons Dis.* 2021;7(1). doi:10.1038/S41531-021-00222-6
147. Ridgel AL, Kim CH, Fickes EJ, Muller MD, Alberts JL. Changes in executive function after acute bouts of passive cycling in Parkinson's disease. *J Aging Phys Act.* 2011;19(2):87-98. doi:10.1123/JAPA.19.2.87
148. Amara AW, Wood KH, Joop A, et al. Randomized, Controlled Trial of Exercise on Objective and Subjective Sleep in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2020;35(6):947-958. doi:10.1002/MDS.28009
149. Zappia M, Colao R, Montesanti R, et al. Long-duration response to levodopa influences the pharmacodynamics of short-duration response in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1997;42(2):245-248. doi:10.1002/ANA.410420217
150. Anderson E, Nutt J. The long-duration response to levodopa: phenomenology, potential mechanisms and clinical implications. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(8):587-592. doi:10.1016/J.PARKRELDIS.2011.03.014
151. Nutt JG, Carter JH, Lea ES, Sexton GJ. Evolution of the response to levodopa during the first 4 years of therapy. *Ann Neurol.* 2002;51(6):686-693. doi:10.1002/ANA.10189
152. Cilia R, Cereda E, Akpalu A, et al. Natural history of motor symptoms in Parkinson's disease and the long-duration response to levodopa. *Brain.* 2020;143(8):2490. doi:10.1093/BRAIN/AWAA181
153. Frazzitta G, Bertotti G, Riboldazzi G, et al. Effectiveness of intensive inpatient rehabilitation treatment on disease progression in parkinsonian patients: a randomized



- controlled trial with 1-year follow-up. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26(2):144-150. doi:10.1177/1545968311416990
154. Li G, Horne J, Paul SS. Health behaviors a year after an early intervention exercise and education program for people with Parkinson's disease. *Neurodegener Dis Manag*. 2021;11(1):65-75. doi:10.2217/NMT-2020-0031
  155. Duplea SG. Physiological Benefits of High Intensity Interval Training for Individuals with Parkinson's Disease. Published online 2020. Accessed July 8, 2023. <http://atrium.lib.uoguelph.ca/xmlui/handle/10214/21291>
  156. Uygur M, Bellumori M, Knight CA. Effects of a low-resistance, interval bicycling intervention in Parkinson's Disease. *Physiother Theory Pract*. 2017;33(12):897-904. doi:10.1080/09593985.2017.1359868
  157. Cody FWJ, Macdermott N, Matthews PBC, Richardson HC. Observations on the genesis of the stretch reflex in Parkinson's disease. *Brain*. 1986;109 ( Pt 2)(2):229-249. doi:10.1093/BRAIN/109.2.229
  158. Gerecke KM, Jiao Y, Pani A, Pagala V, Smeyne RJ. Exercise protects against MPTP-induced neurotoxicity in mice. *Brain Res*. 2010;1341:72-83. doi:10.1016/J.BRAINRES.2010.01.053
  159. Tsai WL, Chen HY, Huang YZ, et al. Long-Term Voluntary Physical Exercise Exerts Neuroprotective Effects and Motor Disturbance Alleviation in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Behavioural neurology*. 2019;2019. doi:10.1155/2019/4829572
  160. Churchill MJ, Pflibsen L, Sconce MD, Moore C, Kim K, Meshul CK. Exercise in an animal model of Parkinson's disease: Motor recovery but not restoration of the nigrostriatal pathway. *Neuroscience*. 2017;359:224-247. doi:10.1016/J.NEUROSCIENCE.2017.07.031
  161. Chen YH, Kuo TT, Kao JH, et al. Exercise Ameliorates Motor Deficits and Improves Dopaminergic Functions in the Rat Hemi-Parkinson's Model. *Sci Rep*. 2018;8(1). doi:10.1038/S41598-018-22462-Y
