

**A poszturális instabilitás objektív elemzése és az instabilitás  
fejleszthetőségének vizsgálata Parkinson-kóros betegeken intenzív agility  
terápiával**

Tollár József

Doktori (Ph.D.) értekezés



**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM**  
**UNIVERSITY OF PÉCS**

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM  
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR  
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

**Doktori Iskolavezető:** Prof. Dr. Bódis József, egyetemi tanár, MTA doktora, rektor

**Programvezető:** Prof. Dr. Kovács L. Gábor, egyetemi tanár, intézményvezető

**Témavezető:** Prof. Dr. Nagy Ferenc, osztályvezető főorvos, egyetemi magántanár, Kaposi  
Mór Oktató Kórház-Neurológiai osztály, Kaposvár

**Társ témavezető:** Prof. Dr. Kovács Norbert, klinikai igazgatóhelyettes, MTA doktora,  
Neurológiai klinika, Pécs

Pécs, 2018

## Tartalomjegyzék

<b>1. Rövidítések jegyzéke</b> .....	3
<b>2. Bevezetés</b> .....	4
2.1. <i>Témaválasztás indoklása</i> .....	4
2.2. <i>Problémafelvetése</i> .....	5
2.3. <i>Vizsgálati célkitűzések és kérdésfeltevés</i> .....	7
<b>3. Szakirodalmi áttekintés</b> .....	9
3.1. <i>Parkinson-kór</i> .....	9
3.2. <i>A Parkinson-kór Diagnosztikája</i> .....	10
3.3. <i>A Parkinson kór hatása a Basalis Ganglionok működésére</i> .....	11
<b>4. Neurorehabilitáció</b> .....	12
<b>5. A neurorehabilitációs fejleszthetőség élettani és fiziológiai háttere</b> .....	13
5.1. <i>Neuroplaszticitás</i> .....	13
5.2. <i>A perifériás idegrendszer</i> .....	14
5.3. <i>A központi idegrendszer</i> .....	15
5.4. <i>A felnőtt idegrendszer plaszticitása és szomatoszenzoros rendszer plaszticitása</i> .....	15
5.5. <i>A motorikus képességek</i> .....	16
5.6. <i>Agilitás és neuromuscularis adaptáció</i> .....	17
5.7. <i>Propriocépció</i> .....	18
5.8. <i>Vestibuláris rendszer</i> .....	18
5.9. <i>Poszturális kontrol</i> .....	19
5.10. <i>Basalis ganglionok működése és működési zavara</i> .....	19
<b>6. Etiológia</b> .....	21
<b>7. Epidemiológia</b> .....	21
<b>8. Hipotézisek</b> .....	22
<b>9. Felhasznált vizsgáló módszerek és tesztek</b> .....	23
<b>10. Anyag és módszerek</b> .....	25
10.1. <i>Háromhetes intenzív kezelés</i> .....	25
10.2. <i>Két éves nyomonkövetés</i> .....	30
<b>11. Statisztikai analízis</b> .....	32
<b>12. Eredmények</b> .....	33
12.1. <i>Háromhetes intenzív terápia</i> .....	33

12.2. <i>Két éves szintantartó kezelés és nyomonkövetés</i> .....	37
<b>13. Megbeszélés</b> .....	47
<b>14. Összegzés</b> .....	50
<b>15. Neuro Exercise Program</b> .....	52
<b>16. Irodalmjegyzék</b> .....	53
<b>17. Táblázatok jegyzéke</b> .....	65
<b>18. Ábrák jegyzéke és kiegészítés</b> .....	65
<b>19. Tudományos közlemények és Konferencia előadások jegyzéke</b> .....	73
<b>20. Köszönetnyilvánítás</b> .....	76
<b>21. DOKTORI ÉRTEKEZÉS BENYÚJTÁSA ÉS NYILATKOZAT A DOLGOZAT EREDETISÉGÉRŐL</b> .....	77

## 1. Rövidítések jegyzéke

ADL - Schwab and England Activities of Daily Living Scale

BDI – Beck Depresszió Inventory

BMI – Body mass index

BNDF – brain derived neurotrophikus factor

C - Controll – Parkinson kontrol csoport

COP- Centre of pressure – tömegközéppont változás (testimbolygási vizsgálat)

CGRP – calcitonin gene related peptid

EC – csukott szem

EGF – epidermal növekedési factor

EO – nyitott szem

ES – Effect size – statisztika

FGF – fibroblast növekedési factor

GPI – Globus Pallidus Internus

GPE – Globus Pallidus Externus

LIF – leukemia inhibitor factor

MCID - minimal clinically important difference

NGF – nerve growth factor

NPY – neuropeptid Y

PD – Parkinson-kór

PDQ39 - Parkinson's Disease Questionnaire 39

PDt – Parkinson tréning csoport

PDt+M – Szinten tartó programon résztvett csoport

PEP – Posture Evaluation Platform

MDS-UPDRS-13 M-EDL - Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale

SD - Standard deviation - szórás

TUG - Time Up and Go test

VIP – vasoactiv intestinal peptid

## 2. Bevezetés

### 2.1. *Témaválasztás indoklása*

A fizikai aktivitás és a mozgás teljesítmény fiatal felnőtt korban éri el a maximumot, azután folyamatosan csökken, ami egyenesen arányos a biológiai változások mértékével. A teljesítménycsökkenés egyénre jellemző mértékben valósul meg. Az izomrostok fogyatkozásával együtt jár a gyorsaság, az erő, az állóképesség csökkenése is. A kondicionális képességek romlása mellett a koordinációs képességekben is változások következnek be. A szervezet víztartalmának csökkenésével a kötőszövetek elvesztik rugalmasságukat, ezért romlik a hajlékonyság, beszűkül az ízületi mozgástartomány. Az ingervezetés sebessége lassul, romlik az ideg-izom kapcsolat, megnövekednek a gerincvelői reflexek időhatárai, növekedik a reakcióidő, és romlik a koordináció.(1,5,30)

A mozgás, mint életjelenség, mely számos szerkezeti és működésbeli feltételrendszer együttes megléte és összehangolt működése során jön létre. Ezek közül alapvetőek az idegrendszeri struktúrák és funkciók, valamint kapcsolatuk a mozgás aktív szervrendszerével, az izomzattal. A mozgatórendszer sajátos kapcsolatban működik az érzőrendszerrel is (szenzomotoros integráció). A szenzomotoros integráció információfeldolgozás, az a képesség, amellyel szervezzük és feldolgozzuk a különféle érzékelési csatornákból származó információkat, majd ezeket kapcsolatba hozzuk egymással, szintetizáljuk, hogy azoknak megfelelő adaptív válaszokat adjunk (mozgásos válaszok, beszéd, mentális folyamatok).

A mozgásaktivitás csökkenése lényegében egy egyre jobban beszűkülő vagy kieső képesség, ami a mindennapi életben, az önellátásban nehézséget okoz csak az első jele az öregedésnek, melyet továbbiak követnek. A folyamat mely önmagát gerjeszti, a végén a mozgást tekintve teljes passzivitást eredményezhet. A passzivitás, azaz az (mozgás) aktivitás hiánya, gyorsabb öregedéshez és következményes funkcióromláshoz vezet. A rendszeres mozgással járó életmód kedvezően befolyásolja, azaz csökkenti az öregedést, és mindamelllett komoly preventív hatása van számos betegség kialakulására. (36,37)

Ha az öregedésről beszélünk, az lehet kronológiai, amikor nő a megélt évek száma, vagy fiziológiai öregedés, ami a test romló fizikai állapotát jelenti. Utóbbit jelentősen befolyásolja az életmód és a motoros aktivitás. A legtöbb funkcionális veszteség, ami természetesen jelentkezik egy öregedő test esetében, összefüggésben van a neuromuszkuláris (ideg-izom) és a csontrendszer váltoásaival. A fő változások öregedésben: csökken az izmok ereje, romlik a reakciósebesség és a reakcióidő, a szalagok, porcok, izmok vesztenek rugalmasságukból, melynek eredménye a csökkent mozgásterjedelem, károsodnak az ízületi felszínek, romlik az

egyensúly, csökken a tüdőkapacitás, a maximális pulzus és az állóképesség, csökken a csontsűrűség és kórosan változik a testtartás. (31-37)

A leírt változások, a csökkent állóképesség, a gyengébb és megrövidült izmok, csökkent flexibilitás, testtartás romlása, csökkent állóképesség, egyensúly problémák, lassabb reakcióidő mind olyan területek, melyek a célnak megfelelő feladatok végzésével pozitív irányba befolyásolhatóak a célnak megfelelő feladatok végzésével.

A rendszeres mozgás bizonyítottan hozzájárul az egészség megőrzéséhez, ahogy az aktivitás hozzásegít ahhoz, hogy önmagunkról gondoskodni, tehát az életminőség (QoL) egyik lényegi komponense. A test egyensúlyának megtartásához és a gravitáció leküzdéséhez a rövidült izmainkat meg kell nyújtani, a gyengült izmokat erősíteni szükséges az izom imbalance megakadályozása érdekében. Ezeket a speciális rendszereket csak mozgással és megfelelő ingerléssel lehet fejleszteni, melynek a következménye a testtartás és testegyensúly kedvező megváltozása.

## 2.2. *Problémafelvetése*

A járás-, tartás- és egyensúlyzavarok az idősök elesésének egyik leggyakoribb okai közé tartoznak (28,29,30) és gyakran balesethez, sérüléshez, rokkantsághoz, az önállóság teljes elvesztéséhez és az életminőség romlásához vezethetnek (33,34). Rendszerint multifaktoriális eredetűek, ami teljes mértékben átfogó kivizsgálást igényel a kiváltó tényezők és a célzott intervenció meghatározása érdekében.

A járás időskori megváltozása többnyire egy alapbetegséggel függ össze, főleg a betegség súlyosbodása végett fokozódhatnak a tünetek. Tinetti és mtsa-i az esések körülményeit vizsgálva azt találták, hogy az idősök sérüléssel járó esésének 70%-a otthon történt napközben: lépcsőn leesés vagy olyan aktivitás közben, amikor a test súlyvonal a középvonalon kívülre helyeződött, vagy magasból leesve. (35,36,37) A 65 év feletti embereknek megközelítőleg 30%-a évente egyszer elesik, ez az arány a 75 év felettiéknél magasabb. Az esések 20-30%-a olyan sérüléssel jár, mely csökkenti a mozgást és a függetlenséget, és fokozza a korai halál veszélyét. A 75 éve felett elhunytak 45%-a egy évvel halála előtt elesett. Ez a tény úgy is magyarázható, hogy a traumás esések következményeként kialakult mozgásaktivitás-csökkenés, az egyik legveszélyesebb dolog, ami az idősök esetében a rendes életvitelük, napi ellátásuk során megtörténhet. (36,37)

A járás- és egyensúlyzavarokkal kapcsolatos betegségek számtalan tünettel járulnak hozzá az egyensúlyzavar kialakulásához, például fájdalmat, nehézlégzést, egyensúlyzavart, izomerő-

csökkenést, mozgásterjedelem-beszűkülést, rossz testtartást, érzéscsökkenést, fáradékonyságot, deformitást okozhatnak, esetleg nehezítik a potenciálisan veszélyes környezet felismerését, az ahhoz való alkalmazkodást és az azon való áthaladást. Ezek a betegségek - anyagcsere-betegségek, érzékszervi- , fertőző- , kardiovasculáris betegségek, hangulatzavarok és pszichiátriai kórképek, kardiovaszkuláris betegségek, muszkuloszkeletális- és neurológiai- , illetve egyéb akut belgyógyászati betegségek - a fent említett tünetek kockázati tényezőjét növelik, illetve felelősek érte. A tartási és járászavarokkal küzdő betegeknél az elesési kockázat (43) meghatározása vagy felmérése, a rizikót csökkentő célzott rehabilitációs training szükségességét veti fel. (38,39) Az elesési kockázat felmérésére számos teszt áll rendelkezésünkre, mint a „Berg Balance Teszt”, „BesTest” vagy a „Tinetti próba”.

A 65 éves kor felett az egyik leggyakoribb degeneratív idegrendszeri betegség a Parkinson-kór. A Parkinson-kór (PD) a testtartás, a gyaloglóképesség és az életminőség romlásával, csökkenésével jár, valamint megnöveli az elesési kockázatot. (98-100) Míg a farmakológiai kezelés továbbra is a motoros tünetek kezelésének fő módja, számos tanulmány felvetett azt, hogy a testmozgás kedvezően befolyásolhatja a PD betegek testtartását és mozgékonyágát (99-103). A nemzetközi vizsgálatok arra mutatnak, hogy a magas intenzitású mozgások gyors és tartós javulást eredményezhetnek a PD tüneteiben. (101,104,105) Az eredmények azonban ellentmondásosak: míg ugyanabban a betegségi állapotban a futópad javítja a járási sebességet és a cardiovascularis fittséget, függetlenül a testmozgás intenzitásától (106), ugyanakkor az alacsony frekvenciájú edzéshez képest kedvezőtlenül befolyásolhatja a funkcionális mozgásokat (107). Mégis van bizonyíték a rövidtávú, nagy intenzitású „sokkterápiára”, amely funkcionálisan jelentősen javítja a korai stádiumú PD betegek motoros és nem motoros tüneteit (105). Az edzés hatásának vizsgálata még nem teljesen tisztázott, mivel a hatások elemzéséhez célszerű azokat a 24 hónapos mérésre vonatkozóan szükséges elvégezni. Az irodalmi adatok alapján a 16 referált tanulmány során az átlagos követési idő mindössze 5,5 hónap volt. (99,102) Ugyanakkor a 24 hónapos szintentartó program egyetlen vizsgálata kedvező hatásokat mutatott a kiválasztott motoros tünetekre vonatkozóan (108).

Az, hogy a testmozgás képes-e csökkenteni a betegek gyógyszeradagját, nem tisztázott. Egy esetben az L-dopa ekvivalens az intenzív edzéscsoportban mérsékelten 38,4% -kal emelkedett, míg a kétéves nyomonkövetési időszak végén a 327,4% -ot növekedett a nem kezelt csoportban, ami azt sugallja, hogy a fenntartó program mérsékelheti a gyógyszeradagot (109). Egy 2 éves alacsony intenzitású szintentartó terheléses vizsgálatban feltérképezték a

mozgás mint kezelés hatását az L-dopa ekvivalenciára több éves nyomonkövetés mellett. A mozgásprogram ellenére az L-dopa ekvivalens azonban még mindig 29% -kal nőtt a vizsgálati időszak végére (108). Ezért nem világos, hogy a magas intenzitású és hosszútávú terhelésű szintentartó program csökkentheti a PD betegek gyógyszerében a szokásos növekedést, vagy akár csökkentheti az abszolút gyógyszeradagot.

A Parkinson-kór betegségben alkalmazott hagyományos terápia kedvezően befolyásolja a betegek mobilitását és tartási instabilitását is. (55, 56, 58-60, 62, 66). A PD-s betegek motoros válaszai terhelés ingerére igen változóak lehetnek. (67, 68) A betegség mozgásra gyakorolt hatása, illetve progressziója befolyásolja a beteg terhelhetőségét és fejleszthetőségét. (68, 69) Nemzetközi tanulmányok (56-70) valóban ösztönzik a többszenzoros játéktechnológia által támogatott, nagy intenzitással végrehajtott, testtartásbeli és instabilitásbeli rendszerek fejlesztését. (55, 56, 58, 62, 70-75).

A programok vizuális és akusztikus visszajelzést adhatnak a mozgás tartományáról, a teljesítményről, növelve a mozgás intenzitását.

A PD-s betegek rehabilitációját számos terápiával segítik. Jelenleg a legmodernebb a játéktechnológiával egybekötött virtuális terek használata, viszont szignifikáns eredményeket értek el a mozgékonyág és a koordináció területén a hidroterápiával, a Thai Chivel, és a tánccal. (44,45)

### *2.3. Vizsgálati célkitűzések és kérdésfeltevés*

Kutatásunk elsődleges célja annak felderítése volt, hogy a PD-s betegek tünetei illetve az általunk felmért tesztek eredményei javthatók –e intenzív mozgásterápiával valamint ha van az intenzív mozgásnak javító hatása az meddig tart és hogyan tartható fenn tartósan. A fenti kérdéseket klinikai környezetben végzett szisztematikus vizsgálatokkal terveztük megválaszolni. A vizsgálatban résztvevő betegek a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Neurológiai Osztályának Parkinson-kóros betegek közül kerültek ki, akiknél a tartási instabilitásra, koordinációra, mozgékonyágra, életminőségre és a betegség motoros és nem motoros tüneteinek súlyosságára vonatkozó méréseket végeztünk a kezelés megkezdése előtt alatt és két éves követés után.

A korábban feltárt és az ismertetett irodalmi eredményeket figyelembe véve a következőket tűztük ki célul:



1. Mérhető-e a Parkinson-kóros betegeken az egyensúlyuk megtartásának zavarára jellemző objektív eltérés
2. A háromhetes intenzív mozgástréning változtat-e a Parkinson-betegek egyensúlyi állapotán
3. A háromhetes intenzív mozgástréning változtat-e a Parkinson-kóros betegek motoros teljesítményén, hangulatán, életminőségén.
4. Ha van változás a mozgástréning következtében, azok milyen időtartamig maradnak fenn a motoros és nem motoros teljesítményre, hangulatukra és az életminőségükre és az alkalmazott gyógyszerek mennyiségére vonatkoztatva.
5. Hogyan alakulnak Parkinson-kóros betegek egyensúlyra és mozgás teljesítményre vonatkozó paraméterei a vizsgálatban alkalmazott mozgástréning kezelés nélkül.

*Célkitűzéseinket az alábbi vizsgálatokkal terveztük megválaszolni:*

1. A Parkinson-kóros betegek instabilitási (poszturográphiás) eredményeinek összehasonlítása önmagukhoz és a többi csoportban szereplő beteghez képest.
- 2-3. A háromhetes intenzív mozgástréning után megmértük a posturográphiás, motoros teljesítményre, hangulatra és életminőségre jellemző paramétereket, az eredményeket összehasonlítottuk a betegek saját kezelés előtti teljesítményével, és olyan Parkinson-kóros betegek adataival, akik kezelést nem kaptak.
- 4-5. A kezelt betegek állapotát 2 évig követtük. Három betegcsoportot képeztünk:
  - az első csoportban a háromhetes kezelés után a következő 2 évben folyamatos, fenntartó kezelést alkalmaztunk. (PDt+M: szintentartó csoport)
  - A második csoportban háromhetes kezelés után nem volt további fenntartó kezelés. (PDt: háromhetes terápiát követően csak megfigyelt csoport)
  - A harmadik csoportban sem kezdeti, sem fenntartó kezelés nem történt. (PDc: kizárólag megfigyelt csoport)

E három csoport eredményeit összehasonlítva terveztük megítélni, hogy az intenzív kezelés hatékonysága milyen időtartamig áll fenn.,

### 3. Szakirodalmi áttekintés

#### 3.1. Parkinson-kór

A Parkinson-kór betegséget James Parkinson brit orvostól nevezték el, aki 1817-ben írt munkájában „reszketeg bénulásnak” nevezte a kórképet. Az agy mélyén fekvő törzsdúcok (bazális ganglionok) funkciója az „elindított mozgások” finomítása, a visszajelzések, a testhelyzeti korrekciók. Kémiai ingerület átvivő anyagok (neurotranszmitterek) szállítják az információt az agyterületek között, ezek egyik legfontosabb anyaga a dopamin. A Parkinson-kór éppen az érintett terület, a dopamintermelő sejtek károsodását idézi elő, amitől zárványok alakulnak ki (ún. Lewy-testek). Idegpályákat tesz tönkre ez az elfajulás (ún. nigro striatalis pálya), így létrejönnek a jellegzetes Parkinsonos tünetek. Létezik az ún. Parkinson-szindróma, mely tüneteiben hasonló, azonban itt a fertőzés, gyógyszer, vagy egyéb toxikus anyag a felelős a tünetek létrejöttéért. (6,7)

A Parkinson-kór az ún. extrapyramidális (nem akaratlagos) mozgászavarok egyik formája. Jellemző tünetei a mozgászavar, hipokinézis és bradkinézis, a tanult mozgások elindítása, nehézkes megállítás, észlelhető lassulás, a mozgás ritmusának megbomlása, amelytől az nem harmonikus (a járást, beszédet, írást egyaránt érintheti). Felléphet még izommerevség (rigor), amikor az izmok tónusa fokozódik, egyfajta merevséget kölcsönözve és izomfeszülés (rigiditás), ami a végtagokat és a törzs izmait érinti. Emellett előfordul remegés, nyugalmi tremor, ami főként a kézen és az arcon látható. A kézen ún. automatikus mozgások észlelhetőek; eleinte nyugalomban, később mozgás közben is felléphet. A tartászavarok instabilitással párosulnak. (8-10) A normális posturalis stabilitás bomlása miatt elesés, koordinációs hiány léphet fel. Szembetűnő tünet a csoszogó járás, illetve a lépéshossz rövidülése, továbbá a tarkó merevsége. Vegetatív tünetek a székrekedés, vizelettartási zavar, hirtelen vérnyomásesés. Az ebben a betegségben szenvedő pacienseknél gyakori a depresszió is. A betegség progresszív jellegű, de az állapotromlás mértéke egyénenként nagyon változó. Nem fertőző, öröklődésre utaló hajlamot nem igazoltak. (6,7,9,10)

A diagnosztizálás részben az igen jellemző klinikai tüneteket figyeli, képalkotó vizsgálatokkal (CT, MRI) az egyéb idegrendszeri betegségeket zárja ki. Számos pontozás alapú tesztet használnak (UPDRS, Hoehn – Yahr, mini – mental), amelyek elvégzése, kitöltése révén a beteg aktuális állapotáról nyerhető pontosabb információ. Ezek a munkaképességet, önállóságot, a betegség előrehaladását vizsgálják és pontozzák. (12,14,15,)

### 3.2. A Parkinson-kór Diagnosztikája

Jelenleg a Parkinson-kór diagnózisa a kórelőzményen és a neurológiai fizikális vizsgálaton alapszik. Legtöbbször a kezdeti tünetek enyhék, ami nehezíti a kórkép felismerését, ezért néha szükséges a beteg ismételt vizsgálata mielőtt kimondhatjuk a végleges diagnózist. (8-14)

Számos nemzetközileg elfogadott klinikai osztályozási teszt végezhető, ezek közül az UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), a „Hoehn and Yahr Staging”, a „Modified Schwab and England Activities of Daily Living” skálát széles körben alkalmazzák a Parkinson-kór súlyosságának meghatározásában. A képalkotó vizsgálatok közül általában koponya CT (computed tomography) és MRI (magnetic resonance imaging) vizsgálatra van szükség egyéb Parkinson-kórt utánzó betegségek kizárása céljából. A Parkinson-kórban a képalkotó vizsgálatok nem mutatnak eltérést. Az utóbbi időben látótérbe kerültek a funkcionális képalkotó vizsgálatok: a SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography), PET (Positron Emission Tomography), MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy) vizsgáló eljárások is, amelyek a Parkinson-kórra jellegzetes elváltozásokat mutatnak, ezáltal segítik a kórkép diagnosztizálását differenciál diagnosztikai nehézségek esetében.

A Parkinson-kór motoros tünetei: csoszogó járás, karlengés csökkenése, “en bloc” fordulás, előrehajlott testtartás, festination, tapadás, dystonia, beszéd- és nyelészavar (hypophonia, nyálfolyás, dysphagia), fáradékonyság, “lárvaarc”, micrographia, a kéz finom mozgásainak és a koordinációnak a zavarai, stb. (8,9,15,16,)

Nem motoros tünetek: hangulatváltozás, kognitív funkciók zavara (reakció időnövekedés, dementia, rövid távú memória romlása, stb), alvászavar, érzékszavar, vegetatív zavar (zsíros bőr és seborrheas dermatitis, vizelet incontinentia, nocturia, székrekedés és gyomor-bélrendszeri dysmotilitás, aktivitás zavar, fogyás).

A tremor szó a latin “tremere”-ből származik, ami “remegés”-t jelent. A tremor definíciója: bármely testrész akaratlan oszcilláló mozgásai, a tér bármely síkjában. A tremor jellegzetesen ritmikus, distalisan kifejezettebb, nyugalmi típusú. Kezdetben többnyire a felső végtagon jelentkezik, akaratlagos mozgás során eltűnik vagy csökken, stressz hatására viszont fokozódik. Frekvenciája 4-8 cps, intenzitása változó. Az érzelmi felindulás fokozza a tremort, alvás közben eltűnik, az izom megfeszítésékor vagy az ízület szélső helyzetében szintén csökken. A tremor az összes Parkinson-kóros beteg kb. 70-80%-ánál megfigyelhető tünet. Az

esetek háromnegyedében kezdetben egyoldali, később átterjedhet a másik oldalra is. Nyugalomban kifejezett, ami jellemző a Parkinsonra. (9,10,11)

Nem minden ritmusos mozgás tekinthető tremornak, például ritmusos mozgás látható egyes myoclonus formákban is. Dystoniában is jelentkezhetnek hasonló ritmusos mozgások, ilyenkor dystonias tremornak hívjuk. A bradykinézia/akinézia jelentése, hogy a spontán mozgásokból kevesebb lesz. Ide tartozik a mimika elszegényesedése, a ritka pillacsapás, a beteg a fejét a törzssel és a vállakkal együtt fordítja ("en block" fordulás). Az összes mozgás meglassul és akadozó lesz, és az írás is meglassul az akaratlagos mozgások csökkenése miatt.

A rigiditás: fokozott, viaszzerű, a passzív mozgatas egész folyamán egyenlően érzett ellenállás. A mozgások során általában egy izom feszülését az ellentétes izom ellazulása kíséri. Parkinson-kóros betegnél ez nem így történik, ezért nehezebbé válik a mozgás. Passzív mozgataskor ún. "fogaskerek" tünet észlelhető (6-10). A dyskinézia (túlmozgás) nem a betegség tünete, hosszas L-dopa kezelés szövődményeként alakul ki. Ebben az esetben izomfeszülés, csavaró és rángó mozgások jelentkeznek változó időtartammal. Azoknál a betegeknél jelentkezhet túlmozgás és fájdalmas izomfeszülés, akik hosszasan, nagy adag L-dopát szednek (2-5 év kezelést követően a kezelték 50%-ánál).

A kézírás lekicsinyedése apró betűkre (micrographia) a mozgásszegénység (akinézia) egyik megnyilvánulása. Az írást a tremor is befolyásolja, amely az írásképeséget súlyos mértékben károsítja. Ez jelentősen korlátozza a beteget mindennapi tevékenységében (6,7,8).

