

**A véghelyzeti Maitland mobilizáció hatása
a fájdalomra, fájdalomnyomás-küszöbértékre és
funkcióra térdízületi oszteoartritisz esetén**



Doktori (PhD) értekezés

Pozsgai Miklós

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

Pécs

2022

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos

Programvezető: Prof. Dr. Than Péter

Témavezetők: Dr. Nusser Nóra, Ph.D.

Prof. Dr. Than Péter

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	4
2. Térdízületi oszteoarthritisz.....	5
2.1. A térdízületi oszteoarthritiszről általánosságban	5
2.2. A térdízületi oszteoarthritisz kialakulásának okai	5
2.3. A térdízületi oszteoarthritisz következtében kialakult tünetek	6
2.4. A térdízületi oszteoarthritisz osztályozásának lehetőségei	7
2.5. A térdízületi oszteoarthritisz funkcionális vizsgálati lehetőségei	8
2.6. A térdízületi oszteoarthritisz terápiás lehetőségei.....	9
2.7. A térdízületi oszteoarthritisz során kialakult tünetek konzervatív terápiás lehetőségei ...	10
3. Fájdalomszenzitizáció	11
3.1. A fájdalomról általánosságban.....	11
3.1.1. Fájdalomtípusok eredet szerint.....	11
3.1.2. A nociceptív ingertől a fájdalom megéléséig vezető út.....	12
3.1.2.1. Nociceptorok	12
3.1.2.2. A fájdalom útja	13
3.1.3. Az endogén fájdalomcsillapító rendszer.....	14
3.1.4. A térdízületi oszteoarthritisz során tapasztalt fájdalom.....	15
3.2. A térdízületi oszteoarthritisz és a szenzitizáció	15
3.2.1. A szenzitizáció és a térdízületi oszteoarthritisz	15
3.2.2. A perifériás szenzitizáció kialakulása.....	16
3.2.3. A centrális szenzitizáció kialakulása	18
3.2.4. A szenzitizáció jelenléte térdízületi oszteoarthritisz esetén	23
3.3. A szenzitizáció következményei.....	24
3.3.1. A centrális szenzitizáció hatása a fájdalomérzetre	24
3.3.2. A neuropátiás jellegű fájdalom jelenléte térdízületi oszteoarthritisz esetén.....	25
3.3.3. Az ízület innervációjának strukturális megváltozása	25
3.3.4. A szenzitizáció hatása a beteg fájdalom fenotípusára (fájdalomprofil)	26
3.3.5. Az endogén fájdalomcsillapító rendszer hatékonyságának csökkenése szenzitizáció esetén	26
3.4. A szenzitizáció mérésére szolgáló módszerek	27
3.4.1. A kérdőívvel történő szenzitizáció meghatározás	27
3.4.2. A kvantitatív szenzoros tesztekkel történő szenzitizáció mérése	28
3.4.3. A különböző ingereket alkalmazó kvantitatív szenzoros tesztek módszerei.....	28
3.4.3.1. Hőingerral végzett tesztek	29
3.4.3.2. Mechanikai ingerrel végzett tesztek	29

3.4.3.3. A fájdalomnyomás-küszöbérték vizsgálata	30
3.4.3.4. A centrális fájdalomgátló rendszer tesztelése.....	31
4. Vizsgálati célok	34
4.1. A manuálterápia bemutatása	34
4.2. A manuálterápia hatásosságának vizsgálata	34
4.3. A véghelyzeti Maitland mobilizáció és a konzervatív terápia együttes hatásának vizsgálata térdízületi oszteoarthritiszben	34
4.4. Egyszeri véghelyzeti Maitland mobilizáció fájdalomnyomás-küszöbértékre és funkcionális állapotra gyakorolt hatásának vizsgálata térdízületi oszteoarthritiszben	34
4.5. Egyszeri véghelyzeti és nem-véghelyzeti Maitland mobilizáció fájdalomnyomás-küszöbértékre és a funkcionális állapotra gyakorolt hatásának időbeni lefolyásának vizsgálata a térdízületi oszteoarthritiszben	35
5. Eredmények	36
5.1. A manuálterápia bemutatása	36
5.1.1. A manuálterápia fogalmának és kialakulásának ismertetése.....	36
5.1.2. A legismertebb manuálterápiás irányzatok kezelési koncepcióinak, a manuálterápia hatásainak és indikációinak/kontraindikációinak felvázolása	39
5.1.3. A Maitland manuálterápia	43
5.1.4. A manuálterápia fájdalomcsillapító hatásmechanizmusa.....	45
5.2. A manuálterápia hatékonyságának vizsgálata: szisztematikus irodalmi összefoglalás ..	46
5.2.1. A manuálterápia alkalmazási gyakoriságának és eredményességének összefoglalása	46
5.2.2. A manuálterápia egy új, lehetséges fejlődési irányzatának bemutatása	48
5.3. A véghelyzeti Maitland mobilizáció és a konzervatív terápia együttes hatásának vizsgálata térdízületi oszteoarthritiszben	49
5.4. Egyszeri véghelyzeti Maitland mobilizáció fájdalomnyomás-küszöbértékre és a funkcionális állapotra gyakorolt hatásának vizsgálata térdízületi oszteoarthritiszben	54
5.4.1. Egyszeri véghelyzeti Maitland mobilizáció azonnali hatásának vizsgálata a fájdalomnyomás-küszöbértékre és a funkcionális állapotra térdízületi oszteoarthritiszben .	58
5.4.2. Egyszeri véghelyzeti és nem-véghelyzeti Maitland mobilizáció hatásának időbeni lefolyásának vizsgálata a fájdalomnyomás-küszöbértékre és a funkcionális állapotra térdízületi oszteoarthritiszben.....	61
6. Megbeszélés.....	66
7. Következtetés	69
8. Eredmények rövid összefoglalása	70
9. Köszönetnyilvánítás	71
10. Publikációs lista	72
11. Előadások	73
12. Irodalomjegyzék.....	75
13. Mellékletek.....	86

Rövidítések

ACR	American College of Rheumatology
IASP	International Association for the Study of Pain
IFOMPT	International Federation of Orthopaedic Manipulative Physical Therapists
KCs	Kontroll csoport
KIR	Központi idegrendszer
KTCs	Konzervatív terápiás csoport
KSzT	Kvantitatív Szenzoros Tesztek
M+KTCs	Maitland és konzervatív terápiás csoport
NPRS	Numeric Pain Rating Scale
NVM	Nem véghelyzeti mobilizáció
nVMCs	Nem véghelyzeti Maitland csoport
PASZ	Periakveduktális szürkeállomány
PPT	Pressure Pain Threshold
ROM	Range Of Motion
TENS	Transzkután Elektroneuro Stimuláció
TOA	Térdízületi oszteoarthritisz
TUG	Timed Up and Go teszt
VAS	Vizuál Analóg Skála
VM	Véghelyzeti mobilizáció
VMCs	Véghelyzeti Maitland csoport
6MWT	6-minute Walking Test

1. Bevezetés

A térdízületi oszteoarthritisz (TOA) az oszteoarthritiszek leggyakoribb formája, a 60 év felettieket érintő népbetegség. A TOA klinikai megjelenését számos tünet jellemzi, melyek közül a leggyakoribb a fájdalom és számos tünetet magába foglaló limitált ízületi funkció. Az orvostudomány jelenlegi ismeretei alapján a TOA egy progresszív, visszafordíthatatlan betegség. A különböző nemzetközi társaságok által kiadott irányelvek különböző terápiás lehetőségeket ajánlanak a fájdalom csökkentésére és az ízületi funkció növelésére.

A TOA-ban szenvedő betegek által leggyakrabban említett szubjektív panasz és így a TOA klinikai megjelenését leginkább meghatározó tünet a fájdalom. A fájdalom egy kezdeti nociceptív fájdalommechanizmusból ered, ami az idő előrehaladtával egy ún. neurogén gyulladás következtében akár neuropátiás fájdalommechanizmussá válhat. Patofiziológiai aspektusból tekintve a neurogén gyulladás a perifériás nociceptorok szenzitizálódásához majd a gerincvelő hátsó szarvában található neuronok szenzitizáltságához is vezet az idő előrehaladtával. Ezeknek a folyamatoknak a következtében alakul ki a perifériás és centrális szenzitizáció, ami a hiperalgéria, azaz a fokozott fájdalomérzet megélését eredményezi. Mivel idővel a hiperalgéria mellett további, fájdalommal kapcsolatos érzetek is kialakulnak a szenzitizáció következtében, így annak csökkentése kiemelt fontossággal bírhat a TOA menedzsmentje során.

A fájdalom és a térdízületi funkciókárosodás miatt kialakult tünetek csökkentésére számos kezelési lehetőség áll rendelkezésre. A nemzetközi irányelvek a különböző konzervatív kezeléseken túl a manuálterápia alkalmazását is javasolják. A manuálterápia a gyógytornászok közkedvelt kezelési technikája a klinikai munka során, a gyógytorna passzív kezelési lehetőségének egyik formája, aminek egy ismert, speciális irányzata a Maitland manuálterápia. Mivel ezidáig olyan tanulmány nem készült, ami a véghelyzeti Maitland mobilizáció hatékonyságát vizsgálta volna TOA esetén, ezért a jelen doktori munka alapjául szolgáló klinikai tanulmányok ennek bemutatására irányulnak. Célunk volt vizsgálni a Maitland manuálterápia önálló vagy kiegészítő alkalmazásának eredményességét TOA esetén.

2. Térdízületi oszteoarthritisz

2.1. A térdízületi oszteoarthritiszről általánosságban

Az oszteoarthritisz alkotja a mozgásszervi betegségek igen nagy csoportját. A csípő- és térdízület degeneratív elváltozása az oszteoarthritisz leggyakoribb formája. A térd oszteoarthritisz (TOA) egy lassú, progresszív, irreverzibilis, az ízület strukturális elváltozását magába foglaló betegség, ami népbetegség és egyben a rokkantság egyik vezető oka is (Hunter és Bierma-Zeinstra, 2019). Egyes adatok szerint a 60 év feletti lakosság 20%-ában található meg a TOA klinikai tünetei, a nő:férfi arány 4:1-re becsült (Gömör, 2005). A prevalencia egy hazai felmérés alapján a TOA-val diagnosztizált betegek esetén 13,3% és 2,9% (Horváth és mtsai., 2010). A TOA a gyakorisága miatt komoly terhet ró az egészségügyi rendszerre (Hunter és Bierma-Zeinstra, 2019).

2.2. A térdízületi oszteoarthritisz kialakulásának okai

A TOA az egész ízületet érintő betegség, mely magába foglalja az ízületi hyalin porc, a szubkondrális csont, a szalagok, az ízületi tok, a szinóvium és a periartikuláris izmok (Hunter és Bierma-Zeinstra, 2019), illetve a csontvelő (O'Neill és Felson, 2018) strukturális elváltozását. Komplex patogenezeise magába foglalja a mechanikai, a gyulladásos és metabolikus faktorokat, melyek strukturális destrukcióhoz és az ízületi funkció romlásához vezet (Hunter és Bierma-Zeinstra, 2019). Hunter és Bierma-Zeinstra szerint a TOA kialakulásában az ízületet érintő helyreállító és károsító folyamatok egyensúlyának aktív, dinamikus megváltozása áll, és nem egy passzív, nyíróerők talaján kialakult degeneratív betegség (Hunter és Bierma-Zeinstra, 2019).

Patomechanikai vonatkozásban az obezitás, az egyik alsó végtag veleszületett vagy csípőízületi kontraktúra miatt kialakult rövidülése, a comb-lábszár veleszületett vagy szerzett tengelyeltérése (genu varum, valgum) vezet leggyakrabban a térd mechanikai túlterheléséhez. A térdízület korai degeneratív elváltozásának kialakulását a biomechanika törvényszerűségei is megerősítik. Ezek a folyamatok a hialinporc mellett az ízületet alkotó valamennyi szövetet is érintik. A porcfelületen jelentkező körülírt, majd egyre kiterjedtebb nekrozis, a szinóviális hártya gyulladásának következtében kialakuló hipertrófia, az ízületi tok zsugorodása, a szubkondrális csont avaszkuláris nekrozis következtében kialakuló cisztás elváltozásai, majd következményes szubkondrális szklerózis, a porc-csontperem határán oszteofita képződés, tendo-periosztitisek és burzitiszek jellemzik a térdízület degeneratív elváltozását.

Végstádiumban a hialinporc pusztulása, a tibia mediális vagy laterális kondilusának beroppanása következtében varus- vagy valgusállás alakulhat ki, fellazul a térdet oldalirányban rögzítő szalagrendszer, aminek következtében kóros oldalirányú mozgás jön létre, kialakul az ún. „lötyögő térd” (Gömör, 2005). A patomechanizmus egyre részletesebb megismerése rávilágított arra, hogy nemcsak a porcot érő mechanikai hatások állnak a háttérben, hanem sejtbiológiai és biokémiai folyamatok is szerepet játszanak a patogenezisben, melyek különböznek a porc öregedésekor lejátszódó folyamatoktól. Az artrózis során a porc víztartalma nő, a proteoglikán tartalma és szerkezete megváltozik, az ízületi porc bontó és építő folyamatainak egyensúlya megbomlik, porcdegradáció termékek jelennek meg az ízületben. A porcban nő a lebontó mátrix-metalloproteinázok mennyisége, nő a citokinek (IL-1b, TNF-a), lipidmediátorok, szabadgyökök mennyisége, aktivitása, mely a porc differenciálódását, porc bomlástermékek felszabadulását okozza. Összességében az artrózis során a sejteket érő stressz és az extracelluláris mátrix degradációja történik kezdetben mikro- és makrosérülésekkel, melyek aktiválják a részleges helyreállító mechanizmusokat, beleértve az immunválasz proinflammatorikus útvonalát. A betegség először, mint molekuláris működési zavar indul, melyet anatómiai és fiziológiai rendellenesség követ, végül klinikai tünetekben nyilvánul meg (Szekanecz, 2005).

A TOA kialakulásához vezető további állapotok a diabétesz mellitusz (Piva és mtsai., 2015), a csökkent D- (Park, 2019), és K-vitamin bevitel (Horace és mtsai., 2021), a nehéz fizikai munkából adódó fokozott igénybevétel (Hunter és Bierma-Zeinstra, 2019), a korábbi sportaktivitás (Hunter és Bierma-Zeinstra, 2019), a nem megfelelő izomaktiváció (Robbins és mtsai., 2019) és a genetika (Sanjurjo-Rodriguez és mtsai., 2019).

2.3. A térdízületi oszteoarthritis következtében kialakult tünetek

A TOA korai stádiumában hosszabb pihenés, reggeli felkelés után „ízületi merevség”, indítási fájdalom jelentkezik, valamint jellemzően a lefelé lépcsőzés fájdalmas és nehezített (intermittáló, mechanikai eredetű fájdalom). A térd extenzor izomzatának, a muszkulusz quadriceps femoris részét képező vastus medialisnak az atrofíája is kialakul már korai stádiumban. A beteg ennek következtében nem tudja megfelelő erővel megfeszíteni a térdét, ami a térd stabilitásának megbomlása miatt pl. lépcsőn lefelé járáskor jelentkező fájdalomhoz vezet. A TOA előrehaladtával további funkcionális elváltozások jönnek létre: az aktív és passzív mozgástartomány beszűkülésének következtében kialakulnak a különböző irányú

kontraktúrák és megjelenik a krepitusz. Ezek a tünetek és elváltozások a járáskép megváltozásához, sántításhoz vezetnek. A korlátozott funkció és a limitált fizikai aktivitás a degeneráció előrehaladtával egyre hangsúlyosabbá válik. A fokozódó fájdalom következtében kialakuló izomspazmusok és az atrofizált izomzat megerőltetése az íntapadási helyeken a csonthártya irritációját okozza, ezáltal gyulladás, fájdalmas entezitisz alakul ki. Mivel már egészséges embereken is kialakul egy helytelen talpnyomás-érték az obezitás miatt (Leidecker és mtsai., 2016), így a TOA-hoz gyakran társuló obezitás következményeként szintén megtalálható a megváltozott talpnyomás-érték TOA esetén (Saito és mtsai., 2013).

A TOA késői stádiumában az egyre intenzívebbé, akár állandósulttá váló fájdalom jellemző. Az összes szubjektív tünet közül talán a fájdalom az, mely a legnagyobb mértékben befolyásolja a beteg mindennapos aktivitási szintjét és ezáltal az életminőséget (Gömör, 2005).

2.4. A térdízületi oszteoartritisz osztályozásának lehetőségei

A TOA-t a radiológiai elváltozások és a klinikai kép alapján osztályozhatjuk. A TOA egyik legismertebb radiológiai osztályozása a Jonas H. Kellgren és John S. Lawrence nevéhez fűződő Kellgren-Lawrence skála (1957), mely 0-tól 4-ig osztályozza a degeneráció mértékét. 0-s stádiumban nincsen TOA-ra utaló radiológiai jel. 1-es stádiumban feltételezhető az ízületi rés szűkülete és az oszteofita kialakulása. 2-es stádiumban definitív oszteofita látható és feltételezhető az ízületi rés szűkülete. 3-as stádiumban közepes méretű oszteofiták mellett látható az ízületi rés szűkülete, továbbá kicsi szklerotikus szélekkel rendelkező pseudocisztás területek is láthatók és lehetséges a csont kontúrjának deformitása. 4-es stádiumban nagy oszteofiták láthatók, szembeütő az ízületi rés csökkenése, súlyos a szubkondrális szklerózis és meghatározott a csont kontúrjának deformitása (Gömör, 2005).

A TOA legáltalánosabban ismert és legelterjedtebb klasszifikációs kritériumait az Amerikai Reumatológusok Kollégiuma (American College of Rheumatology, ACR) határozta meg 1986-ban, majd 1990-ban és 1991-ben aktualizálta. Ennek a kritériumrendszernek szenzitivitása igen nagy (91-94% közötti érték) és specificitása is elfogadható (88-98% közötti érték). Az ACR klinikai kritériumai TOA esetén a következők: 1.) az elmúlt hónapban többször előforduló térdfájdalom, 2.) a krepitusz, 3.) a 30 percnél kevesebb ideig tartó reggeli ízületi merevség, 4.) 38 év feletti életkor és 5.) az ún. „csontos megnagyobbodás”. Az 1., 2., 3., és 4.-es pont, vagy a 1., 2. és 5.-ös pont, vagy a 1., 4. és 5.-ös pontok alapján klasszifikálható TOA a betegnél. Az ACR klinikai, laboratóriumi és radiológiai kritériumai TOA esetén a következők:

1.) az elmúlt hónapban többször előforduló térdfájdalom, 2.) oszteofita, 3.) OA-ra jellemző szinóviális folyadék, 4.) 40 év feletti életkor, 5.) a 30 percnél kevesebb ideig tartó reggeli ízületi merevség, 6.) krepitusz. Az 1. és 2.-es pont, vagy az 1., 3., 5., 6.-os pont, vagy az 1., 4., 5., 6.-os pont alapján mondható ki a TOA diagnózisa (Gömör, 2005).

Az ACR kritériumrendszerén kívül az Európai Reumaellenes Liga (EULAR) is előterjesztett egy klasszifikációs rendszert a TOA-ra, mely szerint a következő tünetek alapján állapítható meg TOA: 1. térdfájdalom, 2. reggeli ízületi merevség-mentesség vagy annak 30 percig vagy annál kevesebb ideig való jelenléte, 3. funkcionális limitáció. Az EULAR kritériumrendszere a következő klinikai jelek alapján javasolja a TOA diagnózisának felállítását: 1. krepitusz, 2. korlátolt ízületi mozgástartomány, 3. csontos megnagyobbodás (Hunter és Bierma-Zeinstrá, 2019).

2.5. A térdízületi oszteoarthritisz funkcionális vizsgálati lehetőségei

A fájdalom meghatározására a legelterjedtebb skála a Vizuál Analóg Skála (VAS), melyet TOA esetén is alkalmazhatunk. A VAS-skála egy beosztás nélküli, 0 és 100 végponttal határolt szakasz (nincs fájdalom – maximális fájdalom végpontokkal), amelyen a beteg a fájdalom intenzitását a skálán egy merőleges vonallal metszve jellemzi. A VAS-skála létezik tíz részre osztott formában is, ahol már számszerűsítve kell meghatározni a fájdalom intenzitásának értékét (ezt a formát Numeric Pain Rating Scale (NPRS)-nek is nevezik). A TOA-ban szenvedő beteg fájdalmát a négyfokozatú (0-1-2-3) Likert-skálával és a Nyugati Ontariói McMaster Egyetemek Osteoarthritis Indexének (Western Ontario McMaster Universities OA Index, WOMAC-skála) fájdalom alskálájával is meghatározhatjuk.

A funkcionális állapot felmérésére alkalmas kérdőív TOA esetén a WOMAC-skála az ízületi merevség és a funkció alskálájával és a Lequesne Algofunkciós index. Az életminőség vizsgálatára többek között a „36-item Short Form Health Survey”-jel (SF-36 kérdőív) és a Health Assessment Questionnaire; a mentális állapotot mérésére a Spielberger-féle Állapot- és Vonásszorongás Kérdőív (State-Trait Anxiety Inventory) és Pain Catastrophizing Scale alkalmas.

A TOA-ban szenvedő betegek funkcionális állapotának vizsgálatára számos módszer létezik. Az aktív és passzív ízületi mozgástartomány (Range Of Motion, ROM), a statikus és dinamikus izomerő, a statikus és dinamikus egyensúlyi és propiocepciót vizsgáló tesztek, izomaktivációt, különböző biomechanikai és járásképet elemző vizsgálatok és különböző

funkcionális tesztek (Timed Up and Go teszt, TUG), 6 perces járásteszt (6-minute Walking Test, 6MWT), felállás és visszaülés tesztje (Timed Chair Stand Test) mind széles körben alkalmazott vizsgálati módszerek a beteg funkcionális állapotának meghatározásához (Gömör, 2005).

2.6. A térdízületi oszteoarthritisz terápiás lehetőségei

A TOA kezelési lehetőségei 3 nagy csoportba oszthatók: a nem farmakológiai (konzervatív), farmakológiai (gyógyszeres) és sebészi megoldások. Mivel a TOA-ban szenvedő betegek széles spektrumban prezentálják a klinikai tüneteket, így a tünetek csökkentésére irányuló terápia mindig stádiumfüggő és egyénre szabott.

Hirtelen kialakult, fájdalmas tünetek esetén a rövid ideig tartó nyugalomba helyezés, jegelés, felpolcolás és erőteljes non-szteroid gyulladáscsökkentő kezelés (NSAID) javasolt. Szinovitisszel járó esetekben intraartikuláris kortikoszteroid injekció adása is indokolt lehet. A lassan progrediáló, majd idővel krónikussá váló tünetek csökkentésére a gyógyszeres terápia nyújthat megoldást: fájdalomcsillapítók, NSAID és chondroprotektív szerek (glükózamin vagy kondroitin), intraartikuláris viszkoszupplementáció (pl. hialuronsav). Krónikus esetben különböző fizioterápiás lehetőségek, térdrogzítók (brace) és segédeszközök (pl. bot) alkalmazása is javasolt (Gömör, 2005). Alapvető terápiás lehetőség a felvilágosítás, a betegoktatás és obesitás esetén a testsúlycsökkentés, az önterápiára való oktatás és a tape technika alkalmazása a további romlás elkerülése céljából (Gömör, 2005; Hunter és Bierma-Zeinstra, 2019). További kiegészítő terápiás lehetőséget nyújthat a sarokék használata, az akupunktúra, a jóga és a tai-chi is.

A TOA előrehaladott stádiumában, súlyos fokú funkcióvesztés és/vagy csillapíthatatlan fájdalom (pl. opioidok hatástalansága (Horváth, 2007) esetén műtéti megoldások kerülhetnek előtérbe. Ezek lehetnek az artroszkópos lavage (pl. részleges vagy teljes meniszkektómia, ízületi szabadtest-eltávolítás) és az ízületi endoprotézisek beültetése (részleges/unikompartmentális – szánkó, vagy teljes – totál) (Gömör, 2005).

2.7. A térdízületi oszteoarthritis során kialakult tünetek konzervatív terápiás lehetőségei

A TOA tüneteinek csökkentésére irányuló kezelések lehetőségeivel számos nemzetközi társaság foglalkozik. A legismertebbek az előzőekben már említett ACR, az EULAR, a Nemzetközi Osteoarthritis Kutatási Társaság (OARSI) és az Egyesült Királyságbeli Nemzeti Egészségügyi Intézet (NICE). Ezek a társaságok által kiadott irányelvek alapján a farmakológiai terápia mellett a különböző konzervatív terápiás lehetőségek, mint például gyógytorna (erősítő és általános aerob kapacitást fokozó gyakorlatok, (Hunter és Bierma-Zeinstra, 2019)), elektroterápia (Transzcután Elektroneuro Stimuláció, TENS), balneoterápia, kiemelten ajánlottak a TOA tüneteinek csökkentésére (Bannuru és mtsai., 2019; Birch és mtsai., 2017; Fernandes és mtsai., 2013; Kolasinski és mtsai., 2020). Ezen felül, az ACR és egyéb vizsgálatok eredményei alapján (Anwer és mtsai., 2018; Kolasinski és mtsai., 2020; Tsokanos és mtsai., 2021; Xu és mtsai., 2017) is javasolt a manuálterápia a TOA tüneteinek csökkentésére.

3. Fájdalomszenzitizáció

3.1. A fájdalomról általánosságban

A fájdalom a periféria felől érkező és a központi idegrendszerben (KIR) feldolgozott felhívó jelzés egy veszélyhelyzetre. A Nemzetközi Fájdalom Társaság (International Association for the Study of Pain, IASP) fájdalom definíciója a következő: egy kellemetlen szenzoros és emocionális tapasztalás, mely egy valós vagy lehetséges szöveti károsodáshoz társul, vagy annak következményeként írható le (Treede, 2018). A fájdalom mindig szubjektív, melyet biológiai, pszichológiai és szociális faktorok egyaránt befolyásolnak (IASP). Felosztható időtartam szerint (akut és krónikus fájdalom) és a kialakulás mechanizmusa szerint is. Az utóbbi szerint nociceptív, gyulladásos, neuropátiás és nociplastikus fájdalmat különböztetünk meg.

3.1.1. Fájdalomtípusok eredet szerint

A nociceptív fájdalom a fájdalmas ingerre adott adekvát fiziológias válasz (szomatikus és viscerális). A kiváltó inger a nem neurális szövetkárosodás során felszabadult mediátorok jelentik, melyek a nociceptorokat aktiválják (IASP). A nociceptív fájdalom optimálisan működő szomatoszenzoros idegrendszer mellett alakul ki és egyben egy védelmi fájdalmat, „alarm pain”-t is jelent a szervezet számára. Ide tartozik az akut fájdalmak zöme. A nociceptív fájdalom éles, lüktető vagy sajgó jellegű, általában jól lokalizálható (Woolf, 2004).

A gyulladásos fájdalom egy ártalmas, potenciálisan károsító ingerület ellen véd annak érdekében, hogy elősegítse a sérült szövet gyógyulását (Woolf, 2004). A gyulladásos fájdalom gyulladásos citokinek aktivációja esetén alakul ki, melyek szenzitizálják a perifériás idegek végződéseit. A gyulladásos fájdalom létrejöttének egyik klasszikus példája a reumatoid artritiszben látható. Fontos hangsúlyozni, hogy gyulladásos fájdalom kialakulhat önmagában és nociceptív fájdalommal együtt is (Woolf, 2004).

A neuropátiás fájdalom a szomatoszenzoros idegrendszer károsodása vagy diszfunkciója miatt alakul ki (IASP), melynek következtében a károsodott idegek abnormális ingerületet generálnak (ektópia). A neuropátiás fájdalom nyilalló, szúró, „elektromos”, szikrázó, villámszerű, áramütés-szerű, égő és sajgó jellegű, továbbá megjelenhet zsibbadás és bizsergés is. Egyik fő jellegzetessége az allodínia (Woolf, 2004). Két típusát megkülönböztethetjük meg: perifériás és centrális eredetű. A neuropátiás fájdalomnak védő szerepe nincs, általában értelmetlen szenvedést okoz (IASP). Leggyakoribb megjelenési formái

perifériás esetben polyneuropátia (diabéteszes, traumás (műtét), kompressziós), poszt-zooszteres neuralgia, komplex regionális fájdalom-szindróma, centrális eredet esetében thalamus fájdalom, poszt-szroke fájdalom, trigeminus neuralgia, migrén, stb).

A nociplasztikus fájdalom a megváltozott nocicepcióból ered annak ellenére, hogy nem mutatható ki aktuális szöveti károsodás, sem a szomatoszenzoros idegrendszer léziója (IASP). Érdeemes hangsúlyozni, hogy nociceptív és nociplasztikus fájdalom egyszerre is jelen lehet. A centrális szenzitizáció a fő oka a nociplasztikus fájdalomnak, ami a krónikus fájdalom kialakulásához vezet. A nociplasztikus fájdalom egyik jellegzetessége a neuropátiás fájdalomhoz hasonlóan az allodynia (Woolf, 2004).