  162. Hirsch MA, van Wegen EEH, Newman MA, Heyn PC. Exercise-induced increase in brain-derived neurotrophic factor in human Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Transl Neurodegener*. 2018;7(1). doi:10.1186/S40035-018-0112-1
  163. Fisher BE, Wu AD, Salem GJ, et al. The Effect of Exercise Training in Improving Motor Performance and Corticomotor Excitability in Persons With Early Parkinson's Disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(7):1221. doi:10.1016/J.APMR.2008.01.013
  164. Meara RJ, Cody FWJ. Stretch reflexes of individual parkinsonian patients studied during changes in clinical rigidity following medication. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993;89(4):261-268. doi:10.1016/0168-5597(93)90105-X
  165. Marchand-Pauvert V, Gerdelat-Mas A, Ory-Magne F, et al. Both L-DOPA and HFS-STN restore the enhanced group II spinal reflex excitation to a normal level in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*. 2011;122(5):1019-1026. doi:10.1016/J.CLINPH.2010.08.015
  166. Sabaghi A, Heirani A, Mahmoodi H, Sabaghi S. High-intensity interval training prevents cognitive-motor impairment and serum BDNF level reduction in parkinson mice model. *Sport Sci Health*. 2019;15(3):681-687. doi:10.1007/S11332-019-00586-6
  167. Pedersen BK. Physical activity and muscle-brain crosstalk. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(7):383-392. doi:10.1038/S41574-019-0174-X
  168. Palasz E, Niewiadomski W, Gasiorowska A, Mietelska-Porowska A, Niewiadomska G. Neuroplasticity and Neuroprotective Effect of Treadmill Training in the Chronic Mouse Model of Parkinson's Disease. *Neural Plast*. 2019;2019. doi:10.1155/2019/8215017

169. Shah C, Beall EB, Frankemolle AMM, et al. Exercise Therapy for Parkinson's Disease: Pedaling Rate Is Related to Changes in Motor Connectivity. *Brain Connect.* 2016;6(1):25-36. doi:10.1089/BRAIN.2014.0328
170. Marquez CMS, Vanaudenaerde B, Troosters T, Wenderoth N. High-intensity interval training evokes larger serum BDNF levels compared with intense continuous exercise. *J Appl Physiol (1985).* 2015;119(12):1363-1373. doi:10.1152/JAPPLPHYSIOL.00126.2015
171. Goekint M, De Pauw K, Roelands B, et al. Strength training does not influence serum brain-derived neurotrophic factor. *Eur J Appl Physiol.* 2010;110(2):285-293. doi:10.1007/S00421-010-1461-3
172. O'Callaghan A, Harvey M, Houghton D, et al. Comparing the influence of exercise intensity on brain-derived neurotrophic factor serum levels in people with Parkinson's disease: a pilot study. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(9):1731-1738. doi:10.1007/S40520-019-01353-W
173. Alberts JL, Linder SM, Penko AL, Lowe MJ, Phillips M. It is not about the bike, it is about the pedaling: forced exercise and Parkinson's disease. *Exerc Sport Sci Rev.* 2011;39(4):177-186. doi:10.1097/JES.0B013E31822CC71A
174. Alberts JL, Rosenfeldt AB. The Universal Prescription for Parkinson's Disease: Exercise. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(s1):S21-S27. doi:10.3233/JPD-202100
175. Gibala MJ, Interisano SA, Tarnopolsky MA, Roy BD, MacDonald JR, Yarasheski KE, MacDougall JD. Myofibrillar disruption following acute concentric and eccentric resistance exercise in strength-trained men. *Can J Physiol Pharmacol.* 2000 Aug;78(8):656-61. PMID: 10958167.