### 3.3. A Parkinson kór hatása a Basalis Ganglionok működésére

A Parkinson-kór esetében a substantia nigra pars compact-ban a dopamin közvetítő, ún. pigmentált neuronok elhalnak. Néhány esetben a betegség genetikusan, okozhatja továbbá vírusos gyulladás, de a legtöbb esetben az ok ismeretlen. A *substantia nigra* pars compacta funkciójának kiesése által a striátumba direkt vagy indirekt úton, nem jut megfelelő mennyiségű sem serkentő, sem gátló dopamin. Ennek a következtében a GPI direkt úton történő gátlása és indirekt úton történő serkentése is drasztikusan lecsökken. Ebben az esetben még a kéreg felől érkező serkentés sem tudja kompenzálni a dopamin kiesését. A gátlás lecsökkenése a *globus interna*-ban és a *substantia nigra pars reticulata*-ban a kimenetüket jelentősen meg fogja növelni. Következtében a kimeneti területek gátlása minden körülmények között megnő (szinte függetlenül a kéreg működésétől). A Thalamusban bekövetkezett gátlás az akaratlagos mozgások fogyatékosságában fog megnyilvánulni. A középagy lokomotoros területeinek a gátlása minden ritmikus jellegű mozgásnál nehézséget

fog jelenteni. A Parkinson-kórban szenvedő betegeknek ez által nehezebbé esik a járás, futás, célzott mozgások, illetve finom és precíziós mozgások. A Parkinson-kór mindmáig gyógyíthatatlan betegségnek minősül, azonban a tüneti kezelése is létezik. Az egyik lehetőség, hogy a Dopamin prekursorját (előanyagát) juttatják a szervezetbe. A vér-agy gátszűrő hatása miatt ugyanis a közvetlen dopamin bejuttatásának nem lenne eredménye. A dopaminagonista gyógyszerekkel a betegség korai stádiumában szintén elérhető javulás, ez a dopamin hatását próbálja utánozni. Egy idő után azonban a gyógyszer hatástartama rövidülhet. Amennyiben a gyógyszeres kezelés ellenére a beteg állapota súlyosbodik, alkalmazható a mély agyi stimuláció. Ennek során egy elektródát ültetnek az agyba, ahol a megfelelő magokat elektromos stimulációval gátolják a működésükben. A gyakorlatban három fajta stimuláció létezik: a szubtalamikus, a pallidális és a thalamikus stimuláció.

#### **4. Neurorehabilitáció**

A neurorehabilitáció az idegrendszert ért súlyos vagy enyhe károsodások következtében kialakult fogyatékoság és rokkantság, megváltozott tevékenység és aktivitás, megszüntetésére (javítására, csökkenésére) szolgáló komplex folyamat.

A neurorehabilitációt mint önálló diszciplínát körülbelül 28 éve definiálták. 1990-ben, az Egyesült Államokban alakult először neurorehabilitációs társaság (American Society of Neurorehabilitation), majd Nyugat-Európában is létrejöttek hasonló szervezetek: Ausztriában, Németországban, Olaszországban, Spanyolországban, Svájcban, Hollandiában és Norvégiában. (1)

A neurorehabilitáció a neurológiai betegek motoros és nem motoros tünetek rekonstrukciójával, életminőségbeli javulásával, valamint a mozgásszervi rehabilitációjával foglalkozik. Az elmúlt évtizedek technikai fejlődésével párhuzamosan a neurológiai kórképek diagnosztikájában döntő jelentőségűvé váltak a modern, noninvazív vizsgálómódszerek (MR, SPECT, PET, TMS). (2,3)

A számítástechnika fejlődésével, valamint a vizsgálómódszerek továbbfejlesztésével speciális terápiás eljárások kidolgozására nyílt lehetőség. Ezeket a módszereket a nyugati országokban már rutinszerűen használják a neurológiai betegek rehabilitációjában. Ilyen módszerek például az intenciókontrollált miofeedback, a háromdimenziós optoelektronikus járásanalízis, a neuroprotézisek, a vizuálfeedback, a virtuális valóság tréningek. A neurorehabilitáció részét képezik továbbá azok a neurológiai témájú kutatások, amelyek az idegrendszer

regenerációjával, reorganizációjával, valamint az idegrendszer károsodásakor fellépő biokémiai változásokkal foglalkoznak.

Világszerte a legnagyobb kihívást a speciális neurorehabilitációs képzés jelenti. A neurológiai betegségek kezelése többnyire meghaladja az akut ellátás kereteit. A krónikus neurológiai megbetegedések esetén folyamatos gondozásra, a fluktuáló jellegű progressziótól függően időszakos rehabilitációra van szükség.(1-4)

A fejlett gazdasággal rendelkező országokban a költség-haszon („Cost-Benefits”) elemzések alapján egyre inkább a relatíve drágább, ám rövidebb ideig tartó terápiás eljárásokat alkalmazzák, amelyek segítségével hamarabb válhat újra a társadalom hasznos tagjává a neurológiai betegségéből adódóan rokkanttá vált beteg. (1,2,4)

## **5. A neurorehabilitációs fejleszthetőség élettani és fiziológiai háttere**

### *5.1. Neuroplaszticitás*

Az idegrendszer plaszticitása első közelítésben nagyfokú változásra való képességét jelenti. Beletartozik a fejlődő idegrendszer ún. „developmental” (fejlődési) plaszticitása, a szinaptikus kapcsolatok folytonos épülése, illetve szükség esetén átrendeződése (szinaptikus plaszticitás), illetve károsodás esetén a felnőtt idegrendszer regenerációs képessége.

A plaszticitás a központi idegrendszer egyik kiemelkedő jelensége, mely lehetővé teszi különféle készségek elsajátítását, az információ megőrzését, a neurális hálózatok átszerveződését a környezeti ingerre adott válaszként, és hozzájárul az agyi és gerincvelői sérülésekből való felépüléshez (51). Vagyis az agy anatómiai és funkcionális változásra való képességét nevezzük plaszticitásnak. Az agy különféle rendszerei egymáshoz kapcsolódó idegsejtekből épülnek fel neuronhálózatokat alkotva, s ha a hálózatok egyes pályái zavart szenvednek, más korábban használt pályákat igénybe véve kerülhetnek meg. A másodlagos idegpályák az aktiválásuk révén egyre erősebbekké válnak, ezáltal az agy újraszervezheti önmagát (52).

A *neuroplaszticitást* agyunk azon jellegzetes folyamatára alkalmazzuk, amely képessé tesz minket arra, hogy tapasztalat hatására módosítsuk egy adott neurális hálózat funkcióját, így a tapasztalat hatása közvetett módon szabályozza az egyén érzéseit, gondolatait és viselkedését. Ezek a változások mind molekuláris, mind strukturális szinten megjelennek a környezeti ingerekre adott válaszként, és főként különféle képalkotó eljárások segítségével vizsgálhatók.

A neuroplaszticitás az idegrendszer azon képessége, melynek során funkciójának, szerkezetének vagy kapcsolatainak a reorganizációjával válaszol az extrinzsik vagy intrinzsik stimulusokra. A plaszticitás függ az időtől, lehet tapasztalatvezérelt, és befolyásolja a környezet (pl: motiváció, koncentráció).

A neuroplaszticitás jelensége rámutat arra, hogy az agy nem merev szerkezet, képlékenyebb, mint azt gondoltuk volna, viszont nem szabad megféledeknünk paradox mivoltáról. Ugyanis a plaszticitás nemcsak rugalmasságunkért felelős, hanem megmerevedett viselkedésformákért, sőt akár patológiás folyamatok forrásaként is tekinthetünk rá (52).

## 5.2. A perifériás idegrendszer

Perifériás (szenzori-motoros) ideg súlyosabb sérülése esetén kiesik az adott idegérző funkciója, csökken az innervált izom tömege, illetve izomgyengeség jelentkezik az adott területen. Sok esetben azonban a sérült periférikus axon képes regenerálódni és újránőni, a Schwann sejtek biztosította környezetben. Ez ellentétes azzal, ami a CNS-ben figyelhető meg, nevezetesen az asztroglia és az oligodendroglia sejtek általában gátolják az axon-növekedést (mindamellert a CNS neuronjai is képesek új axon-arborizációt és új szinaptikus kapcsolatokat kialakítani).

Amikor a periférikus ideg sérül, a distalis része az ún. Wallerian-degeneráció során elveszik, de a Schwann sejtek életben maradnak, és az ún. endoneurium csövet alkotják, amit lamina basalis vesz körül, és biztosítják a környezetet az axon újránövéséhez.

A basalis laminában található olyan speciális anyagok, molekulák (pl. laminin, fibronectin), melyek feltétlenül szükségesek a regenerációhoz.

A degenerálódó idegsejteket a periférián macrophagok kebelezik be, de ezek egyúttal mitogén hatásúak a Schwann sejtekre nézve. A Schwann sejtek mintegy szubsztrátot biztosítanak az axonok újránövéséhez, amellert termelnek számos ún. neurotrophikus faktort is, melyek szintén elengedhetetlenek az axon-növekedéshez. Ilyen anyagok a

- Neurotrophinok, pl. az NGF (nerve growth factor), a BDNF (brain derived neurotrophikus faktor), neutrophin 3/4/5,
- Neuropoetikus factorok, pl. LIF, (leukemia inhibitor factor),
- Haemopoetikus factorok, p. interleukin,
- Növekedési factorok, pl. FGF (fibroblast növekedési factor), EGF (epidermal növekedési faktor),

- Neuropeptidek: CGRP, (calcitonin gene related peptid) VIP (vasoactiv intestinal peptid), NPY (neuropeptid Y).

A neurotrophikus faktorok specifikus receptorokon keresztül hatnak, mint pl. a „trk receptorok”, melyek cytoplasmaticus tyrosine kinázokat használnak szignál-molekuláknak.

Ha maga az idegsejt károsodik (a dorsalis vagy ventralis ganglionban) akkor irreverzibilis idegsejtpusztulás a végeredmény, a funkció kiesésével. Ilyen pl. a poliomyelitis, vagy a motoneuron betegség (MND). (51,52)

### 5.3. A központi idegrendszer

Igen nagyfokú a perinatalis vagy posztnatalis élet során a CNS változékonysága, plaszticitása. Iskolapéldája a *fejlődő látórendszer plaszticitása*.

Születéskor a jobb és bal szemből a primer látókéregbe (a IV. rétegbe) érkező axonok nem válnak még szét, szegregációjuk – és az ocular dominancia oszlopok kialakulása az ún. kritikus periódus (pl. macskában 3-14 hét, emberben több év) alatt történik meg. Ebben a periódusban igen fontos a megfelelő fiziológias ingerület az OD oszlopok kialakulásához. Ha az egyik szem deprivált (szemhéj összevarrása), a másik szem lesz a domináló és elnyomja, kiszorítja a deprivált szemből érkező terminálisokat a helyükről a primer látókéregben. A kritikus perióduson belül a deprivált szem felszabadítása után röviddel helyreáll a normál állapot (illetve fordított szemlevarrás után a korábban deprivált szem képes átvenni a dominanciát). A kritikus periódus után ez már nem, vagy csak kismértékben történik meg.

### 5.4. A felnőtt idegrendszer plaszticitása és szomatoszenzoros rendszer plaszticitása

A periferikus input elvesztése (pl. egy ujj elvesztése) a szomatoszenzoros kéregben nem okoz egy permanens kiesést, hanem a szomszédos kérgi területek meglepően gyorsan átveszik az irányítást ezen kéregterület felett is, jelentős axon-benövés, terjeszkedés figyelhető meg a szomszédos területek felől. A plasztikus változások elsősorban a kéregre jellemzőek, de megfigyelhetők alacsonyabb központokban (thalamus VPM és VPL magjai, illetve a nervus trigeminus agytörzsi magjaiban) is, kísérletes körülmények között rágcshalókban, a bajusszőrök deafferenciációját követően.

További példa az érett idegrendszer plaszticitására a *vestibulo-okuláris rendszerben megfigyelhető változékonyság*. A vestibuláris rendszerből a CNS-be és a kisagyba (moharostok közvetítésével) érkezik jelzés a fej mozgásáról. A kúszórostokon érkező jel a



szem kompenzáló mozgásával arányos. (Ha valamit nézünk, és közben elfordítjuk a fejünket, a szem az ellenkező irányba mozdul, és fejmozgás mellett is képesek vagyunk egy pontra vagy dologra fixálni.) Ha egy prizmat helyeznek a szem elé, a kompenzációhoz szükséges szem-elfordulás mértéke (szöge) megváltozik. Egy idő után a vizsgált személy prizmával is képes jól látni, a VOR reflex adaptálódik a megváltozott viszonyokhoz, ami azáltal jön létre, hogy a kúszórostok érkező megváltozott jel képes megváltoztatni a parallel rost bemeneteket is a Purkinje sejtek dendritfáján. Ennek az elektrofiziológiai alapja a megváltozott LTD (Long Term Depression a kisagyban, ami hasonló a hippocampusnál tárgyalt LTP-hez, csak ebben nem a serkentés, hanem a gátlás változik). A központi idegrendszerrel korábban azt tartották, hogy születés után az idegsejtek nem képesek osztódni, és pótolni kieső, károsodott idegsejteket. Ma már elfogadott azonban, hogy bizonyos területeken a felnőtt idegrendszer is képes idegsejtek folyamatos pótlására. A III. agykamra subventricularis zónájában leírtak stem-sejteket, melyek lassan, elnyúlt ciklusban, de képesek osztódni a születés után is, és az új idegsejtek a rostralis migrációs úton képesek a szaglógumóba vándorolni. Ezen kívül, szintén az oldalkamra subventricularis zónájából, megfigyeltek hippocampalis sejtek felnőttkori pótlását is.

### *5.5. A motorikus képességek*

A motorikus képességek olyan fizikális vagy testi tulajdonságegyüttesek, melyek egy adott célra orientált mozgásos cselekvés végrehajtásának feltételei. A motorikus képességek lehetnek veleszületettek, vagy pedig a biológiai fejlődés során szerzett tulajdonságok. Ezek a tulajdonságok, képességek szorosan összefüggnek egymással, és valójában a teljes emberi személyiség alkotórészeiként foghatók fel (48).

Dubecz, Nádori és Harsányi (48-50) műveit integrálva, a motorikus képességeket az alábbiak szerint csoportosíthatjuk: kondicionális képességek, koordinációs képességek és ízületi mozgékonyosság. A kondicionális képességek a mozgások végrehajtásának energetikai feltételeit jelentik és fizikai mértékkel jellemezhetők. Ezek olyan paraméterek, amelyek a mozgások közbeni erő kifejtés mértékét, sebességét és időtartamát jellemzik, és amelyek idegrendszeri, izomszöveti, szív-keringési, légzési és anyagcsere rendszerek működési kapacitásától függenek. A kondicionális képességek a legpontosabban mérhető és leggyakrabban mért képességek, ezek ugyanis kiválóan jellemzik a szervezet aktuális teljesítőképességét vagy az abban lezajló adaptációs jelenségeket. A mozgáskoordináció főleg az idegrendszer működési szintjétől függ és a mozgások pontosságát, eredményességét és gazdaságosságát jelenti. A mozgáskoordináció egy bonyolult szenzomotoros jelenség, amely

a cselekvések szabályozási hátterét tükrözi és jóval nehezebben vizsgálható motorikus képesség, mint a kondicionális képességek. Az ízületi mozgékonyosság a mozgásoknak olyan feltétele, mely az emberi test mozgatórendszeréhez tartozó anatómiai képletekből adódó és a különböző idegrendszeri mechanizmusok által szabályozott mozgásterjedelem szabadságát, illetve korlátait jelenti.

Fontos megjegyezni, hogy a fentiekben említett motorikus képességek és azok típusai önállóan szinte soha nem jelennek meg. Bár vannak olyan mozgásformák, amelyek teljesen szélsőséges módon, szinte egyetlen elkülönült fizikai képességen múlnak, valójában valamennyi motorikus képesség összefügg a többivel. A motorikus képességek tehát egyrészt kölcsönhatásban állnak egymással, másrészt az egyes mozgásformákban keverten jelennek meg. Az egyes mozgásformákat a motorikus képességek részesedési aránya különbözteti meg egymástól.

A motorikus képességeket jelentősen befolyásolják a humánbiológiai tényezők. Míg a korábbi hazai szakirodalom nem hozta összefüggésbe a fizikai teljesítőképességet a morfológiai vagy más néven antropometriai paraméterekkel, mi hangsúlyozzuk, hogy a motorikus képességek értékeit gyakran az antropometriai méretekkel együttesen kell értelmezni. Ezek közül is elsősorban a testösszetételi változókat érdemes vizsgálni, melyek jelentősen befolyásolják egy mozgás végkimenetelét.

#### *5.6. Agilitás és neuromuscularis adaptáció*

Az agilitást úgy lehetne leírni, mint hatékony irányváltoztatási képességet, azaz robbanékony start, lassulás, irányváltoztatás, majd gyorsulás, miközben a testkontroll maximális, a sebességcsökkenés pedig minimális. Összesített koordinációs képességnek is nevezhetjük, hiszen adaptációs képesség, egyensúly, orientációs és reakciós képesség, ritmusérzék mind benne foglaltatnak.

Az agilitásfejlesztés lényege, hogy minimalizáljuk a sebességcsökkenést, miközben irányt változtatunk. Tehát azok a gyakorlatok fejlesztik, amelyek gyors irányváltoztatást igényelnek oldalra, előre, hátra, felfelé, lefelé. Az agilitás az idegrendszer képessége, fejlesztéséhez ismétlésekre van szükség. Gyakran hónapok munkája egy mozgás robbanékonyságának, sebességének a megnövelése.

A neuromuscularis adaptáció az ideg-izom együttműködés intenzív edzése, új gyakorlat tanulásakor érezhető „agytorna”. Az agilitás tréning hasonlít legjobban a sport során létrejövő helyzetre, mégis részenként gyakorolható vele egy-egy képesség.

A testtudatosság, mozgástudatosság (kinesztézis) esetén a gyakorlat minden pillanatában meg kell találni minden ízület optimális helyzetét, azaz pillanatonként fel kell venni az optimális testtartást ahhoz, hogy minimális erővel maximális gyorsulást érjünk el.

A sérülésprevenციót szem előtt tartva, ha képesek vagyunk a másodperc tört része alatt irányítani a testünket, a sérülés gyakran elkerülhető vagy csökkenthető a súlyossága. Azáltal, hogy stresszmentes helyzetben (nem sport közben) gyakoroljuk a sportkézségeket, begyakoroljuk a helyes technikát, a megfelelő testtartást, a reakciót a váratlan irányváltoztatásokra és felkészítjük a testünket a stresszhelyzetben (sportolás közbeni) történő megmérettetésre. Ez fontos része a túlterheléses szindrómák rehabilitációjának és a szezon előtti felkészülésnek. (113)

### *5.7. Propriocepció*

Mozgásunkat különböző érzékszerveinkből és különböző receptorokból érkező információk segítségével vagyunk képesek optimálisan megtervezni és végrehajtani. A propriocepció a különböző testrészek testhez és földhöz viszonyított helyzetének értékelése. Az ízületek helyben tartásához, a fiziológias izom-összehúzódáshoz, valamint a koordinált mozgásokhoz ép és egészséges propriocepció szükséges.

### *5.8. Vestibuláris rendszer*

A vestibularis rendszer feladata az izomtónus szabályozásán keresztül a test mindenkor helyzetének megtartása a gravitáció ellenében. A testhelyzet folytonos változásának következtében állandó információáramlás történik a perifériás receptorok felé az agytörzsi vestibularis magokba, ahol egy rendkívül komplex ingerület feldolgozás történik. Az innen származó ingerület szabályozza az izomtónust, biztosítja a fej helyzetének megváltozását követő reflexes szemmozgást és befolyásolja a vegetatív központok működését is. Az egyensúlyozó szerv összetett érzékszerv, melynek lényegi része, a tágabb értelemben vett labirintus már a primitív, vízben élő gerinceseknél is megtalálható, mint áramlásregisztráló érzékszerv. Ez a része megtartotta funkcióját, és a filogenesis magasabb fokán álló élőlényeknél is hasonló elveken működik. A receptorok egy része módosult formában megőrizte ezt a működését, és más idegrendszeri területekkel együtt az egyensúlyozó rendszert alkotja. Az egyensúlyozó receptorok közül a szöggyorsulást érzékeli, félkörös ívjáratokban elhelyezkedő ampullaris receptoroknak is nevezik. A lineáris

gyorsulásra érzékeny receptorok, az otolith vagy macularis szervek a sacculusban, utriculusban és alacsonyabb rendekben a lagaenában helyezkednek el. A receptorokat ellátó primer neuronok axonjai a nervus vestibulocochlearisban haladnak az agytörzs felé, ahol az egyensúlyozó és a halló magokban végződnek. Az itt található másodlagos neuronok a központi idegrendszer különböző képleteivel létesítenek kapcsolatot. (133-135)

### 5.9. Poszturális kontroll

A poszturális kontroll a felelős a test-tömegközéppont alátámasztási felület tartásáért, álló, illetve különböző testhelyzetekben és mozgás közben. A poszturális kontroll egy perceptuális-motoros folyamat, mely magába foglalja a helyzet- és mozgásérzékelést a vizuális, szomatoszenzoros és vesztibuláris rendszerekben; a szenzoros információk feldolgozását és a motoros válasz kiválasztását, amely fenntartja vagy visszaállítja a test egyensúlyi helyzetét. Így az életkor előre haladtával kialakuló vizuális, szomatoszenzoros és vesztibuláris rendszereket érintő változások negatívan befolyásolják a poszturális központokba jutó szenzoros visszacsatolást.

### 5.10. Basalis ganglionok működése és működési zavara

A basalis ganglionok működéséhez szükséges bemutatni néhány neurotranszmitert, amelyek a motoros szabályozási folyamatokban fontos szerepet töltenek be. Ezek lehetnek serkentőek vagy gátlóak. Neurotranszmitterek: 1. Glutamát (serkentő) 2. GABA (gátló) – Gamma-Amino-Butanic Acid (gamma-amino-vajsav) 3. Dopamin (serkentő/gátló)

A dopamin serkentő és gátló funkciót is betölthet attól függően, hogy a direkt vagy az indirekt úton jut érvényre.

A szabályozási kör kimeneti pontja a *globus pallidus internus* és a *substantia nigra pars reticulata*, melyek három fő területre vannak hatással. Az általuk kibocsátott inger gátló jellegű, így gátolt terület működése csökkenni fog. Az első terület a *Thalamus*, amely az akaratlagos mozgások végrehajtásában játszik szerepet az alsó motoneuronok normál szintű ingerlésén keresztül. A második a köztiagy lokomotoros (ritmikus mozgásokkal foglalkozó) területe, mely embereknél például a járást, futást teszi lehetővé. A harmadik terület az agykocsány mellett elhelyezkedő kocsányos mag (*nucleus pedunculopontinus*). Ez a terület a mozgás tervezésében, valamint a lokomotoros mozgásokban játszik szerepet. A motoros kéreg glutamáttal képes serkenteni a striátumot, amely két irányba képes továbbítani az

információt. A striátum gátolni képes a direkt úton keresztül a *globus pallidus internus*, valamint indirekt úton a *globus pallidus externus*. A direkt út jellegzetessége, hogy a striátum gátló hatása a *globus pallidus internus*on keresztül rögtön a bazális ganglionok kimenetére jut. Az indirekt út folytatásában a *globus pallidus externus* gátolni képes a thalamus alatti magot (*subthalamic nucleus / nucleus subthalamicus*). A thalamus alatti mag serkenteni képes a *globus pallidus internus*, illetve a *substantia nigra pars reticulata*-t. Az eddigiekben feltüntetett gátló ingerek mind GABA, míg a serkentők Glutamáton keresztül valósulnak meg. A striátum másik bemenete a *substantia nigra pars compacta* felől érkezik. Utóbbi két fajta dopamint küld a striátumba. A serkentő Dopamin (DS) a direkt úton jut érvényre, míg gátló (DG) az indirekt úton. A nigrostriális pályák, melyek a *substantia nigra pars compacta* és a striátum között húzódnak különleges jelentőséggel bírnak a szabályozási körben, sérülésük komoly betegségek kialakulásához vezet. Amikor az izmok nyugalomban vannak, a kéreg kevesebb serkentő Glutamátot küld a striátumba és a *substantia nigra pars compacta*-ba. A direkt pályán ennek a következménye, hogy kevesebb gátlás érkezik a *globus pallidus internus*ba (GPI), ez a GPI működése szempontjából serkentésként nyilvánul meg. A GPI kimenetén tehát megnövekedik a gátlás az agonisra izmok felé. Az indirekt úton a striátum csökkenti a *globus pallidus externus* (GPE) gátlását, így a GPE kimenetén nagyobb gátlás jön létre. A thalamus alatti mag ez által nagyobb gátlást érzékel, és így kevesebb serkentést bocsájt ki a GPI felé. Ennek a következménye, hogy az antagonista izmok kisebb gátlást fognak tapasztalni. Ebben a körben, tehát mind az agonista, mind az antagonista izmok gátlása megtörténik, amely végső soron a mozgatókéreg szándékának megfelelő.

Mozgás esetén a kéreg felől érkező glutamátmennyiség megnő. Ez serkenteni fogja mind a striátum, mind a *substantia nigra pars compacta* működését. Ezáltal megnő a striátum által kibocsájtott gátló inger mind a GPI, mind a GPE irányába. A GPI-ba érkező gátló inger tehát csökkenteni fogja az agonista izmok gátlását, azaz tulajdonképpen serkenti a működésüket. A GPE gátlásának növelése csökkenti a thalamus alatti mag gátlását, és ezáltal serkenti a GPI-ban az antagonista izmok gátlását. Az antagonista izmok gátolva lesznek az akaratlagos mozgások során, ami elengedhetetlenül szükséges a mozgás bekövetkezéséhez. A mozgáshoz mind a direkt, mind az indirekt út hibátlan és összehangolt működése szükséges.

## 6. Etiológia

Az 50. életév alatt a PD kialakulásában az örökléstani tényezők aránya nagyobb, míg a később manifesztálódó esetekben inkább a környezeti tényezők dominálnak. Mindegyik esetben az eredmény a nigralis neuronok apoptoticus pusztulása az oxidatív stressz, a mitokondriális működészavar, az excitotoxicitás és gyulladásozó folyamatok következtében (46). 5-10 %-ban fordulhat előfamiliáris eredet, ezek háttérében ezidáig 11-féle génmutációt sikerült kimutatni, melyek az 1.,2.,4.,6. és 17. kromoszómához kötődhetnek.(47).

## 7. Epidemiológia

Epidemiológia esetén széles körben elterjedt betegségről van szó, pl. az USA-ban a prevalenciája 100-250 /100000, Kínában 1,7 /100 (95 % CI 1,5-1,9; életkor  $\geq 65$  év) körül mozog. Prevalenciáját szociális és gazdasági tényezők is befolyásolhatják. Az incidentia, a legérzékenyebb indikátor az USA-ban 20.5/100 000 körül van. Magyarországon a betegszám megközelítőleg 20.000 fő, a betegek 50-70% - a áll kezelés alatt. Jelenleg az évi incidencia 8-10 / 100.000, de az arány folyamatosan növekszik.

Európában a betegség prevalenciája 100-200/100 ezer fő. A prevalencia az életkor előrehaladtával növekszik, 80 éves kor körül közel négyszeresére emelkedik. Ez a felmérés a kaukázusi rasszra vonatkozik (11). Az adatok alapján hazánkban a betegek száma 18-20 ezerre becsülhető. A betegség incidenciája 12-20/100 ezer fő/év (12). Baker vizsgálatai szerint (13) a férfiak kockázata a Parkinson-kór kialakulására másfélszer több mint a nőké.