3.1.2. A nociceptív ingertől a fájdalom megéléséig vezető út

3.1.2.1. Nociceptorok

A nociceptorok a primér afferens idegek periféria felőli végén található receptorok, melyeket a szövetek károsodása aktivál, majd ezt az ingerületet az axon továbbítja a KIR felé, ahol megtörténik az inger feldolgozása és fájdalomként való megélése. A nociceptorok szabad idegvégződéses, ún. pszeudo-unipoláris neuronok a perifériás axon végén, melyek sejttestei a hátsó gyöki ganglionban helyezkednek el, axonjuk egyik ága a periféria felé, a másik ága a gerincvelő szürkeállományának hátsó szarvába fut, ahol interneuronnal kapcsolódik. A nociceptorok perifériás terminálját receptív mező borítja, mely az ingerület-felvétel helye. Az őket aktiváló ingerek alapján megkülönböztetünk mechanikus, hőérzékeny és polimodális nociceptorokat, utóbbiak mechanikai, kémiai és hőmérsékleti hatásokra egyaránt érzékenyek. A nociceptorokban végződő axonok két rosttípust alkothatnak. Az egyik az A δ -típusú rost, mely myelinhüvellyel rendelkezik és melynek ingerületvezetési sebessége nagyobb, mint 2 ms^{-1} (a legfőbb neurotranszmitter a glutamát). A másik a C-típusú rost, mely vékonyabb, nem rendelkezik myelinhüvellyel és lassabb az ingerületvezetési sebessége, mint 2 ms^{-1} (a legfőbb neurotranszmitter a szubsztancia P) (Woolf, 2004). A C-típusú rostok feloszthatók peptiderg és nem peptiderg csoportra, attól függően, hogy termelődnek-e bennük az intenzív fájdalom kialakulásához szükséges neuropeptidek, vagy sem (Miller és mtsai., 2015). Bár az A β -típusú rostok végén nincsenek nociceptorok, fontos megemlíteni őket, mert szenzitizáció esetén ez a rosttípus is továbbíthat fájdalmas ingert. Jellemzően vékonyan myelinizált és alacsony ingerküszöbű, funkciója szerint a taktilis érzékelésben játszik szerepet, mechanikai ingerre aktiválódik (mechanoreceptor).

3.1.2.2. A fájdalom útja

A nociceptorok aktiválódása után az ingerület az afferens neuronról vagy a gerincvelő hátsó szarvában az I., II., ill. az V. rétegben található interneuronok, vagy közvetlenül a projekciós neuronok közvetítésével halad tovább a központi idegrendszerbe. Az interneuron a periféria felől érkező ingerület továbbadása mellett annak intenzitását is befolyásolhatja, fokozhatja vagy gátolhatja (Woolf, 2004). A projekciós neuronok is rendelkeznek receptív mezővel, melynek a szegmentális fájdalomcsillapításnál van jelentősége (Costigan és Woolf, 2000). A projekciós neuron lehet nociceptív-specifikus vagy multiceptív (széles-dinamikus tartományú neuron). Előbbi a gerincvelő I. laminában, utóbbi a gerincvelő V. laminában található. A multiceptív neuron széles receptív mezője által képes sok információt gyűjteni mind a környezetből, mind a periféria felől, könnyebben ingerelhető ártalmas stimulussal, és az eredetileg ártalmas ingert nem közvetítő A β -típusú rost felől érkező ingerületet is tudja továbbítani (le Bars, 2008). A gerincvelő II. rétegében szegmentális és szupraspinális leszálló pályák szabályozzák a befutó impulzusokat (Kapu-kontroll teória). A gerincvelő fehérállományában található felszálló pályák a következők: a spinoalamikus traktusok, melyek a fájdalom lokalizációjában és típusának meghatározásában játszanak szerepet; a spinoretikuláris pálya, mely aktiválja a noradrenerg rendszert, spinoretikulotalamikus pálya, mely felelős a fájdalomhoz társuló emocionális és motivációval kapcsolatos válaszok keletkezéséért, a spinohipotalamikus pálya, mely az endokrin rendszert aktiválja és spinomezencefalikus traktusok, melyek a fájdalom gátlásában játszanak szerepet (Woolf, 2004). A fájdalom feldolgozása során aktiválódó területek közé tartozik a prefrontális cortex, az elsődleges (S1) és másodlagos (S2) szomatoszenzoros cortex, a cerebellum, a hipotalamusz és a limbikus rendszert magába foglaló anterior cinguláris kéreg, az inzula cortex, a hippocampusz és az amigdala. A különböző agyi területek együttes aktivációjából következik a fájdalom percepciójának multidimenzionális jellege. Ezt a jelenséget „neuomátrix”-nak nevezzük, ami több inger párhuzamos feldolgozását jelenti a fájdalom megélése során (Melzack, 1999). Más szóval a fájdalom kialakulása nem csak egy nociceptív inger feldolgozását jelenti, hanem a kognitív, emocionális, motivációs és érzéssel kapcsolatos válaszok funkcionális összességét is (Tracey, 2011). A szervezet a kialakult fájdalomra különböző motoros (pl. flexor – keresztezett extenzor reflex), vegetatív (szimpatikus aktivitás, mint pl. tachikardia, izzadás, vérnyomás-emelkedés), endokrin, immunológiai és érzelmekkel, viselkedéssel kapcsolatos válaszokat ad (Meyr és Steinberg, 2008).

3.1.3. Az endogén fájdalomcsillapító rendszer

Az endogén fájdalomcsillapító pályákat alkotó neuronok idegsejtteste a periventriculáris szürkeállományban és a periakveduktális szürkeállományban (PASZ) található. Az utóbbiban termelődő neurotranszmitterek az endogén opioidok. Az ezekből származó primér efferens neuronok kapcsolódnak az agytörzsben található noradrenalin maghoz, a formáció retikuláriszban található rostro ventromedial medulla-hoz (RVM) és a nyúltvelőben található, szerotonint termelő nagy ráfe-maghoz (Ossipov és mtsai., 2014). Gebhart szerint a RVM a leszálló fájdalom pályák hatékonyságának utolsó meghatározó pontja és bizonyos esetekben a fájdalomcsillapítás mellett fájdalom facilitáló képességgel is rendelkezik (Gebhart, 2004). A nociceptív-specifikus és a multiceptív neuronok hiperérzékenysége miatt facilitálódhat a RVM, ami a fájdalom fokozódásához vezet, míg alulműködésük esetén a fájdalom csökken (Boadas-Vaello és mtsai., 2016).

Az endogén, deszcendens fájdalom pályák a gerincvelő szürkeállományának szegmentális helyére, a primér és szekunder afferens neuronok szinapszisának területére futnak, ahol a szegmentális fájdalomcsillapítás történik. Ennek helye a gerincvelő szürkeállományának II. laminája. A fájdalomcsillapítás kétféleképpen történik. Egyrészt a szekunder efferens neuron perifériás terminálján felszabaduló szerotonin és nor-adrenalin gátolja a primér afferens neuron centrális terminálján felszabaduló ingerület-átvivő neurotranszmittereket. Másrészt a szubsztancia gelatinózában található interneuronhoz való kapcsolódást követően vagy a pre-szinaptikus, vagy a poszt-szinaptikus neuront blokkolják opioid neurotranszmitter felszabadulással. Ezek mellett az interneuronok által termelt gamma-amino-vajsav (GABA) és glicin neurotranszmitterek is részt vesznek a pre-szinaptikus fájdalomcsillapításban (Comitato és Bardoni, 2021).

A szegmentális fájdalomcsillapítás az alapja az előzőekben már említett Fájdalom-kapu elméletnek (gate control theory), mely szerint az eredetileg ártalmatlan ingerületet továbbító A β -típusú rost egy interneuronnal való kapcsolódást követően blokkolja a periféria felől érkező nociceptív ingerületet egy preszinaptikus gátlás által. Ezáltal a gerincvelő szürkeállományának V. laminájában történő szegmentális fájdalomcsillapítás gyakorlatilag egy lokális inhibíció általi fájdalomcsillapítási módszernek tekinthető a KIR kontrollja nélkül (Woolf, 2004). Ez a szegmentálisan történő fájdalomcsillapítás számos kezelési forma feltételezett hatásmechanizmusának az alapja (pl. elektroterápia, masszázs, akupunktúra).

Összefoglalva elmondható, hogy a neuromátrix mellett a leszálló fájdalom pályák érzékenységének változása okozhatja a strukturális elváltozás mértékének és a fájdalomintenzitás erősségének változását és így a fájdalom percepció változását bizonyos esetekben (Arendt-Nielsen, 2017).

3.1.4. A térdízületi oszteoarthritisz során tapasztalt fájdalom

Ez idáig több klinikai tanulmány vizsgálta a TOA során tapasztalt fájdalom pontos patomechanizmusát (Soni, 2015), azonban nem adtak egyértelmű választ a fájdalom forrását illetően, így a fájdalom pontos mechanizmusa nem tisztázott. A fájdalom valószínűsíthetően multifaktoriális eredetű, ezért a klinikumban a beteget a bio-pszicho-szociális modell alapján kezeljük, mely magába foglalja a periférián található strukturális elváltozásokat, a központilag mediált fájdalmat, az érzelmeket és egyéb pszicho-szociális faktorokat (Iijima és mtsai., 2018; Wise és mtsai., 2010). Mivel azonban az ízület degenerációját jellemző patomechanikai elváltozások mellett különböző patofiziológiai folyamatok is közreműködnek a TOA során tapasztalt fájdalom kialakulásában és súlyosságában, ezért a fájdalom karakterisztikája egyénről egyénre változhat (Dimitroulas és mtsai., 2014).

3.2. A térdízületi oszteoarthritisz és a szenzitizáció

3.2.1. A szenzitizáció és a térdízületi oszteoarthritisz

A TOA-ban szenvedő betegek leggyakrabban említett szubjektív tünete a fokozott fájdalomintenzitás, azaz a hiperalgécia. Jelenleg a hiperalgécia oka ismeretlen, korábbi tanulmányok szenzitizációra (Arendt-Nielsen, 2017; Fingleton és mtsai., 2015; Lluch és mtsai., 2014), azaz a perifériás és centrális idegrendszer fájdalom pályáinak fokozott ingerlékenységére vezették vissza (Miller és mtsai., 2015). A szenzitizáció az IASP alapján a nociceptív neuronok megnövekedett válaszkészsége egy normális ingerületre és/vagy a normálisan küszöb alatti ingerületekre adott válasz felerősödése (IASP). Egy másik meghatározás szerint a szenzitizáció az ártalmas, periféria felől érkező ingerület facilitálódása, felerősödése következtében kialakuló fokozott fájdalom percepciót jelent (Arendt-Nielsen és mtsai., 2010). Arendt-Nielsen szerint minél nagyobb a szenzitizáció mértéke, annál nagyobbá válik a fájdalomterület nagysága (lokalizált fájdalomterületből diffúz fájdalomterületté alakulás), a fájdalom időtartama és a fájdalmas területek száma (Arendt-Nielsen és mtsai., 2010; Arendt-Nielsen, 2017).

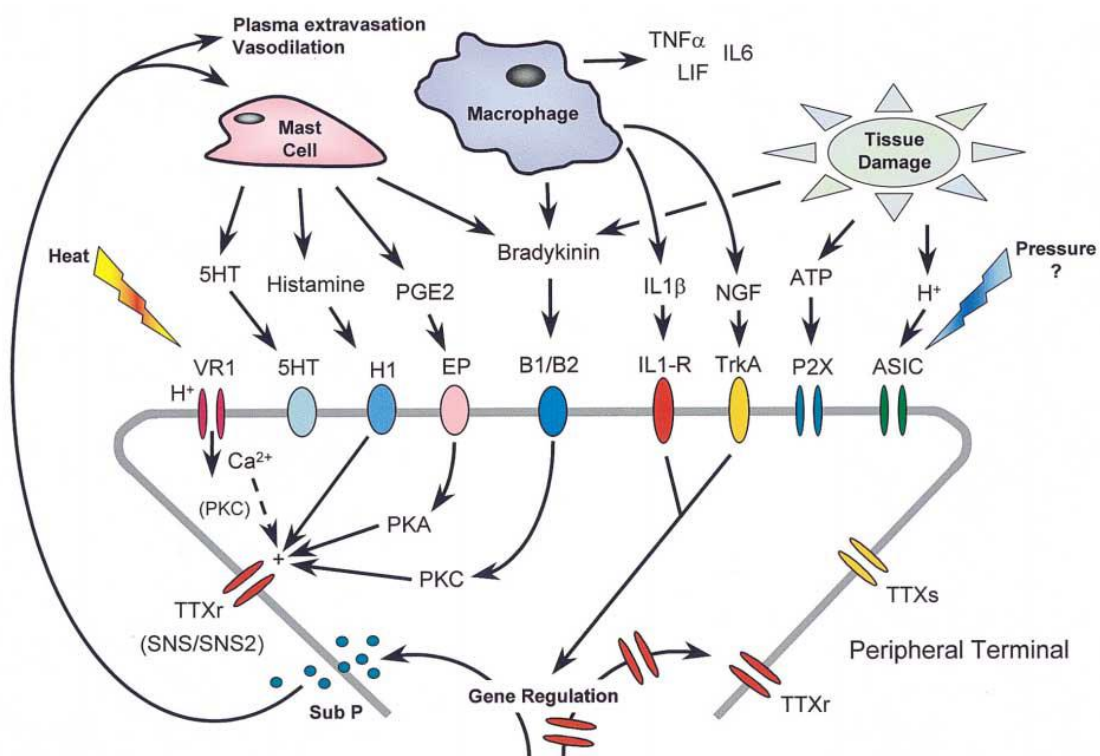
3.2.2. A perifériás szenzitizáció kialakulása

Az IASP definíciója szerint a perifériás szenzitizáció a periférián lévő nociceptív neuronok fokozott válaszkészsége és ingerküszöbének csökkenése, ami a receptív mezőik ingerlésére következik be (IASP). A perifériás szenzitizáció kialakulásának egyik modellje szerint az afferens szenzoros neuron perifériás terminálján gyulladós folyamat, az „inflammatory soup” jön létre, ami a primér neuron perifériás termináljának kémiai környezetének megváltozásához vezet. Ebben a „gyulladós levesben” egyrészt a nociceptor által termelt molekulák vannak, melyek többek között az adenzin-trifoszfát (ATP), az ideg eredetű növekedési faktor (NGF), a hisztamin, TNF- α (Arendt-Nielsen, 2017), illetve a szubsztancia P-t és a kalcitonin gén-rokon peptidet (KGRP) magába foglaló neuropeptidek, másrészt a TOA patomechanizmusában szerepet játszó proinflammatorikus mediátorok is lehetnek. Ezeknek a kémiai anyagoknak a felszabadulását követően egy komplex, önmagát gerjesztő folyamat indul el, melynek eredménye a perifériás szenzitizáció. A primér afferens neuron perifériás terminál biokémiai környezetének megváltozása mellett poszttranszlációs változás is létrejön, mely a primér afferens neuron centrális termináljának az ingerküszöbének csökkenéséhez vezet (Costigan és Woolf, 2000). A primér afferens neuron trauma hatására vagy regenerálódik, vagy elhal, vagy olyan génváltozás jön létre benne, mely ingerküszöbcsökkenést és ezáltal megnövekedett ingerlékenységet eredményez. Az ún. axon reflex (nociceptor-aktiváció) következtében felszabaduló neuropeptidek további proinflammatorikus mediátorok felszabadulásához vezetnek, mely folyamat szintén fokozza a perifériás szenzitizációt (Iyengar és mtsai., 2017). A molekuláris mechanizmusok mellett a perifériás szenzitizáció esetén az alvó (C-típusú rostok) nociceptorok is aktiválódnak, melyek enélkül a mechanikai, kémiai vagy hőingerre külön-külön nem reagálnak (Costigan és Woolf, 2000).

Fontos hangsúlyozni, hogy az immunrendszer és így a neuro-immunrendszer interakciója is közreműködik a perifériás szenzitizáció kialakulásában (Ren és Dubner, 2010). A neurogén gyulladás tovább növeli a citokinek felszabadulását az immunsejtekből, ami vazodilatációhoz, neuropeptidek felszabadulásához, sejtelhaláshoz és patológiás ingerlékenységhez vezet. Bár a sérült ideg regenerációja beindul, a beidegzett terület nem lesz ugyanaz, mint az eredeti és neurómák alakulhatnak ki. A gyulladás következtében az A δ -típusú rost és az eredetileg ártalmatlan ingert nem közvetítő A β -típusú rost C-típusú rostként kezd működni, ami az ingerület-továbbítás miatt válik fontossá. Perifériás szenzitizáció esetén az ioncsatornák működése is megváltozik, segítve az akcióspotenciál továbbhaladását és további ioncsatornák megnyílását. Összességében elmondható, hogy a perifériás szenzitizáció a primér

afferens neuronok perifériás terminál szenzitizációját jelenti, nem pedig annak aktivációját (Costigan és Woolf, 2000).

TOA esetén a perifériás szenzitizáció kialakulásában közreműködő legfontosabb molekulák a NGF, a KGRP, az interleukinek, a TNF-alfa és egyéb gyulladással mediátorok (Miller és mtsai., 2015; Syx és mtsai., 2018). A perifériás szenzitizáció sematikus folyamatát az 1. ábra mutatja. Az ábra felhasználásához a szerzők, dr. Michael Costigan PhD és dr. Clifford J. Woolf PhD hozzájárultak.



1. ábra: A perifériás szenzitizáció biokémiai folyamatának ábrája (peripheral terminal: perifériás terminál, az ábra felhasználásához a szerzők, dr. Michael Costigan PhD és dr. Clifford J. Woolf PhD hozzájárultak, forrás:

https://www.researchgate.net/publication/9004024_Pain_Molecular_mechanisms).

3.2.3. A centrális szenzitizáció kialakulása

A centrális szenzitizáció az IASP definíciója szerint a KIR-ben található nociceptív neuronok megnövekedett válaszkészsége egy normális vagy ingerküszöb alatti afferens ingerületre (IASP). Ez magában foglalhatja az endogén fájdalomszabályozó rendszerek diszfunkciója miatti fokozott válaszkészséget. Centrális szenzitizáció esetén a központi neuronok funkciójában következnek be változások. Woolf a centrális szenzitizációt a KIR-ben található neurális jel felerősítéseként jellemzi, ami fájdalom hiperszenzitivitáshoz vezet, ami a neurális jel megsokszorozódását vagy facilitálódásának fenntartását jelenti a kezdeti ártalmas stimulus megszűnése után (Woolf, 2011). Arendt-Nielsen szerint a centrális szenzitizáció a KIR folyamatos, krónikus, nociceptív jellegű „bombázása”, - az ismétlődő és intenzív, a periféria felől érkező ingerek - hatására alakul ki (Arendt-Nielsen, 2017). Centrális szenzitizáció számos krónikus fájdalomállapot kialakulásában játszik szerepet (Syx és mtsai., 2018) és feltehetően inkább a C-típusú és nem az A δ -típusú rostból származó perifériás ingerület révén alakul ki (Hulse, 2016).

A centrális szenzitizáció gerincvelői szinten történő kialakulásában a primér afferens neuron centrális terminál és a gerincvelő szürkeállományában található szekunder afferens neuron közötti kapcsolatnak kulcsszerepe van. A periféria felől érkező akciós potenciál következtében a C-típusú rostokon a pre-szinaptikus neuron centrális terminális végén glutamát és a perifériás szenzitizáció esetén már említett neuropeptidek (szubsztancia P, KGRP), citokinek és kemokinek szabadulnak fel, melyek ioncsatornák közvetítésével a gerincvelő hátsó szarvában található szekunder afferens neuronok sejtjeinek depolarizációját és így az akciós potenciál kialakulását és tovább terjedését eredményezik. Ez meghatározza a periféria felől érkező ártalmas inger kezdetét, időtartamát, intenzitását és lokalizációját. Az intenzívebb vagy fenntartott nociceptor ingerület, különösen a C-típusú rost aktiváció, további neuromodulátorok felszabadulásához vezet, melyek közreműködnek a fenntartott depolarizáció generálásában vagy a lassú szinaptikus potenciál kialakulásában. Ennek következményeként a szekunder afferens neuron receptív mezőjének ingerelhetősége csökken, így lehetőség van a funkcionális plaszticitás, a wind-up és a centrális szenzitizáció kialakulására (Costigan és Woolf, 2000). A szegmentálisan kialakuló szenzitizáció szenzitizálni fogja a szomszédos gerincszegmentumokat (multisegmentális szenzitizáció), ezáltal a priméren sérült területtől távolabbi terület is érzékenyebb lesz ártalmas ingerre.

A perifériás szenzitizáció hatására a nociceptorok aktivációs ingerküszöbe csökken, ami az ingerképződés szupranormális növekedését eredményezi minden periféria felől érkező

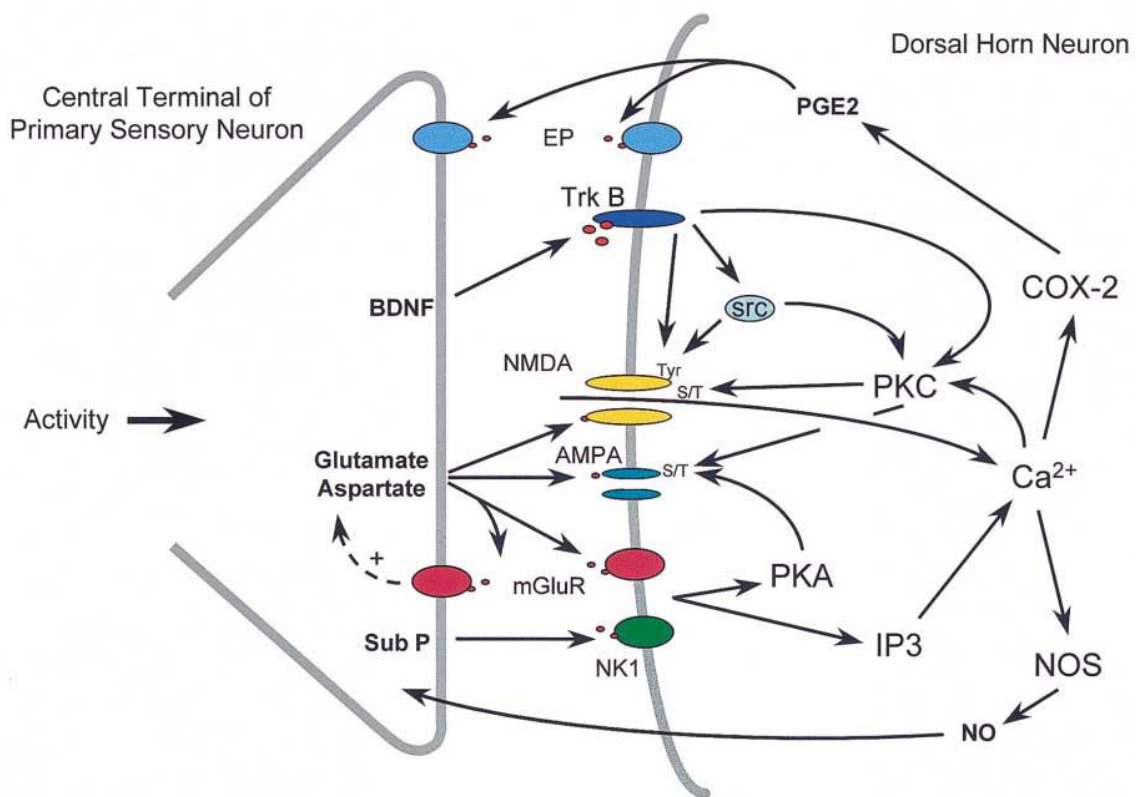
stimulus esetén. Ez ahhoz vezet, hogy ha meg is szűnik a periféria felől érkező stimulus, továbbra is fájdalom és torzított érzetek keletkezhetnek. A károsodott C-típusú rostok abnormális helyeken előforduló spontán „kisülése”, spontán impulzusgenerálása is megtörténhet („abnormal impulse generation sites”) (Costigan és Woolf, 2000; Nordin és mtsai., 1984), mely perifériás zavarhoz vezet. Továbbá, a károsodott neuronok regenerálódása során az eredetileg kapcsolatban nem lévő neuronok között kapcsolatok is keletkezhetnek („ephaptic cross talk”), amelyek szintén képesek lehetnek spontán impulzusgenerálásra, valamint a károsodott neuronok közt ún. kémiai kereszttalálkozás („chemical cross talk”) is létrejöhet (pl. adenoszenzitivitás), amely ugyanúgy vezethet Ca^+ -ion beáramláshoz, spontán impulzusgenerációhoz, idővel pedig szenzitizációhoz (Zhongxi és mtsai., 2021). Dimitroulas és mtsai. a szekunder afferens neuron Na^+ -ioncsatornáinak megnövekedett expressziójával magyarázzák a spontán kisülést, ami a későbbiekben a másodlagos hiperalgémia kialakulásához és a szenzitizálódott terület kiszélesedéséhez vezet (Dimitroulas és mtsai., 2014).

A hátsó szarvban található primér neuronban a centrális szenzitizáció szempontjából is fontos neurotranszmitterek és neuromodulátorok (glutamát, szubsztancia P, agyi eredetű növekedési faktor) szabadulnak fel: a glutamát felszabadulása a *wind-up* kialakulásában játszik szerepet; a szubsztancia P a C-típusú rostok perifériás termináljához jutva csökkenti annak ingerküszöbét ezáltal fokozottabb működést eredményez. Ezen biokémiai változások következményeként a relatíve rövid ideig tartó, C-típusú rostból származó ingerület nagyon gyors változást eredményez a szekunder afferens neuron membránjának ingerelhetőségében, ami az ingerelhetőség fokozatos növekedéséhez (*wind-up*) és akár órákon át tartó poszt-szinaptikus változashoz (centrális szenzitizáció) vezet. Ez a gyakorlatban azt fogja eredményezni, hogy rövid idő alatt történő repetitív ingerek a kiváltott fájdalmas érzés összegződéséhez vezetnek, továbbá a megváltozott neuronok a korábbi periféria felől érkező ingerületre „emlékező neuronokká” változnak. Amennyiben ezek az ártalmas stimulusok tartósan fennállnak, akkor a transzkripcióban is aktivitás-függő változások keletkeznek, ami a beteg által érzett perzisztáló fájdalmat okozhatja. Ezen felül, a gerincvelőben található interneuronok működése is gátoltta válik centrális szenzitizáció esetén, illetve kialakul a sprouting jelenség, ami a szürkeállományban található laminák elmosódását jelenti (Costigan és Woolf, 2000).

Az előbbiekben tárgyalt, gerincvelői szinten történő folyamatok következtében az aszcendens fájdalom pályák is szenzitizálttá válnak (Arendt-Nielsen, 2017). A perifériás és centrális szenzitizáció következtében másodlagos aktivitások alakulnak ki az agyban, melyek

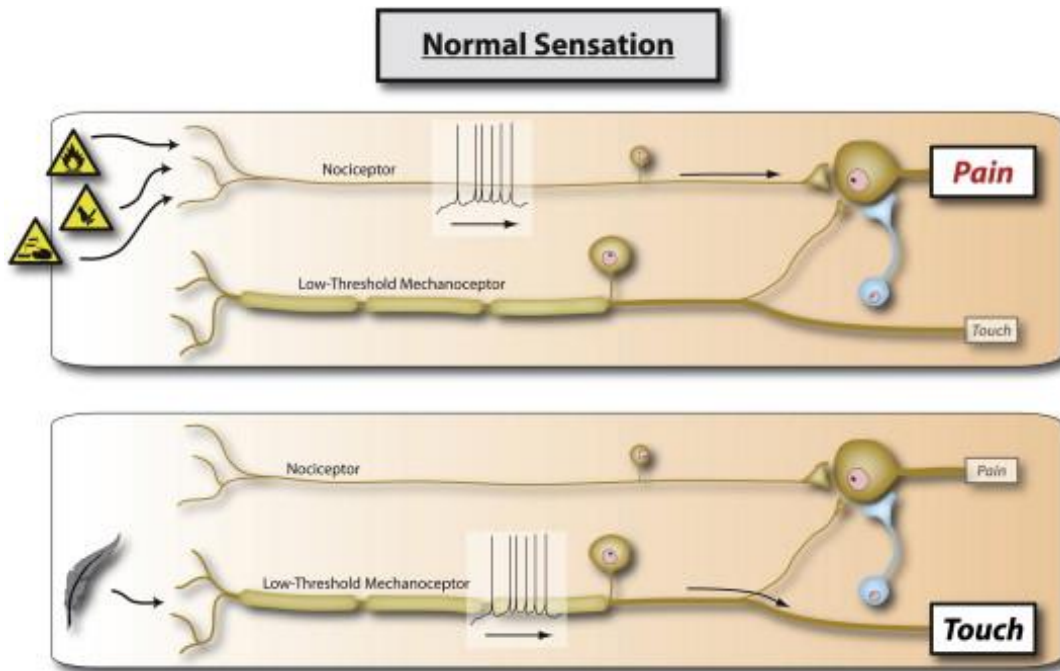
különböző elektrofiziológiai és képalkotó eljárásokkal kimutathatók. Korábbi tanulmányok igazolták a PASZ és a prefrontális cortex nem normális működését, valamint a limbikus rendszer fokozott működését krónikus fájdalom esetén (Maihöfner és mtsai., 2010; Parks és mtsai., 2011). Szentitizáció esetén kimutatták a magasabb agyi területek szinaptikus plaszticitását (Tracey, 2011), valamint TOA-ban az agytörzs fokozott működését és az agy szürke-, és fehérállományának változását is igazolták (Gwilym és mtsai., 2009; Lewis és mtsai., 2018; Rodriguez-Raecke és mtsai., 2013). A rostro-ventrolateralis medullán keresztül menő fájdalom jelek transzmissziójának megnövekedett facilitációja is bizonyított szentitizáció esetén (Bee és Dickenson, 2008; Zhang és mtsai., 2009).