176. Schoenfeld BJ. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for exercise-induced muscle damage: implications for skeletal muscle development. *Sports Med.* 2012;42(12):1017-1028. doi:10.1007/BF03262309
177. McHugh MP, Connolly DAJ, Eston RG, Gleim GW. Exercise-induced muscle damage and potential mechanisms for the repeated bout effect. *Sports Med.* 1999;27(3):157-170. doi:10.2165/00007256-199927030-00002
178. Clarkson PM, Byrnes WC, McCormick KM, Turcotte LP, White JS. Muscle soreness and serum creatine kinase activity following isometric, eccentric, and concentric exercise. *Int J Sports Med.* 1986;7(3):152-155. doi:10.1055/S-2008-1025753
179. Gibala MJ, MacDougall JD, Tarnopolsky MA, Stauber WT, Elorriaga A. Changes in human skeletal muscle ultrastructure and force production after acute resistance exercise. *J Appl Physiol (1985).* 1995;78(2):702-708. doi:10.1152/JAPPL.1995.78.2.702
180. Artrong RB, Warren GL, Warren JA. Mechanisms of exercise-induced muscle fibre injury. *Sports Med.* 1991;12(3):184-207. doi:10.2165/00007256-199112030-00004
181. Newham DJ, Mills KR, Quigley BM, Edwards RHT. Pain and fatigue after concentric and eccentric muscle contractions. *Clin Sci (Lond).* 1983;64(1):55-62. doi:10.1042/CS0640055
182. Hody S, Croisier JL, Bury T, Rogister B, Leprince P. Eccentric Muscle Contractions: Risks and Benefits. *Front Physiol.* 2019;10(MAY). doi:10.3389/FPHYS.2019.00536
183. Fitzgerald GK, Rothstein JM, Mayhew TP, Lamb RL. Exercise-induced muscle soreness after concentric and eccentric isokinetic contractions. *Phys Ther.* 1991;71(7):505-513. doi:10.1093/PTJ/71.7.505
184. Lall PS, Alsubiheen AM, Aldaihan MM, Lee H. Differences in Medial and Lateral Gastrocnemius Stiffness after Exercise-Induced Muscle Fatigue. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(21):13891. doi:10.3390/IJERPH192113891
185. Malm C. Exercise-induced muscle damage and inflammation: fact or fiction? *Acta Physiol Scand.* 2001;171(3):233-239. doi:10.1046/J.1365-201X.2001.00825.X

186. Chen TC, Lin KY, Chen HL, Lin MJ, Nosaka K. Comparison in eccentric exercise-induced muscle damage among four limb muscles. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111(2):211-223. doi:10.1007/S00421-010-1648-7
187. Marcucci L, Reggiani C. Increase of resting muscle stiffness, a less considered component of age-related skeletal muscle impairment. *Eur J Transl Myol*. 2020;30(2):223-233. doi:10.4081/EJTM.2019.8982
188. Sobolewski EJ, Ryan ED, Thompson BJ, McHugh MP, Conchola EC. The influence of age on the viscoelastic stretch response. *J Strength Cond Res*. 2014;28(4):1106-1112. doi:10.1519/JSC.0000000000000326
189. Palmer TB, Thompson BJ. Influence of age on passive stiffness and size, quality, and strength characteristics. *Muscle Nerve*. 2017;55(3):305-315. doi:10.1002/MUS.25231
190. Lim JY, Choi SJ, Widrick JJ, Phillips EM, Frontera WR. Passive force and viscoelastic properties of single fibers in human aging muscles. *Eur J Appl Physiol*. 2019;119(10):2339-2348. doi:10.1007/S00421-019-04221-7
191. Ericson MO, Nisell R, Arborelius UP, Ekholm J. Muscular activity during ergometer cycling. *Scand J Rehabil Med*. 1985;17(2):53-61. PMID: 4023660. Accessed July 20, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4023660/>