A Parkinsonos-betegek várható élettartama amennyiben betegségük 1950 előtt kezdődött, álagosan 18 év volt. (14) Egy másik tanulmány szerint ( L-dopa bevezetése előtt) a Parkinson-szindrómás betegek 28%-a 5 évvel a betegség kezdete után meghalt vagy mozgásában súlyosan korlátozottá vált, 5-9 év után 61%-ra, 10-14 év után 83%-ra emelkedett, 15 év elteltével a 90%-ot elérte (15).

A kor specifikus csúcsincidenciája 69- 70 év, a betegek átlagéletkora 77-78 év, átlagos betegségtartam 8-9 év. Az átlagéletkor magasabb, a betegségtartam hosszabb a tremor domináns típusban. (16) A kutatások szerint a prevelancia értékek eltérései a különböző földrajzi területeken a környezeti szennyeződéso mértékével függnek össze. Barbeau (17) munkacsoportja arra a véleményre jutott, hogy a Parkinsonos tünetek kialakulásában genetikai prediszpozíciónak, és a környezeti ártalmaknak együttesen van szerepe.

## 8. Hipotézisek

### I.

- Feltételezzük, hogy egy intenzív terápia pozitív hatással lesz a betegek motoros és nem motoros tünetei súlyosságára a kezelt csoportban, míg a kontroll csoportban változás nem figyelhető meg.
- Az intenzív terápia szignifikánsan javítja a kezelt betegek életminőségét, a kontroll csoport eredményei nem változnak jelentős mértékben.
- A depresszív állapot (BDI) eredményei a csoportos terápia hatására mérsékelten javulhatnak, míg a kontroll csoport eredményei nem változnak.
- A mozgékonyági teszt (TUG) eredményei szignifikáns javulást fognak mutatni az intenzív terápiát végzett csoportban, a kontroll csoportban az eredmények nem fognak változni.
- A kezelt betegek tartási instabilitási paraméterei jelentős mértékű szignifikanciát fog mutatni a kontroll csoport eredményeihez képest.

### II.

- Feltételezzük, hogy a UPDRS.M-EDL teszt eredményei a szintentartó csoportban nem fognak változni, amíg az aktív kontroll csoportnál állapotromlás lesz megfigyelhető, ahogy még nagyobb valószínűséggel a passzív kontroll csoportnál is folyamatos állapotromlás figyelhető majd meg a 2 éves nyomonkövetés alatt.
- Az életminőségi tesztek felmérésénél a szintentartó csoport eredményei nem változnak, az aktív és passzív kontroll csoport eredményei jelentős mértékű állapotromlást fog mutatni.
- A depresszív állapotot meghatározó tesztnél lényeges különbséget a szintentartó csoportban nem várunk, viszont az aktív és passzív csoportban lényeges változás lehetséges.
- A TUG teszt eredményeiben a passzív és aktív csoport folyamatos állapotromlás várható, míg a szintentartó csoport eredményei szignifikáns változást nem fognak mutatni a kedvező (negatív) irányban.
- A posturography eredmények minimális változást fognak mutatni a szintentartó csoportban, az aktív és passzív kontroll csoportban állapotromlás lesz megfigyelhető.
- Az L-Dopa ekvivalens dózis értékben a szintentartó csoportban nem várunk lényeges változást ellentétben az aktív és passzív csoporttal, ahol az állapot fenntartásához a gyógyszerdózis növelésére lesz szükség a 2 éves megfigyelési periódus alatt.

## 9. Felhasznált vizsgáló módszerek és tesztek

1. A betegek motoros tünetek súlyosságát a **UPDRS-M-EDL** teszttel mértük fel, amely érzékenyen változik a PD tüneteinek széles spektrumában. Mivel az M-EDL-ben a minimális klinikailag jelentős (minimal clinically important difference = MCID) küszöb 3,1 pont, a klinikailag jelentőségteljes javulásnak ezt meghaladó változásokat tekintjük.

A UPDRS-MEDL skála a mindennapi életvitel motoros tüneteinek súlyosságát mutatja. A tizenhárom kérdésből álló blokkban maximum elérhető pontszám 52 pont. Minél alacsonyabb a pontszám, annál jobb a beteg állapota. A pontozási felosztás a következő: 0 – normális, 1 – csekély, 2 – enyhe, 3 – közepes, 4 – súlyos.

2. A szubjektív életminőséget (HRQoL) a három teszttel vizsgáltuk. Schwab and England Activities of Daily Living Scale –lel (ADL); az EuroQol EQ-5D-vel, ami egy olyan skála, amely a HRQoL öt aspektusát mozgásszervi rendellenességek jelenlétében is méri, és vizuális analóg skálán is vizsgálja és a Parkinson-kórra vonatkozó kérdőívvel (PDQ-39). A PDQ-39-ben a 4.7-es változás klinikai jelentőséggel bír a HRQoL-ben.

A **Schwab and England Activities of Daily Living Scale (ADL)** a napi rutin elvégzésének szubjektív vizsgálata, a napi rutin képességének feltérképezése százalékos formában. A skála felosztás 0 – 100% között van megadva.

A **PDQ-39** kérdőív a legelterjedtebben használt kérdőív a Parkinson-kóros betegek egészségi állapotának vizsgálatakor. Tartalma 39 kérdés, melyek 8 dimenzióban vizsgálja a beteg életminőségét. Ez a nyolc dimenzió: 1.) mozgékonyság, 2.) szokásos tevékenységek, 3.) érzelmi jóllét, 4.) megbélyegzettség, 5.) társadalmi támogatottság, 6.) tudati (kognitív) károsodás, 7.) kommunikáció, 8.) testi kényelmetlenségek. Az értékelésben minden dimenzió 0-tól 100-ig terjedő skálán mozog. A nulla semmilyen problémát nem jelent az adott dimenzióval kapcsolatban, a 100 a probléma maximális szintjét jelöli. A kérdőív felépítésekor előzetesen készített interjúkra támaszkodtak, melyeket a Parkinson-betegekkel készítettek. A PDQ-39 széles körben validált, több mint 50 nyelvre fordították le világszerte, ezért megbízhatósága nagy. Betegség-specifikus kérdőív, ebből adódik előnye, hogy nagyobb mélységgel vizsgálja a betegségre jellemző tünetcsoportokat (dimenziókat), tehát nagyobb az érzékenysége, szenzitivitása, kis változásokat is kimutathat. A hátránya az, hogy a különböző betegségcsoportok összehasonlítására nem alkalmas, hiszen eltérő betegségcsoportokat eltérő módszerekkel kell vizsgálni.



Az **EQ-5D – 5L** – eredeti nevén EuroQol – olyan kérdőív, mely az általános egészségügyi állapotot méri fel. Felépítését tekintve két részből áll: az EQ-5D indexből és az EQ-5D hőmérőből, vagy másnéven vizuális analógskálából (VAS). A kérdőív azt méri, hogy a betegség következtében mennyiben változik, korlátozódik a beteg mobilitása, önellátása, mennyivel nehezebben végzi mindennapi tevékenységeit, mekkora fájdalmai vannak, illetve mennyire depressziós. Az EQ-5D index öt dimenzióra terjed ki: 1.) mobilitás, 2.) önellátás, 3.) mennyivel nehezebben végzi mindennapi tevékenységét, 4.) fájdalom/rossz közérzet, 5.) szorongás/depresszió. Segítségével összesen 245 állapotot lehet megkülönböztetni, mert minden dimenzióban 5 fokozatot különítettek el (ez 243 állapot). Ezen kívül még két állapottal egészül ki a kérdőív: ez a halál és a teljes eszméletlenség. Az index értékkészlete -0,594 és 1 közé esik, az 1 a tökéletes egészséget jelenti. Az EQ-5D hőmérő egy vizuális analógskála, értéktartománya 0 és 100 közé esik. A 100 a legjobb, a 0 a legrosszabb egészségi állapotot jelenti. Az EQ-5D kérdőív általános kérdőív, tehát nagy előnye, hogy nem betegség-specifikus. Alkalmas különböző terápiák, betegcsoportok összehasonlítására is. Ez fontos lehet gazdasági elemzéseknél, költség-hasznossági elemzéseknél. Másik pozitívuma, hogy figyelembe veszi a beteg szubjektivitását, hiszen ugyanarra a betegségi állapotra, azonos betegségekre, az egyes betegek eltérő módon reagálnak, nem azonos az életminőségük befolyásoltsága. Önkitöltős kérdőív, kitöltése csupán 2-3 percet vesz igénybe.

3. A **Beck Depresszió Inventory**-val (**BDI** kérdőív) mértük fel a betegek esetleges depresszív állapotát. A Beck-depresszió kérdőív a szakirodalomban az egyik leggyakrabban használt kérdőív a depresszió súlyosságának megállapítására és követésére. A depresszió súlyosságának megítélésére szolgál, nem diagnosztikus cézzal készült, önkitöltéses mérőeszköz. A kérdőívnek egy hosszabb (21 tétel) és egy rövidebb (13 tétel) változata van. A páciensnek a saját érzéseit leginkább leíró állítást kell kiválasztania egy 0-tól 3-ig terjedő skálán. A depresszió súlyosságát az összpontszám alapján értékeljük: 0—9 normál, 10—18 enyhe, 19—25 közepesen súlyos, 20 felett közepesen súlyos, 25 felett súlyos depresszió. A kérdőív jó reliabilitású. Általa viszonylag jól követhető a hangulatváltozás, így a kutatásban és a terápia követésében jól alkalmazható. Hátránya, hogy nem diszkriminál elég jól a depresszió súlyosságának (főként közepes és a súlyos mértékű depresszió) tekintetében.

4. A mobilitást időzített teszttel **Timed Up and Go** teszttel mértük fel (**TUG**). A funkcionális teljesítmény mérésére a tréningcsoportban a TUG tesztet alkalmaztuk, amely során azt az időtartamot mérjük másodpercben, amelyre egy ülő páciensnek szüksége van

ahhoz, hogy felálljon, majd megkerüljön egy 5 méter távolságban elhelyezett tárgyat, és visszaüljön a székére. Elképzelésünk szerint ez a koordináció és a stabilitás fokozott javulása, illetve a lépéshossz megnövekedése okozta hatás. A vizsgálat tartalmaz ülést, hirtelen állásba kerülést és megindulást. A járás kijelölt pályán halad és a szék megkerülésével az oldalirányú mozgások és kitámasztás is szerepet kap. A legvégén visszakerül az ülő testhelyzetbe a páciens. A teszt tartalmaz emelési – ejtési mozgást, valamint megindulást - megállást, illetve oldalirányú lépéseket kitámasztással. A napi rutin elvégzéséhez ezek elengedhetetlen mozgások. A „Timed Up and Go” teszt alkalmas a kutatási munkák felméréséhez és a páciensek javulásának detektálására.

5. A posturális kontrollt erőplatformon (Posture Evaluation Platform, MED-EVAL KFT, Budapest, Magyarország) mértük. A vizsgált személyeknek széles és keskeny alapú testhelyzetben, nyitott, majd zárt szemmel kellett elvégezniük a felmérést. Minden felvétel 20 másodpercig tartott. A testhelyzetek: 1) terpeszállás nyitott szemmel, 2) terpeszállás csukott szemmel, 3) zárt állás nyitott szemmel 4) zárt állás csukott szemmel. Az eredmény a 3D COP útvonal volt mm-ben.

A statikus posturális stabilitás értékeit **posturograph** (PEP) vizsgáló berendezés segítségével rögzítettük. A pácienszt ráállítottuk a platformra, ahol egy helyben kellett állnia. A mérés 20 másodpercig tartott és négy különböző testhelyzetben végeztük el. Az első vizsgálati testhelyzet terpeszállásban, nyitott szemmel történik. A következő szintén terpeszállásban kerül felmérésre, azonban csukott szemmel. A harmadik és negyedik vizsgálatot zárt állásban, nyitott, majd csukott szemmel hajtják végre. A vizsgált személyek nem magasított sarkú vagy talpú, napi használatos cipőben állnak rá a platformra, karjaik lazán, a törzs mellett helyezkednek el. A vizsgálat közben a páciens posturális instabilitását határozzuk meg. A folyamatosan nehezített testhelyzetek alapján megsűrjünk a szédülés, mozgászavar, instabilitás mértékét. Külső tényező a vizsgálatot nem befolyásolja.

## **10. Anyag és módszerek**

### *10.1. Háromhetes intenzív kezelés*

A betegeket neurológus szakorvos vizsgálata után választottuk ki a kórházi adatbázisból. A betegvizsgálatok során 72 beteget jogosultnak és megfeleltnek detektáltunk UK Brain Bank kritériumai alapján. Az elővizsgálatok során 8 beteget zártunk ki (nem felelt

meg n=3, nem vállalta kísérletet n=5, 1. ábra). A kísérletben részt nem vett vizsgáló személy elvégezte a fennmaradó 64 beteg randomizációját egy nagy intenzitású és nagy gyakoriságú agilitási beavatkozási csoportba és egy fizikai beavatkozás nélküli kontrollcsoportba. A randomizálás és bevonás után 9 beteg nem vállalta a kutatásban való részvételt. A végső vizsgálati minta, ami elemzésre került 55 betegből állt. (1.ábra) A visszalépett betegek adatait töröltük és eredményeiket nem használtuk fel. Az előzetes szűrést klinikai neurológiai szakorvos végezte.

A PD súlyosságát az MDS-UPDRS validált magyar változata és a Hoehn és Yahr-skála alapján értékeltük. A beteggyógyszerelés alapján levodopa ekvivalenseket számoltunk ki minden egyes gyógyszerre, majd összegeztük a teljes levodopa ekvivalens dózist egy megállapított protokoll szerint.(79) A betegeknek tesztelésre került a funkcionális mozgékonyáguk, stabilitásuk, valamint a koordinációs készségük. A kvantitatív posztgrafia és egy neuropszichológus által elvégzett belépési vizsga a betegek kognitív funkcióját értékelt. A kizárási kritériumok közé tartozott a kognitív károsodás (Mini Mentális Állami Vizsgálati Pontszám <24), depresszió (Beck Depression Inventory score > 40), súlyos szívbetegség (beleértve a pangásos szívelégtelenséget, ischaemiás betegséget, pacemaker jelenlétét, ortosztatis hipotenziót), agyvérzés, traumás agysérülés, görcsrohamok, vagy az önkéntes vagy formális csoportos edzésprogramban való jelenlegi részvétel.

A motoros ingadozások és a motoros tünetek ingadozásának minimálisra csökkentése érdekében a betegek mindegyike „on” állapotban volt vizsgálat során. A betegek között senki nem rendelkezett DBS beültetéssel. A baseline vizsgálat és post tesztelés 3 hét elteltével történt meg.

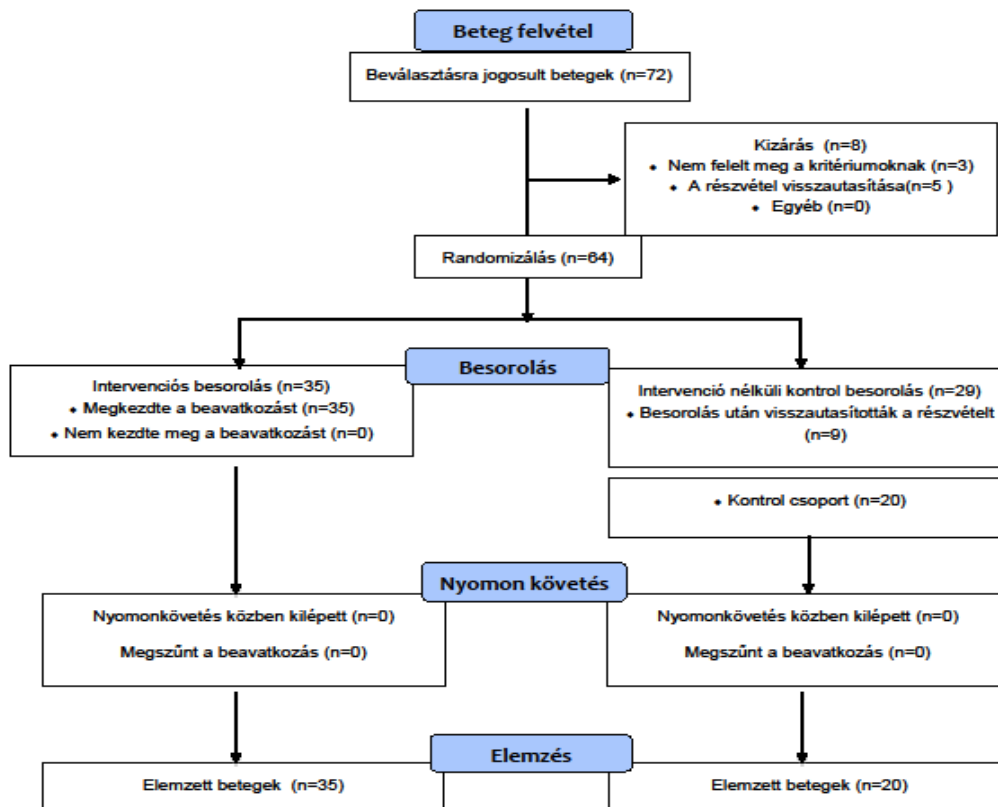
A betegek megismerkedtek a programmal és a benne lévő feladatokkal a program megkezdése előtt, ami tartalmazta az Xbox kinect program kezelését és a gyakorlatok pontos végrehajtását is.

Terveztünk egy olyan beavatkozási rendszert a PD betegek számára, akik kifejezetten gyenge egyensúlyban vannak álló, séta és testsúlyáthelyezés közben. A szakirodalom alapján úgy gondoljuk, hogy a motoros és az érzékszervi inger stimulusokat a testtartás instabilitásának korlátai között illeszti be, és a játéktechnológia által támogatott nagyfokú intenzitást, gyakoriságot, változást és progressziót biztosítja.

Számos közlemény, az 55., 72., 74. és 75. ajánlások alapján feltételeztük, hogy egy nagy intenzitású és gyakoriságú komplex testmozgás nem hátrányos, hanem inkább hatékony a PD betegek testtartásának szabályozásában. A poszturális stabilitást javítottuk az agilitás, a dinamikus és statikus egyensúly, a koordináció, a külső és belső perturbációk, a kettős

feladatokra való reakció, valamint a testpozíciók, testtartások és feladatok gyors és folyamatos mozgásának képessége révén. Mivel a testmozgás javítja az egészséges idősebb felnőttek és a PD betegek életminőségét és hangulatát, szintén kedvező hatással voltunk ezekre a nem motoros kimenetekre. (76, 77) A randomizált klinikai vizsgálat célja az volt, hogy intenzitással és nagyfrekvenciás agilitási tréninggel, a szenzomotoros és a vizuomotoros ingerek felhasználásával, játéktechnológiával kombinálva, a nem demenciált PD betegek klinikai tüneteit, mobilitását és egyensúlyát fejlesszük, manipuláljuk.

1. ábra CONSORT folyamat ábra.



1. ábra A CONSORT vizsgálat folyamatábrája: A betegek beválasztása és a vizsgálat menete a háromhetes intenzív terápia és az utánkövetés alatt

## *Beavatkozás*

Valamennyi lehetséges résztvevő írásbeli beleegyezést adott a tanulmányban való részvételre, amelyet az SMK MOK Intézményi Kutatás Etikai Bizottság (IKEB) jóváhagyott. A beavatkozás (15 alkalommal 3 héten át,  $n = 35$ , 17 férfi) a PD betegek testtartásbeli instabilitását és mobilitási hiányát célozta meg. Egy nagy intenzitású és nagyfrekvenciás szenzomotoros és vizuomotoros agility tréning programot terveztünk (64), elmondható, hogy korábban ritkán alkalmazták ezt a terhelési fajtát. (75) A betegeket a gyakorlatok elvégzése idejére kis csoportokba rendeztük (4 – 6 fő). A kórházban speciálisan erre a vizsgálatra fejlesztett teremben alkalmaztuk a kezelést. A betegek felügyelet mellett és verbális ösztönzéssel hajtották végre a gyakorlatokat, cipő nélkül, minden esetben az alkalomhoz használt tréning felszerelésben. A kezeléseket korábban meghatározott szigorú biztonsági irányelvek betartása mellett alkalmaztuk (1.kiegészítés). Az 1. kiegészítés a korlátok csökkentésére alkalmazott gyakorlatokat, a gyakorlatok fogalmi alapját és az intenzitás manipulálását mutatja be. Minden munkamenet 60 percig tartott és az alábbi összetevőkből állt: 1) 10 perces bemelegítés, 2) 20 perc szenzomotoros és vizuomotoros agility tréning a három X-box virtuális valóság exergame modulok egyikével (Microsoft Xbox 360 Core System a Kinect, Microsoft Corp), 3) 20 perces szenzomotoros agilitási tréning és 4) 10 perc levezetés. (82)

A bemelegítés a gerincmozgás és stabilizáció, kardiovasculáris és járás előkészítő mozgásokból épült fel. Használtunk szenzoros eszközöket a feladatok elvégzésére, illetve nehezítésére (szenzoros egyensúlyozó bot, fittball labda, pilates labda).

## *Vizuomotoros agilitás tréning*

Az X-box virtuális valóság exergame-t használtuk megfigyeléseinkhez. A berendezés használata közben vizuális értékelést ad a monitoron arról, hogy a felhasználó bemutatott virtuális ingerek közötti milyen mértékű a hasonlóság. A videó exergame virtuális valóságot létrehozó programja az akusztikus és vizuális visszacsatoláson keresztül képes utasítást adni a gyakorlatot végző testmozgásának intenzitásának változtatására. A monitoron a gyakorlat közben és végén megjelenik az értékelés pontozás formájában, mind vizuálisan, mind akusztikusan. Ezen túl újabb elérendő célokat tűzhet ki a használó számára, visszajelzést ad a teljesítményről és meghatározza a későbbi nehézségi szinteket is. A X-box érzékelői a beteg számára szabad térbeli mozgásra ad lehetőséget és nem korlátozza a használók térbeli

mozgását, eltérően más hasonló berendezésektől. Ezt egy kamerarendszer segítségével oldja meg. A kamerák érzékelik a beteg alakját és vetítik a monitorra. Az X-box szoftver rögzíti és elhelyezi a beteg mozgását a rendszer térbeli koordinátaiban és pontosan meghatározza a mozgás utánzásának pontosságát. A betegek így a vizuális és az akusztikus jelekre összpontosíthatnak.

Vizsgálatunkban három játékprogramot használtunk (Kinect Adventure Reflex Ridge, Kinect Adventure Space Pop, Just Dance). Az első feladatban, a legtöbb betegnél észlelt szűk térbeli mozgástartományának kiszélesítésére, vizual ingerek reflexes és akaratlagos motoros válaszokat, testsúly áthelyezést, elhajolást, felugrást provokál. Ezzel a használók elkerülhetik a szimulált helyzetekben a gyorsan közeledő tárgyakkal való veszélyesnek tűnő ütközéseket. A feladat folyamatosan mind nehezebbé és nehezebbé válik mindaddig, amíg az érzékelő a mozgásra adott pontszám alapján optimálisnak nem tartja a felhasználó terhelését. A mozgás pontosságának javulásával (hibapontszámok csökkenésével) az egyes gyakorlatokra adott pontszám emelkedhet, a teljesítmény az egyes szakaszokban az egész gyakorlat figyelemmel kísérhető. A nehézségi fokozat a virtuális képeken közeledő objektumok számának és gyorsaságának növekedésével emelkedhet.

A második feladat a páciensek számára a 6 m<sup>2</sup>-nyi területen elhelyezett pontos célok elérése volt a cél. A feladat sikeres végrehajtása összetett mozgás hibátlan kivitelezést kíván. Vizsgálati elrendezésünkben egy bonyolult térbeli mozgás kivitelezését hajtja végre a beteg, mely során gyors irányváltásokra és reakciókra épül, szigorúan a célzott, irányított mozgás segítségével. A betegnek egységeket kell megérintenie mozgás közben. Minél több egységet érint meg a beteg irányváltások közben, annál jobb az eredmény és annál jobb a beteg teljesítménye.

A harmadik feladat a képernyőn megjelenő, véletlenszerűen állandóan változó mozgás utánzásából áll. A ritmikusan elvégzett mozgás sebessége és reakcióképesség gyorsasága a függött beállított nehézségi fokozattól, a végrehajtásra a gép szofvere a mozgás pontosságára pontokat ad (0-10000 között).

#### *A szenzomotoros agilitási tréning*

A tréning felépítése:

- 1) járásfejlesztés
- 2) koordinációs tréning

- 3) testséma eltolódást fejlesztő gyakorlat, edzéssel bővített szenzoros eszközökkel és anélkül
- 4) egyensúlyi gyakorlatok eszközökkel és anélkül
- 5) magassági ingerek, felületmódosítások és irányváltoztatások használata
- 6) testtartás-korrektív gyakorlatok
- 7) testépítő gyakorlatok

Az edzéseken a feladatok nehézségeit és sebességét a vizsgálat során a betegek javuló teljesítményéhez igazítottuk. Így az egyre nehezebb feladatokat egyre gyorsabban végezték el. A dolgozat 1. számú kiegészítésében (65. oldal) kerültek feltüntetésre a teljesítmény változását leíró paraméterek. Például az elvégzett feladatok típusa, a visszacsatolás, a mozgások sebessége, a mozgás pontossága, a feladat komplexitása, a mozgásforma nehézsége, illetve az erő kifejtés adja meg a terhelés intenzitását. Az egyszemélyes, motoros, motoros - kognitív kettős feladatok instabilitás, súlypontáthelyezés, akadályok és mozgó tárgyak textúrája versenytársakkal vagy a programokban lévő avatarokkal nehezíti és folyamatosan növeli a terhelés intenzitását. Az intenzitás nyomonkövetése a gép által értékelt pontok alapján (minél magasabb a pont, annál nagyobb volt a terhelés), a feladatok időhöz kötött teljesítménye (minél gyorsabban teljesítette, annál jobb volt a betegek intenzitása).

A PD-betegekből (n = 20, 12 férfi) álló fizikai beavatkozás nélküli ellenőrző (későbbiekben passzív) kontroll csoport folytatta a szokásos tevékenységeket, nem kapott terápiát, és az előírt gyógyszert szedte.