A centrális szentitizáció sematikus folyamatát a 2. ábra mutatja be. A fiziológias körülmények között keletkező fájdalom és normális érzés sematikus ábráját a 3. ábra, a centrális szentitizáció során keletkező hiperalgéria és allodínia kialakulásának sematikus ábráját a 4. ábra mutatja be. Az ábrák felhasználásához a szerzők, dr. Michael Costigan PhD és dr. Clifford J. Woolf PhD hozzájárultak.



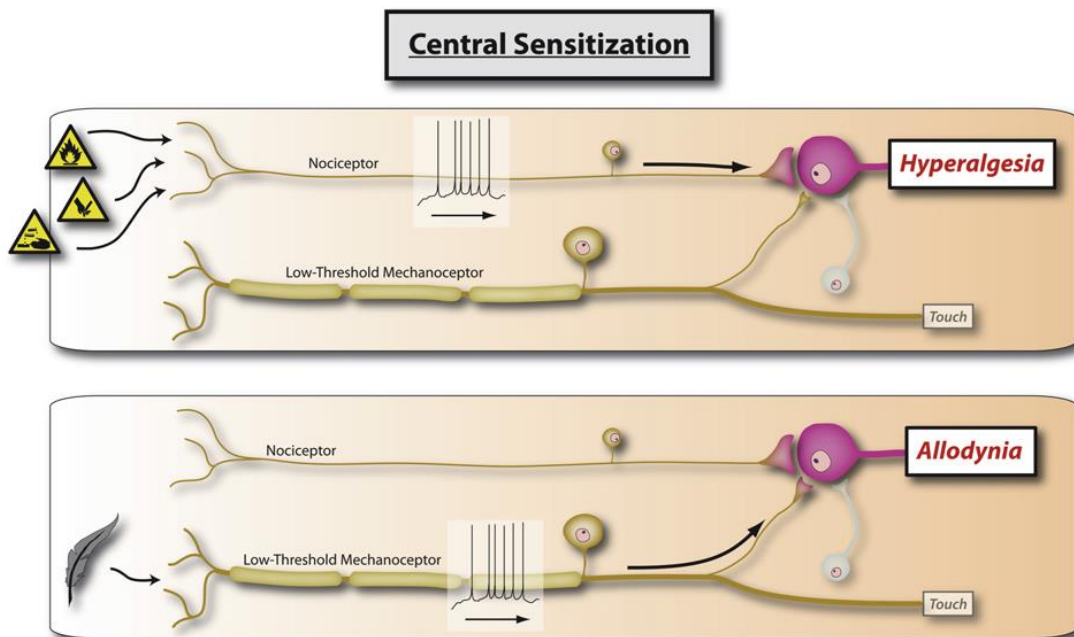
2. ábra: A centrális szenzitizáció biokémiai folyamatának ábrája (activity: aktivitás, central terminal of primary sensory neuron: primér szenzoros neuron centrális terminálja, dorsal horn neuron: hátsó szarvi neuron, az ábra felhasználásához a szerzők, dr. Michael Costigan PhD és dr. Clifford J. Woolf PhD hozzájárultak, forrás:

https://www.researchgate.net/publication/9004024_Pain_Molecular_mechanisms).



3. ábra: A fizioológias körülmények között keletkező fájdalom és normális érzetű tapintás kialakulásának sematikus ábrája (low-threshold mechanoreceptor: alacsony-ingerküszöbű mechanoreceptor, normal sensation: normális érzet, pain: fájdalom, touch: tapintás, az ábra felhasználásához a szerző, dr. Clifford J. Woolf PhD hozzájárult, forrás:

<https://www.semanticscholar.org/paper/Central-sensitization%3A-Implications-for-the-and-of-Woolf/551da0be98e63dda2c32399476d8e481fb790d80>)



4. ábra: Centrális szenzitizáció során keletkező hiperalgézia és allodínia kialakulásának sematikus ábrája (allodynia: allodínia, central sensitization: centrális szenzitizáció, hyperalgesia: hiperalgézia, az ábra felhasználásához a szerző, dr. Clifford J. Woolf PhD hozzájárult, forrás: <https://www.semanticscholar.org/paper/Central-sensitization%3A-Implications-for-the-and-of-Woolf/551da0be98e63dda2c32399476d8e481fb790d80>).

3.2.4. A szenzitizáció jelenléte térdízületi oszteoarthritisz esetén

Az előbbieken tárgyalt patofiziológiai elváltozásokon és a szomatoszenzoros idegrendszer érintettségén kívül a térdízület mechanikai elváltozása is közreműködik a szenzitizáció kialakulásában. Miller és mtsai. szerint a TOA következtében létrejött elváltozások, az ízületi porcfelszín progresszív degradációja, a szubkondrális csont szklerózisa, az ízületi határok újramodellezése az oszteofita növekedése által, az alacsony mértékű szinovitisz és a meniszkuszok károsodása együttesen hozzájárulnak a nociceptorok szenzitizációjához (Miller és mtsai., 2015). Schaible szerint a periférián történő gyulladásos folyamatok aktiválják az ízületi tokot, a szalagokat, a perioszteumot és a szubkondrális csontot, ami perifériás szenzitizációt és a nociceptív neuronok hiperérzékenységét okozza (Schaible, 2012). Egyes szerzők szerint a csontvelő-elváltozás és már kis mennyiségű térdízületi szinovitisz és effúzió is felelős lehet a szenzitizáció kialakulásért TOA-nál (Neogi és mtsai.,

2016). Fontos megemlíteni, hogy a perifériás és a centrális szenzitizáció egy ideiglenes vagy egy permanens állapotra egyaránt utalhat (Ashmawi és Freire, 2016). Mivel azonban a TOA egy progresszív betegség, ezért a szenzitizáció mindvégig fennállhat a betegség progressziója során. Egyes szerzők bizonyos pszichológiai faktorokat is társítanak a szenzitizációval TOA esetén, úgy, mint a fájdalom katasztrófizációt, az alvási nehézséget (Campbell és mtsai., 2015), a szorongást (Burston és mtsai., 2019) és a depressziót (Zheng és mtsai., 2021).

Egészséges egyénekhez képest, bizonyított a szenzitizáció jelenléte TOA esetén (Arendt-Nielsen, 2017). A klinikai tapasztalat is megerősíti a szenzitizáció jelenlétét, miszerint a beteg fájdalmának súlyossága és a radiológiai elváltozások között nincs szoros korreláció (Arendt-Nielsen, 2017; Finan és mtsai., 2013). A szenzitizáció szerepét az is alátámasztja, hogy a szenzitizáció és a beteg fájdalomintenzitása (Fingleton és mtsai., 2015), a szubjektív tünetek súlyossága (Fingleton és mtsai., 2015), a térdízület károsodása és a csökkent életminőség (Arendt-Nielsen, 2017) között korrelációt mutattak ki. A TOA miatt operáción átesett betegek krónikus posztoperatív fájdalmát is a szenzitizációval magyarázzák (Arendt-Nielsen és mtsai., 2010; Arendt-Nielsen, 2017; Wluka és mtsai., 2020). Továbbá, az akut fájdalom krónikus fájdalommmá válása a centrális szenzitizációval magyarázható (Arendt-Nielsen, 2017). Ezek a tényezők együttesen vezetnek ahhoz, hogy egyes szerzők szerint a TOA során tapasztalt fájdalom egy bizonyos idő után inkább a KIR által vezérelt fájdalomkondíciónak tekinthető, melyet megváltozott fájdalom feldolgozás jellemez (Latremoliere és Woolf, 2009; Rakel és mtsai., 2015).

3.3. A szenzitizáció következményei

3.3.1. A centrális szenzitizáció hatása a fájdalomérzetre

A centrális szenzitizáció következtében az alábbi torzított érzések vagy érzetek alakulhatnak ki (Woolf, 2011):

Allodínia: Egy normálisan fájdalmat nem provokáló stimulusra jelentkező fájdalom. Ez a stimulus egy váratlan fájdalmas válaszhoz vezet (IASP). A centrális szenzitizáció következtében kialakuló allodíniát taktilis allodíniának nevezik (Woolf, 2011).

Kisugárzó fájdalom (referred pain): Fájdalom, ami a stimulálódott szövetből távol éreződik (Treede és mtsai., 1992), általában szegmentális eloszlást mutat.

Hiperalgézia (hyperalgesia): Egy normális körülmények között fájdalmat provokáló stimulusra kialakult megnövekedett fájdalomérzet (IASP). Megkülönböztetünk elsődleges és másodlagos formát. Mindkettő megnövekedett receptív területtel jár, mely potenciálisan nagyon könnyen fájdalmassá válhat. Míg az elsődleges hiperalgézia a gyulladás helyén alakul ki (perifériás szenzitizációra utaló jel), addig a másodlagos hiperalgézia a sérüléstől távolabbi területen, az elsődleges hiperalgéz terület kiszélesedésénél jelentkezik (centrális szenzitizációra utaló jel) (Treede és mtsai., 1992).

Hiperpátia (hyperpathia): Fájdalmas szindróma, amelyet egy ingerre, különösen egy ismétlődő ingerre adott abnormálisan fájdalmas reakció, valamint megnövekedett ingerküszöb jellemez (IASP).

Szétterjedő szenzitizáció (spreading sensitization): A fájdalom szenzitizáció szétterjedése egy perifériás ideg, vagy egy bőrterület mentén (Røe, 2013).

3.3.2. A neuropátiás jellegű fájdalom jelenléte térdízületi oszteoarthritisz esetén

Szakirodalmi adatok alátámasztják, hogy a TOA során érzett fájdalom neuropátiás jellegű fájdalomnak is tekinthető a perifériás és centrális szenzitizáció, a leszálló, fájdalom pályák modulációja, károsodása és a spontán impulzusgenerálás miatt. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy ez a neuropátiás fájdalom nem tekinthető valós neuropátiás fájdalomnak, mivel a betegeknél a neuropátiás tüneteken túl (égő érzés, zsibbadás, bizsergés) hiányoznak a neurológiai problémákra utaló jelek. Ebből következik, hogy inkább neuropátiás jellegű fájdalom jellemzi a nociceptív fájdalom jellegzetességei mellett a TOA-t (Dimitroulas és mtsai., 2014; French és mtsai., 2017). A neuropátiás jellegű fájdalom jelenlétét a másodlagos hiperalgézia (Dimitroulas és mtsai., 2014), a hiperpátia (Arendt-Nielsen és mtsai., 2010), a szenzitizálódott nociceptorokból származó megnövekedett neuropeptid mennyiség (Schaible, 2012), és az ott aktiválódott glia sejtek (Orita és mtsai., 2011) is alátámasztják.

3.3.3. Az ízület innervációjának strukturális megváltozása

A térdízület innervációjának strukturális megváltozása és idegkárosodás is megjelenik a TOA lefolyása során, melyet állatokon végzett kísérletek igazoltak (Eitner és mtsai., 2017; Jimenez-Andrade és Mantyh, 2012). Ez a nociplaszticitás a különböző ízületi szövetekben (szinóvium, meniszkusz) vagy akár az aneurális ízületi porcban is megjelenik. Az ízület

innervációjának strukturális változásában szerepe van az NGF-nek, mely az idegnövekedésben és a *sprouting* jelenség kialakulásában manifesztálódik (Obeidat és mtsai., 2019; Syx és mtsai., 2018).

3.3.4. A szenzitizáció hatása a beteg fájdalom fenotípusára (fájdalomprofil)

A TOA során érzett fájdalom komplexitásának lehet az oka, hogy egyes kezelések nem azonos módon hatásosak az egyes betegeknél fennálló hiperalgéz tünetek csökkentésében. Ebből következik, hogy a nemzetközi társaságok a TOA során kialakult tünetek optimális menedzsmentjét inkább a betegek fájdalom fenotípusának karakterisztikája alapján javasolják (Suokas és mtsai., 2012).

Több munkacsoporttal egyetértésben Arendt-Nielsen szerint is a szenzitizáció objektív vizsgálata egyben egy értékelési módszernek is tekinthető a beteg fájdalom fenotípusának meghatározása céljából (Arendt-Nielsen, 2017). Ennek fontosságát támasztja alá, hogy bizonyítottan van olyan betegcsoport, melyben radiológiailag 2-es stádiumba tartozó, magas fájdalomintenzitású betegek vannak, és akik kezelésében a műtéti megoldás nem enyhíti a fájdalmat, helyette gyógyszeres terápia nyújthat megoldást (Arendt-Nielsen, 2017). Woolf szerint a centrális szenzitizáció manifesztációjának meghatározásában a különböző betegcsoportok részletes fájdalom fenotípus vizsgálata segíthet, amivel meghatározható lenne a szenzitizáció fajtája, helye és ideje. Az objektív méréseket képalkotó vizsgálatokkal is érdemes lenne kiegészíteni (pl. funkcionális MRI) annak érdekében, hogy egyértelmű diagnosztikus kritériumot lehessen felállítani a centrális szenzitizáció jelenlétére. Mindezt egy lehetséges kezelési stratégiával is ki lehetne egészíteni. Ez a betegkezelési koncepció egy racionális lépés lenne az ún. mechanizmus-alapú fájdalom diagnosztika és terápia felé (Woolf, 2004, 2011). Hunter éppen emiatt javasolja különböző eszközök használatát a gyakorlatban, amivel megkülönböztethetők a fájdalom fenotípusok (Hunter és Bierma-Zeinstrá, 2019), ami alapján meghatározható lenne a betegek kezelése és a kockázati tényezők.

3.3.5. Az endogén fájdalomcsillapító rendszer hatékonyságának csökkenése szenzitizáció esetén

A hiperalgécia csökkentésére – a nociceptív fájdalomhoz hasonlóan – a felső agyi szinteken történő mechanizmusok, az aszcendens, inhibitor fájdalom pályák és a spinális (szegmentális) mechanizmusok megfelelő működése szükséges, melyeknek együttes feladata a

fájdalom kontrollálása és/vagy gátlása. Fontos azonban, hogy a hiperalgéria mértéke nemcsak a periféria felől érkező ártalmas inger erősségétől és annak facilitálásától, hanem az imént említett három rész épségétől és hatékonyságától is (Arendt-Nielsen, 2017). Normális, fájdalom mentes állapotban a leszálló fájdalom-moduláló rendszer magas aktivitással működik, míg az ártalmas inger alacsony intenzitású (vagy kompenzált). Ezzel szemben szenzitizáció esetén ennek a két rendszernek az egyensúlya felbomlik: az ártalmas inger magas intenzitásúvá válik és a leszálló fájdalom-moduláló rendszer alacsony aktivitással működik, esetenként még facilitáló hatása is lehet. Bizonyított, hogy TOA esetén az ártalmas inger facilitálódása magas szintű, míg a leszálló fájdalom gátló rendszer alacsony aktivitású (Staud, 2011).

3.4. A szenzitizáció mérésére szolgáló módszerek

A centrális szenzitizáció számos időbeni, térbeli és ingerküszöb értékbeli változásért felelős akut és krónikus fájdalomtípusok esetén (Latremoliere és Woolf, 2009; Woolf, 2011). Rendelkezésre állnak a szenzitizáció mértékének meghatározására olyan eszközök, melyek a hatékonyabb fájdalom-menedzsmentet segíthetik. Ezek a különböző, diagnosztikus célú kísérleti technikák alkalmazhatók a speciális fájdalomrendszer státuszának értékelésére (Arendt-Nielsen, 2017). Bár „arany standard” tesztelési módszer nem létezik, számos teszt alkalmas a szenzitizáció mértékének meghatározására. Általánosságban, a TOA-ban szenvedő betegek szenzitívebbek a különböző, kísérleti körülmények között kialakított ártalmas stimulusra a hasonló életkorú emberekhez képest (Lee és mtsai., 2011). Ezenfelül, a TOA-ban szenvedő betegek kb. 70%-ánál megtalálható min. egy szomatoszenzoros abnormalitás (Wylde és mtsai., 2012).

A szenzitizáció meghatározásának egyik lehetősége a kérdőívek, a másik a Kvantitatív Szenzoros Tesztek (KSzT) alkalmazása, utóbbiak során kvantitatív mechanisztikus fájdalom biomarkerek segítségével a felületen (bőr), illetve a mélyebb szövetek (izom, ízület) szenzitizáltsága egyaránt meghatározható (Arendt-Nielsen, 2017).

3.4.1. A kérdőívvel történő szenzitizáció meghatározás

A szenzitizáció mérésére alkalmas kérdőívekhez tartozik a korábban már említett VAS-skála, WOMAC-skála fájdalom alszkálája, SF-36 kérdőív. További kérdőívek a szenzitizáció mérésére a Sharpness Rating Score és a krónikus fájdalom esetén alkalmazott McGill-féle fájdalom kérdőív (McGill Pain Questionnaire) és annak rövidített formája. Ezenfelül, az

intermittáló és perzisztáló fájdalom esetén alkalmazható az Intermittáló és Állandó Osteoarthritises Fájdalom kérdőív (Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain) és a térsérülés talaján kialakuló TOA esetén a Térdsérülés és Osteoarthritis Értékelő Skála (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score, KOOS). Megemlítendő még a painDETECT kérdőív (PD-Q) és a Self-Report Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs kérdőív is, melyek a neurogén eredetű fájdalom szenzitizáció mérésére is alkalmasak (Arendt-Nielsen, 2017; Soni, 2015).

3.4.2. A kvantitatív szenzoros tesztekkel történő szenzitizáció mérése

A KSzT nem invazív, a szomatoszenzoros rendszer funkcióinak tesztelésére szolgáló módszerek összessége, stimulus-függő és válasz-függő csoportra oszthatók. Egy másik meghatározás szerint a KSzT a bőr, ízületek vagy izmok szenzoros és a fájdalom percepció pályáinak pszichofizikális tesztelési módszerei (Pavlaković és Petzke, 2010). A stimulus-függő tesztek esetén az alkalmazott ingerek intenzitásának változtatásával határozzuk meg a fájdalomküszöböt és a fájdalomtoleranciát. A válasz-függő tesztek esetén adott intenzitású stimulusok sorozata által kiváltott fájdalomintenzitásokat határozzuk meg VAS skála segítségével. A KSzT során standard körülmények között, lokálisan alkalmazzuk az ingereket (mechanikai, kémiai, elektromos, hő), melyek normális körülmények között is lehetnek fájdalmasak. Mivel a különböző ingerek külön-külön is alkalmazhatók, így a szenzitizáció mértékének meghatározása mellett a különböző ingerfajtákra adott egyes válaszok is vizsgálhatók. Egy másik csoportosítás szerint lokális és távoli hiperalgéziát (perifériás és centrális szenzitizáció), valamint az aszcendens fájdalommoduláló pályákat vizsgáló teszteket különböztethetünk meg (Arendt-Nielsen, 2017).

3.4.3. A különböző ingereket alkalmazó kvantitatív szenzoros tesztek módszerei

A KSzT vizsgálatok során különböző ingereket alkalmazhatunk, úgy, mint hőinger és mechanikai ingerek. Az ingerlés két helyen történhet: vagy az adott fájdalmas területen (lokális vizsgálat), vagy a fájdalmas területtől távol. A KSzT alkalmazásakor fontos a megfelelő környezeti hőmérséklet biztosítása (20-23 C°) (Kuni és mtsai., 2015). Ezeknek a fájdalom mérési teszteknek a megbízhatósága megfelelő (Arendt-Nielsen, 2017). Bizonyított, hogy nők esetében a KSzT szenzitívebbek, mint a férfiaknál (Bartley és mtsai., 2016). A lokális és

generalizált fájdalom hiperszenzitivitás, azaz a perifériás és centrális szenzitizáció meghatározása különböző ingerek alkalmazásával történik.

3.4.3.1. Hőingerrel végzett tesztek

A különböző hőmérsékletre keletkező érzet és ingerküszöb vizsgálata során hideg és meleg inger egyaránt alkalmazható. A mérés egy termál szenzoros analízáló eszköz (Thermal Sensory Analyzer) segítségével történik először a beteg tünetmentes, majd a tünetes oldalán. A mérést mindig a hidegérzékelés vizsgálatával kell kezdeni és ezután történik a melegérzékelés vizsgálata. Ezt követi a hideg fájdalomküszöbének vizsgálata végül a meleg fájdalomküszöbének vizsgálata (Kuni és mtsai., 2015). A mérési eredményt C° -ban adjuk meg.

A hőre keletkező érzetek vizsgálatához tartozik még a hideg által provokált nyomásos teszt. A teszthez egy $4C^{\circ}$ vagy $1C^{\circ}$ -os vízzel feltöltött edénybe teszi a beteg a kezét (Shahidi és Maluf, 2017). Ezután mérik a fájdalom megjelenéséig eltelt időt (fájdalom küszöbérték) és azt az időt, amikor a beteg a kezét kiveszi a vízből (összidő), mert elviselhetetlenné válik a fájdalom (fájdalomtolerancia: összidő mínusz küszöbérték ideje).

3.4.3.2. Mechanikai ingerrel végzett tesztek

A mechanikai ingerre keletkező fájdalomérzet és fájdalomtolerancia mérése során vibrációs vagy nyomási ingerek alkalmazhatók. A vibrációt alkalmazó teszthez a vibráció általi percepció ingerküszöbének vizsgálata tartozik. Míg a nyomást alkalmazó tesztekhez a fájdalomnyomás-küszöbérték, a fájdalomtolerancia, a pontozott mechanikai nyomásos fájdalom és a térbeli szummáció vizsgálata.

A vibráció általi percepció ingerküszöbének vizsgálatának (Vibration Perception Threshold) mérését bilaterálisan kell elvégezni a térd esetén különböző csontos tájékozódási pontokon. Ezek a pontok lehetnek vagy mindkét oldali térdízület, vagy az azonos oldali térd-, és bokaízület 1-2 prominens pontja. A vibráció általi percepció ingerküszöbének vizsgálatát az ún. bioteziométer segítségével végzik. A vibrációs amplitúdó fokozatos emelése mellett a beteg jelzi a vibráció érzésének kezdetét. A mérési eredményt bioteziométer egységekben adjuk meg (Courtney és mtsai., 2016).

A fájdalomnyomás-küszöbérték vizsgálat: részletes kifejtése az 3.4.3.3-as fejezetben található.

A fájdalomtolerancia mérése a fájdalomnyomás-küszöbérték mérésével azonos metodikán alapszik, azzal a különbséggel, hogy a külsőleg alkalmazott fájdalmas mechanikai nyomást addig kell fenntartani, amíg a beteg elviseli a fájdalmat (Arendt-Nielsen és mtsai., 2011). A teszt során a fájdalmas oldali térdízület patellájának inferior-mediális szögletétől 2-3cm-re mediálisan kell elhelyezni az algométert. Egy előzetes mérés során meghatározzuk azt a nyomáserősséget, melynél a beteg maximális erősségű fájdalmat jelez (10-es fájdalom a VAS skálán). Ezután a teszt során a maximális erő 90%-t alkalmazva addig tartjuk fenn a nyomást, amíg a beteg tolerálja a fájdalmat. Szükség esetén a nyomás akár 5 percig is fenntartható a teszt során (Burrows és mtsai., 2014).

A mechanikai fájdalom, vagy pontozott mechanikai fájdalom vizsgálata (Mechanical Pain vagy Punctuate Mechanical Pain) von Frey filamentumok általi stimulálással vagy „pin-prick”, azaz a neurológiai vizsgálat során alkalmazott tűszúrásos technika segítségével történik (Höper és mtsai., 2020). Ehhez a módszerhez sorolható a dinamikus mechanikai allodínia vizsgálata is, amely során egy sörte segítségével, finom érintéssel végig simítjuk a vizsgálni kívánt területet. Mindhárom teszt során a beteg számszerűen meghatározza a fájdalom intenzitását.

A térbeli szummáció vizsgálata: a fájdalom térbeli szummációja egy fontos neurális mechanizmus a fájdalom átkódolására, gyakran csökkent fájdalomküszöbként határozzák meg nagy területen mérve a kisebb területen mérthez képest. A teszt során hőingert vagy a fájdalomnyomás-küszöbérték (PPT) vizsgálathoz hasonlóan algometriát alkalmaznak a beteg testének különböző területein, és eképp vizsgálják az egyszerre alkalmazott ingerekre keletkező válaszokat (Graven-Nielsen és mtsai., 2012; Lindskou és mtsai., 2017).

3.4.3.3. A fájdalomnyomás-küszöbérték vizsgálata

Az általunk alkalmazott fájdalomnyomás-küszöbérték vizsgálat (pressure pain threshold, PPT) alkalmas mind a perifériás, mind a centrális szenzitizáció meghatározására. A PPT teszt a leggyakrabban használt teszt a centrális szenzitizáció mérésére (Arendt-Nielsen, 2017). Igazolt, hogy TOA esetén a legszenzitívebb mérési módszer a hiperalgémia vizsgálatára (Wylde és mtsai., 2012). Egyes szerzők igazolták, hogy a mért PPT érték arányos a VAS-skálán mért fájdalomintenzitással (Frey-Law és mtsai., 2016; Wylde és mtsai., 2012), azonban Røe és mtsai. nem találtak kapcsolatot (Røe, 2013). A PPT mérése algométer segítségével történik (5. ábra). Ennél a tesztnél egy külsőleg alkalmazott, kontrollált, fokozatosan erősödő nyomást

(1kg/sec) alkalmazunk a beteg fájdalomérzetének kezdetéig. Ekkor rögzítjük a fájdalmat kiváltó nyomási értéket Newton/cm²-ben vagy kiloPascal/cm²-ben (Suokas és mtsai., 2012).

A PPT mérése a perioszteumon, ízületen, lágyrészben (izmon) és ínnon egyaránt történhet. A lokális PPT mérése a fájdalmas területen (a térd fájdalom esetén vagy 3 vagy 8 helyen), a távoli PPT mérése a fájdalmas területtől távoli területen történik (ez a térd fájdalom esetén az ipszilaterális muszkulusz extenzor carpi radialis longust, vagy az ipszilaterális muszkulusz tibialis anteriort, vagy az ipszilaterális vádlit, vagy a szternumot vagy a kontralaterális térdet jelenti. Előbbi esetben a lokális szenzitizáció, míg utóbbi esetben centrális szenzitizáció meghatározása történik. A magas PPT érték magas szenzitizáltságra, az alacsony PPT érték alacsony szenzitizáltságra utal (Arendt-Nielsen és mtsai., 2011; Arendt-Nielsen, 2017).



5. ábra: A PPTmérése során alkalmazott algométer (forrás: saját kép).

3.4.3.4. A centrális fájdalomgátló rendszer tesztelése

Korábbi tanulmányok igazolták a centrális fájdalomgátló rendszer károsodását TOA esetén (Arendt-Nielsen és Yarnitsky, 2009). Jelenleg arany standard módszer nem ismert a TOA-ban kórosan működő leszálló fájdalom pályák vizsgálatára. A KSzT módszerek az inhibíció és a facilitáció közti egyensúly mérésére alkalmasak (Arendt-Nielsen, 2017) és ezáltal alkalmasak a kóros leszálló fájdalomgátló pályák szenzitizáltságának meghatározására.

A kondicionált fájdalommoduláció vizsgálata (Conditioned Pain Modulation, CPM) a KIR endogén, fájdalom inhibitáló képességét, a leszálló, fájdalomgátló pályákat tesztelő módszer (Courtney és mtsai., 2016). A CPM vizsgálata azon alapszik, hogy a széles-sávú dinamikus neuronok által beidegzett érzékeny receptív területek gátlódnak egy távoli területen alkalmazott nociceptív stimulus által (le Bars, 2002). A teszt során a fájdalmas teszt stimulusra bekövetkező fájdalmat mérjük, ami egy távoli területen vele párhuzamosan alkalmazott fájdalmas, kondicionáló stimulus hatására változhat. Ezért is nevezik a CPM során létrejövő fájdalomcsökkenést „fájdalom gátolja a fájdalmat” vagy „ellentétes-irritáció” (counter-irritation) jelenségnek. A teszt stimulus lehet mechanikai, elektromos és hővel végzett inger (Colloca és mtsai., 2006), a kondicionáló inger lehet a vérnyomás mérés során alkalmazott mandzsetta nyomása a kialakult iszkémia által, kémiai anyag (pl. kapszaicin injekció) vagy hideg (hideg vízbe tett végtagon) (Cruz-Almeida és Fillingim, 2014). TOA esetén bizonyított a kondicionált fájdalommoduláció vizsgálata csökkent hatékonysága, azaz a leszálló fájdalom gátló rendszer károsodása következtében kialakult erősebb fájdalomintenzitás és fájdalomidőtartam (Arendt-Nielsen, 2017; Carlesso és mtsai., 2022).