192. Ericson MO. Muscular function during ergometer cycling. *Scand J Rehabil Med*. 1988;20(1):35-41. PMID: 3413453.
193. Bijker KE, de Groot G, Hollander AP. Differences in leg muscle activity during running and cycling in humans. *Eur J Appl Physiol*. 2002;87(6):556-561. doi:10.1007/S00421-002-0663-8
194. Matsuo S, Suzuki S, Iwata M, Hatano G, Nosaka K. Changes in force and stiffness after static stretching of eccentrically-damaged hamstrings. *Eur J Appl Physiol*. 2015;115(5):981-991. doi:10.1007/S00421-014-3079-3
195. Hoang PD, Herbert RD, Gandevia SC. Effects of eccentric exercise on passive mechanical properties of human gastrocnemius in vivo. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(5):849-857. doi:10.1249/MSS.0B013E318033499B
196. Jaskólska A., Jaskólski A., Właściwości fizjologiczne i mechaniczne mięśni szkieletowych – czy są takie same w różnych mięśniach i u wszystkich osób?, *Problemy Nauk Biologicznych*, 4/2020.
197. Marusiak J, Jarocka EWA, Jaskólska A, Jaskólski A. Influence of number of records on reliability of myotonometric measurements of muscle stiffness at rest and contraction. *Acta Bioeng Biomech*. 2018;20(3):123-131. doi:10.5277/ABB-01153-2018-03
198. Albin SR, Koppenhaver SL, Bailey B, et al. The effect of manual therapy on gastrocnemius muscle stiffness in healthy individuals. *Foot (Edinb)*. 2019;38:70-75. doi:10.1016/J.FOOT.2019.01.006
199. Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, Martino D, Fontana A, Logroscino G. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2016;86(6):566-576. doi:10.1212/WNL.0000000000002350

## 10. Spis rycin i tabel zamieszczony w tekście

Rycina 1. Prawidłowa pętla neuronalna korowo-podstawna .....	17
Rycina 2. Krzywa oscylacji tłumionych drgań w badaniu miometrycznym.....	30
Rycina 3. Schemat blokowy projektu ze zmianami wielkości grupy badanej i grupy kontrolnej w trakcie jego trwania .....	36
Rycina 4. Myoton Pro, Estonia.....	42
Rycina 5. Porównanie sztywności (S) w BF w grupie badanej (P-T) i kontrolnej (P-NT) po stronie lewej (L) i prawej (R) w 4 punkcie pomiarowym .....	50
Rycina 6. Porównanie częstotliwości (F) w BF w grupie badanej (P-T) i kontrolnej (P-NT) po stronie lewej (L) i prawej (R) w 4 punkcie pomiarowym .....	51
Rycin 7. Porównanie właściwości pełzania (C) w BF w grupie badanej (P-T) i kontrolnej (P-NT) po stronie lewej (L) i prawej (R) w 4 punkcie pomiarowym.....	51
Rycina 8. Zmiana sztywności (S) w GSm lewym (L) u pacjentów trenujących (P-T) w 2 punkcie pomiarowym .....	52
Rycina 9. Zmiana częstotliwości (F) w GSm lewym (L) u pacjentów trenujących (P-T) w 2 punkcie pomiarowym .....	53
Rycina 10. Zmiana czasu relaksacji (R) w GSm lewym (L) u pacjentów trenujących (P-T) w 2 punkcie pomiarowym .....	53
Rycina 11. Zmiana właściwości pełzania (C) w GSm lewym (L) u pacjentów trenujących (P-T) w 2 punkcie pomiarowym .....	54
Rycina 12. Zmiana sztywności (S) w GSm lewym (L) u pacjentów trenujących (P-T) w 3 punkcie pomiarowym .....	55
Rycina 13. Zmiana częstotliwości (F) w GSm lewym (L) u pacjentów trenujących (P-T) w 3 punkcie pomiarowym .....	55
Rycina 14. Zmiana czasu relaksacji (R) w GSm lewym (L) u pacjentów trenujących (P-T) w 3 punkcie pomiarowym .....	56