### *10.2. Két éves nyomonkövetés*

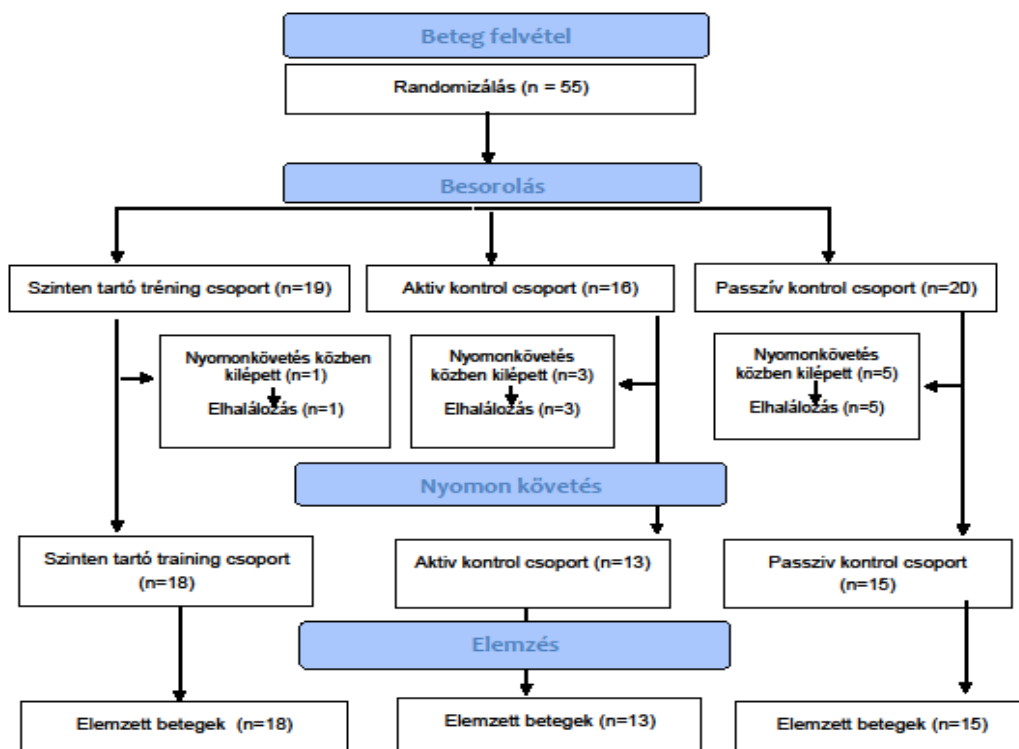
Ez egy háromcsoportos, véletlen besorolásos klinikai vizsgálat, amely olyan PD-beteket érintett, akik a 3 hetes mozgásterápiás kezelés során már szerepeltek a vizsgálatunkban (2. ábra, CONSORT diagramm, 1. kiegészítés).

A PDt csoport betegeit (n = 55, 29M) véletlenszerűen soroltuk: PDt + Maintenance (PDt + M, n = 19, 11M) csoportba; és PDt csoportba (E, n = 16, 6M), valamint a megmaradt kontroll csoportba (C, n = 20, 12 M, 2. táblázat). A vizsgálatot a háromhetes intenzív training után azonnal folytattuk megszakítás nélkül. A kezdeti magas intenzitású és nagyfrekvenciájú agility PDt program három hétig tartott. Az M program a kétéves szinttartást jelöli. Minden beteget nyolc alkalommal értékeltünk: a háromhetes edzésprogram előtt és után, majd a 3., 6., 9., 12., 18. és 24. hónapban. A betegek felmérése nem változott. A C-ben várakozó betegek

alkalmával lehetőség nyílt arra, hogy a kísérlet befejezése után beiratkozzanak a gyakorlati programba.

A nemzetközi tanulmányok alapján (108, 109) arra számítunk, hogy a 2-éves szintentartási program stabilizálja a kiindulási L-dopa ekvivalens szinteket, ami a hatóanyag-dózis relatív csökkenését eredményezheti.

2. ábra CONSORT nyomon követéses folyamat ábra



2. ábra A CONSORT vizsgálat folyamatábrája: A betegek beválasztása és csoport beosztása a kétéves nyomonkövetési időszakban.



## *Beavatkozás*

A gyakorlati program magas intenzitású agilitási beavatkozást tartalmazott, korábban a 18. oldalon részletezve (113). Röviden, a PDt + M és a PDt befejezte a 15 alkalmas, 1 órás hosszúságú, 3 hetes kezelést. Majd randomizált vizsgálat keretein belül kétfelé választottuk őket. A PDt+M csoportba a betegek folytatták a magas intenzitású kezeléseket heti 3 alkalommal 2 éven keresztül. A PDt csoport pedig az intenzív terápiát követően úgynevezett aktív kontrollcsoport szerepét töltötte be, mivel az általunk kiírt terápiát nem folytatta, de a 2 éves nyomonkövetésben végig részt vettek. (A beavatkozás teljes megtekintése a dolgozat 18. oldalán megtekinthető, visszanezhető.)

## Szintentartó program

A háromhetes, naponta elvégzett, intenzív terheléses beavatkozás után a PDt + M a kórház neurorehabilitációs egységében két éven keresztül heti 3 alkalommal jelent meg szintentartó programon, ami terhelésben és intenzitásban megegyezett a 3 hetes időszakban használt traininggel, csak a heti ismétlésszám 5- ről 3-ra csökkent. A szintentartási program célja annak meghatározása volt, hogy a betegek hosszabb ideig képesek-e magas intenzitású rehabilitációs programot végezni, és hogy esetlegesen az ilyen típusú program lelassíthatja - e a betegség progresszióját. A PDt csoport nem végezte el a szintentartó fázist, és a C csoport nem kapta meg sem a terápiát, sem a szintentartást.

## **11. Statisztikai analízis**

A változás nagyságának becslése a MDS-UPDRS M-EDL változásán alapult (5 pontos változás). A változás meghaladja az MDS-UPDRS M-EDL szignifikánsan értelmezhető 3.1 pontnyi változást. (80) A szükséges minta teljes mérete 48 volt a csoport időbeli interakciói szempontjából. Az adatokat átlagszórásos értékét ( $\pm$  SD) fejezzük ki. A változókat rendszerint a Shapiro-Wilk teszt alapján osztottuk el. A fő elemzés egy csoport volt (beavatkozás, ellenőrzés) az eltelt időt (pre, post) varianciaanalízissel vizsgáltuk. Interakció esetén meghatároztuk, hogy a csoportok a kiindulási és a poszt-teszteken eltérőek voltak-e, egy Tukey poszt-hoc kontraszt használatával. A csoportok által okozott hibákat korrigáltuk a csoport által időintervallumokkal végzett p értékek beállításával a Holm módszer alkalmazásával. Kiszámítottuk a szubjektum effekt méretét (ES (Hedges 'adjusted g)), mint

(ES = [(átlagos érték utáni érték intervenció csoport) - (közéérték utáni kontrollcsoport)] / pooled variancia) (kicsi: 0,20, mérsékelt: 0,50, nagy: 0,80)).

A kétéves nyomonkövetési adatokat átlag  $\pm$  SD-ben fejezzük ki. A változókat rendszerint a Shapiro-Wilk - teszt alapján osztottuk el. A legfontosabb elemzés az ismétlődő intézkedésekkel az idő függvényében (0 és 3 hét, 3, 6, 9, 12, 18, 24 hónap) a 3 betegcsoporttal (PDt + M, PDt, C) történt. Egy interakció esetén Tukey poszt-hoc kontrasztját használtuk, hogy meghatározzuk a  $p < 0,05$ -nél eltérő értékeket. Az elsődleges és a másodlagos kimenetelű változások közötti Pearson-korrelációt kiszámítottuk annak érdekében, hogy felderítsük a potenciális mechanisztikus kapcsolatokat, amelyek a betegek mobilitásának és klinikai tüneteinek javulását jelentik. A szignifikancia szintje  $p < 0,05$  volt. Az összes statisztikai elemzést az SPSS 22. verziójával végeztük.

## 12. Eredmények

### 12.1. Háromhetes intenzív terápia

A vizsgált PDt csoport a fent leírt három héten át tartó, 15 alkalommal elvégzett intenzív mozgásterápián vett részt.

A dolgozatban vizsgált csoportok homogénnek tekinthetők, mivel a betegek demográfiai felmérés eredményei (életkor: PDt:  $67,3 \pm 3,4$ , PDc:  $67,6 \pm 4,1$  év), klinikai státuszuk (Hohn Yahr skála 2-3), L-Dopa dózis ekvivalens egyenértékűségük (PDt:  $843,4 \pm 308,8$ , PDc:  $884,8 \pm 332,0$ , nap/mg), valamint mobilitásuk (PDt: 16,1 , PDc: 18,6 , sec) nem mutatott szignifikáns eltérést. Csakúgy, mint a poszturális kontrolljuk és életminőségük az alapvonalai értékeikhez képest (1.táblázat).

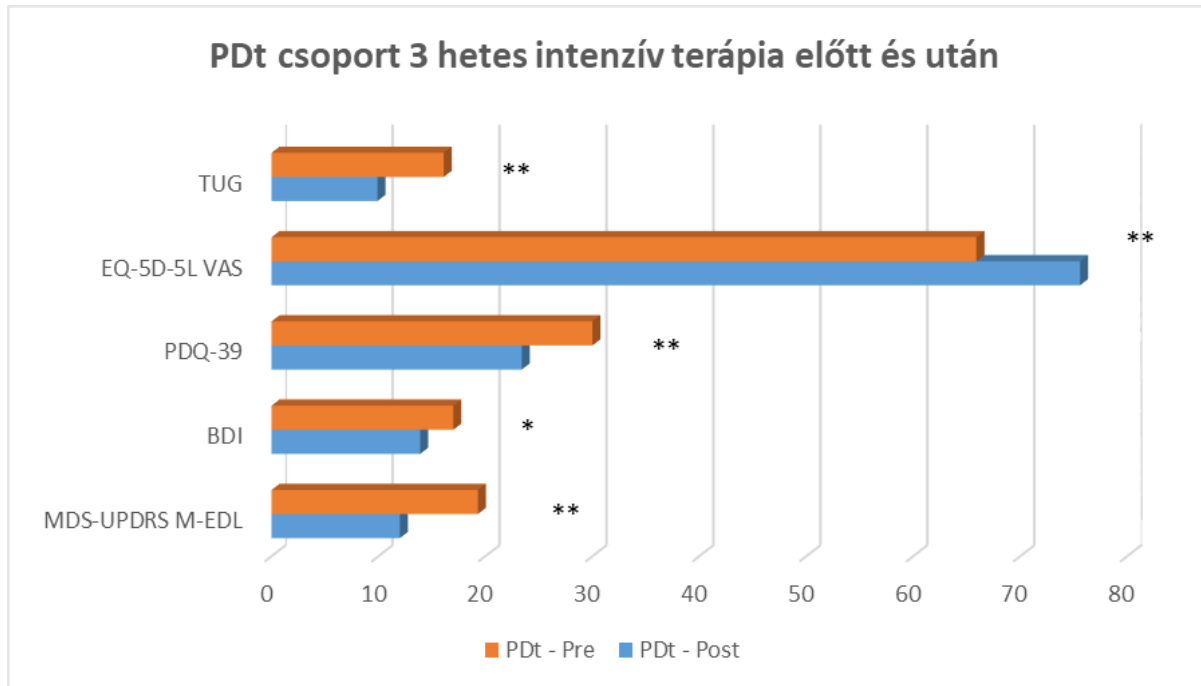
A PDt csoportban a motoros teljesítmény átlagosan 7,3 pont csökkenést mutatott a terápia után, ez 38% -os javulást jelent a MDS-UPDRS M-EDL skálán. A változás mértéke meghaladta a nemzetközi irodalomban klinikailag jelentősnek tartott javulás mértékét. (MCID küszöb értékén 3,1 pont),(1. táblázat)

A Parkinson-kór PDQ-39 skálán, ugyanebben a javulás 6,6 pont volt. A javulás mértéke itt is meghaladta a nemzetközi klinikai szignifikancia szintjét (MCID küszöb értékén 4,7 pont).

A funkcionális mozgás és motoros teljesítményt vizsgáló TUG teszten jelentős mértékű javulást detektáltunk. Átlagosan 39%-kal kevesebb időre volt a betegeknek szüksége a előírt távolság megtételére.

A Beck Depresszió Index alkalmazásával a depressziót jelző pontok a kezelt betegeknél 18%-os átlagos csökkenést mutattak, az életminőség vizsgálatánál használt teszteken az EQ5D VAS skálán 15%-os, a Schwab és England ADL skálán 15%-os javulást találtunk.

Valamennyi változás statisztikailag szignifikáns eredményt mutatott ( $p < 0,001$ , 1. táblázat).



3. ábra. A parkinson tréning csoport saját eredményeinek összehasonlítása a terápia előtt és után: *A Parkinson tréning csoport eredményeinek összehasonlítása önmagukhoz képest a három hetes intenzív terápia elvégzését követően. A PDt csoport jelentős mértékű javulást mutatott a vizsgált teszteken (lásd eredmények, 1. táblázat)*

PDt – pre: Parkinson tréning csoport első felmérése, PDt – post: Parkinson tréning csoport terápia után  
MDS-UPDRS M-EDL, Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale - Motor Experiences of Daily Living

PDQ-39, Parkinson's Disease Questionnaire (minél alacsonyabb a pontszám annál jobb a beteg állapota)

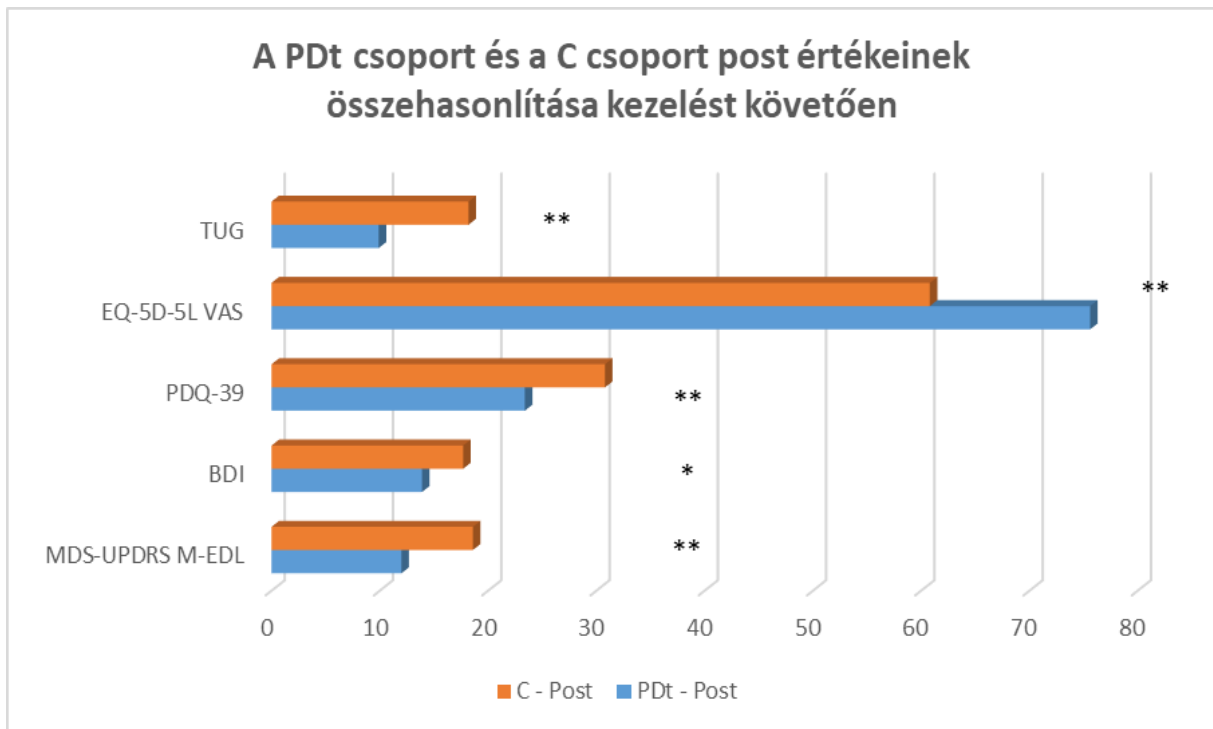
BDI, Beck depression inventory (0 to 40, az alacsony pontszám jelenti a jobb klinikai eredménytet)

EQ-5D, EuroQol five dimensions questionnaire, VAS: vizuális analog skála (a magasabb érték jobb életminőséget jelent)

TUG, timed up and go tests (az alacsonyabb időeredmény mutatja a jobb mozgást)

\* szignifikáns, \*\* erősen szignifikáns eredmény a baseline-hoz képest,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$

A statisztikai eredményeket az SPSS 22. verziójával végeztük. A változókat: Shapiro-Wilk teszt, varianciaanalízis interakció esetén: Tukey poszt-hoc próba, p érték megadásának: Holm módszerrel korrigáltuk. A korrelációt a Pearson próbával hasonlítottuk.



4. ábra. Parkinson tréning csoport és a kontrol csoport kezelés utáni eredmények összehasonlítása: *A Parkinson tréning csoport és a kontrol csoport eredményeinek összehasonlítása az intenzív terápiát követően. A Parkinson tréning csoport jobban teljesített a felmért teszteken a tréning elvégzésével mint a kontrol csoport. (lásd eredmények, 1.táblázat)*

PDt – post : Parkinson tréning csoport terápia után, C-post: Parkinson kontrol csoport a három hét eltelte után  
MDS-UPDRS M-EDL, Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale - Motor Experiences of Daily Living

PDQ-39, Parkinson's Disease Questionnaire (minél alacsonyabb a pontszám annál jobb a beteg állapota)

BDI, Beck depression inventory (0 to 40, az alacsony pontszám jelenti a jobb kliniakai eredménytet)

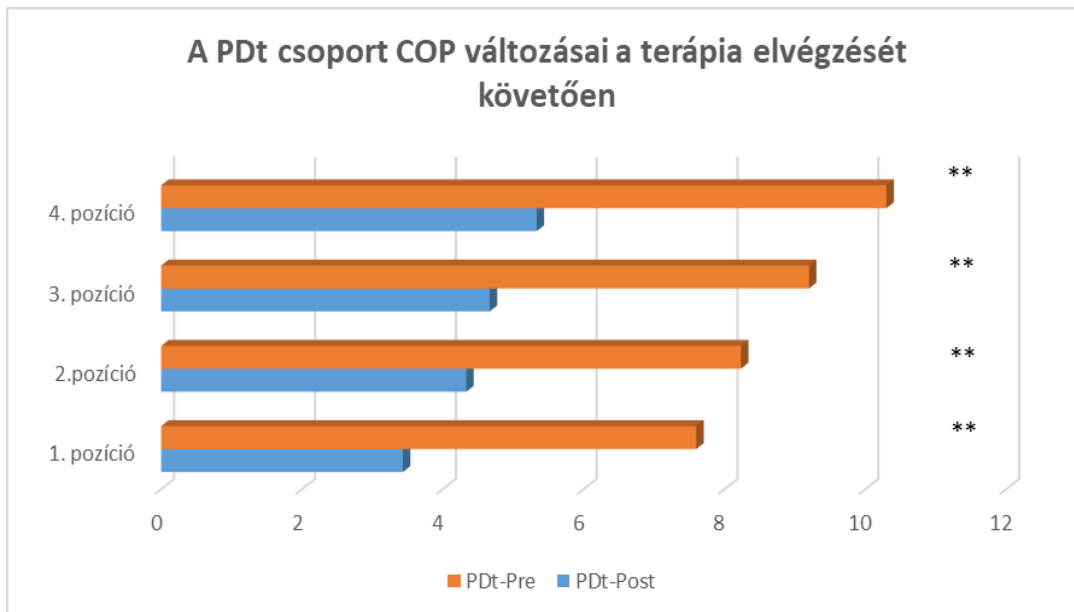
EQ-5D, EuroQol five dimensions questionnaire, VAS: vizuális analóg skála (a magasabb érték jobb életminőséget jelent)

TUG, timed up and go tests (az alacsonyabb időeredmény mutatja a jobb mozgást)

\* szignifikáns, \*\* erősen szignifikáns eredmény a baseline-hoz képest,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$

A statisztikai eredményeket az SPSS 22. verziójával végeztük. A változókat: Shapiro-Wilk teszt, varianciaanalízis interakció esetén: Tukey poszt-hoc próba, p érték megadásásának: Holm módszerrel korrigáltuk. A korrelációt a Pearson próbával hasonlítottuk.

A tizenkét poszturography-s vizsgálat eredményei 42-62%-kal javultak. A levodopa ekvivalens dózisa (1. táblázat) nem változott a 3 hét alatt.



5.ábra. Parkinson tréning csoport tartási instabilitási változásai terápiát követően: A Parkinson tréning csoport balance eredményeinek összehasonlítása a háromhetes intenzív terápiát követően. A betegek minden vizsgált testhelyzetben jelentős mértékű javulást mutattak (lásd eredmények, 1. táblázat).

PDt – pre: Parkinson tréning csoport első felmérése, PDt – post: Parkinson tréning csoport terápia után  
 1. pozíció : terpesz állás nyitott szem, 2. pozíció: terpesz állás csukott szem, 3. pozíció zárt állás nyitott szem, 4. pozíció zárt állás csukott szem

A diagram a három irányvektor (szagittális, transzferzális, radiális) átlagát mutatja.

\*\* erősen szignifikáns eredmény,  $p < 0.001$

A statisztikai eredményeket az SPSS 22. verziójával végeztük. A változókat: Shapiro-Wilk teszt, varianciaanalízis interakció esetén: Tukey poszt-hoc próba, p érték megadásásának: Holm módszerrel korrigáltuk. A korrelációt a Pearson próbával hasonlítottuk.

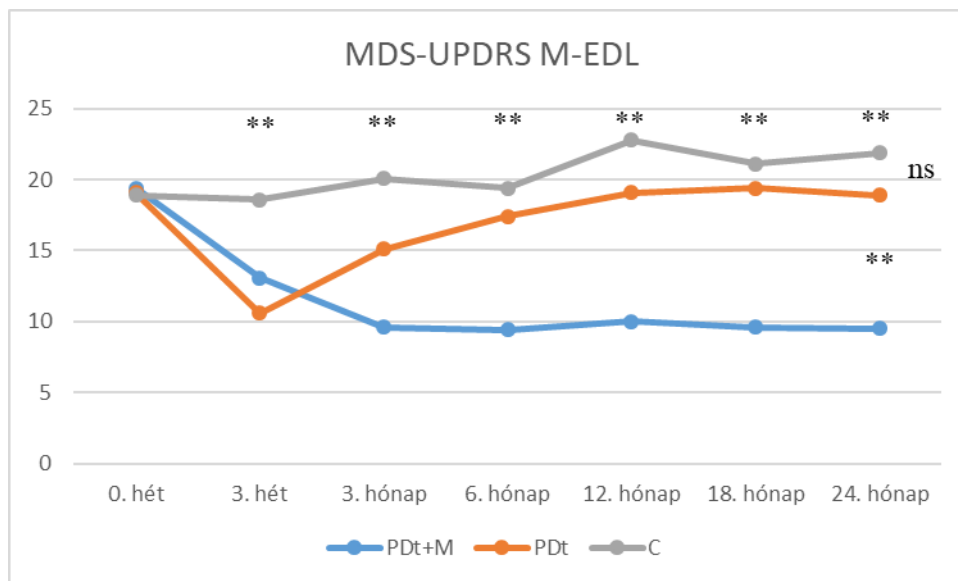
A betegek a kezelés periódusa alatt nem számoltak be újonnan kialakult fizikális vagy mozgásszervi panaszról, sérülést senki sem szenvedett el a kezelése során, továbbá egyéb nem kívánt esemény sem történt a beavatkozások alatt (elesés, rosszullét, láz stb.)

A kontroll csoportban a vizsgálat 3 hetes periódusa után mért eredmények nem tartalmaztak szignifikáns javulást (összes  $p > 0,05$ , 1. táblázat). A felmért betegek állapota megegyező volt. A kontroll csoport tagjai sem jeleztek mozgásszervi sérüléseket, rosszullétet és nem kívánt eseményeket. Az állapotuk a vizsgálatok alapján nem változott.

## 12.2. Két éves szintantartó kezelés és nyomonkövetés

A két éves nyomonkövetés mellett szintantartó kezelést biztosítottunk a PDt csoport egyes betegeinek. A kezelést folytató csoportot randomizációval választottuk ki. (2.ábra) A PDt+M csoport heti 3 alkalommal végzett agility terápiát. A PDt csoport a háromhetes intenzív terápiát követően nem végzett szintantartó rehabilitációs mozgásokat. A C csoportot megtartottuk a nyomon követés ideje alatt is kontroll csoportnak. A randomizációval kétfelé osztottuk a PDt csoportot. (PDt+M és PDt) A két csoport közötti kiindulási értékeiknél szignifikáns eredményt nem találtunk. Személyi változás a nyomon követés ideje alatt nem történt.

A motoros és nem motoros tünetek súlyosságát vizsgáló UPDRS-M-EDL tesztnél a PDt+M csoport eredményei nem változtak, megtartották a 30,4% -os javulást a szinten tartási időszak alatt, vagyis az intenzív terápia által kiváltott pozitív javulás tartósnak és stabilnak bizonyult. (3.táblázat, 6.ábra) A PDt csoport 42,8%-os javulási értékei, amit a háromhetes intenzív terápia alatt elért 3 hónapig stabil volt, utána az eredmények folyamatos romlást mutattak. (3.ábra) A második év végére a PDt csoport eredményei visszaestek az alapvonalis szintjére. A C csoport eredményeiben folyamatos romlás figyelhető meg. A második évben a különbség a PDt+M és a C csoport között meghaladta a 12,4 pontot, ami négyszerese a klinikailag szignifikánsnak ( $p < 0,05$ ) vett értéknek (MCID küszöbérték: 3,1 pont). A PDt és a C között 3,0 volt a legmagasabb különbségű pontszám a 24. hónap végén (n.s.). Több mint két év alatt az MDS-UPDRS M-EDL pontszám 6 ponttal csökkent C-ben, ami körülbelül kétszerese a klinikailag jelentős változásnak.



6. ábra. MDS-UPDRS M-EDL két éves szintentartó időszak alatt: A motoros tünetetek súlyosságát vizsgáló teszt eredményeinek összehasonlítása a három betegcsoport között. A PDt+M és a PDt csoport a három hetes intenzív terápiát követően jelentős mértékű javulást mutatott, a PDt+M csoport a szintentartó kezelés hatására javította, és megtartotta az állapot javulást két éven keresztül. A PDt csoport a kezelés megvonását követően a 3. hónaptól folyamatos állapotrosszabodást mutatott. A C csoport a megfigyelési időszak alatt jelentős mértékben nem változott. A C csoport eredményei és a PDt+M csoport eredményei végig erősen szignifikáns eredményt mutatnak, viszont a PDt csoport eredményei a két éves megfigyelés végére tartalmazott szignifikáns eredményt a C csoporthoz képest. (lásd eredmények, 2. és 3. táblázat)

PDt+M: Parkinson szintentartó tréning csoport, PDt: Parkinson tréning csoport szintentartás nélkül, C: kontrol csoport

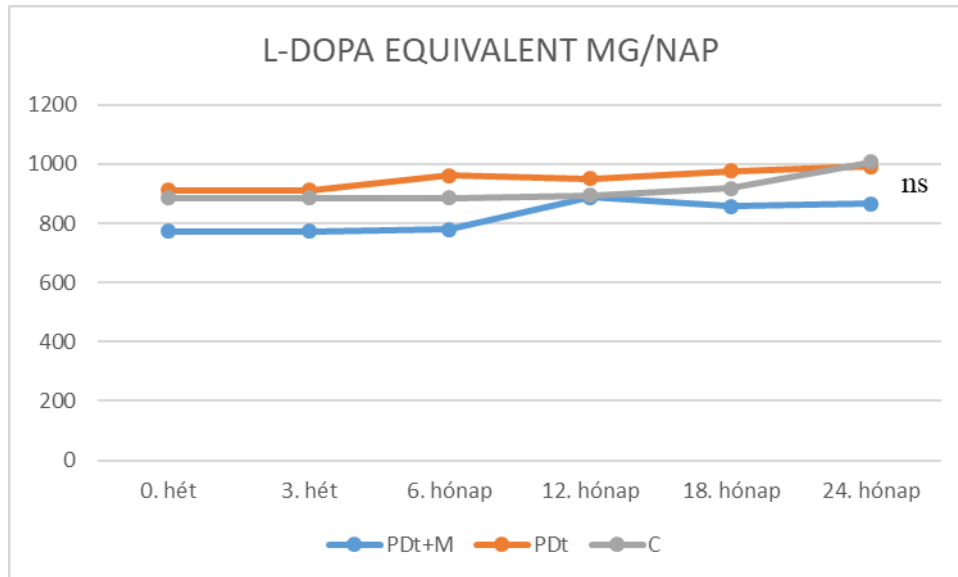
MDS-UPDRS M-EDL: Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale - Motor Experiences of Daily Living

\* szignifikáns, \*\* erősen szignifikáns eredmény a baseline-hoz képest,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$

ns: nincs szignifikáns eltérés

A statisztikai eredményeket az SPSS 22. verziójával végeztük. A változókat: Shapiro-Wilk teszt, varianciaanalízis interakció esetén: Tukey poszt-hoc próba, p érték megadásának: Holm módszerrel korrigáltuk. A korrelációt a Pearson próbával hasonlítottuk.