A flexor visszahúzóási reflex vizsgálata, másnéven nociceptív visszahúzóási reflex vizsgálata (flexor withdrawal reflex/nociceptive withdrawal reflex, FWR/NWR) a spinális idegpályák hiperérzékenységét tesztelő módszer (Fingleton és mtsai., 2015), melynek alapja a fájdalom hatására megváltozott motoros kontroll. Ennek eredménye a fájdalom hatására kialakuló flexor izomcsoport facilitálódása és az extenzor izomcsoport inhibíciója (Courtney és mtsai., 2010). Centrális szenzitizáltság esetén a FWR ingerküszöbe csökken. A FWR mérés kényelmes ülő helyzetben történik. Elektrodákkal kiváltott fájdalmas inger hatására bekövetkező reflexes izomösszehúzóás elektromos jeleit mérjük térd vizsgálat esetén a m. tibialis anterior és m. bicepsz femoris izomzatra felhelyezett elektrodák segítségével. A mérést mindig a tünetmentes oldalon kezdjük, melyet a tünetes oldal mérése követ. Térd esetén kombinálható a muszkulusz kvadricsz femoris izomaktivációjának mérésével (Courtney és mtsai., 2010).

Az időbeli szummáció vizsgálata (temporal summation, TS) során az ismételt stimulációra adott megnövekedett fájdalom percepciót mérjük. A centrális szenzitizáció mellett a gerincvelő hiperérzékenységét is teszteli (Fingleton és mtsai., 2015). Az TS arra vezethető vissza, hogy a gerincvelő ismételt nociceptív ingerekkel történő bombázása megemeli a gerincvelőben található neuronok ingerlékenységét (*wind-up*). A TS vizsgálatot a központi integratív mechanizmusok mérésének is nevezik, mert amennyiben a KIR fájdalommoduláló

rendszere hiperérzékeny, akkor a TS vizsgálata során kiváltott ingerek összeadódnak és facilitálódnak. A TS során alkalmazott stimulus lehet taktilis, (pl. „pin-prick” segítségével), nyomás, hő és elektromos impulzus, valamint számítógép-vezérelt nyomási algometriával kivitelezett inger. A TS teszttel igazolták a fájdalomintenzitás eltérését TOA-ban (Arendt-Nielsen, 2017).

4. Vizsgálati célok

4.1. A manuálterápia bemutatása:

- A manuálterápia fogalmának és kialakulásának ismertetése
- A legismertebb manuálterápiás irányzatok kezelési koncepcióinak, a manuálterápia hatásainak és indikációinak/kontraindikációinak felvázolása
- A Maitland manuálterápia bemutatása
- A manuálterápia fájdalomcsillapító hatásmechanizmusa.

4.2. A manuálterápia hatásosságának vizsgálata:

- A manuálterápia alkalmazási gyakoriságának és eredményességének összefoglalása
- A manuálterápia egy új, lehetséges fejlődési irányzatának bemutatása.

4.3. A véghelyzeti Maitland mobilizáció és a konzervatív terápia együttes hatásának vizsgálata térdízületi oszteoarthritisben:

- A fájdalomra gyakorolt hatás vizsgálata
- A beteg funkcionális állapotára gyakorolt hatás vizsgálata.

4.4. Egyszeri véghelyzeti Maitland mobilizáció fájdalomnyomás-küszöbértékre és funkcionális állapotra gyakorolt hatásának vizsgálata térdízületi oszteoarthritisben:

- A perifériás szenzitizációra gyakorolt azonnali hatás vizsgálata
- A centrális szenzitizációra gyakorolt azonnali hatás vizsgálata
- A beteg funkcionális állapotára gyakorolt azonnali hatás vizsgálata
- A perifériás szenzitizációra gyakorolt hatás vizsgálata a kezelés után 1 héttel
- A centrális szenzitizációra gyakorolt hatás vizsgálata a kezelés után 1 héttel
- A beteg funkcionális állapotára gyakorolt hatás vizsgálata a kezelés után 1 héttel

4.5. Egyszeri véghelyzeti és nem-véghelyzeti Maitland mobilizáció fájdalomnyomás-küszöbértékre és a funkcionális állapotra gyakorolt hatásának időbeni lefolyásának vizsgálata a térdízületi oszteoarthritisben:

- A perifériás szenzitizációra gyakorolt azonnali hatás vizsgálata
- A centrális szenzitizációra gyakorolt azonnali hatás vizsgálata
- A beteg funkcionális állapotára gyakorolt azonnali hatás vizsgálata
- A perifériás szenzitizációra gyakorolt hatás időbeni lefolyásának vizsgálata
- A centrális szenzitizációra gyakorolt hatás időbeni lefolyásának vizsgálata
- A beteg funkcionális állapotára hatás időbeni lefolyásának vizsgálata.

5. Eredmények

5.1. A manuálterápia bemutatása

5.1.1. A manuálterápia fogalmának és kialakulásának ismertetése

A klinikai gyakorlatban az ízületi diszfunkció (anatómiai vagy fiziológiai funkciókárosodás) manuálterápiával történő kezelése gyakran nem kap megfelelő figyelmet az orvosok és a gyógytornászok körében. Azonban egy jól megválasztott manuálterápiás kezeléssel rövid időn belül csökkenteni lehet a beteg tüneteit és így funkcionális állapotjavulást lehet elérni. A manuálterápia egy, a neuro-muskulo-szkeletális rendszer vizsgálatát és kezelését magába foglaló gyűjtőfogalom. A terület egyik meghatározó nemzetközi szervezete az Ortopédiai Manuálterapeuták Nemzetközi Szövetsége (International Federation of Orthopaedic Manipulative Physical Therapists, IFOMPT), ami a manuálterápia oktatásának, kutatásának és klinikai gyakorlatának fejlesztésével foglalkozik. Az IFOMPT egyedül az ortopédiai manuálterápiát ismeri el, a manuálterápiát, mint önálló fogalmat nem. Az ortopédiai manuálterápia a gyógytorna egy speciális módszere, mely a gerinc és végtagok neuro-muskulo-szkeletális diszfunkciójából eredő fájdalmak és egyéb tünetek prevenciójával és konzervatív menedzsmentjével foglalkozik. Az ortopédiai manuálterápia klinikai okfejtő gondolkodásmódon alapszik és speciális betegkezelést alkalmaz a terápia során, beleértve a manuális technikákat és terápiás gyakorlatokat. Az ortopédiai manuálterápia vezérfonalát a terápia során az elérhető tudományos és klinikai bizonyítékok és a beteg bio-pszicho-szociális modellje adja (IFOMPT, 2016). A sokkal szélesebb spektrummal bíró ortopédiai manuálterápia tehát nem azonos a köztudatban lévő manuálterápia fogalmával. Mivel azonban a köznyelv manuálterápiának nevezi az összes manuális technikát, beleértve a manuális irányzatokat, ezért ezt a fogalmat alkalmazzuk mi is. Fontos megemlíteni a manapság egyre gyakrabban alkalmazott fascia kezelési koncepciókat, melyek önálló manuálterápiás irányzatot alkotnak, hatásukat tudományos vizsgálatok is alátámasztják, de dolgozatunkban kizárólag az egyéb manuálterápiás koncepciókat taglaljuk részletesen.

A manuálterápia felosztható ízületre, izomzatra és perifériás idegre ható technikákra (Bialosky és mtsai., 2009); a gyakorlatban azonban nem célszerű ezeket egymástól mereven elkülöníteni. Az ortopédiai manuálterápiás technikák két csoportja a mobilizáció és a manipuláció. A mobilizáció (*mobilisation, non-thrust manipulation*) az ízületek, izmok vagy perifériás idegek szakképzett, terapeuta által kivitelezett passzív mozgását jelenti különböző sebességgel és amplitúdóval az optimális mozgás, a funkció helyreállítása és/vagy a fájdalom csökkentése céljából (AAOMPT, 2011; IFOMPT, 2016). Amennyiben a mobilizációt az

ízületen végezzük, úgy az ízületi mozgástartomány (range of movement, ROM) valamelyik pontján (nem véghelyzeti mobilizáció, NVM) vagy annak véghelyzetében (véghelyzeti mobilizáció, VM) alkalmazhatjuk. Fontos megjegyezni, hogy a mobilizáció kifejezést (mobilizáltuk az alsó végtagot) a gyógytorna leírása során is alkalmazzuk, de ebben az esetben a mobilizáció nem az IFOMPT protokoll szerinti diszfunkciós ízület passzív mozgását jelenti. A manipuláció (*manipulation, thrust manipulation*) olyan, a terapeuta által, nagy sebességgel és alacsony amplitudóval végzett „lökést” jelent az ízületen, melyet az ízület passzív ROM-ján belül alkalmazunk az optimális mozgás, a funkció helyreállítása és/vagy a fájdalom csökkentése céljából (AAOMPT, 2011; IFOMPT, 2016). Az a fő különbség a két technika között, hogy míg a mobilizáció során a kivitelezéskor a beteg visszajelezhet a gyógytornásznak, aminek következtében a gyógytornász megállíthatja a mozdulatot, módosíthatja a kezelést, addig a manipuláció során a gyors kivitelezés következtében a beteg nem tud visszajelezni. Lényeges továbbá, hogy míg a mobilizációt gyógytornász és orvos egyaránt, addig a manipulációt kizárólag orvos végezheti hazánkban.

Fontos megjegyezni, hogy egy adott manuálterápiás kurzust követően a gyógytornász kizárólag az adott kurzuson oktatótt módszer *manuálterapeutájává* válik. Jelenleg hazánkban csak a Barvichenko-féle manuálterápiás kurzus teljesítése után nevezheti magát egy gyógytornász *manuálterapeuta*-nak; de tekintettel arra, hogy ezt a minősítést nem az IFOMPT által akkreditált kurzuson szerezte, ezért nemzetközi vonatkozásban csak *Barvichenko-féle manuálterapeuta*. Továbbá arra is felhívjuk a figyelmet, hogy a Magyarországon működő csontkovácsok semmilyen hivatalosan elismert képzésben nem részesülnek és képzésük nem azonos a külföldön működő oszteopata és kiropraktór képzéssel.

A manuálterápiával foglalkozó gyógytornászok érdekeit hazánkban a manuálterápia érdekvédelmi csoportja, a Magyar Manuális Gyógytornász-Fizioterapeuták Egyesülete képviseli. Az egyesület célja a nemzetközi irányelvek szerinti oktatás biztosítása, ezen belül az ortopédiai manuálterápia egyetemi szintű oktatásának hazai megszervezése és nemzetközileg is elismert *manuálterapeuták* képzése.

A manuálterápia kialakulását tekintve fiatal irányzatnak mondható az orvostudományban (Butler, 2000). Kezdetben Hippokratész-nél, a „*medicina atyjánál*” jelent meg ez a kifejezés. Az általa preferált és alkalmazott manipulációs fogások eltérő formákban fejlődtek tovább a világ különböző tájain. A manuálterápia egyik elődjének az oszteopátia tekinthető, melynek kialakulása az amerikai dr. Andrew T. Still (1828-1917) nevéhez fűződik.

Az oszteopátia filozófiája és gyakorlatrendszere az „artériák szabályát” követte. Still elmélete szerint az emberi test összes rendszere összefügg egymással, ezért a vérkeringés és a test belső gyógyítóképességének helyreállítása céljából a gerincet kell manipulálni. Az így kialakított oszteopata manipulatív kezelések segítettek a diagnózis felállításában és a kezelésben. Ezen felül, ebben a holisztikus, egész emberre kiterjedő megközelítésben nagy hangsúlyt kapott a prevenció is. Az oszteopátia egyik jeles képviselője az angol dr. Alan Stoddard (1915-2002) volt. A manuálterápia másik elődjének tekinthető kiropraktika megalapítója a kanadai David D. Palmer (1845-1913) volt, aki törekedett arra, hogy meghatározza az alkalmazott manipulációs fogások filozófiai és tudományos hátterét. A kiropraktika kezelési koncepciója már neuro-muszkulo-szkeletális rendszeren alapult, mely szerint a gerincoszlopnál létrejövő elváltozások az idegek kóros működéséből erednek. Palmer még visszanyúlt az ősi koncepcióhoz, miszerint a csigolya „subluxáció”-jának korrigálása helyreállítja az idegi keringést, ezáltal facilitálja a test belső gyógyulási folyamatait.

Az angol származású dr. James Mennell-nél (1880-1957) és a svéd dr. Edgar F. Cyriax-nál (1874-1955) jelent meg először a differenciáldiagnosztikai technikák alkalmazása, ami nagy hatással volt dr. John M. Mennell-re (James Mennell fia, 1916-1992) és dr. James H. Cyriax-ra (Edgar Cyriax fia, 1904-1985). Dr. John M. Mennell saját könyvében szintén manipulációról és differenciáldiagnosztikáról írt és nagy hatással volt a későbbi nagy manuálterapeutákra saját koncepciójuk kidolgozásában. Dr. James H. Cyriax a differenciáldiagnosztika mellett a klinikai okfejtés fontosságát is hangsúlyozta saját könyvében; nem véletlen, hogy az ő nevéhez fűződik a mai értelemben vett manuálterápia alapjainak kidolgozása.

Az időközben fejlődő gyógytorna is nagy hatással volt a manuálterápia további fejlődésére (Pettman, 2007). Dr. John M. Mennell, Dr. James H. Cyriax, néhány más oszteopata és szakember intuíciójából és szaktudásából merítve alakultak ki a norvég Freddy M. Kaltenborn féle (1923-2019) és a szintén norvég Olaf Evjenth féle manuálterápiás irányzatok (1926-2020). Ezt a megközelítést többek között az új-zélandi Dr. Stanley V. Paris is továbbfejlesztette, hozzáadva az izomértékelést és izomnedzsmenetet. Pár évvel később ebből az irányzatból alakult ki az ausztrál/angol származású Geoffrey D. Maitland (1924-2010) és Gregory P. Grieve féle manuálterápia (1918-2001) (Butler, 2000), mely később Maitland manuálterápiaként lett ismert. A Maitland manuálterápia kialakulására dr. James H. Cyriax, dr. John M. Mennell és dr. Alan Stoddard is hatással volt. Érdekeség, hogy az évekkel ezelőtt kezdődött rivalizálás a Kaltenborn és a Maitland manuálterápia között az eltérő betegkezelési koncepció miatt még ma is tart (Pettman, 2007). Az új-zélandi Robin McKenzie (1931-2013)

is kialakította saját betegvizsgálati, és -kezelési koncepcióját a híres Mr. Smith eset kapcsán. A McKenzie terápia, melynek kialakulására dr. James H. Cyriax is hatással volt (Butler, 2000), bár nem tartozik klasszikusan a manuálterápiás irányzatok közé, attól el nem választható.

Dr. Stanley V. Paris a manuálterápia továbbfejlesztése és oktatása mellett a gyógytornának is szószólója volt. Paris volt az egyik alapítótagja az Amerikai Manuálterapeuták Akadémiájának és ő ismertette meg az új-zélandi Brian R. Mulligan-nel a manuálterápiát. Mulligan ezután fejlesztette ki saját manuálterápiás koncepcióját (Pettman, 2007), melynek kialakulására a Maitland manuálterápia is hatással volt (Butler, 2000). 1970-ben megalakult a korábban már említett IFOMPT, alapítótagjai többek között McKenzie, Kaltenborn, Paris és Maitland voltak. Hazánkban jelenleg több manuálterápiás irányzat oktatása is elérhető, ezek a teljesség igénye nélkül a következők: Maitland manuálterápia; Barvicsenko-féle manuálterápia; Mulligan manuálterápia; Cyriax manuálterápia. Fontos megemlíteni, hogy egyre több, hazánkban eddig nem tanított manuálterápia oktatása kezdődött meg az utóbbi években (pl. Neuro-Ortopédiai Manuálterápia). Ezeknek a kurzusoknak a képzési időtartama eltérő, és vagy testtájként (pl. Barvicsenko-féle manuálterápia), vagy szintenként (pl. Maitland manuálterápia) szükséges egy-egy vizsga letétele.

5.1.2. A legismertebb manuálterápiás irányzatok kezelési koncepcióinak, a manuálterápia hatásainak és indikációinak/kontraindikációinak felvázolása

A különböző manuálterápiák kezelési koncepcióinak részletezése előtt fontos meghatározni az oszteokinematikus és az artrokinematikus mozgás fogalmát. Az oszteokinematikus (fiziológiás, anguláris) mozgás, az ízületet alkotó csontok azon mozgásait jelenti, melyek a személy által végzett aktív mozgással jönnek létre és szabad szemmel is láthatók (pl. flexió, extenzió stb.). Az artrokinematikus (járulékos, akcesszórikus) mozgás az ízfelszínek közötti mozgásokat jelenti (ún. ízületi játék), melyek az ízületi mozgás során passzívan jönnek létre és melyeket a személy aktív mozgással nem tud befolyásolni (Maitland). Ezekre az artrokinematikus mozgásokra (csúszás, gördülés, forgás, kompresszió, disztrakció) az ízfelszínek inkongruenciája miatt van szükség, ez biztosítja a teljes aktív és passzív ROM-ot (Kaltenborn, 2011). Fontos megemlíteni, hogy az alább felsorolt manuálterápiák alkalmaznak NVM-t és VM-t egyaránt, kivéve a Barvicsenko-féle manuálterápia, ami kizárólag VM-t alkalmaz.

Cyriax manuáalterápia: Cyriax a kisugárzó fájdalmat, a különböző lágyrész léziók szelektív tesztelését, az ízületi tok eredetű kontraktúra esetén kialakult passzív ROM beszűkülésének irányát és mértékét (Cyriax-féle tokminták), illetve a kontraktilis és nem kontraktilis elemeket hangsúlyozza koncepciójában. A koncepció az ún. mély, harántirányú frikciós masszázst, manipulációt és feszes izmokba adott injekciót preferálja az ízületi diszfunkció kezelése során. A frikciós masszázs célja a külső és a belső kötőszövetek összenövéseinek megelőzése és a már kialakult összenövések megszüntetése (Cyriax, 1996).

Kaltenborn manuáalterápia: Kaltenborn alkalmazta először az artrokinematikát a diszfunkciós ízületek kezelésekor. A koncepció elmélete szerint az ízfelszínek közötti csúszás helyreállítása kétféleképpen történhet, és ez segít a ROM növelésében és a funkció helyreállításában. Az egyik kezelési mód az ún. konvex-konkáv törvényen alapul, ami az ízületi pozíciót és a konvex és a konkáv ízfelszínek egymáshoz viszonyított elmozdulását vizsgálja a fájdalmas mozgás során. A konvex és konkáv törvény az ízfelszínek inkongruenciájára vezethető vissza. A törvény kimondja, hogy amennyiben a konvex felszín mozog a stabil konkáv felszínhez képest, úgy a gördülés az ízületi elmozdulással azonos irányba, míg a csúszás ellentétes irányba történik; amennyiben a konkáv felszín mozdul el a stabil konvexhez képest, úgy a csúszás és a gördülés is az ízületi elmozdulással azonos irányban történik. A másik kezelési mód az ízfelszínek közötti legmerevebb irányba történő kezelést jelenti. Az objektív betegvizsgálat során meg kell határozni, hogy az ízfelszínek közötti akcesszórius mozgások közül mely mozgásirány a leginkább gátolt vagy beszűkült. A mobilizációt a legmerevebb irányban végezzük (Kaltenborn, 2011).

Mulligan manuáalterápia: Mulligan szerint az ízületi diszfunkció az ízfelszínek közötti pozíciós hibák miatt alakul ki sérülés vagy szöveti túlnyúlás következtében, a fájdalom az ízület pozíciós hibája miatt a fiziológiástól eltérő módon lefutó izmok összehúzódása során keletkezik. A gyógytornász a kezelés során valamennyi irányba létrehozza az akcesszórius mozgást (Kaltenborn-i elvhez hasonlóan), melynek fenntartása mellett a beteg aktív mozgást végez. Ezáltal meghatározza azt az akcesszórius mozgás irányt, melynek fenntartása mellett a beteg aktív mozgása fájdalommentes, majd ebben a pozícióban többszöri ismétléssel végezteti a beteggel az aktív mozgást. Azt a passzív korrekciós technikát kell alkalmazni, mely legnagyobb mértékben fájdalomcsökkentő és ROM növelő. A mobilizációval egybekötött mozgások mellett Mulligan önálló VM-t is végez. Az aktív mozgások végezhetőek a beteg testsúlyterhelésmentes, testsúlyterheléses és az ízület funkcionális helyzeteiben egyaránt. Ez az

egyik legismertebb manuálterápia, ami bár az ízületre ható manuálterápiás koncepciók közé tartozik, mégis legnagyobb részt a beteg aktív közreműködésével zajlik (Hing és mtsai., 2014).

Barvichenko-féle manuálterápia: Ez a módszer a VM-t aktív mobilizációval ötvözi (pl. posztizometrikus relaxáció, légzéstechnika). A koncepció fontos eleme a teljes gerincszakasz és az egyes mozgásszegmentumok minden irányú aktív és passzív ROM-jának vizsgálata bármilyen lokalizációjú gerinc diszfunkció esetén. A vizsgálat során kiemelt fontosságú a medencét alkotó ízületek diszfunkcióinak egymástól való elkülönítése. A kezeléskor külön figyelem irányul az egyes gerincszakaszok átmeneti pontjaira. Perifériás diszfunkció esetén a Kaltenborn-i elvhez hasonlóan a konvex-konkáv törvény alapján javasolja a kezelést (DeStefano, 2016).

Maitland manuálterápia: részletes kifejtése az 5.1.4-es fejezetben található.

Bár a manuálterápiák önmagukban is azonnali hatással bírnak, alkalmazásuk az aktív gyógytorna kiegészítéseként ajánlott (Ottawa Panel, 2004). A manuálterápia hatásmechanizmusa ma még nem minden részletében tisztázott. Régebben mechanikai, manapság inkább neurofiziológiai alapon magyarázzák eredményességét (Bialosky és mtsai., 2009). Mellékhatást a MT kizárólag nem megfelelő módon alkalmazva okoz.

Általános hatások: a manuálterápia segít a gyógytornásznak a funkcionális diagnózis felállításában (Therapists IFOMPT, 2016). A mobilizáció által támogatott egészséges mozgás a „Mozgás kontinuum teóriának” egy részét alkotja (Cott és mtsai., 1995), mely segít az ízületi diszfunkció által keletkezett mozgáskárosodás legyőzésében (ICF, 2011). A mozgás kontinuum magába foglalja azokat a külső (szociális és kulturális) és belső (fiziológiai és pszichológiai) faktorokat, melyek hatással vannak a mozgás folyamatosságára. A manuálterápia továbbá segít a fájdalomhoz társuló félelem és stressz csökkentésében (Shacklock, 1999a); a mozgásban való bizodalom visszaszerzésében (Shacklock, 1999b); a kollagén szövetek szakítószilárdságának helyreállításában (Cyril és mtsai., 1984); a protektív izomspazmus leküzdésében (Maitland és mtsai., 2005); fenntartja vagy helyreállítja a perifériás idegek mozgását (Butler, 2000); csökkenti a fájdalmat (Bialosky és mtsai., 2009); megakadályozza a rossz testtartások és mozgásminták kialakulását (Butler, 2000); növeli az intervertebrális diszkusz (Vala Bjornsdottir és Kumar, 1997) és az ízületi porc táplálását (Wingerden, 1995); fokozza az ízületi porc nyíróerőkkel szembeni védekezőképességét (Wingerden, 1995); fokozza az ízület vérkeringését (Maffey, 2007) és növeli a propiocepciós képességet (Zusman, 1986).

Mobilizáció hatásai:

- ***NVM hatásai:*** akut traumát követően a sérült szöveteknek optimális környezetet biztosít a gyógyuláshoz (Maitland és mtsai., 2005), ennek következtében a beteg nem fél a mozgástól (Shacklock, 1999a).
- ***VM hatásai:*** növeli a periartikuláris szövetek nyújthatóságát – növeli a ROM-ot – (Teys és mtsai., 2008), valószínű ennek következtében fokozódik a viszkoelasztikuság (Light és mtsai., 1984); aktiválja a mély, szegmentális stabilitásért felelős izomzatot, egyúttal gátolja a felületes izmok ko-aktivációját (Sterling és mtsai., 2001); fokozza a fájdalommentes izomerőt (Vicenzino és mtsai., 2001); aktiválja a szimpatikus idegrendszert (Sterling és mtsai., 2001); növeli a nociceptív reflexküszöböt (Sterling és mtsai., 2010); csökkenti az alfa motoneuronok ingerlékenységét (Bradnam és mtsai., 2000); növeli a fájdalomnyomás-küszöbértéket lokális (Vicenzino és mtsai., 2001) és távoli területen (Willett és mtsai., 2010); csökkenti a megemelkedett flexor reflex ingerlékenységet (Courtney és mtsai., 2010) és fokozza a diszkusz folyadékfelvételét (Beattie és mtsai., 2010).

Manipuláció hatásai: csökkenti az izom statikus és dinamikus elektromiográfias jelét (Bicalho és mtsai., 2010); növeli az izomaktivációt (Suter és Mcmorland, 2002); segíthet a protektív izomspazmus leküzdésében (Maitland és mtsai., 2005); javítja a propriocepciók készséget (Learman és mtsai., 2009); fokozza a kortikospinális ingerlékenységet (Fisher és mtsai., 2016); átmeneti kortikális szomatoszenzoros változáshoz vezet (Haavik-Taylor és Murphy, 2007); megváltoztatja a neuromuszkuláris választ (Colloca és mtsai., 2006); az ízületi felszínek között kb. 6 mm-es elmozdulást okoz (Herzog, 2010); csökkenti a gyulladási mediátorok szintjét a vérben (McPartland és mtsai., 2005).

A manuálterápia alkalmazása minden olyan esetben javasolt, amikor a neuro-muszkuloszkeletális rendszer reverzibilis funkciókárosodása áll fenn. Mivel az egyes manuálterápiák kontraindikációi eltérnek egymástól, ezért jelen munkában kizárólag az általunk is alkalmazott Maitland manuálterápia ellenjavallatait ismertetjük, melyek a rosszindulatú daganat, VM alkalmazása esetén az aktív gyulladás, a gerincvelő és Cauda Equina (S4-es szindróma) kompresszió és nyakiér-problémák (art. vertebralis kompresszióra utaló jel) (Maitland és mtsai., 2005).

5.1.3. A Maitland manuálterápia

A „Neuro-musculo-skeletális rendszer zavarainak vizsgálata és kezelése Maitland koncepció szerint”-i manuálterápia legfőbb erőssége a strukturált klinikai okfejtéssel történő betegvizsgálat és kezelés. A Maitland manuálterápia a többi manuálterápiához hasonlóan szubjektív betegvizsgálatból (anamnézis, jelen panasz), objektív betegvizsgálatból (inspekció, vizsgálat, fizikális tesztek), illetve a betegkezelésből áll. A szubjektív betegvizsgálat egyik célja a különböző hipotézisek felállítása a beteg fő panaszának forrását és okát illetően (hipotetikus-deduktív módszer). Ebben a gyógytornász segítségére van az ún. téglá-fal koncepció, a szemipermeábilis téglafal a gondolkodás egy modellje, mely egy elméleti és egy gyakorlati oldalból áll. Míg az elméleti oldalon a beteg orvosi diagnózisa és a hozzá tartozó patológiai folyamatok, addig a gyakorlati oldalon a beteg tünetei vannak. A két oldal elemeinek kölcsönös cseréjét a képzeletbeli félig áteresztő tulajdonság biztosítja. A szubjektív betegvizsgálat másik fontos célja az ún. fájdalomminták megtalálása, melyek az ízületet alkotó különböző struktúrák károsodásából eredő, a mindennapi élet tevékenységei során adott válaszreakciók összességét jelentik és a fájdalom miatt alakulnak ki. Az objektív betegvizsgálat során történik a felállított hipotézisek igazolása vagy elvetése, melynek végső célja a funkcionális diagnózis felállítása. Az objektív betegvizsgálat során fontos az ún. összehasonlító jelek megtalálása. Ezeknek a hipotézis helyessége esetén egyezniük kell a szubjektív vizsgálat során említett tünetekkel és vonatkozhatnak fájdalomra, merevségre vagy olyan motoros válaszra, melyek a beteg fő panaszára utalnak.

A Maitland manuálterápia szerint három betegcsoportot különböztethetünk meg: a fájdalom domináns (Pain Problem, P.P.), a ROM problémás (ROM Problem) és a véghelyzet problémás (End of Range, EOR Problem) betegek csoportja. A fájdalom domináns csoportba azok tartoznak, akiknél a fájdalom dominál és emiatt minimális aktív mozgásra képesek. A ROM problémás csoportba azok sorolhatók, akik valamekkora fájdalom mellett aktív mozgásra képesek. Végül a véghelyzet problémás csoportba tartozók mozgásképessége legkevésbé romlott (az egészséges, maximális ROM 60%-ával rendelkeznek), és az ízületi mozgáspálya véghelyzetéhez közeli helyzetben éreznek fájdalmat. A klinikai csoporttól függően kell alkalmazni a megfelelő erősségű manuális intervenciót.