Rycina 15. Zmiana właściwości pełzania (C) w GSm lewym (L) u pacjentów trenujących (P-T) w 3 punkcie pomiarowym .....	56
Rycina 16. Zmiana sztywności (S) w GSm lewym (L) u pacjentów trenujących (P-T) w 4 punkcie pomiarowym .....	57
Rycina 17. Zmiana częstotliwości (F) w GSm lewym (L) u pacjentów trenujących (P-T) w 4 punkcie pomiarowym .....	58

Rycina 18. Zmiana czasu relaksacji (R) w GSm lewym (L) u pacjentów trenujących (P-T) w 4 punkcie pomiarowym .....	58
Rycina 19. Zmiana właściwości pełzania (C) w GSm lewym (L) u pacjentów trenujących (P-T) w 4 punkcie pomiarowym .....	59
Rycina 20. Zmiana sztywności (S) w GSm lewym (L) u pacjentów nietrenujących (P-NT) w 4 punkcie pomiarowym .....	62
Rycina 21. Zmiana częstotliwości (F) w GSm lewym (L) u pacjentów nietrenujących (P-NT) w 4 punkcie pomiarowym .....	62
Rycina 22. Zmiana czasu relaksacji (R) w GSm lewym (L) u pacjentów nietrenujących (P-NT) w 4 punkcie pomiarowym .....	63
Rycina 23. Zmiana właściwości pełzania (C) w GSm lewym (L) u pacjentów nietrenujących (P-NT) w 4 punkcie pomiarowym .....	63

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne choroby Parkinsona MDS .....	14
Tabela 2. Algorytm diagnostyczny MDS-PD .....	14
Tabela 3. Linia czasu występowania objawów pozaruchowych w chP .....	22
Tabela 4. Charakterystyka antropometryczna uczestników badania .....	34
Tabela 5. MDS UPDRS: Tabela wyników .....	38
Tabela 6. Skala oceny sztywności wg UPDRS .....	40
Tabela 7. Zmodyfikowana skala Hoehn – Yakra .....	40
Tabela 8. Skala Schwaba-Englanda .....	41
Tabela 9. Ogólna charakterystyka grupy badanej i kontrolnej .....	43
Tabela 10. Zmiany LEDD w czasie trwania eksperymentu .....	44
Tabela 11. Zmiany punktacji w cz. III UPDRS w kolejnych punktach pomiarowych u P-T ...	45
Tabela 12. Zmiany punktacji w cz. III UPDRS u P-NT .....	45
Tabela 13. Wyniki skal klinicznych w 1 punkcie pomiarowym w grupie badanej i w grupie kontrolnej .....	46
Tabela 14. Zmiany punktacji w skalach klinicznych w 2 punkcie pomiarowym u pacjentów trenujących (P-T) .....	47
Tabela 15. Zmiany punktacji w skalach klinicznych w 4 punkcie pomiarowym pacjentów trenujących (P-T) .....	48
Tabela 16. Zmiany punktacji w skalach klinicznych w 2 punkcie pomiarowym u pacjentów nietrenujących (P-NT) .....	49
Tabela 17. Zmiany parametrów miometrycznych w BF u pacjentów trenujących (P-T) w 4 punkcie pomiarowym .....	59
Tabela 18. Zmiany parametrów miometrycznych w GS <sub>m</sub> lewym u pacjentów nietrenujących (P-NT) w 2 punkcie pomiarowym .....	60
Tabela 19. Zmiany parametrów miometrycznych w GS <sub>m</sub> lewym u u pacjentów nietrenujących (P-NT) w 3 punkcie pomiarowym .....	61
Tabela 20. Porównanie parametrów miometrycznych w GS <sub>m</sub> po stronie lewej w grupie badanej i kontrolnej w 4 punkcie pomiarowym .....	64
Tabela 21. Zależność sztywności mięśni kończyn dolnych ocenionych za pomocą skali UPDRS i miometrii dla ogółu uczestników eksperymentu .....	65
Tabela 22. Zależność sztywności mięśni kończyny dolnej prawej ocenionej za pomocą skali UPDRS i miometrii .....	65
Tabela 23. Zależność sztywności mięśni kończyny dolnej lewej ocenionej za pomocą skali UPDRS i miometrii .....	66