Az L-Dopa dózis ekvivalens értékek, a két éves megfigyelés alatt szignifikáns növekedést nem mutattak ( $p = 0,662$ ). A három csoportban átlagosan a napi bevétel 97,4 mg-mal volt több, mint a kiindulási értéknél ( $F_{4,168} = 3,6$ ,  $p = 0,008$ ).



7. ábra. L-DOPA dózis equivalencia változása két éves nyomonkövetés mellett: A vizsgált betegcsoportok betegeinek gyógyszer dózisa jelentős mértékű különbséget nem mutatott. (lásd eredmények, 2. és 3. táblázat)

PDt+M: Parkinson szintentartó tréning csoport, PDt: Parkinson tréning csoport szintentartás nélkül, C: kontrol csoport.

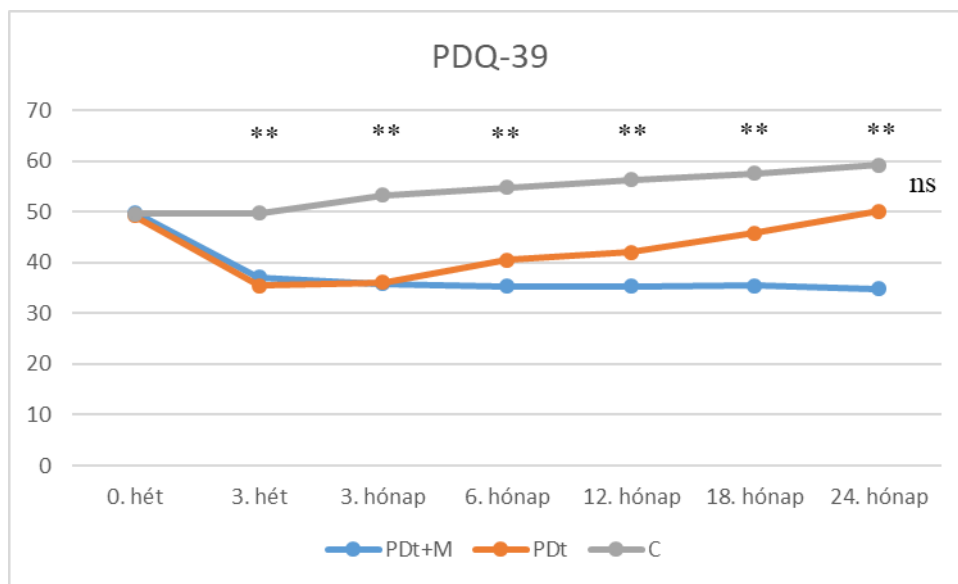
ns: nincs szignifikáns eltérés

A statisztikai eredményeket az SPSS 22. verziójával végeztük. A változókat: Shapiro-Wilk teszt, varianciaanalízis interakció esetén: Tukey poszt-hoc próba, p érték megadásásának: Holm módszerrel korrigáltuk. A korrelációt a Pearson próbával hasonlítottuk.

A PDQ-39 tesztekben a szintentartó programot végző PDt+M csoportban 12,8 pontos javulást mutatott az alapállapothoz képest, amit a nyomonkövetés mellett megtartott. Enyhe javulást észleltünk, a második év végén viszont szignifikáns eredményt nem találtunk. A PDt+M csoport progressziót nem mutatott a teszteken és az állapot javulását sikeresen megőrizte a nyomonkövetési időszak végéig. A PDt és a C csoportnál folyamatos állapotromlást figyelhettünk meg. A PDt csoportnál a háromhetes intenzív terápia hatása 12 hónapig volt szignifikánsan megfigyelhető az alapvonalhoz képest. Az alapvonal szintet a 24. hónapban érték el, vagyis az állapotromlás folyamatosan megfigyelhető volt a kezelés megvonását követően. A 24 hónap elteltével a PDt + M és a PDt, valamint a PDt + M és a C között 15,3 és 24,4 pont volt a különbség a PDt+M csoport javára a PDQ pontszámában ( $p$



<0,05), míg PDt-nek még mindig 9,1 ponttal volt jobb az eredménye, mint C csoportnak (p <0,05). A két év alatt a PDQ-39 pontszám 20 ponttal csökkent C csoportban.(3. táblázat)



8. ábra. PDQ-39 teszt eredményeinek változása két éves nyomonkövetési időszak alatt: A PDQ-39 teszt eredményei jelentős mértékű javulást mutatott a PDt+M és PDt csoportban a három hetes intenzív terápiát követően. Jelentős mértékű különbséget detektáltunk a kezelt csoportok és a C csoport között. A PDt+M csoport eredményei nem változtak a két éves nyomonkövetés alatt. A PDt csoport állapotromlása a 6. hónaptól volt mérhető és a két éves nyomonkövetési ciklus végére erősen szignifikáns különbséget mértük a PDt+M csoport eredményeihez képest. A C csoport eredményei nem változtak. (lásd eredmények, 2. és 3. táblázat)

PDt+M: Parkinson szintentartó tréning csoport, PDt: Parkinson tréning csoport szintentartás nélkül, C: kontrol csoport

PDQ-39, Parkinson's Disease Questionnaire (minél alacsonyabb a pontszám annál jobb a beteg állapota)

\* szignifikáns, \*\* erősen szignifikáns eredmény a baseline-hoz képest, p <0.05, p <0.001

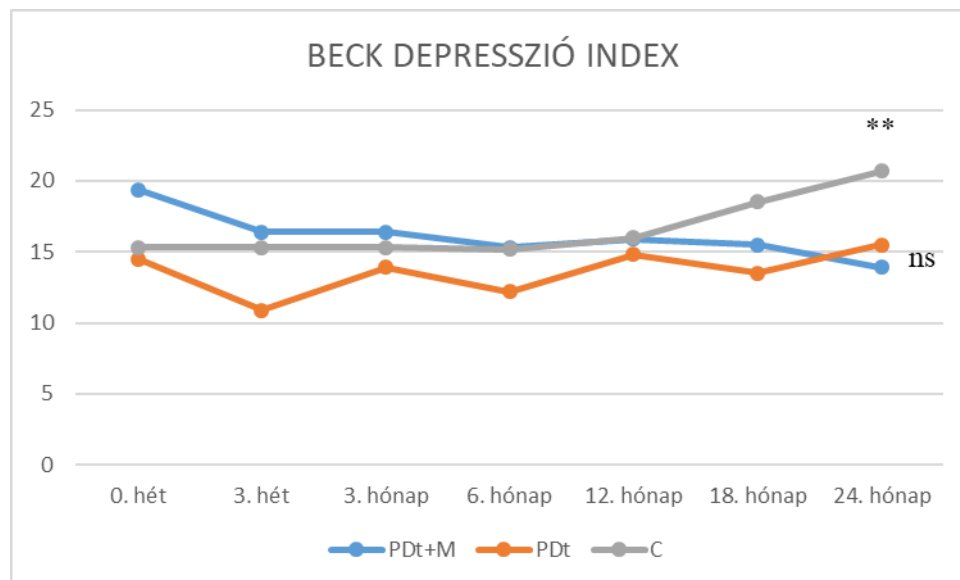
ns: nincs szignifikáns eltérés

A statisztikai eredményeket az SPSS 22. verziójával végeztük. A változókat: Shapiro-Wilk teszt, varianciaanalízis interakció esetén: Tukey poszt-hoc próba, p érték megadásásának: Holm módszerrel korrigáltuk. A korrelációt a Pearson próbával hasonlítottuk.

A kezelések egyenletesen javították a PDt+M eredményeit a Beck Depresszió Indexen (BDI) (F12,258 = 12,5, p = 0,001), a Schwab and England ADL vizuális analóg skálán (F12,258 = 8,9, p = 0,001), az EQoL VAS pontszámokat (F12,258 = 10,3, p = 0,001). A javulás mértéke 13% -tól 21%-ig terjedt az életminőségi teszteken.

A PDt csoportban, kezdeti állapotban a BDI és a Schwab and Englad ADL teszteken 14% - 20% -ban mindegyik eredmény szignifikáns értékű javulást mutatott (p <0,05), az EQoL összegzett pontszámait (F12,258 = 21,5, p = 0,001), 2. táblázat) jelentős mértékben javította az intenzív terápiával. A hatások viszont csupán három hónapig tartottak. A PDt + M csoport

24 hónapon belül még mindig tartotta a kezelés által kiváltott eredményeket, viszont a PDt csoport visszatért a kiinduló értékéhez. A C csoport eredményei folyamatosan romlottak, a progresszió mérhető volt 24 hónapon keresztül. A PDt+M és a C csoport között erősen szignifikáns eredményt mértünk mindhárom teszten. ( $p < 0,01$ ) A PDt és a PDt+M csoport eredményei között is szignifikáns eredményeket mértünk a 6. hónap után. ( $p < 0,05$ )



9. ábra. A depresszív állapot változása a két éves megfigyelési időszak alatt: A betegek depresszív állapota a kezelt csoportban jelentős mértékű változást mutatott. A PDt+M és a PDt csoport között jelentős mértékű változást nem detektáltunk, ellenben a C csoporttal szemben ahol a PDt+M és a PDt csoport egyaránt erősen szignifikáns eredményt mutat. (lásd eredmények, 2. és 3. táblázat)

PDt+M: Parkinson szintentartó tréning csoport, PDt: Parkinson tréning csoport szintentartás nélkül, C: kontrol csoport

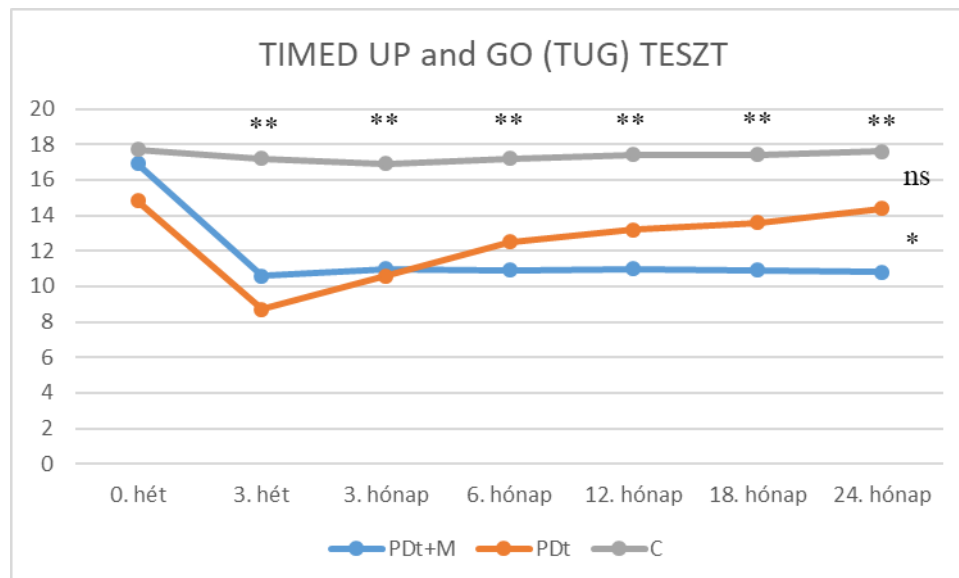
\* szignifikáns, \*\* erősen szignifikáns eredmény a baseline-hoz képest,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$

ns: nincs szignifikáns eltérés

A statisztikai eredményeket az SPSS 22. verziójával végeztük. A változókat: Shapiro-Wilk teszt, varianciaanalízis interakció esetén: Tukey poszt-hoc próba, p érték megadásának: Holm módszerrel korrigáltuk. A korrelációt a Pearson próbával hasonlítottuk.

A kiindulási értékekhez képest, 3 héttel később, a TUG teszten 6,3 s-al vagy 36,9% - kal javította eredményét a szintentartó PDt + M csoport. A pozitív javulást a vizsgálat végéig tartani tudta. A PDt csoport 6,0 s vagy 39,7% javulást ért el ( $p < 0,05$ ), viszont ezt a fejlődést sem folytatni, sem megtartani nem tudta. A progrediáció a kezelés megvonást követően folyamatosan zajlott. A C csoport csupán 3,0%-os (ns) változást mutatott, ami a 24 hónapos nyomonkövetési időszakban nem változott. A megfigyelési időszak kezdetén a PDt + M és PDt csoportok között nem volt szignifikáns eltérés (n.s.), ami a 12 hónapnál változott a PDt romlási eredményei után már szignifikáns különbséget mutatott. ( $p < 0,05$ ) Minden változót

figyelembe véve a szinten tartó programot végző PDt+M csoport mindkét csoport ellenében jelentős mértékű szignifikáns különbséggel bír ( $p < 0,01$ ), ami a TUG testben a mozgás gyors kivitelezésében nyilvánul meg. A C csoport a vizsgálati idő alatt stagnálást mutatott.



10. ábra. Mozgásteljesítmény változása a két éves nyomonkövetési időszak alatt: A mozgás teljesítmény vizsgálatát követően a háromhetes intenzív terápiát végzett csoportok (PDt+M, PDt) jelentős mértékű javulást mutattak önmagukhoz és a C csoporthoz képest. A PDt+M csoport megtartotta az eredményeit és nem mutatott progressziót. A PDt csoport a 3. hónaptól folyamatos rosszabb teljesítményt mutatott. A vizsgálati időszak végére a legjobb eredménnyel a PD+M csoport rendelkezett és szignifikánsan jobb eredményt mutatott a PDt csoporthoz képest, illetve erősen szignifikáns eredményt mutatott a C csoporthoz képest. (lásd eredmények, 2. és 3. táblázat)

PDt+M: Parkinson szintentartó tréning csoport, PDt: Parkinson tréning csoport szintentartás nélkül, C: kontrol csoport.

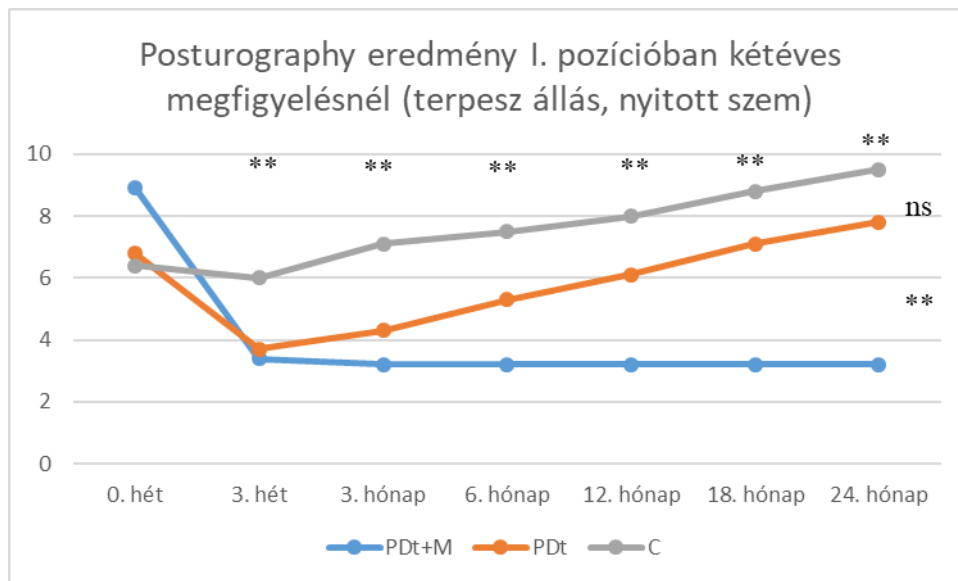
\* szignifikáns, \*\* erősen szignifikáns eredmény a baseline-hoz képest,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$

ns: nincs szignifikáns eltérés

A statisztikai eredményeket az SPSS 22. verziójával végeztük. A változókat: Shapiro-Wilk teszt, varianciaanalízis interakció esetén: Tukey poszt-hoc próba, p érték megadásának: Holm módszerrel korrigáltuk. A korrelációt a Pearson próbával hasonlítottuk.

A posturalis vizsgálatok tekintetében a csoportok kiindulási értékénél nem figyelhető meg szignifikáns eltérés, a háromhetes intenzív terápiát követően viszont mind a PD-t+M, mind a PDt csoport szignifikánsan jobb eredménnyel rendelkezik, mint a C csoport. ( $p < 0,05$ ) Az intenzív gyakorlatok a PDt + M és a PDt-nél (tartomány: 2,0-6,9 mm) hasonlóan csökkentették a COP útvonalat a négy testhelyzetben. Az PDt + M fenntartotta az edzés által kiváltott javulást a szintentartási program eredményeképpen a négy poszturografiai vizsgálat során. Az PDt-ben a hatások a 12. hónapig voltak jelen a négy poszturografikus

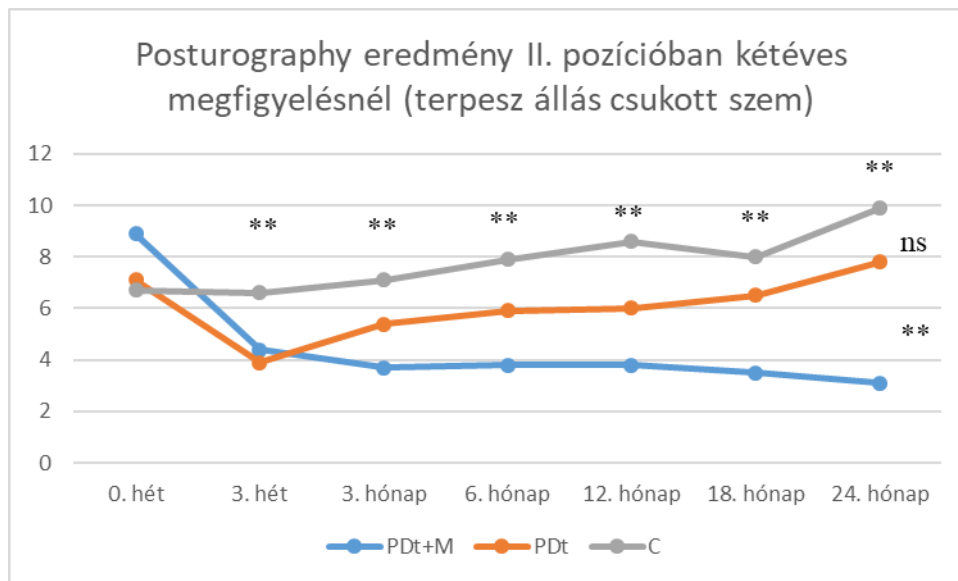
eredményeken. A PDt+M és a PDt csoport között a 24 hónapos megfigyelés végére szignifikáns különbség alakult ki a PD+M csoport javára minden vizsgált testhelyzetben. ( $p < 0,05$ ) A PDt + M és C csoport a COP útvonal eredményeinek összehasonlításánál szignifikáns eltérést detektáltunk a PDt+M csoport javára minden testhelyzetben. ( $p < 0,05$ ) A C csoport posturográfiai vizsgálati eredménye a három csoport legrosszabb és folyamatosan progrediáló klinikai eredményeit produkálta.



11. ábra. A posturography vizsgálat eredményei I. pozícióban a két éves nyomonkövetés ideje alatt: A PDt+M és PDt csoport a C csoporthoz képest a háromhetes intenzív terápiát követően. A PDt+M végig erősen szignifikáns különbséget mutatott a C csoport eredményeihez képest és jelentős fluktuáció nélkül tartotta az eredményeit, míg a PDt csoport a 6. hónaptól szignifikáns állapotromlás ment keresztül. A megfigyelési időszak végére a PDt+M csoport a másik két megfigyelt csoporttal szemben erősen szignifikáns eredményt mutatott, míg a C és PDt csoport közötti különbség eltűnt a 24. hónapban. (lásd eredmények, 2. és 3. táblázat)

PDt+M: Parkinson szintentartó tréning csoport, PDt: Parkinson tréning csoport szintentartás nélkül, C: kontrol csoport. \* szignifikáns, \*\* erősen szignifikáns eredmény a baseline-hoz képest,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$   
 ns: nincs szignifikáns eltérés

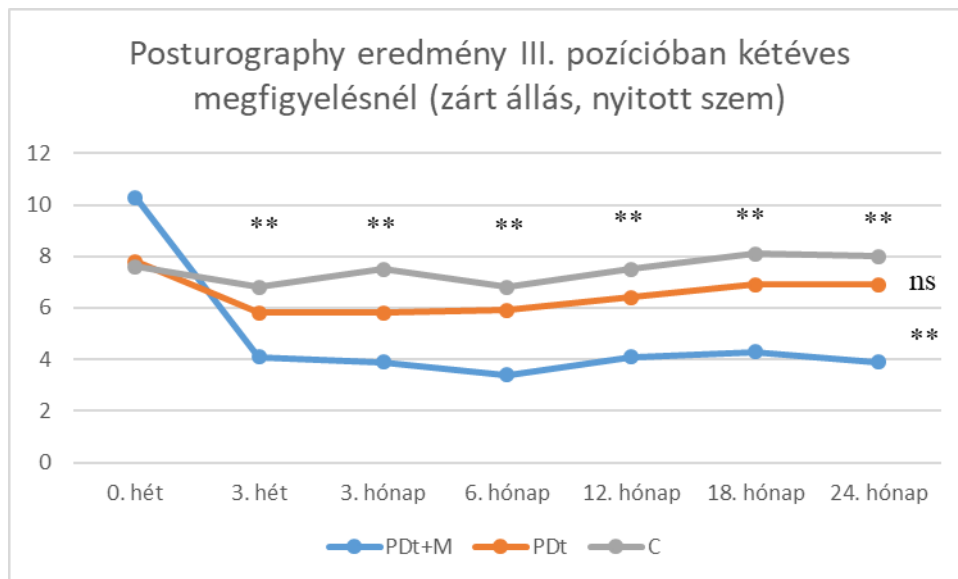
A statisztikai eredményeket az SPSS 22. verziójával végeztük. A változókat: Shapiro-Wilk teszt, varianciaanalízis interakció esetén: Tukey poszt-hoc próba, p érték megadásásának: Holm módszerrel korrigáltuk. A korrelációt a Pearson próbával hasonlítottuk.



12. ábra. A posturography vizsgálat eredményei II. pozícióban a két éves nyomonkövetés ideje alatt: A Pdt+M és Pdt csoport a háromhetes intenzív terápiát követően jelentős mértékű eredmény javulást mutatott önmagához és a C csoporthoz képest. A javulást a Pdt+M csoport végig megtartotta a 24 hónapig keresztül és a C csoporthoz képest végig erősen szignifikáns különbséget produkált. A Pdt csoport folyamatos állapotrosszabodást mutatott, aminek a vége a kiindulási érték elérése a C csoporthoz képest a különbségük nem volt szignifikáns. Az intenzív terápiát végző csoportok között a Pdt+M csoport jelentős mértékben jobb eredményt ért el a teszteken a 24. hónapban, mint a Pdt csoport. (lásd eredmények, 2. és 3. táblázat)

Pdt+M: Parkinson szintentartó tréning csoport, Pdt: Parkinson tréning csoport szintentartás nélkül, C: kontrol csoport. \* szignifikáns, \*\* erősen szignifikáns eredmény a baseline-hoz képest,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$   
 ns: nincs szignifikáns eltérés

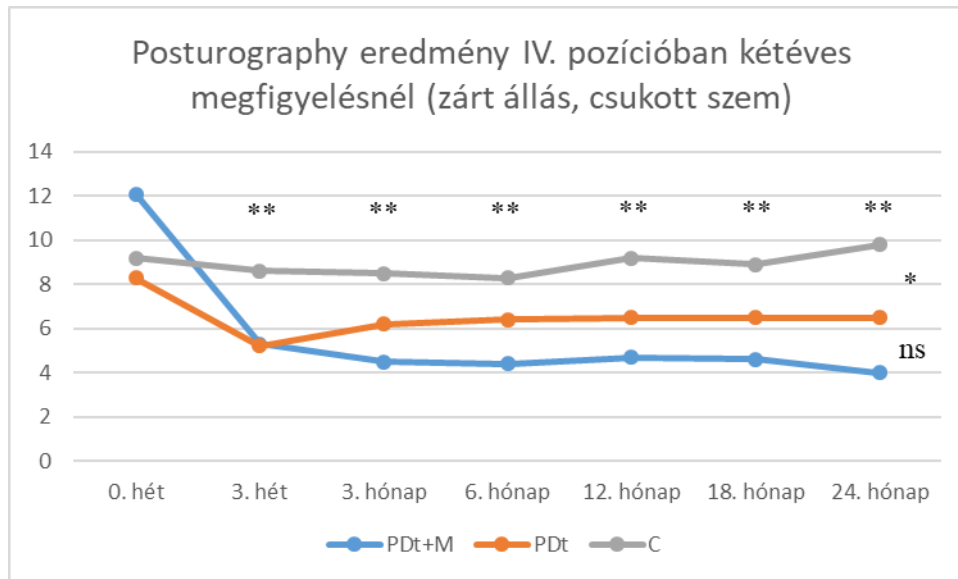
A statisztikai eredményeket az SPSS 22. verziójával végeztük. A változókat: Shapiro-Wilk teszt, varianciaanalízis interakció esetén: Tukey poszt-hoc próba, p érték megadásánál: Holm módszerrel korrigáltuk. A korrelációt a Pearson próbával hasonlítottuk.