A betegkezelés során mindig az objektív jelek és az adott struktúra állapota és stabilitása alapján választjuk meg az alkalmazott technikát. Fontos, hogy a Maitland manuálterápia engedélyezi mind a fiziológias, mind az akcesszórius mozgások alkalmazását kezelési technikaként; egy akcesszórius mozgás alkalmazása esetén azonban a többi manuálterápiához

képeket nem az alkalmazott akcesszórius mozgás típusát, hanem kizárólag annak irányát határozza meg (pl. centrális vagy unilaterális poszterior/anterior irányú akcesszórius mobilizáció, longitudinális proximális/disztális irányú akcesszórius mobilizáció, stb.). Fontos továbbá azt is megemlíteni, hogy pl. egy gerinckezelés esetén a mobilizációk kivitelezhetők középen, a csigolya tövisnyúlványán (pl. centrális poszterior/anterior irányú mobilizáció), és attól laterálisan, a lamina területén egyaránt (pl. unilaterális poszterior/anterior irányú mobilizáció).

A Maitland-i koncepció I-IV. grádiensig osztályozza a kezelési erőket (V. grádiens az ízületi manipuláció). A különböző erők alkalmazása folyamatosan, ún. oszcillatórikus módon történik: könnyed, törzsből indított, ritmusos mozdulattal kezeljük az adott struktúrát – belemenne a feszülésbe és visszaengedve az adott erőt. Az I. grádiens kizárólag a fájdalom domináns csoportnál alkalmazzuk. A kezelés során alkalmazott mozgás nagyon finom, óvatos és lassú, melyet feszülés-, és fájdalommentesen végzünk. Ebben az esetben csakis azok az akcesszórius mozgások jöhetnek szóba kezelési opcióként, melyek a legnagyobb fájdalomcsillapító hatással bírnak és szubjektíven a legjobbak a betegnek. A II. grádiens a ROM problémás csoportnál alkalmazzuk az ízület fájdalommentes helyzetében. Ennél az erőnél a periartikuláris szövetekből származó első ellenállás megjelenéséig kell kezelni (ekkor az amplitúdó mértéke). A ROM problémás betegeknél szintén javasolt akcesszórius mozgások alkalmazása is. Akárcsak a fájdalom-problémás betegek kezelésénél, itt is a legfinomabb, a beteg számára a legkellemesebb és a legnagyobb amplitúdójú technikát kell alkalmazni. Lehet fiziológiás mozgást is alkalmazni, mint kezelési opció, azonban fontos a túlzott erő alkalmazásának elkerülése. A III. és IV. grádiens kizárólag a véghelyzet problémás betegeknél szabad alkalmazni. Ilyenkor az adott ízületet a mozgáspálya végén vagy valamivel a vége előtt pozicionáljuk, és az ízületi véghelyzetben fellépő ellenállás csökkentésére törekszünk a kezeléssel. A különbség a két grádiens között az, hogy míg a IV. grádiens az ízületi véghelyzethez közel maradva kezeli az adott ízületet, addig a III. grádiens jobban csökkenti a kezelés során alkalmazott erőt az ízületi véghelyzethez képest. A véghelyzet problémás betegek kezelésénél alkalmazni lehet mind a fiziológiás, mind pedig az akcesszórius mozgásokat. Ha akcesszórius mozgással kezel a terapeuta, akkor a lehető legnagyobb fájdalmat reprodukáló mozdulattal kell kezelni az adott ízületet (amennyiben több akcesszórius mozgás is reprodukálja a beteg tünetét, úgy a legfájdalmasabbat kell kiválasztani). Ha két ellentétes irány is reprodukálja a tünetet, azt kell alkalmazni, amelyik a kisebb amplitúdóval rendelkezik. Fontos megjegyezni, hogy az ízületi véghelyzeti kezelés mindig fájdalommal jár, ezért a kezelés

alatt törvényszerű a konzolidált, de jelenlévő diszkomfort-érzet. A Maitland manuálterápia során alkalmazott VM mindig az adott izvégek közötti legmerevebb irányban történik Kaltenborn-i elvhez hasonlóan. Ezek az akcesszórius mozgások kétféle módon kivitelezhetők: vagy passzívan – az adott ízület tehermentesített helyzetében –, vagy aktívan – a beteg közreműködésével –, miközben a beteg aktív fiziológiás mozgást végez, akár testsúlyterhelés alatt. Az akcesszórius mozgások tovább kombinálhatók passzív fiziológiás mozgással, ízületi kompresszióval vagy disztrakcióval.

További fontos jellegzetessége a Maitland manuálterápiának a felállított hipotézisek és az összehasonlító jelek azonnali, illetve rendszeres újra tesztelése és értékelése a további kezelési terv felállításához. A Maitland manuálterápia lehetőséget nyújt a fájdalmas ízületi mozgásirányok differenciálására is és hangsúlyozza a diszfunkciós ízület szomszédos ízületeinek vizsgálatát a betegkezelés folyamán. Ezenfelül, a mentálisan felállított mozgásdiagram a Maitland manuálterápia további fontos eleme. Ez egy olyan mátrix, amelyben a klinikai jellemzőket (fájdalom, rezisztencia, spazmus) grafikusán ábrázoljuk. Ennek a 3 értéknek az illusztrálása kifejezetten fontos a passzív mozgások kivitelezése során, mert ez adja meg a kezeléskor alkalmazott erő mértékét, illetve az ízületi mozgáshatáron végzett oszcillációs mozgás amplitúdójának nagyságát (Maitland és mtsai., 2005).

5.1.4. A manuálterápia fájdalomcsillapító hatásmechanizmusa

Bár számos teória létezik a manuálterápia fájdalomcsillapító hatásmechanizmusára, a pontos mechanizmus még nem teljesen ismert. Feltételezés szerint a manuálterápia a bőrben található mechanoreceptorokon keresztül perifériás, szegmentális és szupraspinális szinten fejti ki fájdalomcsillapító hatását (Bialosky és mtsai., 2009). A manuálterápia fájdalomcsillapító hatását az alábbi neurofiziológiai mechanizmusokkal magyarázzák.

A perifériás mechanizmushoz tartozik többek között a vérben található gyulladáscsökkentő citokinek nagymértékű csökkenése vagy a szerotonin és endogén kannabinoidok szintjének csökkenése (Bialosky és mtsai., 2009). Egyetlen manuálterápiás kezelést követően megváltozik a kezelt terület kémiai környezete és így a gyulladáscsökkentő mediátorok koncentrációja, és noradrenalin és szerotonin felszabadulás is bizonyított (Moss és mtsai., 2007). A szegmentális hatáshoz tartozik a gerincevelő hátsó szarv aktivációjának csökkenése (fájdalom-kapu elmélet), ami az izmokban található proprioceptorokból származó szenzoros ingerület által valósul meg. A szegmentális hatáshoz tartozik továbbá az endorfinok (fájdalomcsillapító neurotranszmitter)

felszabadulása is (Wyke, 1972). Szupraspinális hatás a fájdalom kialakulásakor aktiválódó területek csökkent működése (kiemelten a PASZ-ra való hatás által (Moss és mtsai., 2007)), és az ehhez gyakran társuló, KIR-felől érkező autonóm válaszok és opioid felszabadulás további szupraspinális mechanizmust indukálnak (Bialosky és mtsai., 2009). Továbbá a szerotonin, a noradrenalin és a leszálló fájdalomgátló pályák aktiválódása is bizonyított ízületi manuálterápiás kezelést követően (Moss és mtsai., 2007).

5.2. A manuálterápia hatékonyságának vizsgálata: szisztematikus irodalmi összefoglalás

5.2.1. A manuálterápia alkalmazási gyakoriságának és eredményességének összefoglalása Adatgyűjtés

Munkánk első lépéseként az irodalmi áttekintés és a regisztrált, manuálterápiával kapcsolatos klinikai vizsgálatok keresése 2020. júniusában történt a nyilvánosan is elérhető Clinical Trials adatbázisban (www.clinicaltrials.gov). A következő kifejezésekre kerestünk rá az “egyéb kifejezések” keresési felületen: “end-range mobilization”, “joint manual therapy”, “joint mobilization”, “manipulation”, “manual therapy”, “non-thrust manipulation”, “non-thrust mobilization” és “thrust manipulation”.

Keresési kritériumok

A kezdeti keresést követően a kétszer megjelent vizsgálatokat töröltük. Manuálisan töröltük azokat a vizsgálatokat is, amelyeknél az intervenció oszlop és/vagy a cím nem tartalmazott utalást a perifériás ízületen vagy gerincen alkalmazott manuálterápiára. Mivel az IFOMPT nem fogadja el manuálterápiás intervencióként az oszteopátiát, a kiropraktikát és a viscerális terápiát, ezért a címben és az intervenció oszlopban erre utaló vizsgálatok szintén kizárásra kerültek. Amennyiben kizárólag manuálterápiát említettek az intervenció oszlopban pontos részletezés nélkül, akkor a vizsgálat leírásánál további keresést végeztünk. A manuálterápia önálló vagy kiegészítő technikaként való alkalmazását is elfogadtuk. Ha többszöri mérési időpont történt egy adott vizsgálatban, akkor az utolsó mérés (utánkövetés) eredményét fogadtuk el.

A manuálterápiával kapcsolatos vizsgálatok strukturálása

A keresés során talált manuálterápiával kapcsolatos vizsgálatokat 2 csoportba osztottuk: az egyik az eredményeket tartalmazó vizsgálatok, a másik a keresés ideigig be nem fejezett vizsgálatok, azaz eredmény nélküli vizsgálatok csoportja volt. Az eredményeket tartalmazó vizsgálatok esetében a statisztikailag szignifikáns különbséget $p \leq 0,05$ -nél határoztuk meg.

Eredmények

A kezdeti keresés után 454 manuálterápiával kapcsolatos klinikai vizsgálatot azonosítottunk. A kétszer megjelent és a manuálterápiás intervencióra nem utaló vizsgálatok törlése után további elemzésre 47 vizsgálat marad. Mind a 47 vizsgálat intervenciós vizsgálat volt, melyek közül 20 vizsgálatnak volt eredménye, 27 vizsgálat pedig eredmény nélküli volt. Az eredményeket tartalmazó vizsgálatok információit, beleértve a Nemzeti Klinikai Tanulmány Számot (National Clinical Trial Number, NCT number), a fázist, a szponzort, a címet, a betegséget és intervenciókat a közleményben megjelent táblázat ábrázolja.

Eredményt tartalmazó vizsgálatok

Az eredményeket tartalmazó 20 vizsgálat közül két vizsgálat a második fázisban, egy vizsgálat az első és második fázisban volt, míg a többi 17 vizsgálat esetén nem volt elérhető a vizsgálat fázisa. A leggyakrabban vizsgált betegség a derékfájdalom ($n=6$) volt, mely utal a derékfájdalom gyakoriságára. A következő leggyakoribb betegség a nyakfájdalom volt ($n=5$). A további vizsgált betegségek az állkapocs-ízület betegsége ($n=2$), a sztróke ($n=1$), a cerebrál parézis ($n=1$), a hemofília ($n=1$), a nyaki radikulopátia ($n=1$), az impingement szindróma ($n=1$), a háti szakasz betegsége ($n=1$) és a lumbális gerincszakon szűkület ($n=1$). Összesen 15 vizsgálat foglalkozott gerinc, 2 vizsgálat állkapocs-ízületi, 2 vizsgálat alsó végtag és 1 vizsgálat felső végtag betegséggel. A kezelés hatékonyságát vizsgáló módszerek szerteágazóak, kiemelnénk a mindenhol alkalmazott fájdalom skálát, a VAS-t, de gyakori volt a ROM, különböző funkcionális tesztek és kérdőívek alkalmazása is.

A manuálterápia hatékonysága a következőképpen foglalható össze: Minden vizsgált betegcsoportban esetenként 1-2 napos követéstől akár egyes betegségekben 1 éves követésig javultak a mért változók, csökkent a betegek fájdalma, nőtt a kezelt ízületek mozgástartománya, javult a betegek funkcionális állapota, életminősége. Összességében, a manuálterápia növelte majdnem az összes szubjektív és objektív végkimenetelt rövid, és hosszú távon egyaránt a különböző betegségekben.

A manuálterápiát a vizsgálatok többségében önálló intervencióként alkalmazták (n=18), és csak 2 vizsgálatban kombinálták más intervencióval. A 18 vizsgálat közül 11-ben gerinc manipulációt alkalmaztak, 2-ben mobilizációt, 3-ban izomra ható technikát, végül 2-ben mobilizációt és izomra ható technikát egyaránt. A két kombinációs vizsgálat igazolta a manuálterápia gyógytornával való együttes alkalmazásának további pozitív hatását.

Eredmény nélküli vizsgálatok

A 27 eredmény nélküli vizsgálat közül 2 vizsgálat a harmadik fázisban, 1 vizsgálat a második. és harmadik fázisban, 3 vizsgálat a második fázisban, 1 vizsgálat az első és második fázisban és 1 vizsgálat az első fázisban volt. 19 vizsgálat esetén a fázis nem volt megadva.

A leggyakrabban vizsgált betegség a nyakfájdalom volt (n=7), mely után a TOA következett (n=4). Összesen 11 vizsgálatot végeztek gerincen, 9 vizsgálatot alsó végtag betegségben, 3 vizsgálatot nyaki eredetű fejfájásban, 3 vizsgálatot felső végtag betegségben és 1 vizsgálatot teljes testen. Hasonlóan az eredményeket tartalmazó vizsgálatokhoz, az alkalmazott vizsgálómódszerek szerteágazóak voltak, melyek közül kiemelnénk a mindenhol alkalmazott fájdalom skálát, a VAS-t, NPRS-t, de gyakori volt a ROM, különböző funkcionális tesztek (TUG, 6MWT) és életminőség kérdőívek (pl. SF-36) alkalmazása is.

A manuálterápiát a vizsgálatok többségében önálló intervencióként alkalmazták (n=22), 10 esetben mobilizációt és manipulációt egyaránt. Hét klinikai vizsgálat a manipuláció és a mobilizáció hatását egymáshoz viszonyította és egy vizsgálat az ízületi mobilizáció hatékonyságát hasonlította össze gerinc mobilizációval. A manuálterápiát 5 vizsgálatban kombinálták manuálterápiát nem alkalmazó intervencióval, 4-ben manipulációt, és egyben mobilizációt alkalmaztak. Csak 1 vizsgálat irányult annak igazolására, hogy a manipuláció hatékonyabb, mint a mobilizáció fizioterápiával kiegészítve.

5.2.2. A manuálterápia egy új, lehetséges fejlődési irányzatának bemutatása

Az eredmények nélküli vizsgálatok közül egyet fontosnak tartunk kiemelni, mely a kezelések hatékonyságának genetikai hátterére irányul. Ez a regisztrált klinikai vizsgálat (Molecular Response to Custom Manual Physiotherapy Treatment of Fibromyalgia és Chronic Fatigue Syndrome, NCT04174300) a manuálterápiára adott molekuláris válasz vizsgálatát tervezi fibromyalgiában és krónikus fáradtság szindrómájában. 45-55 éves nőbetegeket 8 alkalommal (heti 2x25 percig) kezelnek majd kb. 4,5 N erősségű nyomási technikákat magábfoglaló manuálterápiával. A kezelés előtt, az első, a 4. és az utolsó kezelés után vizsgálnák a perifériás vér mononukleáris sejtjeinek (PBMC) transzkripciójában bekövetkező

esetleges változásokat, különös tekintettel a mechanomiR profilra. A lehetséges nem várt másodlagos hatások nyomonkövetése céljából a betegek fájdalmának (VAS, FIQ) és egészségi állapotának monitorozását is tervezték (MFI, SF-36, Likert skála és egy anoním elégedettségi kérdőív).

5.3. A véghelyzeti Maitland mobilizáció és a konzervatív terápia együttes hatásának vizsgálata térdízületi oszteoarthritisben

Vizsgálat típusa

Nem randomizált, egyszeres-vak intervenciós vizsgálatot végeztünk 2018. márciusa és szeptembere közt a Harkányi Termál Rehabilitációs Centrumban. A vizsgálatban részt vevő, a kórházban 3 hétig bennfekő betegek vizsgálatba való bevonása 2017. júniusa és 2018. júliusa között történt, mely saját döntésen alapult. A 30 beválogatott betegből 15 fő a Maitland és konzervatív terápias csoportba (M+KTCs, n=15) és 15 főt a csak konzervatív terápias csoportba (KTCs, n=15) osztottuk. A tesztek kivitelezése és a mért változók értékelése két különböző személy által történt a kórházba érkezés napján (nulladik nap) és a 3 hetes kezelés utolsó napján (huszonegyedik nap). A kutatás etikai engedélyét a Pécsi Tudományegyetem Regionális Kutatásetikai Bizottsága hagyta jóvá (7144-PTE, 2018). A vizsgálat retrospektíven került regisztrálásra a ClinicalTrials.gov oldalon (azonosító szám: NCT04270253).

Betegek

A vizsgálatban részt vevő betegek esetén a TOA diagnózisa az ACR klinikai klasszifikációja alapján történt és a Maitland manuálterápia klasszifikációja szerint a véghelyzet problémás kategóriába tartoztak. További beválasztási kritérium volt a 60. életév betöltése, testsúlyterheléskor jelentkező legalább 5-ös fájdalom a VAS skálán, legalább 5 éve fennálló bilaterális, radiológiailag alátámasztott középsúlyos tibiofemorális TOA, legalább 90°-os passzív térdízületi flexió és megfelelő mentális állapot. A kizárási kritériumok a térdízület akut gyulladása, az elmúlt 3 hónapban ízületbe adott injekció, ellenoldali totál térdízületi endoprotézis, II. típusú obesitas (testtömeg-index>35kg/m²), súlyos degeneratív állapot az ágyéki gerincszakaszon, bármilyen igazolt immunológiai vagy neurológiai betegség, fizio-, vagy hidroterápiás kezelés 6 hónapon belül, konzervatív és manuálterápiás kezelés kontraindikációi, instabil szívbetegség, Komplex Regionális Fájdalom Szindróma és kognitív károsodás voltak.

Konzervatív terápia

Mindkét csoport betegei részesültek medencefürdőben, subaquális tornában, gyógytornában és TENS kezelésben. A medencefürdőt és a subaquális tornát összesen 15 alkalommal kapták a betegek a 3 hét alatt a 34°-os, és 32°-os harkányi gyógyvízben míg a gyógytornát és a TENS terápiát 9 alkalommal. Minden kezelés időtartama 20 perc volt. A subaquális torna során a felső és alsó végtag dinamikus mozgásai, a gerinc és végtagok izotóniás erősítése, az általános egyensúly és koordináció fejlesztése történt. A gyógytornán a térdízületi ROM növelésére, az izotóniás izomműködés növelésére, az alsó végtag izomzatának statikus nyújtására és egyensúlyának fejlesztésére szolgáló gyakorlatokat végeztünk a betegekkel. A TENS kezelésen kívül az összes kezelés csoportos formában valósult meg több éves szakmai tapasztalattal rendelkező gyógytornász felügyelete alatt.

Maitland manuálterápia

A M+KTCs csoport betegei a konzervatív terápia mellett oszcillatórikus módon, III-as vagy IV-es grádienssel kivitelezett véghelyzeti Maitland mobilizációban is részesültek. A különböző grádiensek a betegek fájdalomtolerancia szintjének megfelelően lettek alkalmazva. A Maitland manuálterápiás kezeléshez a betegek hanyatt fekvő helyzetben helyezkedtek el a térdízületet az aktuális véghelyzeti pozícióban elhelyezve. A tibiofemorális ízület flexiós véghelyzetét azzal az akcesszórikus technikával kezeltük, mely reprodukálta a beteg fájdalmát, vagy amely a leglimitáltabb volt a térdízület véghelyzetében. A tibiofemorális ízület extenziós véghelyzetét fiziológiás extenziós technikával mobilizáltuk elkerülve az ebben a helyzetben nehezen kivitelezhető és nagy erőt igénylő akcesszórikus technikát. A patellofemorális ízület flexiós és extenziós véghelyzetét akcesszórikus technikával, a patella longitudinál, kaudál és kraniál irányú technikájával kezeltük követve a patella fiziológiás mozgását. Az alkalmazott manuális kontaktus pontosan reprodukálta a mobilizációt végző kéz pozícióját a gyógytornász törzsének mozgása által anélkül, hogy más mozgás is létrejött volna. Mindegyik mobilizáció kivitelezése a Maitland manuálterápia szerint történt. A mobilizációkat összesen 6 alkalommal, alkalmanként 2x2 percig végeztük 20 másodperces szünettel. Minden alkalommal kezeltük mindkét térdet.

Vizsgált változók

Fájdalom: A vizsgált betegek értékelték az általános fájdalomérzetüket (VAS 1), továbbá az ülésből való felállás (VAS 2), az autóba való beszállás (VAS 3), a járáskor való fordulás (VAS 4) és a lépcsőn való lefelé járás során érzett fájdalomérzetüket is (VAS 5).

Passzív mozgástartomány (PROM): Mind a flexiós, mind az extenziós PROM-ot bilaterális ízületi szögmérő (goniometer, Elite Medical Instruments, USA) segítségével mértük. A térdízületi flexió PROM-ját hason fekve, míg az extenzió PROM-ját hanyatt fekve. Mindkét mérés alkalmával a véghelyzetet a térdízületi fájdalom megjelenése jelentette. Mindegyik mérést háromszor végeztük el (30).

Maximális izomerő: Mindkét térdízület körüli m. kvadricepsz femorisz és hamsztring izomzat akaratlagos, maximális izometriás izomerejét a CITEC-féle kézi dinamóméter (CIT Technics, Hollandia) segítségével mértük. A betegek a vizsgálat során ülő helyzetben helyezkedtek el, 90 fokban hajlított térddel és a levegőben szabadon lévő lábszárral. A mérésnél a talokrurális ízület fölé helyeztük az erőmérőt, flexió esetén posterior, extenzió esetén anterior oldalra. A beteg felszólítottuk arra, hogy a lehető legnagyobb erővel tartson ellen a gyógytornász által adott ellenállásnak. Minden egyes erőkifejtés során verbálisan figyelmeztettük a beteget a minél nagyobb erőkifejtésre, ellenállásként a saját törzsünk erejét használva. Mindegyik izomcsoporton 3x3-5 másodperces megtartással 30 másodperces szünetekkel végeztük el a mérést. A kapott értékeket Newtonban (N) fejeztük ki.

Fizikális teljesítmény: A TUG-t és a 6MWT használtuk a betegek funkcionális állapotának vizsgálatához. A TUG egy standardizált teszt, amely során a betegek vezényszóra felálltak egy karosszékbe, 3 métert mentek, megfordultak, majd visszaültek a székre. A tesztet a betegek saját tempójukban teljesítették, a vizsgáló az ehhez szükséges időt másodpercben mérte. A 6MWT során a betegek egy 50 m hosszú folyosón oda-vissza gyalogoltak a lehető legnagyobb távolságot megtéve 6 perc alatt, majd a megtett távolságot méterben dokumentáltuk.

Statisztika

A mért változók eloszlásának méréséhez Shapiro-Wilk tesztet alkalmaztunk. A normalitás teszt eredményei alapján független mintás T-próbát használtunk a két csoport demográfiai és alapadatainak összehasonlítására, Mann-Whitney U tesztet pedig az összes többi változó csoportok közti összehasonlítására. Csoporton belüli összehasonlításhoz páros T-próbát vagy Wilcoxon-tesztet alkalmaztunk. A csoportok közti változás mértékét százalékban fejeztük

ki, melynek összehasonlítását független mintás T-próba vagy Mann-Whitney U teszt segítségével végeztük a változó eloszlásától függően. Az összes kalkulációt IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp., USA) nevű programmal végeztük. Az eredményeket mediánban és 25-75 percentilisben, a százalékos változást átlagban és szórásban tüntettük fel. A $p \leq 0,05$ értékét tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Eredmények

A vizsgálatba bevont 30 beteg (24 nő és 6 férfi) teljesítette a 3 hetes rehabilitációs időt, akiknek átlagéletkoruk $68,63 \pm 8,34$ év volt. A két csoport betegeinek alapadatait összehasonlítva nem találtunk különbséget. Szintén nem találtunk különbséget az egyes változók kiindulási értékei esetében a két csoport között, kivéve a M+KTCs esetén a jobb oldali hamsztring izomzat maximális izomerejében.

Fájdalom: Mindkét csoportban a kiindulási értékhez képest szignifikánsan csökkent minden VAS a 3 hetes kezelést követően. A csoportok összehasonlításában a M+KTCs-ban jelentősebb volt a fájdalom csökkenése az összes fájdalomváltozó esetén, mint a KTCs-ban (VAS 1: -42,78%; VAS 2: -40,67%; VAS 3: -35,84%; VAS 4: -35,43%; VAS 5: -31,02%). A VAS értékek változását az 1. táblázat mutatja be.

PROM: A 3 hetes kezelés végére a flexió és extenzió PROM szignifikánsan növekedett mindkét csoportban. A flexió PROM növekedésének mértéke mindkét térd esetén szignifikánsan nagyobb volt a M+KTCs esetében, mint a KTCs-ban (jobb oldal: +14,66%, $p=0,01$; bal oldal: +15,35%).

Maximális izomerő: Mindkét csoportban szignifikánsan nőtt az összes maximális izomerő érték a 3 hetes kezelés végére a kezdeti értékekhez képest. A jobb oldali hamsztring izomzat maximális izomereje szignifikánsan nagyobb volt a M+KTCs-ban a KTCs-hoz képest (+32,26%).

Fizikális teljesítmény: A TUG teszt időeredménye és a 6MWT járástávolsága szignifikánsan javult mindkét csoportban a 3 hetes kezelés hatására. A 6MWT során mért távolság növekedése szignifikánsan nagyobb volt a M+KTCs esetében, mint a KTCs-ban (+31,45%).

A PROM, a maximális izomerő és a fizikális teljesítmény értékek változását a 2. táblázat mutatja be.

1. táblázat: A kezelés előtti és utáni VAS értékek eredményei.

VAS értékek	M+KTCs				KTCs				Csoportközi összehasonlítás
	Kezelés előtti	Kezelés utáni	Százalékos változás (%)	P	Kezelés előtti	Kezelés utáni	Százalékos változás (%)	P	P
VAS 1	6 (5-8)	3 (0-5)	65,25 (30,44)	<0,001	6 (5-7)	4 (3-5)	22,97 (24,44)	0,007	0,002
VAS 2	7 (6-8)	2 (0-4)	65,85 (33,76)	<0,001	6 (4-6)	4 (3-6)	25,18 (26,90)	0,003	<0,001
VAS 3	6 (5-8)	2 (0-5)	60,70 (35,85)	<0,001	6 (5-6)	4 (3-5)	24,86 (22,12)	0,004	0,004
VAS 4	6 (2-7)	1 (0-3)	67,48 (36,72)	<0,001	4 (3-5)	3 (2-4)	32,05 (29,82)	0,004	0,008
VAS 5	7 (5-8)	2 (1-5)	58,20 (31,35)	<0,001	7 (5-8)	4 (3-7)	27,18 (23,57)	0,005	0,004

Az adatok mediánban (felső IKT-alsó IKT) és a százalékos változás átlag±szórásban kerültek bemutatásra. KTCs: konzervatív terápiás csoport; M+KTCs: Maitland és konzervatív terápiás csoport; VAS 1: általános fájdalom; VAS 2: fájdalom ülésből való felálláskor; VAS 3: fájdalom autóba való beszálláskor; VAS 4: fájdalom járáskor való forduláskor; VAS 5: fájdalom lépcsőn való lefelé járáskor.

2. táblázat: A kezelés előtti és utáni PROM, maximális izomerő, TUG and 6MWT eredményei.

Változó		M+KTCs				KTCs				Csoportközi összehasonlítás	
		Kezelés előtti	Kezelés utáni	Százalékos változás (%)	P	Kezelés előtti	Kezelés utáni	Százalékos változás (%)	P	P	
PROM (fok)	Flexió	Jobb oldal	107 (96-116)	116 (110-136)	19,78 (18,65)	0,002	97 (90-104)	104 (90-107)	5,12 (5,09)	0,002	0,010
		Bal oldal	110 (90-118)	120 (114-134)	19,39 (14,85)	<0,001	104 (96-115)	107 (100-118)	4,04 (3,15)	0,002	<0,001
	Extenzió	Jobb oldal	-4 (-6 - -1)	-1 (-4 - 0)	45,44 (44,30)	0,007	-5 (-6 - -2)	-4 (-6 - 0)	18,99 (35,76)	0,039	0,087
		Bal oldal	-4 (-7 - -2)	-2 (-4 - 0)	38,08 (42,72)	0,011	-4 (-6 - -3)	-4 (-5 - -1)	19,52 (35,71)	0,039	0,174
Maximális izomerő (N)	Hamsztríng	Jobb oldal	99,4 (53,4-113)	155 (128-202,6)	43,73 (50,26)	<0,001	76,7 (67,7-104)	84,7 (77,4-110)	11,47 (7,29)	<0,001	0,045
		Bal oldal	88,4 (45-106)	114,4 (98-126)	72,03 (83,03)	<0,001	78,8 (67,8-111)	89,6 (80,4-128)	13,94 (6,32)	<0,001	0,089
	Kvadriceps	Jobb oldal	131,6 (95-185,4)	155 (128-202,6)	35,12 (65,68)	<0,001	102 (89,5-148)	118,6 (107-187,5)	25,27 (17,34)	<0,001	0,436
		Bal oldal	127,8 (61,4-156,4)	165 (136-198)	74,28 (106,71)	<0,001	122 (92-146)	145 (114-195)	26,27 (22,40)	<0,001	0,486

TUG (sec)		13,78 (11,44-17,71)	11,49 (9,58-12,8)	19,99 (12,95)	<0,001	12,86 (11-16,66)	11,74 (9,91-14,57)	10,78 (10,08)	<0,001	0,081
6MWT (m)		388 (288-465)	450 (358-601)	36,33 (51,98)	<0,001	371 (286-381)	376 (299-407)	4,88 (6,24)	<0,001	<0,001

Az adatok mediánban (felső IKT-alsó IKT) és a százalékos változás átlag±szórásban kerülnek bemutatásra. KTCs: konzervatív terápiás csoport; M+KTCs: Maitland és konzervatív terápiás csoport; N: Newton; PROM: passzív ízületi mozgástartomány; TUG: Timed Up and Go teszt; 6MWT: 6 perces járásteszt. †: Szignifikáns különbség a kiindulási értékekben a M+KTCs és a KTCs között.

5.4. Egyszeri véghelyzeti Maitland mobilizáció fájdalomnyomás-küszöbértékre és a funkcionális állapotra gyakorolt hatásának vizsgálata térdízületi oszteoarthritisben

Ebben a fejezetben két egymásra épülő vizsgálatot mutatunk be. A vizsgálatokban a betegbeválasztás, a randomizáció, a Maitland manuálterápia kivitelezése azonos módon történt, a kezelés hatásosságának lemerésére szolgáló végkimeneteli mérések részben azonosak voltak.

Kutatás típusa és protokoll

Randomizált, kontrollált, egyszeres-vak vizsgálatot végeztünk a Harkányi Termál Rehabilitációs Centrumban a Helsinkai Nyilatkozat alapján. Az első vizsgálat protokollját regisztráltuk a ClinicalTrials.gov oldalon (azonosító szám: NCT04273906), etikai engedélyét a Pécsi Tudományegyetem Regionális Kutatásetikai Bizottsága adta (8086 – PTE 2019), időpontja 2019. decembere és 2020. januárja között volt. A második vizsgálati protokollt a ClinicalTrials.gov oldalon (azonosító szám: NCT04629625) regisztráltuk, etikai engedélyét a Pécsi Tudományegyetem Regionális Kutatásetikai Bizottsága adta ki (8469 – PTE 2020), a vizsgálatot 2020. novembere és 2021. januárja között végeztük. A betegek előszűrése a Harkányi Termál Rehabilitációs Centrum egészségügyi informatikai rendszeréből történt. Ezután két vizsgáló személy telefonos interjúban mérte fel a betegeket alkalmasság és a vizsgálatban való részvételi hajlandóság szempontjából. Az így beválogatott betegeket személyes konzultáció során megvizsgáltuk.

Betegek

A vizsgálatba bevont, TOA-ban szenvedő betegek megfeleltek az ACR klinikai klasszifikációjának és a Maitland manuálterápia klasszifikációja szerint a véghelyzet problémás kategóriájába tartoztak. A beválasztási kritériumok közé tartozott uni/bilaterális, 60-80 év közötti nő, a Kellgren-Lawrence radiológiai klasszifikáció 2 vagy 3 stádiumú, közép-súlyos TOA (1. vizsgálat) vagy nő és férfi, a Kellgren-Lawrence radiológiai klasszifikáció 1 vagy 3 stádiumú, enyhe-súlyos TOA (2. vizsgálat), testsúly terheléskor jelentkező fájdalom az elmúlt 6 hónap során, a Kellgren-Lawrence 1 vagy 3 stádiumhoz tartozó legalább 90°-os térdízületi flexió és megfelelő mentális állapot az ún. state-trait anxiety inventory kérdőív alapján. A kizárási kritériumok: a térdízület akut gyulladása, súlyos degeneratív állapot az ágyéki szakaszon (pl. spondilolisztézis), szisztémás gyulladással járó arthritisz vagy neurológiai betegség, fizio-, vagy hidroterápiás kezelés az előző 3 hónapban, az előző 12 hónapban adott intraartikuláris injekció, segédeszköz használata, a manuálterápiás kezelés kontraindikációja, Komplex Regionális Fájdalom Szindróma és kognitív károsodás. A vizsgálat előtt az összes beválasztott beteggel beleegyező nyilatkozatot írtunk alá.

Elemzés-kalkuláció

Az elemszám-kalkuláció a Stata 15.0 program segítségével történt. Paolillo és mtsai. munkásságuk alapján a PPT hatásmérete 13 (Paolillo és mtsai., 2018). Annak érdekében, hogy releváns különbség keletkezzen a csoportok közt, 5%-os alfa szintet és 90%-os erő alapján határoztuk meg a vizsgálatához szükséges elemszámot. A kalkuláció alapján mindkét vizsgálat minden csoportjába 17 betegre volt szükség.

Randomizáció

A betegek beválogatása a vizsgálatokba kényelmi mintavétel alapján történt. A beválasztott betegek csoportokba való kerülése egyszerű randomizáció segítségével, számítógép-generált random karakterekkel történt (1. vizsgálat esetén A és B, 2. vizsgálat esetén A, B és C), melyek kizárólag a randomizáció céljából készültek a Microsoft Excel program RAND funkciójának felhasználásával (1. vizsgálat esetén 1:1, 2. vizsgálat esetén 1:1:1 arányban). Egy független vizsgáló végezte a randomizáció folyamatát, helyezte el a random karaktereket borítékokba és adta oda a borítékokat a vizsgáló személynek. A boríték a beteg előtt került kibontásra.

Intervenciók

A véghelyzeti Maitland mobilizáció kivitelezése a tibiofemorális ízület flexiós és extenziós véghelyzetében történt. Az akcesszórius technika III vagy IV grádienssel való kivitelezése a beteg fájdalmának és toleranciájának függvényében történt. A betegek a kezelőágyon hanyatt fekvésben helyezkedtek el a térdízületet a flexió pillanatnyi véghelyzetében elhelyezve. Az az akcesszórius technika került alkalmazásra, ami reprodukálta a beteg tünetét vagy ami a legmerevebb volt. Az alkalmazott manuális kontaktus reprodukálta a mobilizáció kézpozícióját a gyógytornász törzsének mozgása által, anélkül, hogy egyéb mozgás létrejött volna. A véghelyzeti Maitland mobilizáció során 1-2 másodpercenként 1 oszcillációt végeztünk kétszer 3 percig 30 másodperces szünettel a térdízület flexiós és extenziós véghelyzetében egyaránt Courtney és mtsai leírása alapján.

A nem véghelyzeti Maitland mobilizációt a tibiofemorális ízület laza helyzetében (kb. 20-30° flexió) alkalmaztuk II-es grádienssel, oszcillatórikusan kivitelezve úgy, hogy szubjektíven a legkellemesebb és legkomfortosabb érzést nyújtsa a betegnek. A nem véghelyzeti Maitland mobilizációt négyszer alkalmaztuk 3 percig 30 másodperces szünetekkel.

Az ál-manuálterápia fogásait a tibián alkalmaztuk a térdízület flexiós és extenziós véghelyzetében egyaránt. A placebo kezelés során a térdízület érintése történt, annak mozgatása nélkül, melyet az első vizsgálatban 2x, a második vizsgálatban 4x 3 percig végeztünk 30 másodperces szünetekkel.

Bilaterális TOA esetén kizárólag a fájdalmasabb oldali térdízületet kezeltük, mert nem minden betegnek volt kétoldali TOA-ja. Kétoldali érintettség esetén sosem volt ugyanakkorra a fájdalom a két térdben. Minden intervenciót egy tapasztalt, 6 éve végzett Maitland manuálterapeuta végezte. Mellékhatásokat nem észleltünk a vizsgálat során, ezért egy betegnekél sem történt a vizsgálat felfüggesztése.

Végkimenetek

Fájdalommal kapcsolatos végkimenetek

Lokális PPT: A perifériás fájdalom szenzitizációt a digitális kézi nyomásos algométerrel mértük (1-cm²-es körkörös gumifelszín; FPIX 50, Wagner Instruments, Greenwich, CT, USA). A mérés összesen 8 helyen történt a térd körül, melyek a következők voltak: (1) a patella inferior/mediális szélétől 2 cm-re disztálisan, (2) a patella inferior/laterális szélétől 2 cm-re disztálisan, (3) a patella laterális szélének középpontjától 3 cm-re laterálisan, (4) a patella superior/laterális szélétől 2 cm-re proximálisan, (5) a patella superior szélétől 2 cm-re proximálisan, (6) a patella superior/mediális szélétől 2 cm-re proximálisan, (7) a patella

mediális szélének középpontjától 3 cm-re mediálisan (8) és a patella középpontja. A betegek vizsgálata ülő helyzetben történt és az algométert a bőrfelszínre merőlegesen pozicionáltuk. A nyomást fokozatosan növeltük az imént említett helyeken addig, amíg a betegek szóban jelezték, hogy a kifejtett nyomás fájdalmassá vált. Minden mérést háromszor ismételtünk 20 másodperces szünetekkel. A nyomás erősségét Newton/cm²-ben (N/cm²) fejeztük ki. Az egyes helyeken mért három mérést átlagoltuk, majd a 8 ponton mért értékeket átlagoltuk (Paolillo és mtsai., 2018).

Távoli PPT: A centrális fájdalom szenzitizáció mérése ipszilaterálisan a muszkulusz extenzor karpri radiális longusz izmon történt 5cm-re disztálisan a humerusz epicondilusz laterálisától, ugyanazzal az algométerrel és procedúrával, mint a lokális PPT mérésnél (Paolillo és mtsai., 2018).

Általános fájdalomintenzitás: Az adott vizsgálat előtti 1 héten tapasztalt általános fájdalomintenzitást a beteg VAS-skálán adta meg. Az általános fájdalomintenzitást csak a kezelés előtt közvetlenül és a kezelés után egy héttel határoztuk meg.

Dinamikus egyensúly közbeni fájdalom: A dinamikus egyensúly közben tapasztalt fájdalomintenzitás értékelése a NPRS segítségével történt.

Funkcióval kapcsolatos végkimenetek

Dinamikus egyensúly: A TUG egy standardizált teszt, amely során a betegek egy karosszékéből vezényszóra felállnak, 3 métert mennek, megfordulnak, majd visszaülnek a székre. A tesztet a betegek saját tempójukban teljesítik, a vizsgáló az ehhez szükséges időt másodpercben méri.

Térdízület passzív feszülése: Ezt a tesztet kényelmesen hason fekvő betegen végeztük el a comb neutrális helyzetében. A térdízületi flexió fokozódása mellett a térdízület körüli szövetek feszülése nő, ami megnövekedett passzív feszüléshez vezet. A térdízület passzív flexiója során goniométerrel meghatározzuk a maximális fájdalommentes flexió fokát (Elite Medical Instruments, USA) és ennél a pozíciónál megmértük (Newtonban; N) a fellépő passzív szöveti feszülést a talokrurális ízületől proximálisan 3 cm-re elhelyezett műszerrel (MicroFET 2, Hoggan Health Industries Inc., Draper, USA). Az intervenciókat követően a térdízületet passzívan ugyanabban a flexiós helyzetbe pozicionáltuk és ismét lemértük a passzív ellenállás mértékét. A passzív feszülés erejének mérése ebben a formában nem elterjedt, de véleményünk szerint alkalmazása információt adhat a térdízületi funkcióról. Mivel ennek a tesztnek a kivitelezése egyszerű, ezért alkalmazható a klinikai gyakorlatban is a jövőben.

5.4.1. Egyszeri véghelyzeti Maitland mobilizáció azonnali hatásának vizsgálata a fájdalomnyomás-küszöbértékre és a funkcionális állapotra térdízületi oszteoarthritisben

Összesen 40 női beteget vontunk be a vizsgálatba. Húsz beteg a Véghelyzeti Maitland csoportba (VMCs) és 20 beteg a kontroll csoportba (KCs) került randomizációt követően, a vizsgálatot minden beteg végigcsinálta. A VMCs betegek véghelyzeti Maitland mobilizációban részesültek, míg a KCs betegek ál-manuálterápiát (placebo) kaptak. A vizsgált változók felmérése kezelés előtt, kezelést követően 30 perccel, majd egy hét múlva történt. Az eredmények értékelése ugyanazon vizsgáló személy által történt. A betegek nem tudták, melyik csoportban vannak.

Statisztikai analízis

A mért változók eloszlása a Shapiro-Wilk normalitás teszt segítségével történt. A demográfiai adatok és a kiinduló értékek összehasonlítására mindkét csoport esetén az eloszlás fajtájától függően független mintás t-próbát és Mann-Whitney U tesztet alkalmaztunk. Wilcoxon-féle előjeles rangpróbát alkalmaztunk a csoporton belüli értékek változásának összehasonlításához. Mann-Whitney U tesztet alkalmaztunk a csoportok közti értékek változásának összehasonlításához. Analízisünket az IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp., USA) program segítségével végeztük el. A demográfiai adatok eredményei átlagban±szórásban és a végkimenetek eredményei mediánban és interkvartilis terjedelemben lettek feltüntetve. A szignifikancia szintet $p < 0,05$ határoztuk meg.

Eredmények

A két csoport demográfiai adatai és a vizsgált változók kiinduló értékei között nem volt szignifikáns különbség, kivéve a térdízület passzív feszülését.

Lokális PPT: A VMCs-ban a lokálisan mért PPT értéke szignifikánsan nőtt a kezelést követően (+16,51%), míg a KCs-ban nem volt változás. A kezelés hatására a két csoportban bekövetkező változást egymással összehasonlítva szignifikáns javulás történt a VMCs-ban. A kezelés után egy héttel sem önkontrollos, sem pedig csoportkontrollos összehasonlításban nem volt kimutatható szignifikáns különbség. A lokális PPT érték változását az egyes csoportokban a 6. ábra mutatja.

Távoli PPT: A VMCs-ban a távoli ponton mért PPT értéke szignifikánsan nőtt a kezelést követően (+24,60%), míg a KCs-ban nem találtunk különbséget. A két csoport változásának összehasonlításában a VMCs-ban szignifikánsan nagyobb volt a változás a

kezelést követően a KCs-hoz képest. A kezelés után egy héttel a távoli PPT nem mutatott változást sem önkontrollos, sem pedig csoportkontrollos összehasonlításban.

Általános fájdalomintenzitás: Mind csoporton belüli, mind csoportok közti összehasonlításban nem volt változás a VAS-sal mért általános fájdalomintenzitásban.

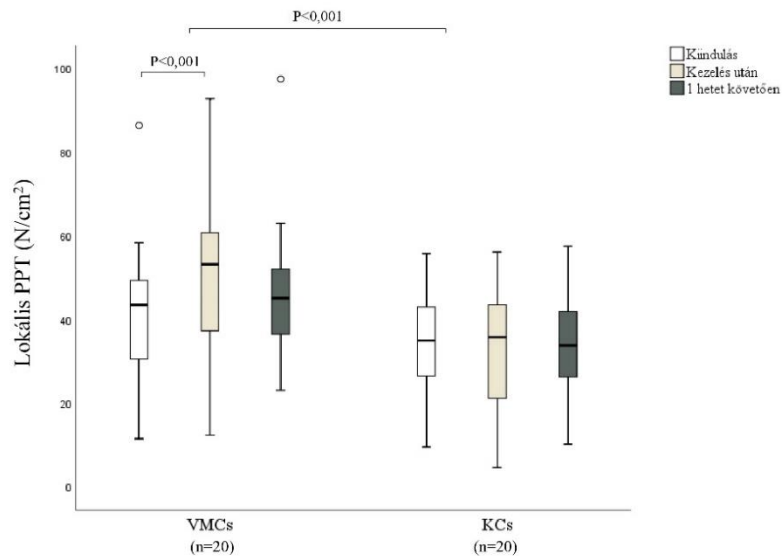
TUG közbeni fájdalom: A NPRS szignifikánsan csökkent a VMCs-ban a kezelést követően (-53,57%), azonban nem észleltünk változást a KCs-ben. A két csoport változásának összehasonlításánál a MCs-ban szignifikánsan nagyobb volt a változás a kezelést követően. A kezelés után 1 héttel nem volt különbség sem csoporton belüli, sem pedig csoportok közti összehasonlításban.

Dinamikus egyensúly: A TUG teszt időeredménye a VMCs-ban szignifikánsan csökkent a kezelést követően (-14,66%), a KCs-ban nem találtunk változást. A két csoport változásának összehasonlításában a VMCs-ban szignifikánsan nagyobb volt a változás a kezelést követően. A kezelés után egy héttel nem volt változást sem önkontrollos, sem pedig csoportkontrollos összehasonlításban.

Térdizület passzív feszülése: A VMCs-ban a passzív ellenállás mértéke szignifikánsan csökkent a kezelés után közvetlenül (-58,84%), és bár egy héttel később is csökkent, ez a változás nem volt szignifikáns. A két csoport összehasonlításában a VMCs-ban szignifikánsan nagyobb volt a változás a kezelést követően azonnal és ez a javulás 1 héttel később is fennállt. A KCs-ban a térdizület passzív ellenállásában egyik mérésnél sem volt változás.

A távoli PPT érték, az általános VAS, a NPRS, a TUG és a passzív ellenállás mértékének változását az egyes csoportokban a 3. táblázat mutatja be.

6. ábra: A kezelés előtti és utáni lokális PPT eredménye.



Lokális PPT: Fájdalomnyomás-küszöbérték lokálisan a térd körül; KCs: Kontroll Csoport; VMCs: Véghelyzeti Maitland csoport.

3. táblázat: A kezelés előtt és utáni távoli PPT, általános VAS, NPRS, TUG és passzív ellenállás mértékének eredményei.

	VMCs (n=20)	p	KCs (n=20)	p	Csoportközi összehasonlítás p
Távoli PPT (N/cm²)					
Kiindulás	31,65(19,65-36,60)		21,90(13,30-31,35)		
Kezelés után	38,10(28,45-50,15)	<0,001	21,40(10,59-30,00)	0,151	<0,001
1 hetet követően	29,95(24,40-42,90)	0,198	20,35(12,64-29,70)	0,507	0,383
Általános VAS					
Kiindulás	65,00(44,00-70,00)		66,00(53,50-68,00)		
1 hetet követően	54,00(30,50-72,00)	0,147	65,00(54,50-68,50)	0,519	0,461
NPRS					
Kiindulás	4,50(2,50-7,00)		4,00(2,00-6,00)		
Kezelés után	3,00(0,50-5,00)	0,005	3,50(2,80-6,80)	0,305	0,006
1 hetet követően	4,00(1,00-6,00)	0,153	3,50(2,00-6,00)	1,000	0,429
TUG (sec)					

Kiindulás	14,25(12,60-20,10)		12,95(11,80-18,05)		
Kezelés után	13,85(11,25-15,00)	<0,001	12,80(11,35-17,35)	0,085	0,015
1 hetet követően	12,25(10,45-14,90)	0,056	12,60(11,00-16,45)	0,687	0,076
A passzív térdflexió foka					
Kiindulás	110,00(86,00-117,00)		99,00(87,50-114,00)		
A passzív ellenállás mértéke (N)					
Kiindulás	28,65(21,10-33,30)		17,05(14,20-21,10)		
Kezelés után	19,30(14,20-23,50)	<0,001	16,25(14,60-22,80)	0,569	<0,001
1 hetet követően	25,20(16,65-35,30)	0,054	22,05(15,50-31,10)	0,053	<0,001

Az adatok mediánban (alsó IKT-felső IKT) kerültek bemutatásra. VMCs: Véghelyzeti Maitland csoport; KCs: Kontroll csoport; Távoli PPT: Fájdalomnyomás-küszöbérték a m. extensor carpi radialis longus izmon; N/cm²: Newton/cm²; Általános VAS: Általános fájdalomintenzitás a Vizuál Analóg Skálán mérve; TUG: Timed Up and Go Teszt; sec: szekundum; NPRS: Numerating Pain Rating Scale; N: Newton; |: Szignifikáns különbség a kiindulási értékekben a VMCs és a KCs között.

5.4.2. Egyszeri véghelyzeti és nem-véghelyzeti Maitland mobilizáció hatásának időbeni lefolyásának vizsgálata a fájdalomnyomás-küszöbértékre és a funkcionális állapotra térdízületi oszteoarthritisben

Összesen 66 beteget vontunk be a vizsgálatba (50 nőt és 16 férfit). Randomizációt követően 22 beteg (16 nő/6 ffi) a véghelyzeti Maitland csoportba (VMCs), 22 beteg (18 nő/4 ffi) a nem véghelyzeti Maitland csoportba (nVMCs), 22 beteg (15 nő/7 ffi) a Kontroll csoportba (KCs) került. A VMCs betegek véghelyzeti Maitland mobilizációban, a nVMCs betegek nem véghelyzeti Maitland mobilizációban és a KCs betegek ál-manuálterápiában (placebo) részesültek. A betegek mérése kezelés előtt, kezelést követően fél óra múlva, majd minden másnap történt a következő 6 napos periódusban, az utánkövetés során a napnak ugyanabban az órájában. A betegek kezelését és állapot felméréseit ugyanaz a személy végezte. A betegek nem tudták melyik csoportban vannak.

Statisztikai analízis

A statisztikai analízishez deskriptív statisztikát alkalmaztunk, beleértve az átlagot, mediánt, szórást, minimumot, maximumot, 25 kvartilist, 75 kvartilist és relatív gyakoriságot. Mivel mindegyik változó normális eloszlást követett a Kolmogorov-Smirnov normalitás teszt

alapján, kevert hatású modellt alkalmaztunk a különbségek számolásához. Hiányzó adatok esetén az utolsó elérhető megfigyeléses metódikát alkalmaztuk. Az eredmények relatív hatásnak kerülnek feltüntetésre összehasonlítva a kiinduló értékekhez képest százalékos változás formájában az összes változó esetén. A kétoldalas $p < 0,05$ -t fogadtuk el statisztikailag szignifikánsnak. Az összes számítás az R statisztikai szoftver (3.5.2 verzió, R Core Team, Vienna, Ausztria) segítségével készült a következő csomagok segítségével: summarytools, lme4, car, nlme, emmeans.

Eredmények

Nem találtunk szignifikáns különbséget a csoportok betegeinek karakterisztikája és kiindulási értékei között.

Lokális PPT: Önkontrollos összehasonlításban a VMCs-ban a lokális PPT a kezelést követően azonnal szignifikáns mértékben nőtt +26,67%-kal ($p < 0,001$) és ez a szignifikáns növekedés a 6. napig fennállt (+17,77%, $p < 0,001$; +15,27%, $p = 0,017$; +17,43%, $p = 0,017$). A nem véghelyzeti mobilizáció hatására a lokális PPT a kezelést követően közvetlenül minimálisan, bár szignifikánsan növekedett (+8,83%, $p = 0,034$), de az utánkövetés 2. napjától már nem tapasztaltunk javulást, sőt a 2. naptól csökkent a lokális PPT (-7,71%, -7,77%, -8,81%). A KCs-ban a lokális PPT szintén minimális, bár szignifikáns javulást mutatott kezelést követően közvetlenül (+9,96%, $p = 0,011$), majd a következő méréseknél nem volt eltérés. A KCs-val való összehasonlításban a VMCs esetén a kezelés után azonnal szignifikáns javulás igazolódott ($p = 0,014$), mely a második napon is fennállt ($p < 0,002$), majd a 4. napi és 6. napi méréseknél már nem ($p = 0,051$; $p = 0,285$). A nem véghelyzeti mobilizáció hatásossága a KCs-hoz viszonyítva nem igazolódott. A véghelyzeti mobilizáció minden mérési ponton hatásosabbnak bizonyult a nem véghelyzeti mobilizációhoz képest ($p = 0,008$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$).

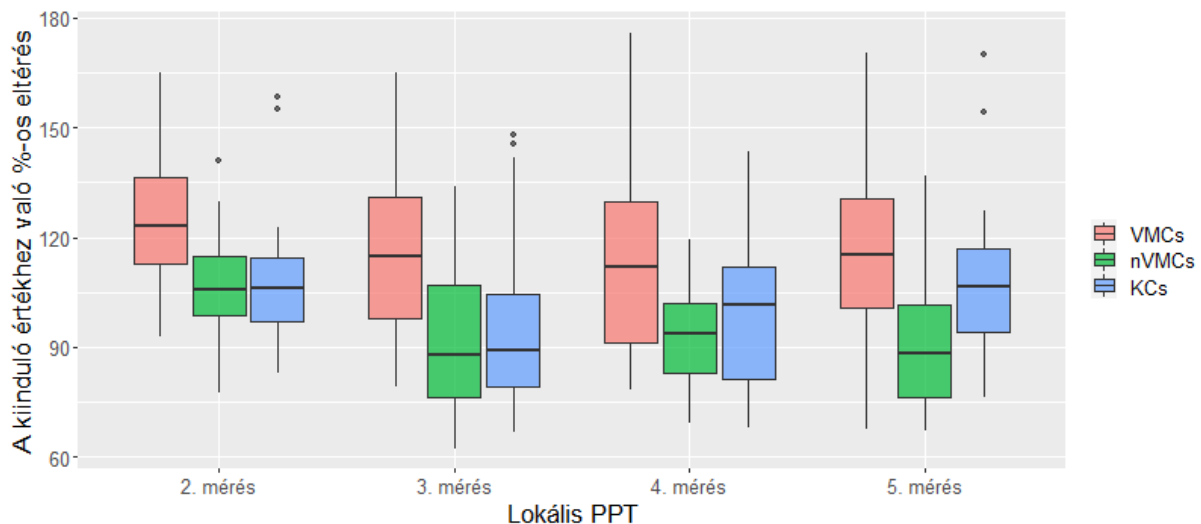
Távoli PPT: A VMCs-ban a távoli PPT szignifikánsan nőtt a kiindulási értékhez képest a kezelést követően közvetlenül (+42,42%, $p < 0,001$) továbbá a 2. és 4. napon (+42,23%, $p < 0,001$; +38,83%; $p < 0,001$), de az utolsó mérési időpontban nem volt változás (-6,64%, $p = 0,891$). A nem véghelyzeti mobilizáció hatására, illetve a KCs-ban egyik mérésnél sem történt változás. A csoportok közötti összehasonlításoknál a 6. nap kivételével minden időpontban a véghelyzeti mobilizáció hatásosabbnak bizonyult, mint a nem véghelyzeti mobilizáció ($p = 0,021$; $p < 0,001$; $p = 0,003$) vagy mint a placebo kezelés ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,002$). A nem véghelyzeti mobilizáció egyetlen mérési időpont estében sem bizonyult hatásosabbnak a placebo kezelésnél.

Dinamikus egyensúly vizsgálata: A kiindulási értékhez képest a TUG ideje szignifikánsan csökkent a VMCs esetén (-7,21%, $p < 0,001$) és ez a javulás a 6. napig fennállt (-11,74%, $p < 0,001$; -9,73%, $p = 0,002$; -11,86%, $p < 0,001$). Bár sem a véghelyzeti mobilizáció, sem a placebo kezelés hatására azonnali javulás nem történt, a 2. naptól a 6. napig a TUG ideje mindkét csoportban szignifikánsan csökkent.

Térdízület passzív feszülése: A VMCs-ban mind önkontrollos, mind csoportkontrollos összehasonlításban csökkent a térd passzív feszülése kezelést követően (-6,63%, $p = 0,010$; $p = 0,029$), de a következő méréstől, a 2. naptól a 6. napig már nem volt kimutatható változás. A nem véghelyzeti mobilizáció és a placebo kezelés hatására nem történt változás a térdízület passzív feszülésében.