13. ábra. A posturography vizsgálat eredményei III. pozícióban a két éves nyomonkövetés ideje alatt: *A harmadik pozícióban a kiindulási értékek jelentősen javultak a tréninget végzett két csoportnál azonban csak a Pdt+M csoport tudta megtartani az eredményeit. A Pdt csoport végig közelített a nem tréningezett C csoport eredményeihez és köztük jelentős különbséget nem találtunk. A Pdt+M csoport mindkét csoporttal szemben erősen szignifikáns eredményt mutatott. (lásd eredmények, 2. és 3. táblázat)*

Pdt+M: Parkinson szintentartó tréning csoport, Pdt: Parkinson tréning csoport szintentartás nélkül, C: kontrol csoport. \* szignifikáns, \*\* erősen szignifikáns eredmény a baseline-hoz képest,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$   
 ns: nincs szignifikáns eltérés

A statisztikai eredményeket az SPSS 22. verziójával végeztük. A változókat: Shapiro-Wilk teszt, varianciaanalízis interakció esetén: Tukey poszt-hoc próba, p érték megadásásának: Holm módszerrel korrigáltuk. A korrelációt a Pearson próbával hasonlítottuk.



14. ábra. A posturography vizsgálat eredményei IV. pozícióban a két éves nyomonkövetés ideje alatt: A tartási instabilitás negyedik pozíciójában az intenzív terápiát végző csoportok jelentős mértékű javulást mutattak önmagukhoz és a C csoporthoz viszonyítva. (PDt+M, PDt) A kétéves nyomonkövetési ciklus végére a PDt csoport állapota romlott, de nem találtunk szignifikáns eltérést a PDt+M csoporthoz képest. A C csoport eredményei a PDt csoporthoz képest jelentős, a PDt+M csoporthoz képest erősen szignifikáns eredményt mutat. (lásd eredmények, 2. és 3. táblázat)

PDt+M: Parkinson szintentartó tréning csoport, PDt: Parkinson tréning csoport szintentartás nélkül, C: kontrol csoport. \* szignifikáns, \*\* erősen szignifikáns eredmény a baseline-hoz képest,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$

ns: nincs szignifikáns eltérés

A statisztikai eredményeket az SPSS 22. verziójával végeztük. A változókat: Shapiro-Wilk teszt, varianciaanalízis interakció esetén: Tukey poszt-hoc próba, p érték megadásának: Holm módszerrel korrigáltuk. A korrelációt a Pearson próbával hasonlítottuk.

Az adatok azt mutatják, hogy egy intenzív egyéni agilitási program javítani tud a betegek életminőségén és a motoros, nem motoros funkcióikon. A szintentartó fázisban a kezelt PD+M csoportban, az elért eredmények megmaradtak, romlást nem detektáltunk. Ezzel szemben, még ha egy program, nagyon intenzív és egyénre szabott, a gyakorlás hatásai rövid életűek és legfeljebb 3 hónapig tartanak. A C csoportban az MDS-UPDRS M-EDL és PDQ összeadott pontszámok romlottak, viszont a TUG értékek nem.

### Korrelációs elemzések

Az MDS-UPDRS M-EDL szintje korrelációban állt az MDS-UPDRS M-EDL 3 héten  $r = -0.803$  változásával, és ez a korreláció lényegében nem változott 24 hónapon keresztül ( $r = -0.683$ ,  $n = 18$ ,  $p < 0.05$ ). A szinten tartott csoport eredménye (PDt + M,  $n = 18$ , 3) a nyomon

követés során a harmadik hónapban elérte csúcsertékét, vagyis a legjobb eredményét. Az MDS-UPDRS M-EDL változásai közötti összefüggést mutatott az alapvonali értéktől ( $R = 0,422$ ) a Beck depressziós pontszám ( $r = 0,198$ ), az EQ VAS ( $r = -0,181$ ), a TUG ( $r = 0,126$ ) és a négy poszturális vizsgálat ( $r = 0,092-0,297$ ). Ezen összefüggések egyike sem volt szignifikáns ( $p > 0,05$ ) csakúgy, mint az MDS-UPDRS M-EDL változásai és a PD évek száma ( $r = 0,271$ ) között.

A kétéves nyomonkövetés eredményeinek korrelációs tesztje nem adott informatív választ és ezáltal nem korrelált egymással határértéken belül. A betegek állapot javulása és szinten tartása nem mutatott teljes összefüggést egymással, így az eredmények jelentős mértékű javulása egymástól függetlenül történt.

### *Az elhunyt betegek jellemzői*

Egy, három és öt beteg hunyt el a PDt + M, PDt és C betegeknél, így 46-an maradtak, akik befejezték a 2 éves vizsgálatot. A halál okai szívinfarktus ( $n = 2$ ), tisztázatlan ( $n = 3$ ), tumor ( $n = 2$ ) és stroke ( $n = 2$ ). A 4. táblázat a kiindulási összehasonlításokat mutatja az elhalálozott és a 2 éves program végén az élők között. A kiindulási alapon különbségek voltak a két csoport között az MDS-UPDRS M-EDL és a TUG között.

## **13. Megbeszélés**

A dolgozat a PD-s betegek motoros és nem motoros funkcióinak, életminőségének, poszturális kontrolljának objektivizálását és egy speciális rehabilitációs kezelés hatékonyságát vizsgálta rövidtávon és két éves nyomon követés mellett. A betegség progressziója miatt folyamatosan megfigyeltük a L-dopa dózis equivalencia változásait is.

Az értekezés első részében leírt módszerekkel, több teszttel felmértük a betegek motoros és nem motoros tünek súlyosságát, az életminőségüket, a poszturális kontrolljukat. A vizsgálat során egy háromhetes intenzív terápiát végeztek, ahol megfigyeltük a terápia rövidtávú hatékonyságát. A kezelésben résztvevő betegek állapota a kiindulási értékhez képest jelentős mértékű javulást mutatott, míg a kontroll csoport ebben az időintervallumban nem mutatott szignifikáns változást.

Az eredmények alátámasztják azt, hogy egy magas intenzitású agility terápia jótékony hatással van a PD-s betegek életminőségére, fejleszti a mozgékonyágukat, javítja a poszturális kontrollt valamint a motoros nem motoros funkciókat.



Az agility program folyamatosan javította az MDS-UPDRS M-EDL-t, amely elsődleges eredményt jelentett: 35 betegből 34 beteg 7,3 ponttal javított az eredményein (38%, ES = 1,2) Az eredmények arra engednek következtetni, hogy a HRQoL klinikailag jelentős növekedése és az EQ5D VAS 15% -os növekedése a motoros tünetek javulása miatt jelentkezett, amit a mérsékelt (ES: 0,69), de szignifikáns 10 pontos növekedést mutató Schwab-England ADL skála is alátámasztott (1. táblázat). A vizsgálati adatok alátámasztják azt a felvetődő nézetet, hogy a nagy intenzitású mozgások elég hatékonyak ahhoz, hogy átmenetileg javítsák a PD betegek mindennapi rutinját.

A TUG idők jelentős csökkenése (6,2 sec, 39%, ES: -2,54) jól tükrözi a jobb transzfert, a dinamikus egyensúlyt (séta sebességét) és közvetett módon a neuromuszkuláris funkciókat, mint például a mozgékonyt és az izomerőt.

A Beck depressziós pontszámok 3,1-el csökkentek, ami nem jelent jelentős csökkenést a PD-s betegek depressziójában, továbbra is a "mérsékelt" depressziós kategóriában maradt. (1. táblázat). A megfigyeléseink azonban összhangban vannak a szisztematikus felülvizsgálat következtetéseivel, amelyek fontos szerepet játszanak a fizikai aktivitás és a depresszió enyhítésében, és ahogy azt az adatok is sugallják, javítják a HQoL-t.(77) Az agilitási ingerlés mérsékeltén javíthatja a PD betegek depresszióját is.

A vizsgált COP-pályák csökkenése a PD-betegek szempontjából releváns, az agilitási programunk a 12 mért helyzetben egyenletesen csökkentette a COP útvonal hosszát ( $p < 0,05$ , 1. táblázat). A COP-útvonal csökkentése közben az állási képesség javulása és az esési kockázatok csökkenése mutatójaként is értelmezhető. A jövőbeli tanulmányok meghatározzák, hogy a magas intenzitás és a frekvencia előfeltétele-e az ilyen MDS-UPDRS M-EDL akut hatásainak kiváltására, mivel az alacsonyabb intenzitású jóga, tánc és egyensúlytréningek szintén hatásosak és jobbak, mint a normál intenzitású fizioterápiák. A háromhetes beavatkozás 13-55% -kal egyenletesen javította az észlelt és objektíven mért funkciók kimenetelét (hatásméret: 0,53-2,54, 2. táblázat). Mivel a depresszió leginkább befolyásolja az életminőséget, fontos volt látni, hogy az edzés javította a QoL és a Beck Depresszió indexét (3,3 pont). Így az aerob testmozgással kiegészített agility képzés javította a PD betegek depresszióját is. A Schwab and England (10 pont), a TUG (6,2 s), a PDQ (13,3 pont) és a poszturografia eredményei javított a mért eredményeket. A magas válaszadási ráta minden eredményben valószínűleg a terhelés ingerlésének alkalmasságával függ össze, hiszen a betegek minden foglalkozáson részt vettek.

A vizsgálat második részében a mozgásterápiás foglalkozásokat végző betegeket randomizáltan kétfelé osztottuk. Az egyik csoport egy szintentartó tréninget végzett 2 éven keresztül, folyamatosan heti 3 alkalommal. A másik csoport az intenzív terápiát követően nem folytatta a mozgásterápiás beavatkozást. Az eredmények rávilágítottak arra, hogy a szintentartást végző csoport jelentős mértékben jobb állapotban fejezte be a nyomonkövetési időszakot, mint a terápiát nélkülöző két csoport. Szignifikáns javulást nem mértünk a csoportban, viszont az eredmények arra mutatnak, hogy nem a betegség nem progrediált, míg a másik két csoport betegeinek eredményei folyamatos állapotrosszabodásról számolt be. Az intenzív terápiát végző, de szintentartást nem végzett csoport eredményei a kezdeti javulás után a 3-12 hónapban jelentős mértékben romlott a három hetes intenzív terápia után mért eredményekhez képest.

A 2 éves felülvizsgálati szintentartási program megtartotta a pozitív változásokat, de nem javította tovább a három hét utáni javult eredményeket. A háromhetes agilitási program kedvező hatása a motoros és a nem motoros tünetekkel járó szintentartó program nélkül 3-12 hónapig tartott. A beavatkozás nélküli kontroll csoportban a betegek eredményei nem javultak, illetve folyamatosan romlottak a két év megfigyelés alatt. A szintentartási programokkal és anélkül végzett terápia nem csökkentette a gyógyszeradagot.

Az adatok alátámasztják, hogy az újonnan használt mozgások, melynek során számos motoros manipulálást használtunk, javíthatja a PD betegek motoros és klinikai tüneteit. A javulás erősen korrelált az alapértékekkel, ami arra utal, hogy a beavatkozás különösen hatásos volt, és a hipotézis szerint nem káros az alacsony kezdő pontszámú betegeknél. Így a magas intenzitású „sokkterápia” a Hoehn-Yahr fázis 2-3 -as betegeire épp olyan hatásos, mint az 1-2-es stádiumúra. A percepcionált és mért mobilitás, testtartás és klinikai tüneteket egyaránt fejlesztette.

Egy 2-éves agilitási szintentartó program lelassította a PD tünetek kialakulását (3-6. ábra, 2. táblázat). A mozgások főként klinikai szempontból tovább javították az elsődleges eredményt 3,5 ponttal a 3. hónapban, de ezt követően a javult szint változatlan maradt. A háromhetes program kedvező kezdeti gyors adaptációja eltűnt a PDt-ben, így a 6. hónapban nem volt lényeges különbség a C csoport értékéhez képest (3. táblázat). A szintentartási program nem növelte tovább a kezdeti intenzív edzésfázisban elért pozitív eredményeket az eredményekben, de a program szükséges volt a kezdeti eredmények kialakításához. Az adatok azt bizonyítják, hogy még a rövidtávú edzésprogramok is mérsékelhetik a PD betegek motoros és nem motoros tüneteit. Azonban ezek a változások átmenetiek és tartós neuroprotektív és helyreállító hatásokra van szükség az állandósításhoz. A PD betegeknél

hosszútávú neurorehabilitációs programokban kell részt venniük ahhoz, hogy állapotuk a tréningen elért szinten maradjon.

Az agility javíthatja a motoros és a nem motoros tüneteket, és fenntarthatja ezeket a javulásokat. Beteganyagunkban a MDS-UPDRS M-EDL pontszámok 12,4 ponttal alacsonyabb (jobb) a C kontrol csoporttal szemben (3. táblázat). A 24 hónapos MDS-UPDRS M-EDL-pontszám a rezisztencia-képzési szintentartó program után 17,9 pontot ért el, tehát jóval magasabb (rosszabb) értéket mutattak a megfigyelt C csoport betegei. Az agilitási program nem befolyásolta a gyógyszeradagot, amely a relatív csökkentés elvárásai ellenére 11% -kal nőtt.

A szenzomotoros és a visuomotoros ingereket magába foglaló hosszan tartó és nagy intenzitású gyakorlat lelassíthatja a betegség progresszióját, és neuroprotektív hatást eredményezhet a PD betegeknél. A rövidtávú intenzív egyensúlyi képzés fejlesztő hatással lehet a testtartás stabilitására, az agyterületek szürkeállománya és az egyensúlyviszonyok közötti korrelált morfometriai változásokra. A motoros funkció ilyen javulását neuroplasztikus változások kísérik, köztük javított dopaminerg jelátvitelt a striatalis dopamin felszabadulás, a csökkent dopamin újrafelvétel és a megnövekedett dopamin-D2 receptor expresszió növekedése, a fehérje és a transzkriptum szintjén mérve. A tartós mozgás aktiválja a neurotróf faktorokat, amelyek gyulladáscsökkentő és pro-regeneratív hatással vannak a motoros és kognitív funkciókra az idősebb felnőtteknél, degeneratív állapotban és anélkül.

A jelenlegi agilitási tréning tanulmány szerint olyan felmerülő bizonyítékok vannak a gyors, agresszív mozgások külső és belső perturbációkra az instabil felületeken, melyek növelhetik a csökkenő neurális hajtóerőt, és amely a klinikai tünetek korrelált javulását eredményezi, nagysága, időzítése és a forgatónyomaték generálásának mértékével. Az agyban történő változások detektálására, későbbiekben képalkotó diagnosztikai vizsgálatok szükségesek.

## **14. Összegzés**

A mozgás olyan élettani folyamat, ami az életkorunk előrehaladtával folyamatos romlason megy keresztül. Az idegrendszert érintő betegségek súlyosan károsítják a mozgékonyt, az életminőséget és az önellátási képességet, megnövelve a kiszolgáltatottságot. A Parkinson-kór az egyik leggyakoribb idegrendszeri megbetegedés mely folyamatos állapotrosszabodással jár.

A tanulmány legfontosabb eredményeit tekintve elmondhatjuk, hogy az általunk választott kezelések: a rövid távú és a szintentartó kezeléseknek hatásai pozitívak a PD-s betegek számára. Kiemelendő a motoros és nem motoros tünetek javulása mellett az mozgékonyság, valamint az életminőség jelentős mértékű javulása. A poszturális kontroll szignifikáns válasza arra enged következtetni, hogy a virtuális mozgások, valamint az akusztikus ingerek manipulálják a PD-s betegek tartási instabilitását. Az adaptációs folyamatok előidézhetőek rövidtávon és szinten tarthatók. A vizsgált betegeknél a gyógyszerelés szignifikáns változást növekedést és csökkenést nem mutatott. A kérdésfeltevésekre így objektív és pozitív választ kaptunk. A magas intenzitású agilitási program a rövidtávú követés során funkcionálisan szignifikáns határértékekkel javította a nem dementált, 2-3. típusú PD betegek klinikai tüneteit, mobilitását, életminőségét és poszturális stabilitását. Hipotéziseinket alátámasztottuk, valamint a célkitűzéseinknek megfelelően elvégzett tanulmány nem várt mértékű pozitív eredménnyel megvalósítottuk. Vizsgálatunk eredményeiből arra következtetünk, hogy a megfelelő gyógyszeres kezelés mellett a beteg motoros állapota fejleszhető és szinten tartható súlyos progresszió nélkül. Az intenzív terápia jelentős mértékben javíthatja az életminőséget, ezáltal az önellátást és a mozgékonytságot egyaránt.

További speciális vizsgálatok és képző eljárások segítségével még pontosabb eredményt lehet közölni a betegek plaszticitális változásairól.

A dolgozat objektíven bemutatja a Parkinson-kór súlyos defektusait és progresszióját. Az eredmények alátámasztják, hogy a 2-3 stádiumu betegek rehabilitációja lehetséges és mérhető kedvező eredményeket és fejlődést mutathat. Az életminőségbeli javulás mellett a progresszió megállítása és a betegség szintentartása lehetséges.

## 15. Neuro Exercise Program

Kutatásunkat 2012-ben indítottuk el, 2014-től pedig pályázat segítségével kezdtük meg a tesztelést. Fejlesztéseket végeztünk, az optimális hatékonyság eléréséhez egy speciális kezelő termet alakítottunk ki. Az észlelt klinikai javulást az objektív mérési eredmények is megerősítették, ezért egy egységként működő ugynevezett „Neuro Exercise Program” (NEP)-ot alakítottunk ki, ami 2017.03.01-től OEP finanszírozást kapott. Ezzel megalakítottuk a Neurorehabilitációs egységet. A programot a dolgozat írásának időpontjáig már több mint 500 beteg alkalmazta, többségük eredményesen. Jelenleg a betegek speciális kezelését már az objektíven igazolt hatékonyságú módszerrel az erre kiképzett szakember gárda, a NEP team látja el. A további fejlesztések mellett a NEP már nem programként, hanem 2019.január.1.-től különálló szervezeti egységként tevékenykedik tovább. A „Neurorehabilitációs Egység” kibővített kezelésekkkel, a felnőtt betegek ellátásán kívül, gyermekrehabilitációval és neurobiomechanikai részleggel folytatja a munkát. A gyermekrehabilitáció további szakorvosok együttműködésével kezdődik, a biomechanikai laboratórium pedig a neurofiziológi egy különálló részét fogja képezni. A klinikai kutatások terén folytatódik a Gröningeni Egyetemmel történő kutató és oktató munka.

1. kép: Neurorehabilitációs Egység



## 16. Irodalmjegyzék

1. McDowell, FH (1 September 1994). "Neurorehabilitation". *Western Journal of Medicine*. 161 (3): 323–327. ISSN 0093-0415. PMC 1011418 . PMID 7975575.
2. Ganguly, K; Byl, NN; Abrams, GM (September 2013). "Neurorehabilitation: motor recovery after stroke as an example". *Annals of Neurology*. 74 (3): 373–81. doi:10.1002/ana.23994. PMID 25813243.
3. Wilde, EA; Hunter, JV; Bigler, ED (2012). "Neuroimaging in neurorehabilitation". *NeuroRehabilitation*. 31 (3): 223–6. doi:10.3233/NRE-2012-0792. PMID 23093451.
4. Thompson, AJ (June 2005). "Neurorehabilitation in multiple sclerosis: foundations, facts and fiction". *Current Opinion in Neurology*. 18 (3): 267–71. doi:10.1097/01.wco.0000169743.37159.a0. PMID 15891410.
5. Kitago, T; Krakauer, JW (2013). "Motor learning principles for neurorehabilitation". *Handbook of clinical neurology*. 110: 93–103. doi:10.1016/B978-0-444-52901-5.00008-3. PMID 23312633.
6. Parkinson, James (2002) "An essay on the shaking palsy." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 14.2 : 223-236
7. Gomes Mda M, Engelhardt E.(2013) Jean-Martin Charcot, father of modern neurology: an homage 120 years after his death. *Arq Neuropsiquiatr*. ;71(10):815-817.
8. Arvid Carlsson; Margit Lindqvist; Tor Magnusson (1957). 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-Hydroxytryptophan as Reserpine Antagonists. *Nature.*, 180 (4596): 1200.
9. Birkmayer W, Riederer P, Ambrozi L, Youdim MBH (1977) Implications of combined treatment with 'Madopar' and L-deprenyl in Parkinson's disease. *Lancet* 1:439-443,
10. Lees AJ, Tolosa E, Olanow CW. (2015) Four pioneers of L-dopa treatment: Arvid Carlsson, Oleh Hornykiewicz, George Cotzias, and Melvin Yahr , *Mov Disord*. ;30(1):19-36.
11. Dowding CH, Shenton CL, Salek SS. (2006) A review of the health-related quality of life and economic impact of Parkinson's disease. *Drugs Aging*.;23(9):693-721.
12. Bokor Magdolna Mozgászavarok epidemiológiája In: Parkinson- kór és egyéb mozgás zavarok, Takács Annamária (szerk.) Melánia Kiadó, Budapest, 2001. pp.59
13. Baker, M. – Gershanik, O.S. Parkinson's disease. In: World Health Organisations Studies, Neurological Disorders: Public Health Challenges [Internet][Megnézve:2015.12.20.]

Megtalálható: [http://www.who.int/mental\\_health/neurology/chapter\\_3\\_b\\_neuro\\_disorders\\_public\\_h\\_challenges.pdf?ua=1](http://www.who.int/mental_health/neurology/chapter_3_b_neuro_disorders_public_h_challenges.pdf?ua=1)

14. Pollock M, Hornabrook RW. (1966) The prevalence, natural history and dementia of Parkinson's disease. *Brain.*;89(3):429-448
15. Hoehn MH Yahr MD Parkinsonism: onset, progression, and mortality [Internet][Megnézve:2015.11.25.]Megtalálható:<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.455.6557&rep=rep1&type=pdf>
16. Bokor Magdolna Mozgászavarok epidemiológiája In: Parkinson- kór és egyéb mozgás zavarok, Takács Annamária (szerk.) Melánia Kiadó, Budapest, 2001. pp.59-62
17. Barbeau, A., Roy, M., Bernier, G., Campanella, G., & Paris, S. (1987). Ecogenetics of Parkinson's disease: prevalence and environmental aspects in rural areas. *Canadian Journal of Neurological Sciences/Journal Canadien des Sciences Neurologiques*, 14(01), 36-41
18. European detailed mortality database (DMDB) [Internet] [Megnézve:2015.11.26.]Megtalálható: <http://www.euro.who.int/en/data-and-evidence/databases/european-detailed-mortality-database-dmdb2>
19. Piccini P, Burn DJ, Ceravolo R, Maraganore D, Brooks DJ. (1999) The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Ann Neurol.*;45(5):577-582
20. Sveinbjörnsdóttir S, Hicks AA, Jonsson T, Pétursson H, Guðmundsson G, Frigge ML, Kong A, Gulcher JR, Stefansson K. (2000) Familial aggregation of Parkinson's disease in Iceland. *N Engl J Med.*;343(24):1765-1770.
21. Parkinson-szindrómák In:Neurológiai kórképek kézikönyve, Thomas Brandt, Johannes Dichgans, Hans Christoph Diener (szerk.) Dr. Bereznai Benjamin (magyar kiad. szerk.) Glaxo Smith Kline, Budapest, 2007,pp 19-22
22. Braak H, Braak E. (2000) Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J Neurol.*;247 Suppl 2:II3-10.
23. Kovács, N. (2014) A Parkinson-kór a gyakorló orvosok szemszögéből. *Lege Artis Medicinae* 24.8-9 2014: 406-414. [Internet] [Megnézve: 2015.10.26.]Megtalálható: [http://www.elitmed.hu/upload/pdf/a\\_parkinson\\_kor\\_a\\_gyakorlo\\_orvosok\\_sze\\_mszogebol-12780.pdf](http://www.elitmed.hu/upload/pdf/a_parkinson_kor_a_gyakorlo_orvosok_sze_mszogebol-12780.pdf)
24. Jankovic J. (2008) Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*;79(4):368-376.,
25. Calne DB, Snow BJ, Lee C. (1992) Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Ann Neurol.*;32 Suppl:S125-127

26. Hoehn MM, Yahr MD. (2001) Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967. *Neurology*;57(10 Suppl 3):S11-26.
27. Goetz, C. G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Counsell, C., ... & Yahr, M. D. (2004) Movement Disorder Society Task Force report 110 on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations the Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 19(9), 1020-1028.
28. Nevitt MC, Cummings SR, Kidd S, Black D.: Risk factors for recurrent nonsyncopal falls. A prospective study. *JAMA Age Ageing* 1989;261(18): 2663-2668
29. Brooke Salzman: Gait and balance disorders in older adults. *Am Fam Physician.* 2010 Jul 1;82(1):61-8.
30. Gryfe CI, Amie A, Ashley MJ : A longitudinal study of falls in an elderly population: 1. Incidence and morbidity. *Age Ageing.* 1977 Nov;6(4):201-10
31. Layburne AH, Biggs, Matrin FC : Falls exercise intervention and reduced falls rate: Always int he patient's interest *Age Ageing* 2008;37(1): 10-13
32. NSH National Institute for Clinical Excellence: Falls: the assesment and prevention on falls in older people, November 2004; Clinical Guideline 21.
33. Rubenstein LZ, Josephson KR. : The epidemiology of falls and syncope. *Clin Geriatr Med Age Ageing* 2002;18(2): 141-158
34. Rubenstein LZ, Powers CM, MacLean CH, Quality indicators for the management and prevention of falls and mobility problems in vulnerable elders. *Ann Intern Med* 2001;135(8pt 2) : 686-693
35. Tinetti, Dr. Mary E. Performance-Oriented Assessment of Mobility Problems in Elderly Patients Article first published online: 27 APR 2015 DOI: 10.1111/j.1532-5415.1986.tb05480.
36. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF, Risk factors for falls among elderly persons living int he community. *N Engl J Med* 1988; 319(26): 1701-1707
37. Tinetti ME, Clinical practice. Preventing falls in elderly persons. *N Engl J Med* 2003;348(1): 42-49
38. Johnson L, James I, Rodrigues J, Stell R, Thickbroom G, Mastaglia F.: 4. Clinical and posturographic correlates of falling in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013 Aug;28(9):1250-6. doi: 10.1002/mds.25449. Epub 2013 Apr 22.