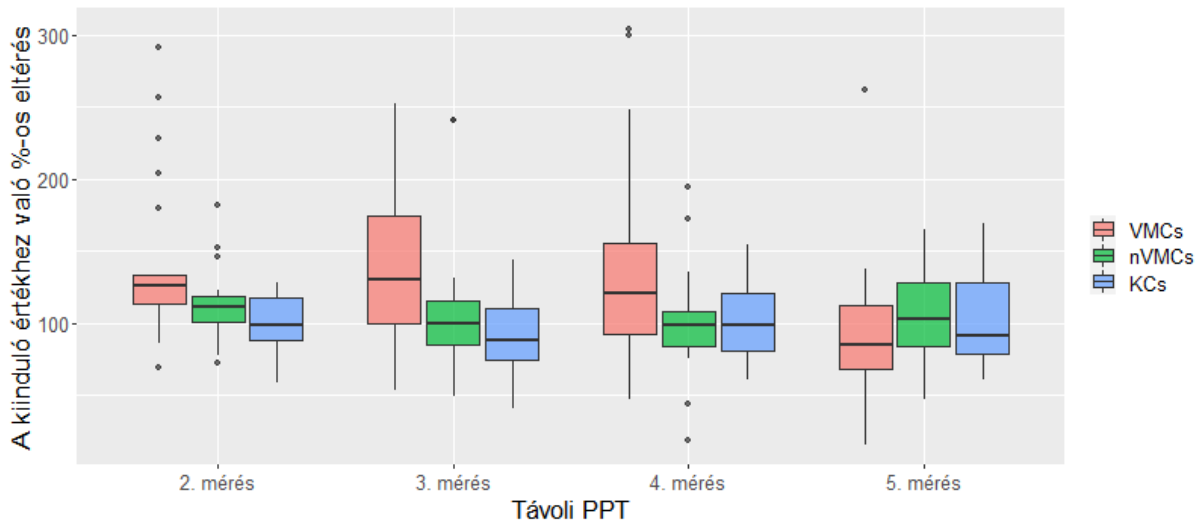
A lokális és távoli PPT, a TUG időeredménye és a térdízület passzív feszülésének változását az egyes csoportokban a 7., 8., 9. és 10. ábra mutatja meg.

7. ábra: A csoportok lokális PPT értékeinek változásai az egyes mérési időpontokban.



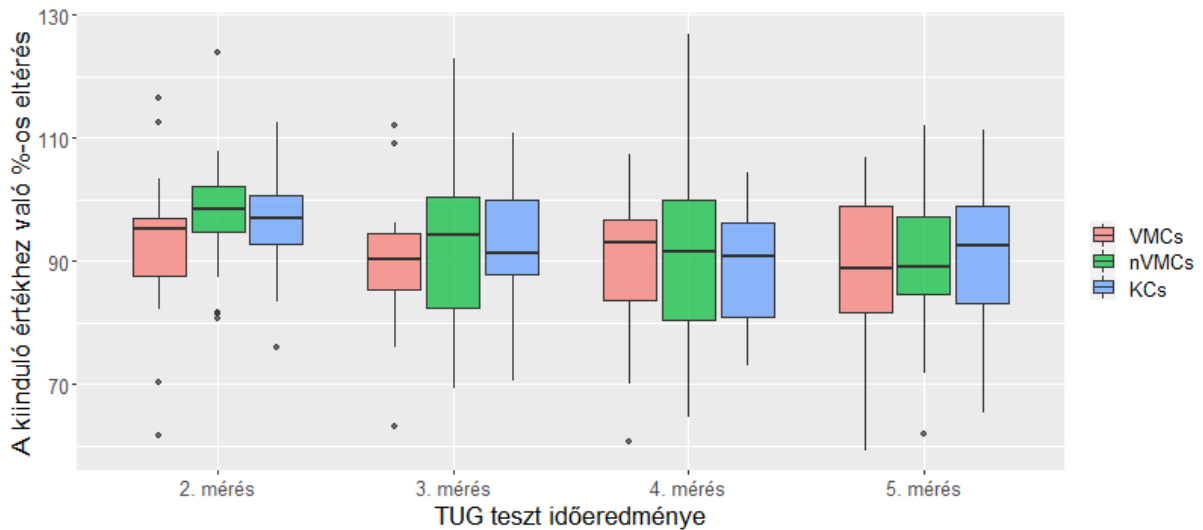
Lokális PPT: fájdalomnyomás-küszöbérték a térd körül; VMCs: Véghelyzeti Maitland csoport; nVMCs: nem véghelyzeti Maitland csoport; KCs: Kontroll csoport.

8. ábra: A csoportok távoli PPT értékeinek változásai az egyes mérési időpontokban.



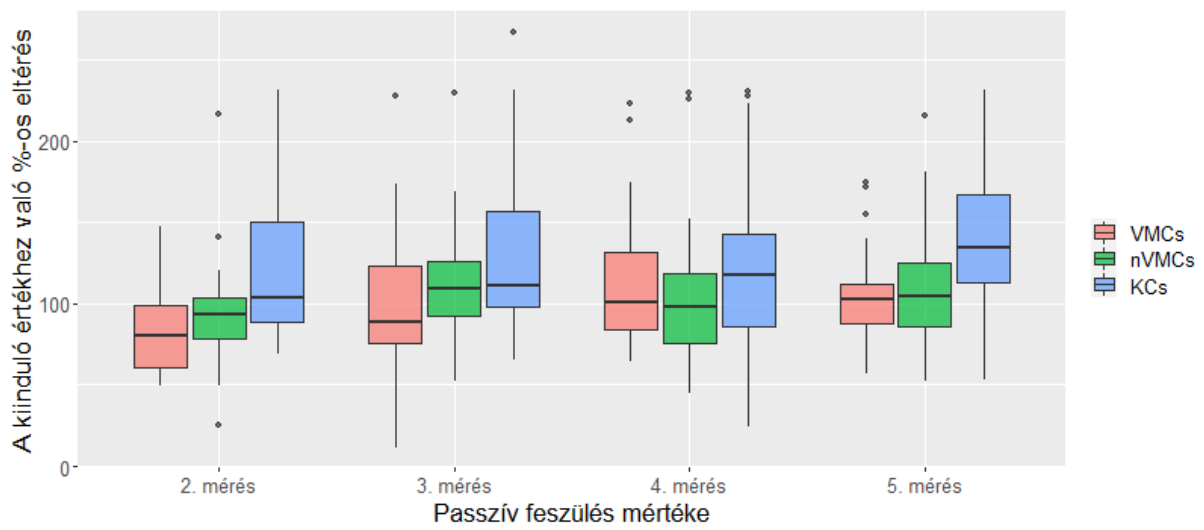
Távoli PPT: Fájdalomnyomás-küszöbérték a m. extensor carpi radialis longus izmon; VMCs: Véghelyzeti Maitland csoport; nVMCs: nem véghelyzeti Maitland csoport; KCs: Kontroll csoport.

9. ábra: A csoportok TUG teszt időeredményének változásai az egyes mérési időpontokban.



TUG teszt: Timed Up and Go teszt; VMCs: Véghelyzeti Maitland csoport; nVMCs: nem véghelyzeti Maitland csoport; KCs: Kontroll csoport.

10. ábra: A csoportok passzív feszülés mértékének változásai az egyes mérési időpontokban.



Passzív feszülés mértéke: A térdízület passzív feszülésének mértéke; VMCs: Véghelyzeti Maitland csoport; nVMCs: nem véghelyzeti Maitland csoport; KCs: Kontroll csoport.

6. Megbeszélés

Munkánk során először áttekintettük az irodalomban megtalálható, manuálterápiával kapcsolatos regisztrált vizsgálatokat. Tapasztaltuk, hogy a manuálterápia széles körben alkalmazott módszer, hatásos sok betegségben fellépő többféle tünet enyhítésében és sem a nemzetközi, sem a hazai irodalomban nem található összefoglaló tanulmány a szerteágazó manuálterápiás irányzatok leírásával. Ezért először a manuálterápiák áttekintését, rendszerezését és a Maitland manuálterápia elhelyezését, részletes leírását végeztük el. Ezután figyelmünk a Maitland manuálterápia hatékonyságának vizsgálatára irányult a TOA során kialakuló fájdalom, hiperalgécia és fizikális funkció csökkenés vonatkozásában. Mivel a TOA népbetegségként való jelenléte igen nagy hatással van a felnőtt korosztályra, komoly életminőségromlást, bizonyos esetekben súlyos károsodást és az egészségügyi rendszer túlterhelését okozva, ezért a TOA kezelési lehetőségeinek vizsgálata fontos.

Ezidáig nem sok tanulmány készült, ami a komplex fizikoterápia és a kiegészítéseként alkalmazott, valamilyen típusú manuálterápiás kezelés hatását vizsgálta volna TOA esetén. Azlin és mtsai. tanulmányukban nem pontosan meghatározott típusú, heti 3-szor alkalmazott Maitland mobilizáció és különböző, erősítő jellegű gyógytorna gyakorlatoknak az általános fájdalomra gyakorolt hatását vizsgálták, melyet erősítő jellegű gyógytorna gyakorlatok és melegpakolás kombinációjával hasonlítottak össze. A 4 hetes vizsgálati időtartamot követően az ismeretlen típusú Maitland mobilizáció és a különböző, erősítő jellegű gyógytorna gyakorlatok alkalmazásának hatására nagyobb mértékű javulást igazoltak az általános fájdalomcsillapítás esetén, mint a gyógytorna gyakorlatok és melegpakolás hatására (Azlin és Lyn, 2011). Vállízületi passzív ROM növekedését több tanulmány is vizsgálta többször kivitelezett véghelyzeti Maitland mobilizáció hatására (Lin és mtsai., 2008; Lluch és mtsai., 2018; Vermeulen és mtsai. 2000). Érdekeség, hogy bár az imént említett mindegyik tanulmányban nőtt a passzív ROM, egyik vizsgálatban sem kombinálták a véghelyzeti Maitland mobilizációt komplex balneo-, és fizikoterápiával. Az izomerő növekedésének tekintetében ellentmondó eredmények születtek a különböző típusú mobilizációkat követően. Kappetijn és mtsai növekedésről számoltak be az extenzor izomcsoport esetében – valamint a 6MWT esetében is – 12-szer alkalmazott, ismeretlen típusú véghelyzeti mobilizáció és 16-szor alkalmazott erősítő gyógytorna gyakorlatok után a csak erősítő gyógytorna gyakorlatokkal szemben TOA esetén (Kappetijn és mtsai., 2014). Ezzel szemben Ko és mtsai. nem találtak eltérést az izomerőben 8 hétig alkalmazott erősítő gyógytorna gyakorlatok és nem pontosan leírt mobilizációt követően TOA esetén (Ko és mtsai., 2009). A most részletezett, korábbi

vizsgálatok eredményei alapján szembeűnő, hogy a különböző típusú konzervatív terápiák és a véghelyzeti Maitland mobilizáció kombinált alkalmazásának a fájdalom csökkentésére és a fizikális funkció javítására gyakorolt hatását nem vizsgálták a TOA-ban szenvedő betegek esetén. Emiatt az erre irányuló vizsgálataink új információt szolgáltattak a témában, a korábbi vizsgálatokra építve, azokkal egyezően, azok további pontosításának tekinthetők.

Korábbi tanulmányok vizsgálták az egyszer kivitelezett manuáalterápiás kezelés azonnali hatását a lokális és távoli PPT-re és fizikális funkcióra TOA-nál. A lokális és távoli PPT változását több tanulmány is vizsgálta különböző manuáalterápiás kezeléseket követően. Moos és mtsai és Courtney és mtsai vizsgálataikban igazolták az egyszer alkalmazott, nem véghelyzeti Maitland mobilizáció azonnali hatását a lokális és távoli PPT érték csökkenésére TOA esetén (Courtney és mtsai., 2016; Moss és mtsai., 2007). Alkhwajah és Alshami egyszeri véghelyzeti Mulligan mobilizációt követően bizonyították a perifériás és centrális szenzitizáció azonnali csökkenését TOA-nál (Alkhwajah és Alshami, 2019). Lluch és mtsai krónikus váll fájdalom míg Lopez-Lopez és mtsai krónikus nyakfájdalom esetén igazolták az egyszeri véghelyzeti Maitland és Mulligan mobilizáció hatására bekövetkező lokális és távoli hiperalgèzia csökkenését (Lluch és mtsai., 2018; Lopez-Lopez és mtsai., 2015). Érdekesség, hogy Courtney és mtsai 1 hetet követően is csökkenést találtak a kiinduló értékekhez képest a lokális és távoli PPT értékben nem véghelyzeti Maitland mobilizációt követően TOA esetén (Courtney és mtsai., 2016). Végül Estébanez-de Miguel és mtsai 3 naponta végzett véghelyzeti Kaltenborn mobilizációt követően észlelték a lokális és távoli PPT értékek növekedését csípőízületi oszteoarthritiszes betegek esetén (Estébanez-de-Miguel és mtsai., 2019). Az imént említett eredményekből kitűnik, hogy a véghelyzeti és nem véghelyzeti mobilizáció egyaránt alkalmas a lokális és távoli PPT érték csökkentésére oszteoarthritisz esetén, amelyet a saját eredményeinkkel is alátámasztottunk. Azonban egyszeri, véghelyzetben alkalmazott Maitland mobilizáció perifériás és centrális szenzitizációra gyakorolt hatását 1 hét múlva és a hatás időbeni lefolyását nem vizsgálták az eddigi tanulmányokban, ezért direkt összehasonlítást nem tudunk végezni a saját eredményeinkkel kapcsolatban. Korábbi tanulmányok vizsgálták és bizonyították a TUG teszt során jelentkező fájdalomintenzitás csökkenését egyszeri (Bhagat és mtsai., 2020; Moss és mtsai., 2007) és több napon keresztül végzett (Estébanez-de-Miguel és mtsai., 2019) nem véghelyzeti és véghelyzeti mobilizációt követően. Ezek a vizsgálatok azonban szintén nem terjedtek ki a hosszabb távú hatás vizsgálatára. Eddigi vizsgálatokban igazolták, hogy a TUG teszt időeredménye kétszer végzett véghelyzeti Mulligan mobilizációt (Alkhwajah és Alshami, 2019) és háromszor végzett véghelyzeti Kaltenborn mobilizációt

(Estébanez-de-Miguel és mtsai., 2019) követően csökkent. Korábbi tanulmányok igazolták az egyszeri, véghelyzeti Maitland mobilizáció azonnali hatását a passzív ROM-ra különböző mozgásszervi betegség esetén (Hauswirth és mtsai., 2017; Lluch és mtsai., 2018). Viszont, sem a TUG teszt változását, sem a térdízület maximális fájdalomtalan passzív ROM mellett mért feszülését nem vizsgálták Maitland mobilizációt követően.

Mivel a fájdalom a leggyakoribb tünet és gyakran vezet funkcióvesztéshez, és a nagyfokú fájdalom kialakulásában bizonyított szerepe van a hiperpalgéziának, ezért a továbbiakban a TOA során fennálló hiperpalgézia más aspektusból történő vizsgálata volt a célunk. A fájdalom tulajdonképpen szubjektív volta miatt igen nehéz objektíven mérni. A szenzitizáció következtében a fájdalomnyomás-küszöbérték vizsgálata azonban releváns módszernek tekinthető TOA esetén. Igazoltuk, hogy a véghelyzeti Maitland mobilizáció alkalmazása a kezelést követően azonnal csökkenti a hiperpalgéziát okozó lokális és centrális szenzitizációt és ennek következtében azonnali javulás történt a térdízület funkcionális állapotában is. Igazoltuk továbbá, hogy a perifériás szenzitizáció csökkenése 2 napig, a centrális szenzitizáció csökkenése 4 napig áll fenn. Ezzel szemben a beteg által a VAS skálán meghatározott, az elmúlt egy hétre vonatkozó fájdalomérzet nem változott az egyszeri véghelyzeti Maitland mobilizáció hatására. A betegek dinamikus egyensúlya (TUG teszt) a véghelyzeti mobilizáció után közvetlenül javult, míg a nem véghelyzeti mobilizáció hatására nem. A 2. naptól minden csoportban észlelt javulás azzal magyarázható, hogy a betegek a kétnaponta elvégzett teszt során gyakorlatot szereztek és maga a teszt elvégzése is javította a dinamikus egyensúlyukat. Ezzel szemben az első vizsgálatunkban csak egy hét után történt újabb TUG teszt, ami nem adott lehetőséget a gyakorlásra. Ebből arra következtetünk, hogy az első vizsgálat során tapasztalt eredmény reális és sem a nem véghelyzeti mobilizáció sem a placebo kezelés valójában nem hat a dinamikus egyensúlyra. A véghelyzeti Maitland mobilizáció hatására közvetlenül a kezelés után csökken a térdízület körüli szövetek passzív feszülése, ezzel szemben a nem véghelyzeti mobilizációnak nincs hatása. Ez a passzív feszülés csökkenés nők esetében egy hét után is kimutatható volt. Amikor férfiakat is bevontunk a vizsgálatba, akkor egy hét után már nem volt szignifikáns a csökkenés, aminek az oka a férfiakra jellemző fokozott kötőszöveti feszeség lehet.

7. Következtetés

Vizsgálatainkból azt a következtetést vonhatjuk le, hogy TOA-ben szenvedő betegek esetén a véghelyzeti Maitland mobilizáció alkalmazása jó hatásfokú. Továbbá, hogy már egyszeri kezelés csökkenti a fájdalmat, javítja a térdízület funkcióját, és ez a javulás a fájdalom esetén 2-4 napig fennáll, míg a funkció javulása csak nők esetében tartós. A nem véghelyzeti Maitland mobilizáció ezzel szemben kevésbé hatékony. A kétféle mobilizáció között az ízület körüli szövetek nyújtásában van különbség, ezért feltételezzük, hogy ennek alapvető hatása van mind a fájdalom, mint a funkció szempontjából a kezelt ízületre. A pontos hatásmechanizmus feltérképezésére további vizsgálatok szükségesek. Összességében a vizsgálataink eredménye alapján azt javasoljuk, hogy a véghelyzeti Maitland mobilizációt heti 2-3-szor alkalmazzuk a hosszan tartó hatás elérése céljából. Mivel a kezelés kivitelezése rövid időt vesz igénybe, ezért mind ambuláns, mind kórházi körülmények között is elvégezhető. A véghelyzeti Maitland mobilizáció azonnali hatása miatt optimális lehet a gyógytorna-foglalkozások kezdetén alkalmazni egy jó kiinduló helyzet megteremtése céljából.

Jövőbeni céljaink között szerepel a véghelyzeti Maitland mobilizáció rövid-, és hosszú távú hatásának vizsgálata különböző kórképek esetén, illetve a komplex fizioterápiával, elsősorban gyógytornával való együtt alkalmazásának vizsgálata.

8. Eredmények rövid összefoglalása

1. Összefoglaló kereséssel felmértük az irodalomban fellelhető manuálterápiát alkalmazó munkákat és összefoglaltuk a manuálterápia széles körű alkalmazási lehetőségeit és hatékonyságát.
2. Igazoltuk, hogy a véghelyzeti Maitland mobilizáció - a fizioterápiával együtt alkalmazva - fokozza a fizioterápia hatásosságát, mind a fájdalom csökkentése, mind a térd funkciójának javítása tekintetében TOA-ban szenvedő betegek esetén.
3. Igazoltuk, hogy egyszeri véghelyzeti Maitland mobilizáció hatására azonnal csökken a lokális és a centrális szenzitizáció és ez a hatás előbbi esetében 2 napig, utóbbi esetében 4 napig fennáll, míg a nem-véghelyzeti mobilizációnak csak azonnali hatása van. Végül igazoltuk, hogy egyszeri kezelés átmenetileg javította a térdízület funkcionális állapotát, ami két nap után már nem volt kimutatható.

9. Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni témavezetőimnek, Prof. dr. Than Péternek és dr. Nusser Nórának a fáradhatatlan segítségnyújtást kutatási területem kidolgozását illetően. Köszönöm nekik, hogy lehetőséget teremtettek a manuálterápia témakörének mélyebb kidolgozására és hogy közreműködtek a manuálterápia orvosi szemszögből történő feltárásában is.

Köszönet illeti meg dr. Péter Iván Antalt, a Harkányi Termál Rehabilitációs Centrum főigazgatóját, hogy lehetőséget biztosított vizsgálataim elvégzéséhez. Köszönettel tartozom neki, hogy engedélyezte a harkányi kórházban gondozott betegekkel való kapcsolatfelvételt és hogy lehetőséget adott a betegek kezelésére is. Itt szeretném megköszönni a harkányi kórház összes dolgozójának, kiemelten a kórház gyógytornász csapatának mindenkori türelmét, segítőkészségét, és alkalmazkodóképességét doktori munkámmal kapcsolatban.

Kiemelt köszönettel tartozom továbbá dr. Farkas Nellinek mindenkori statisztikával kapcsolatos segítségnyújtásáért. Köszönöm neki mérhetetlen türelmét a gyakran felmerülő kérdéseimmel kapcsolatban.

Köszönettel tartozom továbbá családomnak és az összes olyan személynek, akik doktori munkám ideje alatt mindvégig támogattak.

10. Publikációs lista

A dolgozat alapjául szolgáló közlemények

Pozsgai M, Than P, Nusser N: Manuálterápia, Balneológia, Gyógyfürdőügy, Gyógyidegenforgalom, 2021., XXXIX. évfolyam, 1., 35 – 44.

Pozsgai M, Péter IA, Nusser N: A véghelyzeti Maitland mobilizáció kiegészítő hatása térdarthrózis esetén, Fizioerápia, 2021., XXX. évfolyam, 2 – 3., 38 – 45.

M Pozsgai, E Kövesdi, B Németh, I Kiss, N Farkas, T Atlasz, M Váczi, N Nusser: Clinical effect of End-range Maitland mobilization in the Management of Knee Osteoarthritis – A Pilot Study, In Vivo, 2021; 35(3): 1661 – 1668. **IF: 2,155 (Q2)**

M Pozsgai, I Szabo, N Nusser, R Varnai, Cs Sipeky: Overview of Registered Clinical Trials on Manual Therapy: Implications of Genetic Testing for Personalized Treatment, In Vivo, 2022; 36(1): 294 – 305. **IF: 2,155 (Q2)**

M Pozsgai, IA Péter, N Farkas, P Than, N Nusser: End-range Maitland mobilization decreasing pain sensitivity in knee osteoarthritis: randomised, controlled clinical trial, European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine, 2022; **IF: 2,874 (Q1)**

M Pozsgai, K Udvarács, IA Péter, P Than, N Nusser: Time-curve of single end-range Maitland mobilization on pressure pain threshold and functional measures in knee osteoarthritis: randomised, controlled clinical trial, European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine (elbírálás alatt)

A dolgozat alapjául nem szolgáló közlemények

AM Briggs, JG Persaud, ML Deverell, S Bunzli, B Tampin, Y Sumi, O Amundsen, EMg Houlding, A Cardone, T Hugosdottir, S Rogers, M Pozsgai, H Slater: Integrated prevention and management of non-communicable diseases, including musculoskeletal health: a systematic policy analysis amongst OECD countries, BMJ Global Health, 2019; 4(5): e001806. **IF: 4,28 (Q1)**

Pozsgai M, Than P, Nusser N: A véghelyzeti Maitland mobilizáció azonnali hatása a lokális és távoli fájdalomnyomás-küszöbértékre aspecifikus nyakfájdalom esetén, Fizioerápia, 2022., XXXI. évfolyam, 1., 3 – 9.

11. Előadások

Hazai előadások

- 2020.10.17. End-range Maitland mobilization effecting immediately pressure pain threshold in knee osteoarthritis, MedPECS2020 Conference, Pécs (online előadás)
- 2020.11.27. Véghelyzeti Maitland mobilizáció hatása a perifériás és centrális szenzitizációra térdartrózis esetén, Magyar Rehabilitációs Társaság XXXIX. Vándorgyűlése, Budapest (online előadás)
- 2021.10.08. A véghelyzeti Maitland mobilizáció kiegészítő hatása térdartrózis esetén, FizioPéntek 11, Budapest (online előadás)
- 2021.10.09. Egyszeri véghelyzeti Maitland mobilizáció időbeli hatásának vizsgálata a fájdalomnyomás-küszöbértékre térdartrózis esetén, Magyar Rehabilitációs Társaság XL. Vándorgyűlése, Szeged
- 2021.10.22. A véghelyzeti Maitland mobilizáció hatása a lokális és távoli fájdalomnyomás-küszöbértékre térdartrózisos betegek körében – összefoglaló az eddig elért eredményeinkről, MMGYFE Önképzőkör, Budapest
- 2021.11.22. A komplex fizioterápia és az ízületi manuálterápia együttes hatása a térdartrózis funkcionális állapotára, Magyar Balneológiai Egyesület 2021. évi nagygyűlése, Harkány

Nemzetközi előadások

- 2018.04.27.-04.28. The beneficial effect of Maitland's manual therapy on muscle mechanic and knee function during the treatment of knee osteoarthritis, World Congress On Osteoarthritis, OARSI 2018, Liverpool, poszter előadás
- 2020.04.30-05.03. The immediate effect of end-range Maitland mobilization on pain pressure threshold in patients with knee osteoarthritis, World Congress

On Osteoarthritis, OARSI 2020, Bécs, poszter előadás (koronavírus-járvány miatt elmaradt)

2021.04.29-05.01. The time curve of a single end-range Maitland mobilization on pressure pain threshold and functional outcomes in knee osteoarthritis, World Congress On Osteoarthritis, OARSI 2021, Denver, poszter előadás (virtuális kongresszus)

12. Irodalomjegyzék

- Alkhwajah, H. A., és Alshami, A. M. (2019). The effect of mobilization with movement on pain and function in patients with knee osteoarthritis: a randomized double-blind controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorder*, 20(1), 452.
- American Association of Orthopaedic Manual Physical Therapy. (2011). Educational Standards in Orthopaedic Manual Physical Therapy
- Anwer, S., Alghadir, A., Zafar, H., és Brismée, J. M. (2018). Effects of orthopaedic manual therapy in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*, 104(3), 264–276.
- Arendt-Nielsen, L. (2017). Pain sensitization in osteoarthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 5, 68–74.
- Arendt-Nielsen, L., Fernández-de-las-Peñas, C., és Graven-Nielsen, T. (2011). Basic aspects of musculoskeletal pain: From acute to chronic pain. *Journal of Manual and Manipulative Therapy*, 19(4), 186–193.
- Arendt-Nielsen, L., Nie, H., Laursen, M. B., Laursen, B. S., Madeleine, P., Simonsen, O. H., és Graven-Nielsen, T. (2010). Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*, 149(3), 573–581.
- Arendt-Nielsen, L., és Yarnitsky, D. (2009). Experimental and Clinical Applications of Quantitative Sensory Testing Applied to Skin, Muscles and Viscera. *Journal of Pain* 10(6), 556–572.
- Ashmawi, H. A., és Freire, G. M. G. (2016). Peripheral and central sensitization. *Revista Dor*, 17.
- Azlin, N., és Lyn, K. S. (2011). Effects of Passive Joint Mobilization on Patients with Knee Osteoarthritis. *Sains Malaysiana*, 40(12), 1461–1465.
- Bannuru, R. R., Osani, M. C., Vaysbrot, E. E., Arden, N. K., Bennell, K., Bierma-Zeinstra, S. M. A., Kraus, V. B., Lohmander, L. S., Abbott, J. H., Bhandari, M., Blanco, F. J., Espinosa, R., Haugen, I. K., Lin, J., Mandl, L. A., Moilanen, E., Nakamura, N., Snyder-Mackler, L., Trojian, T., ... McAlindon, T. E. (2019). OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 27(11), 1578–1589.
- Bartley, E. J., King, C. D., Sibille, K. T., Cruz-Almeida, Y., Riley, J. L., Glover, T. L., Goodin, B. R., Sotolongo, A. S., Herbert, M. S., Bulls, H. W., Staud, R., Fessler, B. J., Redden, D. T., Bradley, L. A., és Fillingim, R. B. (2016). Enhanced Pain Sensitivity among Individuals with Symptomatic Knee Osteoarthritis: Potential Sex Differences in Central Sensitization. *Arthritis Care and Research*, 68(4), 472–480.
- Beattie, P. F., Arnot, C. F., Donley, J. W., Noda, H., és Bailey, L. (2010) The immediate reduction in low back pain intensity following lumbar joint mobilization and prone press-ups is associated with increased diffusion of water in the L5-S1 intervertebral disc. *Journal of Orthopaedic Sports and Physical Therapy*, 40, 256–264.