39. Ickenstein GW, Ambach H, Klöditz A, Koch H, Isenmann S, Reichmann H, Ziemssen T.: Static posturography in aging and Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci.* 2012 Aug 6;4:20. doi: 10.3389/fnagi.2012.00020. eCollection 2012.
40. Stegemöller EL, Nocera J, Malaty I, Shelley M, Okun MS, Hass CJ; NPF Quality Improvement Initiative Investigators.: Timed Up and Go, Cognitive, and Quality-of-Life Correlates in Parkinson's Disease. *J Neuroeng Rehabil.* 2014 Mar 7;11(1):33. doi: 10.1186/1743-0003-11-33.
41. Lee JM1, Koh SB, Chae SW, Seo WK, Kwon do Y, Kim JH, Oh K, Baik JS, Park KW. Postural instability and cognitive dysfunction in early Parkinson's disease *Can J Neurol Sci.* 2012 Jul;39(4):473-82
42. Johnson L, James I, Rodrigues J, Stell R, Thickbroom G, Mastaglia F. Clinical and posturographic correlates of falling in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013 Aug;28(9):1250-6. doi: 10.1002/mds.25449. Epub 2013 Apr 22.
43. Roos PE, Dingwell JB. Using dynamic walking models to identify factors that contribute to increased risk of falling in older adults. *Hum Mov Sci.* 2013 Oct;32(5):984-96. doi: 10.1016/j.humov.2013.07.001. Epub 2013 Oct 10.
44. Ramaswamy B, Jones J, Carroll C. Exercise for people with Parkinson's : a practical approach ,*Pract Neural* 2018.Jun 1. pii: practneural-2018-001930. doi:10.1136 PMID: 29858216
45. Vergara-Diaz, Osypiuk K, Hausdorff JM, Bonato P, Gow BJ, Miranda JG, Sudarsky LR, Tarsy D, Fox MD, Gardiner P, Thomas CA, Maclin EA, Wayne PM. Thai Chi for Reducing Dual-Task Gait Variability, a Potential Mediator of Fall Risk in Parkinson's Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial, *Glob Adv Health Med.* 2018.May 17;7:2164956118775385. doi: 10.1177/2164956118775385 PMID: 29796338
46. Olanow CW, Jenner P. Understanding cell death in Parkinson's disease, *Ann Neurol*,1998 Sep;44(3Suppl 1): S161-70. Review. PMID: 8959985
47. Marsden CD, Olanow CW. The causes of Parkinson's disease are being unraveled and rational neuroprotective therapy is close to reality, *Ann Neurol*, 1998 Sep;44(3 Suppl 1) : S189-96. Review. PMID: 9749592
48. Dubecz József. Általános edzéselmélet és módszertan. Rectus Kft. Budapest, 2009.
49. Harsányi L. Edzéstudomány I. Dialóg Campus, Budapest-Pécs, 2000.
50. Nádori László. Az edzéselmélet módszertana. Magyar Testnevelési Egyetem, Budapest, 1991.

51. Johnston, M.V (2009). Péasticity In The Developing Brain: Implications For Rehabilitaion. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 15, 94-101.
52. Doidge, N. (2007). *A változó agy*. Budapest: Park Könyvkiadó
53. Mille ML, Creath RA, Prettyman MG, Johnson Hilliard M, Martinez KM, Mackinnon CD et al. Posture and locomotion coupling: a target for rehabilitation interventions in persons with Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2012;2012:754186.
54. Artigas NR, Franco C, Leao P, Rieder CR. Postural instability and falls are more frequent in Parkinson's disease patients with worse trunk mobility. *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74:519-23.
55. Frazzitta G, Balbi P, Maestri R, Bertotti G, Boveri N, Pezzoli G. The beneficial role of intensive exercise on Parkinson disease progression. *Am J Phys Med Rehabil* 2013;92:523-32.
56. van der Kolk NM, King LA. Effects of exercise on mobility in people with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28:1587-96.
57. Park JH, Kang YJ, Horak FB. What Is Wrong with Balance in Parkinson's Disease? *J Mov Disord* 2015;8:109-14.
58. Ribas CG, Alves da Silva L, Correa MR, Teive HG, Valderramas S. Effectiveness of exergaming in improving functional balance, fatigue and quality of life in Parkinson's disease: A pilot randomized controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017 May;38:13-18. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.02.006. Epub 2017 Feb 7
59. Sherrington C, Michaleff ZA, Fairhall N, Paul SS, Tiedemann A, Whitney J et al. Exercise to prevent falls in older adults: an updated systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2017 Dec;51(24):1750-1758. doi: 10.1136/bjsports-2016-096547. Epub 2016 Oct 4.
60. Klamroth S, Steib S, Devan S, Pfeifer K. Effects of Exercise Therapy on Postural Instability in Parkinson Disease: A Meta-analysis. *J Neurol Phys Ther* 2016;40:3-14.
61. Bloem BR, de Vries NM, Ebersbach G. Nonpharmacological treatments for patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1504-20.
62. Barry G, Galna B, Rochester L. The role of exergaming in Parkinson's disease rehabilitation: a systematic review of the evidence. *J Neuroeng Rehabil* 2014;11:33.
63. Ahlskog JE. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? *Neurology* 2011;77:288-94.

64. King LA, Horak FB. Delaying mobility disability in people with Parkinson disease using a sensorimotor agility exercise program. *Phys Ther* 2009;89:384-93.
65. Kwakkel G, de Goede CJ, van Wegen EE. Impact of physical therapy for Parkinson's disease: a critical review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13 Suppl 3:S478-87.
66. Silva-Batista C, Corcos DM, Barroso R, David FJ, Kanegusuku H, Forjaz C et al. Instability Resistance Training Improves Neuromuscular Outcome in Parkinson's Disease. *Med Sci Sports Exerc* 2017;49:652-60.
67. Dibble LE, Addison O, Papa E. The effects of exercise on balance in persons with Parkinson's disease: a systematic review across the disability spectrum. *J Neurol Phys Ther* 2009;33:14-26
68. Clarke CE, Patel S, Ives N, Rick CE, Woolley R, Wheatley K et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of physiotherapy and occupational therapy versus no therapy in mild to moderate Parkinson's disease: a large pragmatic randomised controlled trial (PD REHAB). *Health Technol Assess* 2016;20:1-96.
69. Allen NE, Sherrington C, Suriyarachchi GD, Paul SS, Song J, Canning CG. Exercise and motor training in people with Parkinson's disease: a systematic review of participant characteristics, intervention delivery, retention rates, adherence, and adverse events in clinical trials. *Parkinsons Dis* 2012;2012:854328.
70. Abbruzzese G, Marchese R, Avanzino L, Pelosin E. Rehabilitation for Parkinson's disease: Current outlook and future challenges. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;22 Suppl 1:S60-4.
71. Mhatre PV, Vilares I, Stibb SM, Albert MV, Pickering L, Marciniak CM et al. Wii Fit balance board playing improves balance and gait in Parkinson disease. *PM R* 2013;5:769-77.
72. Morberg BM, Jensen J, Bode M, Wermuth L. The impact of high intensity physical training on motor and non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease (PIP): a preliminary study. *NeuroRehabilitation* 2014;35:291-8.
73. Farley BG, Fox CM, Raming LO, McFarland DH. Intensive amplitude-specific therapeutic approaches for Parkinson's disease: Toward a neuroplasticity principled rehabilitation model. *Topics Ger Rehab* 2008;24:99-114.
74. Malling AS, Jensen BR. Motor intensive anti-gravity training improves performance in dynamic balance related tasks in persons with Parkinson's disease. *Gait Posture* 2016;43:141-7.

75. Conradsson D, Lofgren N, Nero H, Hagstromer M, Stahle A, Lokk J et al. The Effects of Highly Challenging Balance Training in Elderly With Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2015;29:827-36.
76. Scherder E, Scherder R, Verburch L, Konigs M, Blom M, Kramer AF et al. Executive functions of sedentary elderly may benefit from walking: a systematic review and meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014;22:782-91.
77. Wu PL, Lee M, Huang TT. Effectiveness of physical activity on patients with depression and Parkinson's disease: A systematic review. *PLoS One* 2017;12:e0181515.
78. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-4.
79. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:2649-53.
80. Horvath K, Aschermann Z, Kovacs M, Makkos A, Harmat M, Janszky J et al. Minimal clinically important differences for the experiences of daily living parts of movement disorder society-sponsored unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord* 2017.
81. Horvath K, Aschermann Z, Kovacs M, Makkos A, Harmat M, Janszky J et al. Changes in Quality of Life in Parkinson's Disease: How Large Must They Be to Be Relevant? *Neuroepidemiology* 2017;48:1-8.
82. Pompeu JE, Arduini LA, Botelho AR, Fonseca MB, Pompeu SM, Torriani-Pasin C et al. Feasibility, safety and outcomes of playing Kinect Adventures! for people with Parkinson's disease: a pilot study. *Physiotherapy* 2014;100:162-8.
83. Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand J Stat* 1979;6:65-70.
84. Shulman LM, Katzel LI, Ivey FM, Sorkin JD, Favors K, Anderson KE et al. Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with Parkinson disease. *JAMA Neurol* 2013;70:183-90.
85. Frazzitta G, Maestri R, Bertotti G, Riboldazzi G, Boveri N, Perini M et al. Intensive rehabilitation treatment in early Parkinson's disease: a randomized pilot study with a 2-year follow-up. *Neurorehabil Neural Repair* 2015;29:123-31.
86. Ni M, Signorile JF, Mooney K, Balachandran A, Potiaumpai M, Luca C et al. Comparative Effect of Power Training and High-Speed Yoga on Motor Function in Older Patients With Parkinson Disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2016;97:345-54 e15.

87. Rodriguez-Blazquez C, Rojo-Abuin JM, Alvarez-Sanchez M, Arakaki T, Bergareche-Yarza A, Chade A et al. The MDS-UPDRS Part II (motor experiences of daily living) resulted useful for assessment of disability in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:889-93.
88. Gao Q, Leung A, Yang Y, Wei Q, Guan M, Jia C et al. Effects of Tai Chi on balance and fall prevention in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2014;28:748-53.
89. Rikli RE, Jones CE. Reliability and validity of the Fullerton Functional Fitness Test: An independent replication study. *J Aging Phys Activ* 1999;7:129-61.
90. Schenkman M, Hughes MA, Samsa G, Studenski S. The relative importance of strength and balance in chair rise by functionally impaired older individuals. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:1441-6.
91. Johnson L, James I, Rodrigues J, Stell R, Thickbroom G, Mastaglia F. Clinical and posturographic correlates of falling in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28:1250-6.
92. Ickenstein GW, Ambach H, Kloditz A, Koch H, Isenmann S, Reichmann H et al. Static posturography in aging and Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 2012;4:20.
93. Horak FB, Shupert CL, Mirka A. Components of postural dyscontrol in the elderly: a review. *Neurobiol Aging* 1989;10:727-38.
94. Maki BE, Holliday PJ, Topper AK. A prospective study of postural balance and risk of falling in an ambulatory and independent elderly population. *J Gerontol* 1994;49:M72-84.
95. Mooventhan A, Nivethitha L. Evidence based effects of yoga in neurological disorders. *J Clin Neurosci* 2017;43:61-7.
96. Kwok JY, Choi KC, Chan HY. Effects of mind-body exercises on the physiological and psychosocial well-being of individuals with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med* 2016;29:121-31.
97. Forte R, Pesce C, Leite JC, De Vito G, Gibney ER, Tomporowski PD et al. Executive function moderates the role of muscular fitness in determining functional mobility in older adults. *Aging Clin Exp Res* 2013;25:291-8.
98. Abbruzzese G, Marchese R, Avanzino L, Pelosin E. Rehabilitation for parkinson's disease: Current outlook and future challenges. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;22 Suppl 1):S60-4.

99. Bloem BR, de Vries NM, Ebersbach G. Nonpharmacological treatments for patients with parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(11):1504-20.
100. van der Kolk NM, King LA. Effects of exercise on mobility in people with parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28(11):1587-96.
101. Frazzitta G, Balbi P, Maestri R, Bertotti G, Boveri N, Pezzoli G. The beneficial role of intensive exercise on parkinson disease progression. *Am J Phys Med Rehabil.* 2013;92(6):523-32.
102. Klamroth S, Steib S, Devan S, Pfeifer K. Effects of exercise therapy on postural instability in parkinson disease: A meta-analysis. *J Neurol Phys Ther.* 2016;40(1):3-14.
103. Kwakkel G, de Goede CJ, van Wegen EE. Impact of physical therapy for parkinson's disease: A critical review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13 Suppl 3):S478-87.
104. Ahlskog JE. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in parkinson disease? *Neurology.* 2011;77(3):288-94.
105. Conradsson D, Lofgren N, Nero H, et al. The effects of highly challenging balance training in elderly with parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015;29(9):827-36.
106. Shulman LM, Katzel LI, Ivey FM, et al. Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2013;70(2):183-90.
107. Pelosin E, Avanzino L, Barella R, et al. Treadmill training frequency influences walking improvement in subjects with parkinson's disease: A randomized pilot study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2017;53(2):201-8.
108. Corcos DM, Robichaud JA, David FJ, et al. A two-year randomized controlled trial of progressive resistance exercise for parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28(9):1230-40.
109. Frazzitta G, Maestri R, Bertotti G, et al. Intensive rehabilitation treatment in early parkinson's disease: A randomized pilot study with a 2-year follow-up. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015;29(2):123-31.
110. Horvath K, Aschermann Z, Acs P, et al. [validation of the hungarian mds-updrs: Why do we need a new parkinson scale?]. *Ideggyogy Sz.* 2014;67(3-4):129-34.
111. Horvath K, Aschermann Z, Kovacs M, et al. Minimal clinically important differences for the experiences of daily living parts of movement disorder society-sponsored unified parkinson's disease rating scale. *Mov Disord.* 2017.May;32(5):789-793.doi:10.1002/mds.26960.Epub 2017 Feb.2017

112. Horvath K, Aschermann Z, Kovacs M, et al. Changes in quality of life in parkinson's disease: How large must they be to be relevant? *Neuroepidemiology*. 2017;48(1-2):1-8.
113. Tollár J, Nagy F, Kovács N, Hortobágyi T. A high-intensity multi-component agility intervention improves parkinson's patients' clinical and motor symptoms. *Arch Phys Med Rehabil*. doi.org/10.1016/j.apmr.2018.05.007 pii: S0003-9993(18)30353-8
114. Pompeu JE, Arduini LA, Botelho AR, et al. Feasibility, safety and outcomes of playing kinect adventures! For people with parkinson's disease: A pilot study. *Physiotherapy*. 2014;100(2):162-8.
115. Clarke CE, Patel S, Ives N, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of physiotherapy and occupational therapy versus no therapy in mild to moderate parkinson's disease: A large pragmatic randomised controlled trial (pd rehab). *Health Technol Assess*. 2016;20(63):1-96.
116. Wu PL, Lee M, Huang TT. Effectiveness of physical activity on patients with depression and parkinson's disease: A systematic review. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181515.
117. Adamson BC, Ensari I, Motl RW. Effect of exercise on depressive symptoms in adults with neurologic disorders: A systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(7):1329-38.
118. Tomlinson CL, Herd CP, Clarke CE, et al. Physiotherapy for parkinson's disease: A comparison of techniques. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD002815.
119. Prodoehl J, Rafferty MR, David FJ, et al. Two-year exercise program improves physical function in parkinson's disease: The pret-pd randomized clinical trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015;29(2):112-22.
120. Sehm B, Taubert M, Conde V, et al. Structural brain plasticity in parkinson's disease induced by balance training. *Neurobiol Aging*. 2014;35(1):232-9.
121. Maidan I, Rosenberg-Katz K, Jacob Y, Giladi N, Hausdorff JM, Mirelman A. Disparate effects of training on brain activation in parkinson disease. *Neurology*. 2017.Oct 24;89(17):1804-1810.doi:10.1212/WNL
122. Petzinger GM, Walsh JP, Akopian G, et al. Effects of treadmill exercise on dopaminergic transmission in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse model of basal ganglia injury. *J Neurosci*. 2007;27(20):5291-300.
123. Toy WA, Petzinger GM, Leyshon BJ, et al. Treadmill exercise reverses dendritic spine loss in direct and indirect striatal medium spiny neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (mptp) mouse model of parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2014;63):201-9.

124. Fisher BE, Li Q, Nacca A, et al. Treadmill exercise elevates striatal dopamine d2 receptor binding potential in patients with early parkinson's disease. *Neuroreport*. 2013;24(10):509-14.
125. Frazzitta G, Maestri R, Ghilardi MF, et al. Intensive rehabilitation increases bdnf serum levels in parkinsonian patients: A randomized study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2014;28(2):163-8.
126. Alkadhi KA. Exercise as a positive modulator of brain function. *Mol Neurobiol*. 2018;Apr;55(4):3112-3130.doi: 10.1007/s12035-017-0516-4
127. Cobianchi S, Arbat-Plana A, Lopez-Alvarez VM, Navarro X. Neuroprotective effects of exercise treatments after injury: The dual role of neurotrophic factors. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(4):495-518.
128. Tajiri N, Yasuhara T, Shingo T, et al. Exercise exerts neuroprotective effects on parkinson's disease model of rats. *Brain Res*. 2010;1310):200-7.
129. Silva-Batista C, Corcos DM, Barroso R, et al. Instability resistance training improves neuromuscular outcome in parkinson's disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2017;49(4):652-60.
130. Nadeau A, Lungu O, Duchesne C, et al. A 12-week cycling training regimen improves gait and executive functions concomitantly in people with parkinson's disease. *Front Hum Neurosci*. 2016;10):690.
131. Uygur M, Bellumori M, Knight CA. Effects of a low-resistance, interval bicycling intervention in parkinson's disease. *Physiother Theory Pract*. 2017):1-8.
132. Morberg BM, Jensen J, Bode M, Wermuth L. The impact of high intensity physical training on motor and non-motor symptoms in patients with parkinson's disease (pip): A preliminary study. *NeuroRehabilitation*. 2014;35(2):291-8
133. Balaban CD, Beryozkin G: Vestibular nucleus projections to nucleus tractus solitarius and the dorsal motor nucleus of the vagus nerve: potential substrates for vestibulo-autonomic interactions. *Exp Brain Res* 1994, 98:200-212.
134. Halasi G, Bacskai T, Matesz C: Connections of the superior vestibular nucleus with the oculomotor and red nuclei in the rat: An electron microscopic study. *Brain Res Bull* 2005, 66:532-535. Epub 2005 Mar 2004.
135. McKelvey-Briggs DK, Saint-Cyr JA, Spence SJ, Partlow GD: A reinvestigation of the spinovestibular projection in the cat using axonal transport techniques. *Anat Embryol* 1989, 180:281-291.



136. Marian Girardi MA Horst R. Konrad MD Manali Amin MD Larry F. Hughes PhD  
Predicting Fall Risks in an Elderly Population: Computer Dynamic Posturography Versus  
Electronystagmography Test Results; Laryngoscope. 2001 Sep;111(9):1528-32.

## **17. Táblázatok jegyzéke**

1. táblázat - A beavatkozás hatásai a fizikailag beavatkozást végző és nem végző csoportra a klinikai, életminőségi, mobilitási és posturalis vizsgálatokban (67.oldal)
2. táblázat - A betegek karakterizált baseline értéke 2 éves nyomonkövetés megkezdésénél (68.oldal)
3. táblázat - Az elsődleges és másodlagos eredmények változása a magas intenzitású agilitási program után, és a magas intenzitású szintentartó program, amelyet 3 alkalommal hetente két évig végeznek a betegek nyomonkövetés mellett (69.oldal)
4. táblázat - Baseline összehasonlítások az elhunyt és a 2 éves programot befejező betegek között. (71.oldal)

## **18. Ábrák jegyzéke és kiegészítés**

1. ábra A CONSORT vizsgálat folyamatábrája: A betegek beválasztása és a vizsgálat menete a háromhetes intenzív terápia és az utánkövetés alatt (27.oldal)
2. ábra A CONSORT vizsgálat folyamatábrája: A betegek beválasztása és csoport beosztása a kétéves nyomonkövetési időszakban. (31.oldal)
3. ábra. A Parkinson tréning csoport saját eredményeinek összehasonlítása a terápia előtt és után (34. oldal)
4. ábra. Parkinson tréning csoport és a kontroll csoport kezelés utáni eredmények összehasonlítása (35. oldal)
5. ábra. A Parkinson tréning csoport tartási instabilitási változásai terápiát követően (36. oldal)
6. ábra. MDS-UPDRS M-EDL két éves szintentartó időszak alatt (37. oldal)
7. ábra. L-DOPA dózis equivalencia változása két éves nyomonkövetés mellett (38. oldal)
8. ábra. PDQ-39 teszt eredményeinek változása két éves nyomonkövetési időszak alatt (39. oldal)
9. ábra. A depresszív állapot változása a két éves megfigyelési időszak alatt (40.oldal)
10. ábra. Mozgásteljesítmény változása a két éves nyomonkövetési időszak alatt (41. oldal)
11. ábra. A posturography vizsgálat eredményei I. pozícióban a két éves nyomonkövetés ideje alatt. (43. oldal)

12. ábra. A posturography vizsgálat eredményei II. pozícióban a két éves nyomonkövetés ideje alatt. (44. oldal)

13. ábra. A posturography vizsgálat eredményei III. pozícióban a két éves nyomonkövetés ideje alatt. (45. oldal)

14. ábra. A posturography vizsgálat eredményei IV. pozícióban a két éves nyomonkövetés ideje alatt. (46. oldal)

1. kiegészítés – Nagy intenzitású agilitási edzés, melynek célja a Parkinson-kóros betegek testtartás-szabályozásbeli korlátok csökkentése (72. oldal)

1. kép Neurorehabilitációs egység

1. táblázat: A beavatkozás hatásai a fizikailag beavatkozást végző és nem végző csoportra a klinikai, életminőségi, mobilitási és posturalis vizsgálatokban

Variable	PDt (n = 35)				Control (n = 20)				Pre/post difference		ES
	Pre		Post		Pre		Post		PDt	Control	
	Mean	±SD	Mean	±SD	Mean	±SD	Mean	±SD	Δ,%	Δ,%	
Age, y	67.3	3.4			67.6	4.1					
Sex, M/F	17/18				12/8						
Height, cm	173.0	5.8			174.6	5.7					
Mass, kg	74.7	9.5			78.4	11.2					
BMI, kg·m <sup>-2</sup>	24.9	2.3			25.6	2.7					
Years since diagnosis	6.7	2.3			7.1	2.8					
L-Dopa equivalent, mg/day	843.4	308.8			884.8	332.0					
MDS-UPDRS M- EDL**	19.3	5.5	12.0	3.7	18.9	7.9	18.6	7.6	-38	-2	-1.20
BDI**	17.0	5.3	13.9	5.0	18.0	10.6	17.7	9.8	-18	-2	-0.53
PDQ-39**	30.0	8.3	23.4	7.2	30.6	15.0	30.8	13.8	-22	1	-0.72
EQ5D VAS, mm**	65.9	11.6	75.6	8.6	61.1	11.5	60.8	10.2	15	0	1.58
EQ5D Index*,†	0.5	0.1	0.5	0.1	0.4	0.2	0.5	0.1	0	25	0.00
SE ADL score**	68.0	14.3	78.0	10.8	69.0	17.4	68.5	17.3	15	-1	0.69
TUG, s**	16.1	3.7	9.9	2.7	18.6	4.2	18.2	4.0	-39	-2	-2.54
COP path, mm											
terpesz állás, EO											
Transverse*†	6.6	8.6	2.5	0.8	4.8	3.9	4.2	4.4	-62	-13	-0.62
Sagittal**	6.9	4.3	3.6	1.5	7.5	4.4	7.8	6.8	-48	4	-0.98
Frontal**	9.3	8.3	4.2	1.6	9.2	5.4	9.0	7.9	-55	-2	-0.97
terpesz állás, EC											
Transverse*†	6.4	4.6	2.8	1.5	4.7	4.1	5.6	6.6	-56	19	-0.67
Sagittal**	8.3	3.9	4.8	2.4	7.6	3.8	8.9	6.3	-42	17	-0.95
Frontal**	10.0	5.7	5.4	2.8	9.2	5.1	10.7	8.9	-46	16	-0.90
zárt állás, EO											
Transverse*†	8.2	4.1	4.2	2.1	6.9	3.4	6.2	4.2	-49	-10	-0.65
Sagittal**	8.1	5.5	4.0	2.3	7.3	3.3	7.2	4.0	-51	-1	-1.04
Frontal**	11.3	6.8	5.8	2.8	10.1	4.7	9.6	5.6	-49	-5	-0.93
zárt állás, EC											
Transverse*†	9.0	6.0	5.1	2.4	8.3	5.5	8.2	5.6	-43	-1	-0.79
Sagittal**	9.2	6.5	4.4	2.1	9.6	5.2	9.0	5.3	-52	-6	-1.26
Frontal**	12.7	8.6	6.5	3.1	12.7	7.4	12.2	7.6	-49	-4	-1.08

ES, PDt vs. control effect size különbségek a beavatkozás után; alacsony: 0.20; közepes: 0.50; magas: 0.80

BMI, body mass index

BDI, Beck depression inventory (0 to 40, az alacsonyabb pontérték jelenti a jobb klinikai állapotot)

MDS-UPDRS M-EDL, Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale - Motor Experiences of Daily Living

PDQ-39, Parkinson's Disease Questionnaire

EQ-5D, EuroQol five dimensions questionnaire

SE ADL, Schwab & England Activities of Daily Living Scale (Parkinson's Disease) (0 tól 100ig, 100 -nál nincs mozgástanári probléma)

TUG, timed up and go tests (minél alacsonyabb annál jobb a mozgás)

COP, center of pressure – posturography eredmény

EO, nyitott szem

EC, csukott szem

Δ, pre és post vizsgálat

\* p < 0.05, \*\* p < 0.001 szignifikáns eredmények jelölése

† Holm próba jelölés – a csoport általi p érték időintervallum megfelelési próbája sikertelen

2. táblázat. A betegek karakterizált baseline értéke 2 éves nyomonkövetés megkezdésénél

Variable	PDt+M, n = 19 (11M)		PDt, n = 16 (6M)		C, n = 20 (12M)		All, n = 55 (29M)	
	Mean	±SD	Mean	±SD	Mean	±SD	Mean	±SD
Age, y	67.5	3.91	67.6	3.26	67.6	4.08	67.6	3.75
Height, cm	173.8	6.56	172.0	4.70	174.6	5.70	173.4	5.66
Mass, kg	75.4	11.32	73.9	7.0	78.4	11.19	76.0	10.20
BMI, kg·m <sup>-2</sup>	24.9	2.65	24.9	1.81	25.7	2.75	25.2	2.46
PD years	6.5	2.67	6.8	1.76	7.1	2.75	6.8	2.39
Hoehn - Yahr stage	2.5	0.51	2.31	0.48	2.40	0.50	2.40	0.49
L-Dopa equivalent, mg/day	774.2	381.5	912.6	380.1	884.8	332.0	857.2	364.5
MDS-UPDRS M-EDL PDQ-39	19.5	6.28	19.1	4.54	18.9	7.94	19.1	6.41
Mozgékonyosság	17.9	6.45	15.3	3.57	16.1	9.13	16.5	6.92
Mindennapi tevékenység	6.8	2.81	5.5	1.93	8.1	4.75	6.9	3.56
Érzelmi jóllét	6.3	3.11	6.3	2.47	7.1	4.75	6.6	3.60
Stigma	5.1	1.90	5.3	1.70	5.7	3.20	5.4	2.38
Szociális támogatás	1.5	1.61	2.3	1.57	1.6	1.85	1.7	1.69
Gondolkodás	4.6	2.36	5.0	2.13	4.7	3.10	4.7	2.56
Kommunikáció	2.6	1.92	2.8	2.20	2.7	1.98	2.7	1.99
Testi diszkomfort	4.1	1.87	3.8	1.61	4.6	2.16	4.2	1.91
Sum of sub-items	51.1	16.99	49.4	8.73	50.5	25.61	50.4	18.67
BDI	19.3	5.60	14.4	3.58	18.0	10.60	17.4	7.59
SE ADL, %*	78.4	11.43	71.2	7.54	68.1	16.20	72.6	11.72
EQ-5D VAS, mm	64.5	13.73	67.5	8.563	61.1	11.52	64.1	11.69
EQ-5D								
Mozgékonyosság	2.3	0.54	2.7	0.63	3.5**	0.51	2.5	0.56
Önellátás	1.6	0.55	2.2	0.51	2.5	0.49	2.1	0.52
Szokásos tevékenység	1.9	0.59	2.1	0.51	2.4	0.67	2.1	0.59
Fájdalom	1.8	0.58	2.5	0.54	2.7	0.61	2.3	0.58
Szorongás/depresszió	2.2	0.71	2.2	0.69	2.9	0.61	2.4	0.67
Sum of sub-items	14.2	2.43	12.9	1.45488	15.05**	2.42	14.1	2.32
TUG, s	17.0	3.81	15.1	3.31	18.6**	4.18	17.0	4.00
COP path, mm								
terpesz állás, EO	8.7	7.60	6.3	5.74	7.2	4.21	7.4	5.97
terpesz állás, EC	9.2	5.44	7.0	2.66	7.2	4.18	7.8	4.37
zárt állás, EO	10.8	6.06	7.3	3.71	8.1	3.75	8.8	4.82
zárt állás, EC	12.4	8.52	7.8	2.97	10.2	5.94	10.3	6.51

PDt+M, 3 hetes intenzív terápiát követően szintentartó programban vett rész 2 éven keresztül

PDt, 3 hetes intenzív terápiát követően 2 éves nyomonkövetésen vett részt training nélkül

C, nem volt beavatkozása és csak kontrol csoportként szerepelt a dolgozatban

BMI, body mass index

PD, Parkinson's disease

MDS-UPDRS M-EDL, Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale - Motor Experiences of Daily Living

PDQ-39, Parkinson's Disease Questionnaire

BDI, Beck depression inventory (0 to 40, az alacsony pontszám jelenti a jobb klinikai eredményt)

SE ADL, Schwab & England Activities of Daily Living Scale (Parkinson's Disease) (0 tól 100ig, 100 pontnál a betegnek nincs mobilitási zavara)

EQ-5D, EuroQol five dimensions questionnaire, VAS: vizuális analóg skála

TUG, timed up and go tests (az alacsonyabb időeredmény mutatja a jobb mozgást)

COP, center of pressure – stabilometriai vizsgálat

EO, nyitott szem

EC, csukott szem

\* szignifikáns, \*\* erősen szignifikáns eredmény a baseline-hoz képest,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$

3. táblázat. Az elsődleges és másodlagos eredmények változása a magas intenzitású agilitási program után, és a magas intenzitású szintentartó program, amelyet 3 alkalommal hetente két évig végeznek a betegek nyomonkövetés mellett.

Variable	Group	intenzív blokk, hetek		Nyomon követés, hónapok				
		0	3	3	6	12	18	24
		Mean ±SD	Mean ±SD	Mean ±SD	Mean ±SD	Mean ±SD	Mean ±SD	Mean ±SD
Mass. Kg*	PDt+M	75.9 ±11.46	-	-	-	74.6 ±10.12	-	74.7 ±9.38
	PDt	73.8 ±7.31	-	-	-	73.3 ±6.25	-	74.3 ±6.35
	C	79.4 ±11.55	-	-	-	76.7 ±8.88	-	75.4 ±8.08
Leva-Dopa equivalent, mg/day	PDt+M	774.2 ±381.49	-	-	779.2 ±378.10	877.3 ±395.00	858.6 ±427.09	866.5 ±438.59
	PDt	912.6 ±380.10	-	-	960.9 ±367.39	951.7 ±363.78	977.1 ±385.48	992.5 ±394.68
	C	884.8 ±331.97	-	-	884.8 ±331.97	895.4 ±330.61	918.6 ±300.33	1006.5 ±375.55
MDS-UPDRS M-EDL*	PDt+M	19.4 ±6.28	13.1 ±3.67	9.6 ±2.48	9.4 ±2.19	10.0 ±2.20	9.6 ±2.03	9.5 ±1.47
	PDt	19.1 ±4.54	10.6 ±3.28	15.1 ±2.63	17.4 ±2.94	19.1 ±2.51	19.4 ±2.44	18.9 ±2.15
	C	18.9 ±7.94	18.6 ±7.56	20.1 ±7.04	19.4 ±6.24	22.8 ±6.46	21.1 ±4.43	21.9 ±3.54
PDQ-39*	PDt+M	49.9 ±16.61	37.1 ±13.15	35.9 ±11.74	35.4 ±10.91	35.3 ±10.17	35.5 ±9.59	34.8 ±10.01
	PDt	49.3 ±9.65	35.5 ±9.43	36.1 ±9.52	40.5 ±9.20	42.0 ±8.48	45.9 ±8.11	50.1 ± 6.41
	C	39.6 ±18.27	40.8 ±16.79	43.3 ±15.45	44.8 ±13.42	47.1 ±13.70	48.9 ±12.71	59.2 ±25.57
Beck Depression Index	PDt+M	19.4 ±5.73	16.4 ±4.79	16.4 ±4.79	15.3 ±4.35	15.9 ±4.58	15.5 ±5.04	13.9 ±4.06
	PDt	14.5 ±3.53	10.9 ±3.63	13.9 ±3.56	12.2 ±3.81	14.8 ±3.11	13.5 ±2.47	15.5 ±1.81
	C	15.3 ±10.42	15.3 ±9.48	15.3 ±10.38	15.2 ±9.29	16.0 ±9.27	18.5 ±7.51	20.7 ±5.86
Schwab & England ADL. ADL, %*, **	PDt+M	70.6 ±17.65	78.3 ±12.95	79.4 ±11.62	81.1 ±10.23	81.1 ±9.00	81.1 ±9.00	81.1 ±9.00
	PDt	66.2 ±9.61	78.5 ±6.89	76.9 ±7.51	72.3 ±9.27	68.5 ±5.55	68.5 ±8.01	66.2 ±6.50
	C	72.0 ±18.97	71.3 ±18.47	71.3 ±18.47	70.0 ±16.90	68.7 ±15.98	68.7 ±15.98	67.2 ±14.86
EuroQol, Visual analog scale, mm*	PDt+M	65.3 ±13.66	74.7 ±9.77	74.7 ±9.77	74.7 ±9.77	77.2 ±8.26	76.7 ±8.40	76.1 ±9.16
	PDt	67.7 ±9.27	76.9 ±6.30	76.9 ±6.30	76.2 ±6.50	75.4 ±6.60	74.6 ±6.60	74.6 ±6.60
	C	63.8 ±11.50	62.3 ±10.50	62.3 ±10.50	62.3 ±10.50	61.7 ±9.57	59.7 ±8.55	59.7 ±8.55
EuroQol, Summed Scores of 5 Items*	PDt+M	14.1 ±2.49	10.9 ±1.61	9.6 ±1.54	8.9 ±1.26	8.7 ±1.32	8.8 ±1.25	8.7 ±1.41
	PDt	13.1 ±1.32	11.2 ±1.24	10.9 ±1.50	11.7 ±1.18	11.7 ±1.18	12.4 ±1.04	12.5 ±1.45
	C	14.5 ±2.48	13.6 ±2.10	13.4 ±1.88	13.7 ±1.50	13.7 ±1.44	14.3 ±1.29	14.4 ±1.30
Timed-up-and go, s*	PDt+M	16.9 ±3.91	10.6 ±2.92	11.0 ±2.56	10.9 ±2.79	11.0 ±2.72	10.9 ±2.49	10.8 ±2.41

	PDt	14.8 ±3.54	8.7 ±1.78	10.6 ±1.35	12.5 ±1.70	13.2 ±1.59	13.6 ±1.68	14.4 ±1.50
	C	17.7 ±3.25	17.2 ±3.04	16.9 ±3.02	17.2 ±3.13	17.4 ±2.39	17.4 ±1.72	17.6 ±2.19
COP path, mm terpeszállás: nyitott szem*	PDt+M	8.9 ±7.79	3.4 ±1.22	3.2 ±0.93	3.2 ±0.94	3.2 ±0.97	3.2 ±0.98	3.2 ±1.07
	PDt	6.8 ±6.23	3.7 ±1.00	4.3 ±0.71	5.3 ±0.84	6.1 ±0.93	7.1 ±0.95	7.8 ±1.02
	C	6.4 ±3.51	6.0 ±5.90	7.1 ±4.35	7.5 ±4.45	8.0 ±3.63	8.8 ±4.49	9.5 ±4.88
terpeszállás csukott szem*	PDt+M	8.9 ±5.31	4.4 ±2.02	3.7 ±1.44	3.8 ±0.99	3.8 ±1.03	3.5 ±0.81	3.1 ±0.80
	PDt	7.1 ±2.52	3.9 ±1.57	5.4 ±1.25	5.9 ±1.10	6.0 ±1.07	6.5 ±1.02	7.8 ±1.54
	C	6.7 ±4.28	6.6 ±4.64	7.1 ±2.98	7.9 ±2.96	8.6 ±3.60	8.0 ±2.87	9.9 ±3.84
zárt állás nyitott szem*	PDt+M	10.3 ±5.82	4.1 ±1.55	3.9 ±0.80	3.4 ±0.63	4.1 ±1.08	4.3 ±0.74	3.9 ±0.91
	PDt	7.8 ±3.90	5.8 ±2.78	5.8 ±1.41	5.9 ±1.28	6.4 ±1.80	6.9 ±1.26	6.9 ±1.43
	C	7.6 ±3.78	6.8 ±3.62	7.5 ±2.50	6.8 ±2.40	7.5 ±1.81	8.1 ±2.16	8.0 ±2.05
zárt állás csukott szem*	PDt+M	12.1 ±8.68	5.3 ±2.46	4.5 ±0.76	4.4 ±0.78	4.7 ±1.07	4.6 ±0.70	4.0 ±0.53
	PDt	8.3 ±2.63	5.2 ±2.07	6.2 ±1.31	6.4 ±1.56	6.5 ±2.18	6.5 ±0.99	6.5 ±1.02
	C	9.2 ±5.25	8.6 ±4.28	8.5 ±2.67	8.3 ±2.24	9.2 ±3.47	8.9 ±2.60	9.8 ±2.91

E+M (n = 18), 3 hetes intenzív terápiát követően szintentartó programban vett rész 2 éven keresztül

E (n = 13), 3 hetes intenzív terápiát követően 2 éves nyomonkövetésen vett részt training nélkül

C (n = 15), nem volt beavatkozása és csak kontrol csoportként szerepelt a dolgozatban

MDS-UPDRS M-EDL, Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale - Motor Experiences of Daily Living

PDQ-39, Parkinson's Disease Questionnaire

Beck depression inventory (0 to 40, az alacsony pontszám jelenti a jobb klinikai eredménytet)

Schwab & England Activities of Daily Living Scale (Parkinson's Disease) (0 tól 100ig, 100 pontnál a betegnek nincs mobilitási zavara)

TUG-Timed up and go tests (az alacsonyabb időeredmény mutatja a jobb mozgást)

COP. center of pressure – stabilometriai vizsgálat (poszturography)

\* szignifikáns, \*\* erősen szignifikáns eredmény a baseline-hoz képest,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$

4. táblázat. Baseline összehasonlítások az elhunyt és a 2 éves programot befejező betegek között.

Variable	Teljesített, n = 46, 17M		Elhunyt, n = 9, 6M		t test
	Mean	±SD	Mean	±SD	p value
Age, y	67.5	3.86	67.9	3.14	0.778
Height, cm	173.8	5.79	172.3	5.70	0.494
Mass, kg	76.4	10.51	74.0	8.66	0.517
BMI, kg·m <sup>-2</sup>	25.2	2.51	24.9	2.26	0.696
Hoehn - Yahr stage	2.4	0.49	2.4	0.53	0.771
L-Dopa equivalent, mg/day	850.1	362.13	873.5	375.52	0.870
PD years	6.6	2.34	8.1	2.67	0.082
MDS-UPDRS M-EDL	18.0	5.91	25.1	5.78	0.002
PDQ-39 sum score	46.4	15.99	8.9	2.32	0.001
BDI	16.7	7.37	20.8	8.20	0.141
SE ADL, %*	69.8	16.12	61.1	7.82	0.123
EQ-5D VAS, mm	65.5	11.70	57.2	9.39	0.052
EQ-5D sum score	14.0	2.25	14.9	2.67	0.275
TUG, s	16.6	3.72	19.5	4.79	0.046
COP path, mm					
Wide stance, EO	7.5	6.20	7.3	4.92	0.950
Wide stance, EC	7.7	4.36	8.6	4.56	0.549
Narrow stance, EO	8.7	4.78	9.2	5.32	0.803
Narrow stance, EC	10.1	6.46	11.2	7.16	0.651

BMI, body mass index

PD, Parkinson's disease

MDS-UPDRS M-EDL, Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale

- Motor Experiences of Daily Living

PDQ-39, Parkinson's Disease Questionnaire

Beck depression inventory (0 to 40, az alacsony pontszám jelenti a jobb klinikai eredményt)

Schwab & England Activities of Daily Living Scale (Parkinson's Disease) (0 tól 100ig, 100 pontnál a betegnek nincs mobilitási zavara)

TUG-Timed up and go tests (az alacsonyabb időeredmény mutatja a jobb mozgást)

COP. center of pressure – stabilometriai vizsgálat (poszturography)

\* szignifikáns, \*\* erősen szignifikáns eredmény a baseline-hoz képest,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$



1. Kiegészítés. Nagy intenzitású agilitás edzés, melynek célja a Parkinson-kóros páciensek testtartás-szabályozási korlátainak csökkentése			
Korlátok	Gyakorlatok a sérült állapot javításáért	Gyakorlati alapelvek	Ingerintenzitás manipulálása eszközökkel
Posturalis instabilitás	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Törzs és végtag mozgások korrigálása, tesztartás javítása</li> <li>• A törzs és végtagizomzatok megerősítése funkcionális gyakorlatok segítségével, súly hozzáadásával és anélkül</li> <li>• A mozgások vizuális ingerléssel történő végrehajtása manipuláló tárgyak megtartásával</li> <li>• Az állás, járás, futás és ugrás végrehajtása nehezített körülmények között és változó keménységű felületeken</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A tömegközéppont több síkon történő perturbált elmozdulása</li> <li>• A törzs súlypont áthelyezésének inerciális tulajdonságainak módosítása</li> <li>• A törzs és a végtagok mozgása a vizuális ingerekre adott válaszként</li> <li>• Folyamatos és összetett terhelése a törzsnek</li> <li>• Motoros és kognitív kettős feladatok</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• X-box Kinect programok: növeli a mozgás amplitúdóját, a mozgás tartományát és a sebességet egy alacsony-közepes-magas szintről</li> <li>• növeli a mozgás amplitúdóját, a mozgás tartományát, a sebességet az X-box virtuális környezetben lévő társaival versenyezve</li> <li>• Izomzat általános növelése ellenállással</li> <li>• Felületméret változtatásai, kicsi, közepes nagy</li> </ul>
Sérült propriocepció, szomatosenzoros integráció, járás metodus sérülése, mozgásadaptáció csökkenése, reakcióidő gyengülése	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Állásban vagy ülésben végzett koordinációs gyakorlatok, felsővégtagi mozgásokkal, finommotorikai mozgásokkal, változó keménységű felületeken</li> <li>• Szimmetrikus terhelés atlétikus gyakorlatok, szinkinézis fejlesztése eszközökkel, gyorsító és lassító mozgások kombinációjával, lépéshossz növelő feladatok</li> <li>• Nagyon kicsi és nagy hosszú lépések kombinációja, frekvenciált mozgásokkal, gyors irányváltás fejlesztő gyakorlatok instabil felületeken.</li> <li>• A felső és alsó végtag pontos szűkített mozgások kialakítása a szinkinézis fejlesztése</li> <li>• Hangjelzéssel történő irányváltással egybekötött gyors mozgás fejlesztésével talajlétrán</li> <li>• X-box kinect használat Reflex Ridge (reflex válaszok kiváltására), Space Pop(térmozgások fejlesztésére), Just Dance apps (gyors manipulált mozgások fejlesztése)</li> <li>• Járások és erősítések függőleges szerek(gátak) használatával</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Javított tartáskorrekció, reflex válaszok kiváltása, erősített posturális izmok, sebesség fejlesztése</li> <li>• Proprioceptív jelek integrálása a végtagok és a törzs mozgásának észleléséhez/elhelyezéséhez</li> <li>• Visszacsatolás fejlesztés</li> <li>• Audiológiai fejlesztés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mozgási sebesség: lassú, közepes, gyors</li> <li>• Mozgási ellenállóság: alacsony, közepes, magas</li> <li>• Lépésmagasság: szint, alacsony, közepes, magas</li> <li>• Az X-box alkalmazások által beállított célsebesség: alacsony, közepes, magas</li> <li>• Mozgáscél-amplitúdó az X-box alkalmazások által beállított: keskeny, közepes, széles</li> <li>• Akadály magassága: közepesen magas</li> </ul>
Koordinációs zavar, célzott irányított mozgás időzítése, Bradykinézis, diskinézis,	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reakció gyorsaság fejlesztése, eszközökkel, kiszámítható és nehezített mozgások közben</li> <li>• Ciklikus és aciklikus mozgások felső és alsó végtag bevonása mellett, irányváltással, rotációs mozgások bevezetése</li> <li>• Kinect Adventure Reflex module: Gyors irányváltás, sűrű többdimenziós akadályrendszer, vizuális válaszok reaktív fejlesztése</li> <li>• Kinect Space Pop module: Teljes térmozgások fejlesztése 4 dimenzióban, nehezítő egységekkel, gyors irányváltással, reakciósebesség növelésével 6m2 területen</li> <li>• Kinect Just Dance module: Ritmikus, gyors mozgások feltérképezése és azonnali kivitelezése, mozgásmanipuláció és a mozgástanulás fejlesztése, neurofeedback és neurofoword fejlesztése ritmikus mozgással</li> <li>• Asszimmetrikus mozgások kivitelezése</li> <li>• Felső alsó végtag erősítése, eszközökkel mozgás közben</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reaktív mozgások fejlesztése vizuális és akusztikus ingerekkel</li> <li>• Posturalis kontroll fejlesztés</li> <li>• Magasabb szintű visszacsatolás</li> <li>• Észlelés fejlesztése</li> <li>• Multiszenzoros stimuláció</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Saját nehézségi pontértékek fejlesztése, erős minősítésű programokon</li> <li>• Gyorsabb időzített válaszok a mozgásokra</li> <li>• A gyors és magas nehézségű periódusok növelése és pontos végrehajtása</li> <li>• A térbeli mozgások gyorsaságának növelése: rövid és közepes hosszúságú programon</li> </ul>

## 19. Tudományos közlemények és Konferencia előadások jegyzéke

(Összesített impakt faktor: **16,984**; Első szerzőként: **14,494**)

T. Hortobágyi, A. Uematsu, L. Sanders, R. Kliegl, **J. Tollár**, R. Moraes, U. Granacher  
Beam Walking to Assess Dynamic Balance in Health and Disease: A Protocol for the  
“BEAM” Multicenter Observational Study, *Gerontology*. 2018 Oct 18:1-8. doi:  
10.1159/000493360. (IF: **3,532**)

**J. Tollár**, F. Nagy, T. Hortobágyi

Vastly different exercise programs similarly improve parkinsonian symptoms: A randomized  
clinical trial, *Gerontology*. 2018 Oct 18:1-8. doi:10.1159/000493360. PMID: 30336478 (IF:  
**3,532**)

**J. Tollár**, F. Nagy, N. Kovács, T. Hortobágyi

Two-Year Agility Maintenance Training Slows the Progression of Parkinsonian Symptoms  
*Med Sci Sports Exerc*. 2018 Oct 9. doi:10.1249/MSS.0000000000001793. PMID: 30303934  
(IF:**4,141**)

**J. Tollár**, F. Nagy, N. Kovács, T. Hortobágyi

A High-Intensity Multi-Component Agility Intervention Improves Parkinson's Patients'  
Clinical and Motor Symptoms. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018 Jun 7. pii: S0003-  
9993(18)30353-8. doi: 10.1016/j.apmr.2018.05.007. (IF: **3,289**)

M. Váczi, **J. Tollár**, B. Meszler, I. Juhász, I. Karsai

Short-term high intensity plyometric training program improves strength, power and agility in  
male soccer players, *JOURNAL OF HUMAN KINETICS* 36:(1) pp. 17-26. (2013)  
Link(ek): DOI, PubMed, WoS, Scopus (IF:**1,51**)

M. Váczi, E. Tekus, M. Kaj, T. Koszegi, M. Ambrus, **J. Tollár**, T. Atlasz, K. Szabadfi, I.  
Karsai

Changes in metabolic and muscle damage indicators following a single bout of jump training  
on stair versus at level.

*ACTA PHYSIOLOGICA HUNGARICA* 100:(4) pp. 445-456. (2013)

Link(ek): DOI, PubMed, WoS, Scopus 2012 (IF: **0,98**)

M. Váczi, É. Tékus, M. Kaj, T. Kőszegi, M. Ambrus, **J. Tollár**, T. Atlasz, I. Karsai, K.  
Szabadfi

Mikrosérülést jelző és metabolikus markerek akut változása intenzív lépcsőedzés után

*MAGYAR SPORTTUDOMÁNYI SZEMLE* 13:(2) p. 73. (2012)

IX. Országos Sporttudományi Kongresszus. Szeged, Magyarország: 2012.05.24 -2012.05.26.

Link(s): Teljes dokumentum, Matarka

Labdarúgók térdfeszítő izmainak uni- és bilaterális vizsgálata

**J. Tollár**

XXX. Jubileumi OTDK Biológia Szekció, Budapest, 2011.04.19-21 (2011)

Egyéb/Diplomamunka, szakdolgozat, TDK dolgozat/Tudományos

### **Előadások**

Neuro-rehabilitációs training hatásai az életminőségre és a posturalis kontrollra a Parkinson kórban

**J. Tollár**, F. Nagy

Tavaszi Szél Doktorandusz Országos Konferencia, 2016.04.15-04.17. Budapest

A tartási instabilitás objektív vizsgálata és fejleszthetősége időskorban

**J. Tollár**

Senior Egyemi Előadás, Kaposvár, 2016.03.31.

Neuro-rehabilitációs training hatásai az életminőségre és a posturalis kontrollra a Parkinson kórban

**J. Tollár**, F. Nagy, N. Kovács

Népegészségügyi Képző- és Kutatóhelyek Országos Egyesülete X. Jubileumi Konferenciájára 2016 augusztus 30-szeptember 1. Debrecen

Neurorehabilitációs training hatása az életminőségre és a posturális kontrollra a Parkinson kórban

**J. Tollár**, F. Nagy

Somogy Megyei Egyetemi Napok (SEN) (2016. szeptember, Kaposvár)

A sclerosis multiplexes betegek modern rehabilitációs lehetőségeik

**J. Tollár**, F. Nagy

Országos Sclerosis Multiplex napi Konferencia , Kaposvár ,2017.08.22.

Intensive agility training followed by a two year long agility maintenance program slows the progression of Parkinson's disease

**J. Tollár**, Ferenc Nagy, Norbert Kovács, Tibor Hortobágyi

Movement and Cognition Conference, Harvard Medical University, 2018.07.27. Boston, USA.

### **Poster prezentáció**

A high-intensity multi-component agility intervention improves Parkinson's patients' clinical and motor symptoms

**J. Tollár**, Ferenc Nagy, Norbert Kovács, Tibor Hortobágyi

Movement and Cognition Conference, Harvard Medical University, 2018.07.27. Boston, USA.

## **Folyamatban lévő publikációk**

**J. Tollár**, F. Nagy, M. Moizs, L. Sanders, T. Hortobágyi,  
Diverse exercise simulary reduce older adults' mobility limitations (Med Sci Sports Exerc.  
inpress (**IF: 4,141**))

**J. Tollár**, F. Nagy, K. Török, B. Csutorás, M. Moizs, T. Hortobágyi,  
The Effect of Neurorehabilitation Therapy on Postural Control, Balance, Mobility and Quality  
of Life in Multiple Sclerosis Patients (Med Sci Sports Exerc. (**IF: 4,141**))

**J. Tollár**, F. Nagy, K. Török, B. Csutorás, M. Moizs, T. Hortobágyi,  
Effectiveness of high intensity agility therapy in rehabilitation treatment of post stroke  
patients (Med Sci Sports Exerc. (**IF: 4,141**))

**J. Tollár**, U. Granacher, T. Hortobágyi  
Effects of Exergaming Session Frequency on Work Performance, Cognition, and Mobility in  
Adults Age 55 to 65  
(Gerontology. (**IF: 3,532**))

## **20. Köszönetnyilvánítás**

Köszönöm témavezetőimnek, Prof. Dr. Nagy Ferencnek és Prof. Dr. Kovács Norbertnek a folyamatos biztatást, támogatást, a kutatások elvégzésében és az értekezés elkészítésében nyújtott felbecsülhetetlen segítséget.

Köszönöm a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Neurológiai osztály minden kedves munkatársának a segítő támogatást, valamint a magasszintű szakmai segítséget.

Dr. Moizs Mariannak és Prof. Dr. Repa Imrének, hogy lehetővé tették számomra a kutatómunka végzését és segítő támogatásukkal biztosították a munkám sikerességét.

Szeretném megköszönni Prof. Dr. Hortobágyi Tibornak a statisztikai és publikációban nyújtott kimagasló segítségét.

Hálás köszönet illeti a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Prevenció és Egészségfejlesztési Irodájának minden dolgozóját a maximális segítő támogatásért.

Őszinte köszönettel és hálával tartozom mindazoknak, akik a mindennapokban önzetlen segítségükkel, türelmükkel, támogatásukkal mellettem álltak, biztattak.

21. DOKTORI ÉRTEKEZÉS BENYÚJTÁSA ÉS NYILATKOZAT A DOLGOZAT  
EREDETISÉGÉRŐL

Alulírott Tollár József (anyja neve: Pétervári Zita Margit; születési hely, idő: Nagykanizsa, 1986.08.20.)

**A posturális instabilitás objektív elemzése és az instabilitás fejleszthetőségének vizsgálata Parkinson-kóros betegeken intenzív agility terápiával** című doktori értekezésemet a mai napon benyújtom a Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Doktori Iskola Egészségtudományok határterületei Programjához.

Témavezetők neve: Prof. Dr. Nagy Ferenc, Prof. Dr. Kovács Norbert

Egyúttal nyilatkozom, hogy jelen eljárás során benyújtott doktori értekezésemet

- korábban más doktori iskolába (sem hazai, sem külföldi egyetemen) nem nyújtottam be,
- fokozatszerzési eljárásra jelentkezésemet két éven belül nem utasították el,
- az elmúlt két esztendőben nem volt sikertelen doktori eljárásom,
- öt éven belül doktori fokozatom visszavonására nem került sor,
- értekezésem önálló munka, más szellemi alkotását sajátomként nem mutattam be, az irodalmi hivatkozások egyértelműek és teljesek, az értekezés elkészítésénél hamis vagy hamisított adatokat nem használtam.

2018. december 13.

.....  
Doktorjelölt aláírása