- Bee, L. A., és Dickenson, A. H. (2008). Descending facilitation from the brainstem determines behavioural and neuronal hypersensitivity following nerve injury and efficacy of pregabalin. *Pain*, *140*(1), 209–223.
- Bhagat, M., Neelapala, Y. V. R., és Gangavelli, R. (2020). Immediate effects of Mulligan's techniques on pain and functional mobility in individuals with knee osteoarthritis: A randomized control trial. *Physiotherapy Research International*, *25*, e1812.
- Bialosky, J. E., Bishop, M. D., Price, D. D., Robinson, M. E., és George, S. Z. (2009). The Mechanisms of Manual Therapy in the Treatment of Musculoskeletal Pain: A Comprehensive Model. *Manual Therapy*, *14*(5), 531–538.
- Bicalho, E., Setti, J. A., Macagnan, J., Cano, J. L. R., és Manffra, E. F. (2010). Immediate effects of a high-velocity spine manipulation in paraspinal muscles activity of nonspecific chronic low-back pain subjects. *Manual Therapy*, *15*, 469–475.
- Birch, S., Lee, M. S., Robinson, N., és Alraek, T. (2017). The U.K. NICE 2014 Guidelines for Osteoarthritis of the Knee: Lessons Learned in a Narrative Review Addressing Inadvertent Limitations and Bias. In *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, *23*(4), 242–246.
- Bjornsdottir, S. V., és Kumar, S. (1997). Posteroanterior spinal mobilization: state of the art review and discussion. *Disability and Rehabilitation*, *19*, 39–46.
- Boadas-Vaello, P., Castany, S., Homs, J., Álvarez-Pérez, B., Deulofeu, M., és Verdú, E. (2016). Neuroplasticity of ascending and descending pathways after somatosensory system injury: Reviewing knowledge to identify neuropathic pain therapeutic targets. *Spinal Cord* *54*(5), 330–340.
- Bradnam, L., Rochester, L., és Vujnovich, A. (2000). Manual cervical traction reduces alpha-motoneuron excitability in normal subjects. *Electromyography and Clinical Neurophysiology*, *40*, 259–266.
- Burrows, N. J., Booth, J., Sturnieks, D. L., és Barry, B. K. (2014). Acute resistance exercise and pressure pain sensitivity in knee osteoarthritis: A randomised crossover trial. *Osteoarthritis and Cartilage*, *22*(3), 407–414.
- Burston, J. J., Valdes, A. M., Woodhams, S. G., Mapp, P. I., Stocks, J., Watson, D. J. G., Gowler, P. R. W., Xu, L., Sagar, D. R., Fernandes, G., Frowd, N., Marshall, L., Zhang, W., Doherty, M., Walsh, D. A., és Chapman, V. (2019). The impact of anxiety on chronic musculoskeletal pain and the role of astrocyte activation. *Pain*, *160*(3), 658–669.
- Butler, D. S. (2000). *The Sensitive Nervous System*, Noigroup Publications.
- Campbell, C. M., Buenaver, L. F., Finan, P., Bounds, S. C., Redding, M., McCauley, L., Robinson, M., Edwards, R. R., és Smith, M. T. (2015). Sleep, Pain Catastrophizing, and Central Sensitization in Knee Osteoarthritis Patients with and Without Insomnia. *Arthritis Care and Research*, *67*(10), 1387–1396.
- Carlesso, L. C., Law, L. F., Wang, N., Nevitt, M., Lewis, C. E., és Neogi, T. (2022). Association of Pain Sensitization and Conditioned Pain Modulation to Pain Patterns in Knee Osteoarthritis. *Arthritis Care and Research*, *74*(1), 107–112.

- Cyriax, J. H. (1996). *Cyriax's Illustrated Manual of Orthopaedic Medicine*, Butterworth-Heinemann.
- Colloca, C. J., Keller, T. S., Harrison, D. E., Moore, R. J., Gunzburg, R., és Harrison, D. D. (2006). Spinal manipulation force and duration affect vertebral movement and neuromuscular responses. *Clinical Biomechanics*, *21*(3), 254–262.
- Comitato, A., és Bardoni, R. (2021). Presynaptic inhibition of pain and touch in the spinal cord: From receptors to circuits. *International Journal of Molecular Sciences* *22*(1), 1–13.
- Costigan, M., és Woolf, C. J. (2000). Pain: Molecular mechanisms. *Journal of Pain*, *1*(3 SUPPL.), 35–44.
- Cott, C., Finch, E., Gasner, D. (1995). The movement continuum theory of physical therapy. *Physiotherapy Canada*, *47*, 87–95.
- Courtney, C. A., Steffen, A. D., Fernández-De-Las-Peñas, C., Kim, J., és Chmell, S. J. (2016). Joint mobilization enhances mechanisms of conditioned pain modulation in individuals with osteoarthritis of the knee. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, *46*(3), 168–176.
- Courtney, C. A., Witte, P. O., Chmell, S. J., és Hornby, T. G. (2010). Heightened Flexor Withdrawal Response in Individuals With Knee Osteoarthritis Is Modulated by Joint Compression and Joint Mobilization. *Journal of Pain*, *11*(2), 179–185.
- Cruz-Almeida, Y., és Fillingim, R. B. (2014). Can Quantitative Sensory Testing Move Us Closer to Mechanism-Based Pain Management? *Pain Med.* *15*(1), 61–72.
- Dimitroulas, T., Duarte, R. v., Behura, A., Kitas, G. D., és Raphael, J. H. (2014). Neuropathic pain in osteoarthritis: A review of pathophysiological mechanisms and implications for treatment. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *44*(2), 145–154.
- DeStefano, L. A. (2016). *Greenman's Principles of Manual Medicine*, 5th edition.
- Eitner, A., Hofmann, G. O., és Schaible, H. G. (2017). Mechanisms of osteoarthritic pain. Studies in humans and experimental models. *Front in Molecular Neuroscience* *10*, 349.
- Estébanez-de-Miguel, E., Jimenez-del-Barrio, S., Fortún-Agud, M., Bueno-Gracia, E., Caudevilla-Polo, S., Malo-Urriés, M., és Ceballos-Laita, L. (2019). Comparison of high, medium and low mobilization forces for reducing pain and improving physical function in patients with hip osteoarthritis: Secondary analysis of a randomized controlled clinical trial. *Musculoskeletal Science & Practice*, *41*, 43–48.
- Fernandes, L., Hagen, K. B., Bijlsma, J. W. J., Andreassen, O., Christensen, P., Conaghan, P. G., Doherty, M., Geenen, R., Hammond, A., Kjekken, I., Lohmander, L. S., Lund, H., Mallen, C. D., Nava, T., Oliver, S., Pavelka, K., Pitsillidou, I., da Silva, J. A., de La Torre, J., Vliet Vlieland, T. P. M. (2013). EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* *72*(7), 1125–1135.
- Finan, P. H., Buenaver, L. F., Bounds, S. C., Hussain, S., Park, R. J., Haque, U. J., Campbell, C. M., Haythornthwaite, J. A., Edwards, R. R., és Smith, M. T. (2013). Discordance

- between pain and radiographic severity in knee osteoarthritis: Findings from quantitative sensory testing of central sensitization. *Arthritis and Rheumatism*, 65(2), 363–372.
- Fingleton, C., Smart, K., Moloney, N., Fullen, B. M., és Doody, C. (2015). Pain sensitization in people with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage* 23(7), 1043–1056.
- Fisher, B. E., Piraino, A., Lee, Y. Y., Smith, J. A., Johnson, S., Davenport T. E., és Kulig, K. (2016). The Effect of Velocity of Joint Mobilization on Corticospinal Excitability in Individuals With a History of Ankle Sprain. *Journal of Orthopaedic Sports and Physical Therapy*, 46, 562–570.
- Frank, C., Akeson, W. H., Woo, S. L., Amiel, D., és Coutts, R. D. (1984). Physiology and therapeutic value of passive joint motion. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 185, 113–125.
- French, H. P., Smart, K. M., és Doyle, F. (2017). Prevalence of neuropathic pain in knee or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 47(1) 1–8).
- Frey-Law, L. A., Bohr, N. L., Sluka, K. A., Herr, K., Clark, C. R., Noiseux, N. O., Callaghan, J. J., Zimmerman, M. B., és Rakel, B. A. (2016). Pain sensitivity profiles in patients with advanced knee osteoarthritis. *Pain*, 157(9), 1988–1999.
- Gebhart, G. F. (2004). Descending modulation of pain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27(8), 729–737.
- Gömör, B. (2005). *Klinikai Reumatológia*.
- Graven-Nielsen, T., Wodehouse, T., Langford, R. M., Arendt-Nielsen, L., és Kidd, B. L. (2012). Normalization of widespread hyperesthesia and facilitated spatial summation of deep-tissue pain in knee osteoarthritis patients after knee replacement. *Arthritis and Rheumatism*, 64(9), 2907–2916.
- Gwilym, S. E., Keltner, J. R., Warnaby, C. E., Carr, A. J., Chizh, B., Chessell, I., és Tracey, I. (2009). Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients. *Arthritis Care and Research*, 61(9), 1226–1234.
- Haavik-Taylor, H., és Murphy B. (2007). Cervical spine manipulation alters sensorimotor integration: a somatosensory evoked potential study. *Clinical Neurophysiology*, 118, 391–402.
- Hauswirth, J., Ernst, M. J., Preusser, M. L., Meichtry, A., Kool, J., és Crawford R. J. (2017). Immediate effects of cervical unilateral anterior-posterior mobilisation on shoulder pain and impairment in post-operative arthroscopy patients. *Journal of Back Musculoskeletal Rehabilitation*, 30, 615–23.
- Herzog, W. (2010). The biomechanics of spinal manipulation. *Journal of Bodywork and Movement Therapy*, 14, 280–286.
- Hing, W., Hall T., és Mulligan B. (2014). *The Mulligan Concept of Manual Therapy: Textbook of Techniques*.

- Höper, J., Schraml, L., Gierthmühlen, J., Helfert, S. M., Rehm, S., Härtig, S., Schröder, O., Lankes, M., Traulsen, F. C., Seekamp, A., és Baron, R. (2020). Changes of somatosensory phenotype in the course of disease in osteoarthritis patients. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(9).
- Horace, R. W., Roberts, M., Lu, B., Driban, J. B., McAlindon, T., és Eaton, C. B. (2021). The association between vitamin K and medial tibial-femoral knee osteoarthritis progression: Data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis and Cartilage Open*, 3(3), 100172.
- Horváth, A. J. (2007). Fájdalomcsillapítás a gyakorlatban. A major analgetikumok alkalmazása. *Orvostudományi Továbbképző Folyóirat*.
- Horváth, G., Koroknai, G., Ács, B., Than, P., Bellyei, Á., és Illés, T. (2010). Térdízületi arthrosis hazai előfordulása a dél-dunántúli betegpopuláción történt felmérés alapján. *Orvosi Hetilap*, 151(4), 140–143.
- Hulse, R. P. (2016). Identification of mechano-sensitive C fibre sensitization and contribution to nerve injury-induced mechanical hyperalgesia. *European Journal of Pain (United Kingdom)*, 20(4), 615–625.
- Hunter, D. J., és Bierma-Zeinstra, S. (2019). Osteoarthritis. *The Lancet* 393(10182), 1745–1759).
- ICF - International Classification of Functioning, Disability and Health Genf: World Health Organization. (2001).
- International Federation of Orthopaedic Manual Physical Therapists. (2016). Educational Standards In Orthopaedic Manipulative Therapy. Part A: Educational Standards.
- Iijima, H., Aoyama, T., Fukutani, N., Isho, T., Yamamoto, Y., Hiraoka, M., Miyanobu, K., Jinnouchi, M., Kaneda, E., Kuroki, H., és Matsuda, S. (2018). Psychological health is associated with knee pain and physical function in patients with knee osteoarthritis: An exploratory cross-sectional study. *BMC Psychology*, 6(1).
- International Association for the Study of Pain. (2022). <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>
- Iyengar, S., Ossipov, M. H., és Johnson, K. W. (2017). The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain*, 158(4), 543–559).
- Jimenez-Andrade, J. M., és Mantyh, P. W. (2012). Sensory and sympathetic nerve fibers undergo sprouting and neuroma formation in the painful arthritic joint of geriatric mice. *Arthritis Res Ther*, 14(3), R101.
- Kappertijn, O., van Trijffel, E., és Lucas, C. (2014). Efficacy of passive extension mobilization in addition to exercise in the osteoarthritic knee: An observational parallel-group study. *The Knee*, 21(3), 703–709.
- Kaltenborn, F. N. (2011). Manual Mobilization of the Joints, Norli.

- Ko, T., Lee, S., és Lee, D. (2009). Manual Therapy and Exercise for OA Knee: Effects on Muscle Strength, Proprioception, and Functional Performance. *Journal of Physical Therapy and Science*, 21, 293–299.
- Kolasinski, S. L., Neogi, T., Hochberg, M. C., Oatis, C., Guyatt, G., Block, J., Callahan, L., Copenhaver, C., Dodge, C., Felson, D., Gellar, K., Harvey, W. F., Hawker, G., Herzig, E., Kwoh, C. K., Nelson, A. E., Samuels, J., Scanzello, C., White, D., Reston, J. (2020). 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis and Rheumatology*, 72(2), 220–233.
- Kuni, B., Wang, H., Rickert, M., Ewerbeck, V., és Schiltenwolf, M. (2015). Pain threshold correlates with functional scores in osteoarthritis patients. *Acta Orthopaedica*, 86(2), 215–219.
- Latremoliere, A., és Woolf, C. J. (2009). Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *Journal of Pain*, 10(9), 895–926.
- Learman, K. E., Myers, J. B., Lephart, S. M., Sell, T. C., Kerns, G. J., és Cook C. E. (2009). Effects of spinal manipulation on trunk proprioception in subjects with chronic low back pain during symptom remission. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, 32, 118–126.
- le Bars, D. (2002). The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurones. *Brain Research Reviews*, 40(1–3), 29–44.
- le Bars, D. (2008). What is a Wide-Dynamic-Range Cell? In: *The senses: a comprehensive reference*. 5, 331–338.
- Lee, Y. C., Lu, B., Bathon, J. M., Haythornthwaite, J. A., Smith, M. T., Page, G. G., és Edwards, R. R. (2011). Pain sensitivity and pain reactivity in osteoarthritis. *Arthritis Care and Research*, 63(3), 320–327.
- Leidecker, E., Kellermann, P., Galambosné, T. M., Molics, B., Bohner-Beke, A., Nyárády, J., és Kráncz, J. (2016). Elhízott populációra jellemző talpnyomásminták vizsgálata. *Orvosi Hetilap*, 48, 1919–1925.
- Lewis, G. N., Parker, R. S., Sharma, S., Rice, D. A., és McNair, P. J. (2018). Structural brain alterations before and after total knee arthroplasty: A longitudinal assessment. *Pain Medicine (United States)*, 19(11), 2166–2176.
- Light, K. E., Nuzik, S., Personius W., és Barstrom, A. (1984). Low-load prolonged stretch vs. high-load brief stretch in treating knee contractures. *Physical Therapy*, 64, 330–333.
- Lin, H-T., Hsu, A-T., An K-N., Chien J-R. Ch., Kuan T-S., és Chang G-L. (2008). Reliability of stiffness measured in glenohumeral joint and its application to assess the effect of end-range mobilization in subjects with adhesive capsulitis. *Manual Therapy*, 13(4), 307–316.
- Lindskou, T. A., Christensen, S. W., és Graven-Nielsen, T. (2017). Cuff algometry for estimation of hyperalgesia and pain summation. *Pain Medicine (United States)*, 18(3), 468–476.

- Lluch, E., Torres, R., Nijs, J., és van Oosterwijck, J. (2014). Evidence for central sensitization in patients with osteoarthritis pain: A systematic literature review. *European Journal of Pain (United Kingdom)* 18(10), 1367–1375.
- Lluch, E., Pecos-Martin, D., Domenech-Garcia, V., Herrero, P., és Gallego-Izquierdo, T. (2018). Effects of an anteroposterior mobilization of the glenohumeral joint in overhead athletes with chronic shoulder pain: A randomized controlled trial. *Musculoskeletal Science and Practice*, 38, 91–98.
- Lopez-Lopez, A., Alonso Perez, J. L., González Gutierrez, J. L., La Touche, R., Lerma Lara, S., Izquierdo, H., és Fernández-Carnero, J. (2015). Mobilization versus manipulations versus sustain apophyseal natural glide techniques and interaction with psychological factors for patients with chronic neck pain: randomized controlled trial. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 51(2), 121–132.
- Maffey, L. L. (2007). *Arthrokinematics and mobilization of musculoskeletal tissue: The principles*, Elsevier.
- Maihöfner, C., Jesberger, F., Seifert, F., és Kaltenhäuser, M. (2010). Cortical processing of mechanical hyperalgesia: A MEG study. *European Journal of Pain*, 14(1), 64–70.
- Maitland, G. D., Hengeveld, E., Banks, K., és English, K. (2005). *Maitland's Vertebral Manipulation*, 7th edition, Butterworth-Heinemann.
- McPartland, J. M., Giuffrida, A., King, J., Skinner, E., Scotter, J., és Musty R. E. (2005). Cannabimimetic effects of osteopathic manipulative treatment. *Journal of American Osteopath Association*, 105, 283–291.
- Melzack, R. (1999). Pain-an overview. *Acta Anaesthesiol Scand*, 43, 880–884.
- Meyr, A. J., és Steinberg, J. S. (2008). The Physiology of the Acute Pain Pathway. In *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*, 25(3), 305–326.
- Miller, R. E., Tran, P. B., Obeidat, A. M., Raghu, P., Ishihara, S., Miller, R. J., és Malfait, A. M. (2015). The Role of Peripheral Nociceptive Neurons in the Pathophysiology of Osteoarthritis Pain. In *Current Osteoporosis Reports*, 13(5), 318–326.
- Moss, P., Sluka, K., és Wright, A. The initial effects of knee joint mobilization on osteoarthritic hyperalgesia. (2007). *Manual Therapy*, 12(2), 109–118.
- Neogi, T., Guermazi, A., Roemer, F., Nevitt, M. C., Scholz, J., Arendt-Nielsen, L., Woolf, C., Niu, J., Bradley, L. A., Quinn, E., és Frey Law, L. (2016). Association of Joint Inflammation with Pain Sensitization in Knee Osteoarthritis: The Multicenter Osteoarthritis Study. *Arthritis and Rheumatology*, 68(3), 654–661.
- Nordin, M., Nystrijm, B., Wallin, U., és Hagbarth, K.-E. 1984. Ectopic Sensory Discharges and Paresthesiae in Patients with Disorders of Peripheral Nerves, Dorsal Roots and Dorsal Columns. *Pain*, 20(3): 231–245.
- Obeidat, A. M., Miller, R. E., Miller, R. J., és Malfait, A. M. (2019). The nociceptive innervation of the normal and osteoarthritic mouse knee. *Osteoarthritis and Cartilage*, 27(11), 1669–1679.

- O'Neill, T. W., és Felson, D. T. (2018). Mechanisms of Osteoarthritis (OA) Pain. In *Current Osteoporosis Reports* 16(5), 611–616.
- Orita, S., Ishikawa, T., Miyagi, M., Ochiai, N., Inoue, G., Eguchi, Y., Kamoda, H., Arai, G., Toyone, T., Aoki, Y., Kubo, T., Takahashi, K., és Ohtori, S. (2011). Pain-related sensory innervation in monoiodoacetate-induced osteoarthritis in rat knees that gradually develops neuronal injury in addition to inflammatory pain. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 12, 134.
- Ossipov, M. H., Morimura, K., és Porreca, F. (2014). Descending pain modulation and chronification of pain. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 8(2), 143–151.
- Ottawa panel evidence-based clinical practice guidelines for therapeutic exercises and manual therapy in the management of osteoarthritis. (2005). *Physical Therapy & Rehabilitation Journal*, 85, 907–971.
- Paolillo, F. R., Paolillo, A. R., Joao, J. P., Frascá, D., Duchene, M., Joao, H. A., és Bagnato, V. S. (2018). Ultrasound plus low-level laser therapy for knee osteoarthritis rehabilitation: a randomized, placebo-controlled trial. *Rheumatology International*, 38, 785–793.
- Park, C. Y. (2019). Vitamin D in the prevention and treatment of osteoarthritis: From clinical interventions to cellular evidence. In *Nutrients* 11(2), 243.
- Parks, E. L., Geha, P. Y., Baliki, M. N., Katz, J., Schnitzer, T. J., és Apkarian, A. V. (2011). Brain activity for chronic knee osteoarthritis: Dissociating evoked pain from spontaneous pain. *European Journal of Pain*, 15(8)
- Pavlaković, G., és Petzke, F. (2010). The role of quantitative sensory testing in the evaluation of musculoskeletal pain conditions. *Current Rheumatology Reports*, 12(6), 455–461.
- Pettman, E. (2007). A history of manipulative therapy. *Journal of Manual and Manipulative Therapy*, 15, 165–174.
- Piva, S. R., Susko, A. M., Khoja, S. S., Josbeno, D. A., Fitzgerald, G. K., és Toledo, F. G. S. (2015). Links between osteoarthritis and diabetes: Implications for management from a physical activity perspective. *Clinics in Geriatric Medicine*, 31(1), 67–87)
- Rakel, B., Vance, C., Zimmerman, M. B., Petsas-Blodgett, N., Amendola, A., és Sluka, K. A. (2015). Mechanical hyperalgesia and reduced quality of life occur in people with mild knee osteoarthritis pain. *Clinical Journal of Pain*, 31(4), 315–322.
- Ren, K., és Dubner, R. (2010). Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nature Medicine*, 16(11), 1267–1276.
- Robbins, S. M., Morelli, M., Martineau, P. A., St-Onge, N., Boily, M., Dimentberg, R., és Antoniou, J. (2019). A comparison of muscle activation and knee mechanics during gait between patients with non-traumatic and post-traumatic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 27(7), 1033–1042.
- Rodriguez-Raecke, R., Niemeier, A., Ihle, K., Ruether, W., és May, A. (2013). Structural Brain Changes in Chronic Pain Reflect Probably Neither Damage Nor Atrophy. *PLoS ONE*, 8(2).

- Røe, C. (2013). Amplification of osteoarthritis pain by peripheral and central nervous systems pain mechanisms. In *Scandinavian Journal of Pain* (Vol. 4, Issue 2, pp. 109–110).
- Saito, I., Okada, K., Nishi, T., Wakasa, M., Saito, A., Sugawara, K., Takahashi, Y., és Kinoshita, K. (2013). Foot pressure pattern and its correlation with knee range of motion limitations for individuals with medial knee osteoarthritis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94(12), 2502–2508.
- Sanjurjo-Rodriguez, C., Baboolal, T. G., Burska, A. N., Ponchel, F., El-Jawhari, J. J., Pandit, H., McGonagle, D., és Jones, E. (2019). Gene expression and functional comparison between multipotential stromal cells from lateral and medial condyles of knee osteoarthritis patients. *Scientific Reports*, 9(1).
- Schaible, H. G. (2012). Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Current Rheumatology Reports*, 14(6), 549–556.
- Shahidi, B., és Maluf, K. S. (2017). Adaptations in evoked pain sensitivity and conditioned pain modulation after development of chronic neck pain. *BioMed Research International*, 8985398.
- Shacklock, M. O. (1999a). Central pain mechanisms: A new horizon in manual therapy. *Australian Journal of Physiotherapy*, 45, 83–92.
- Shacklock M. O. (1999b). The clinical application of central pain mechanisms in manual therapy. *Australian Journal of Physiotherapy*, 45, 215–221.
- Soni, A. (2015). Pain Characterisation in Knee Osteoarthritis.
- Staud, R. (2011). Evidence for shared pain mechanisms in osteoarthritis, low back pain, and fibromyalgia. *Current Rheumatology Reports*, 13(6), 513–520.
- Sterling, M., Jull, G., és Wright, A. (2001). Cervical mobilisation: concurrent effects on pain, sympathetic nervous system activity and motor activity. *Manual Therapy*, 6, 72–81.
- Sterling, M., Pedler, A., Chan, C., Puglisi, M., Vuvan, V., és Vicenzino, B. (2010). Cervical lateral glide increases nociceptive flexion reflex threshold but not pressure or thermal pain thresholds in chronic whiplash associated disorders: A pilot randomised controlled trial. *Manual Therapy*, 15, 149–153.
- Suokas, A. K., Walsh, D. A., McWilliams, D. F., Condon, L., Moreton, B., Wylde, V., Arendt-Nielsen, L., és Zhang, W. (2012). Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 20(10), 1075–1085.
- Suter, E., és McMorland, G. (2002). Decrease in elbow flexor inhibition after cervical spine manipulation in patients with chronic neck pain. *Clinical Biomechanics*, 17, 541–544.
- Syx, D., Tran, P. B., Miller, R. E., és Malfait, A. M. (2018). Peripheral Mechanisms Contributing to Osteoarthritis Pain. In *Current Rheumatology Reports* (Vol. 20, Issue 2).
- Szekanecz, Z. (2005). Az arthrosis okai és kezelése. *Orvostovábbképző Szemle*, 3.
- Teys, P., Bisset, L., Vicenzino, B. (2008). The initial effects of a Mulligan's mobilization with movement technique on range of movement and pressure pain threshold in pain-limited shoulders. *Manual Therapy*, 13, 37–42.

- Tsokanos, A., Livieratou, E., Billis, E., Tsekoura, M., Tatsios, P., Tsepis, E., és Fousekis, K. (2021). The Efficacy of Manual Therapy in Patients with Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Medicina*, 57(7), 696.
- Tracey, I. (2011). Can neuroimaging studies identify pain endophenotypes in humans? *Nature Reviews Neurology*, 7(3), 173–181.
- Treede, R. D. (2018). The International Association for the Study of Pain definition of pain: As valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. *Pain Reports*, 3(2), e643.
- Treede, R.-D., Meyer, R. A., Srinivasa, Raja, N., és Campbell, J. N. (1992). Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Progress in Neurobiology*, 38(4), 397–421.
- Van Wingerden, B. A. M. (1995). *Connective Tissue in Rehabilitation*, Scirpo Verlak.
- Vermeulen, H. M., Obermann, W. R., Burger, B. J., Kok, G. J., Rozing, P. M., és van Den Ende C. H. (2000). End-range mobilization techniques in adhesive capsulitis of the shoulder joint: A multiple-subject case report. *Physical Therapy*, 80(12), 1204–1213.
- Vicenzino, B., Paungmali, A., Buratowski S., és Wright, A. (2001). Specific manipulative therapy treatment for chronic lateral epicondylalgia produces uniquely characteristic hypoalgesia. *Manual Therapy*, 6, 205–212.
- Willett, E., Hebron, C., és Krouwel, O. (2010). The initial effects of different rates of lumbar mobilisations on pressure pain thresholds in asymptomatic subjects. *Manual Therapy*, 15, 173–178.
- Wise, B. L., Niu, J., Zhang, Y., Wang, N., Jordan, J. M., Choy, E., és Hunter, D. J. (2010). Psychological factors and their relation to osteoarthritis pain. *Osteoarthritis and Cartilage*, 18(7), 883–887.
- Wluka, A. E., Yan, M. K., Lim, K. Y., Hussain, S. M., és Cicuttini, F. M. (2020). Does preoperative neuropathic-like pain and central sensitisation affect the post-operative outcome of knee joint replacement for osteoarthritis? A systematic review and meta analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 28(11), 1403–1411).
- Woolf, C. J. (2004). Pain: Moving from Symptom Control toward Mechanism-Specific Pharmacologic Management. *Ann Intern Med*, 140(6), 441–451.
- Woolf, C. J. (2011). Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152(SUPPL.3), S2–S15.
- Wyke, B. (1972). Articular neurology—a review. *Physiotherapy*, 58(3), 94–99.
- Wylde, V., Palmer, S., Learmonth, I. D., és Dieppe, P. (2012). Somatosensory abnormalities in knee OA. *Rheumatology*, 51(3), 535–543.
- Xu, Q., Chen, B., Wang, Y., Wang, X., Han, D., Ding, D., Zheng, Y., Cao, Y., Zhan, H., és Zhou, Y. (2017). The Effectiveness of Manual Therapy for Relieving Pain, Stiffness, and Dysfunction in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician*, 20, 229–243.

- Zhang, W., Gardell, S., Zhang, D., Xie, J. Y., Agnes, R. S., Badghisi, H., Hruby, V. J., Rance, N., Ossipov, M. H., Vanderah, T. W., Porreca, F., és Lai, J. (2009). Neuropathic pain is maintained by brainstem neurons co-expressing opioid and cholecystokinin receptors. *Brain*, 132(3), 778–787.
- Zheng, S., Tu, L., Cicuttini, F., Zhu, Z., Han, W., Antony, B., Wluka, A. E., Winzenberg, T., Aitken, D., Blizzard, L., Jones, G., és Ding, C. (2021). Depression in patients with knee osteoarthritis: risk factors and associations with joint symptoms. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 22(1).
- Zhongxi, L., Yongming, G., Yinan, G., Wen, F., Baomin, D., Ningcen, L., Shenjun, W., Yuan, X., Yangyang, L., Bo, C., Yi, G., Zhifang, X., és Xiaowei, L. (2021). The Role of Neuroglial Crosstalk and Synaptic Plasticity-Mediated Central Sensitization in Acupuncture Analgesia. *Acupuncture Therapies and Neuroplasticity*, 2021, 8881557.
- Zusman, M. (1986). Spinal manipulative therapy: review of some proposed mechanisms, and a new hypothesis. *Australian Journal of Physiotherapy*, 32, 89–99.

13. Mellékletek

Melléklet I.: Ízületi manuálterápia

Melléklet II.: Clinical Effect of End-range Maitland Mobilization in the Management of Knee Osteoarthritis – A Pilot Study

Melléklet III.: Overview of Registered Clinical Trials on Manual Therapy: Possible Implications of Genetic Testing for Personalized Treatment

Melléklet IV.: End-range Maitland mobilization decreasing pain sensitivity in knee osteoarthritis: randomised, controlled clinical trial

Melléklet V.: Time-curve of single end-range and not end-range Maitland mobilization on pressure pain threshold and functional measures in knee osteoarthritis: randomised, controlled clinical trial