

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

DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Tollár József



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

Bevezetés

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, mind a koordinációs, mind a kondicionális képességekben egyaránt. 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.

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, hogy 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.

A fent leírt változások mind olyan területek, melyek a célnak megfelelő feladatok végzésével pozitív irányba befolyásolhatók.

A rendszeres mozgás bizonyítottan hozzájárul az egészség megőrzéséhez, ahogy az aktivitás hozzásegít ahhoz, hogy önmagunkról gondoskodni tudjunk, tehát az életminőség (QoL) egyik lényegi komponense. A test egyensúlyának megtartásához és a gravitáció leküzdéséhez a rövidült izmainkat meg kell nyújtanunk, a gyengült izmokat pedig 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.

Problémafelvetése

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. Míg a farmakológiai kezelés továbbra is a motoros tünetek kezelésének fő módja, számos tanulmány felvetette azt, hogy a testmozgás kedvezően befolyásolhatja a PD betegek testtartását és mozgékonyágát. A nemzetközi vizsgálatok arra mutatnak, hogy a magas intenzitású mozgások gyors és tartós javulást eredményezhetnek a PD tüneteiben. Az eredmények azonban ellentmondásosak, hiszen míg ugyanabban a betegségi állapotban a futópad javítja a járási sebességet és a cardiovascularis fittséget, - függetlenül a testmozgás intenzitásától - az alacsony frekvenciájú edzéshez képest kedvezőtlenül befolyásolhatja a funkcionális mozgásokat. Mégis van bizonyíték a rövidtávú, nagy intenzitású „sokkterápiára”, amely funkcionálisan jelentősen javítja a korai stádiumú PD betegek motoros és nem motoros tüneteit. Az edzés hatásának vizsgálata még nem teljesen tisztázott, mivel a hatások elemzéséhez célszerű azokat a 24 hónapos mérésre vonatkozóan szükséges elvégezni. (Bloem BR. és mtsai. 2015)

Az irodalmi áttekintés alapján az általunk referált tanulmányokban az átlagos követési idő mindössze 5,5 hónap volt. (Klamroth és mtsai. 2016) 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. (Frazzitta G. és mtsai 2016) Egy 2 éves alacsony intenzitású szintentartó terheléses vizsgálatban feltérképezték a mozgás, mint kezelés hatását az L-dopa ekvivalenciára. A mozgásprogram ellenére az L-dopa ekvivalens azonban még mindig 29% -kal nőtt a vizsgálati időszak végére. (Corcos DM. és mtsai 2013) Így nem világos, hogy a magas intenzitású és hosszútávú terhelésű szintentartó program csökkentheti a PD betegek gyógyszerereiben a szokásos növekedést, vagy akár csökkentheti az abszolút gyógyszeradagot.

A Parkinson-kórban alkalmazott hagyományos terápia kedvezően befolyásolja a betegek mobilitását és tartási instabilitását is. A PD-s betegek motoros válaszai terhelés ingerére igen változóak lehetnek. (Frazzitta és mtsai 2013) A betegség mozgásra gyakorolt hatása, illetve progressziója befolyásolja a beteg terhelhetőségét és fejleszthetőségét. Nemzetközi tanulmányok valóban ösztönzik (van der Kolk NM. és mtsai 2013) a többszenzoros játéktechnológia által támogatott, nagy intenzitással végrehajtott, testtartásbeli és instabilitásbeli rendszerek fejlesztését. (Ribas CG. és mtsai 2017)

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

A PD-s betegek rehabilitációjában 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. (Vergara Diaz és mtsai 2018)

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 eddig 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 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 a 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 (poszturográfiás) eredményeinek összehasonlítása önmagukhoz és a többi csoportban szereplő beteghez képest.
- 2-3. A 3 hetes intenzív mozgástréning után megmértük a posturográfiás, 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 3 hetes kezelés után a következő 2 évben folyamatos, fenntartó kezelést alkalmaztunk. **(Pdt+M: szinten tartó csoport)**
 - a második csoportban 3 hete kezelés után nem volt további fenntartó kezelés. **(Pdt: 3 hetes terápiát követően csak megfigyelt csoport)**
 - a harmadik csoportban sem kezdeti, sem fenntartó kezelés nem történt. **(Pdc kizárólag megfigyelt csoport)**

E három csoport eredményit összehasonlítva terveztük megítélni, hogy az intenzív kezelésnek van-e hatása, ha igen az milyen időtartamig áll fenn, illetve az fenntartható-e.

Hipotézisek

I.

- Feltételezzük, hogy egy intenzív terápia pozitív hatással lesz a betegek motoros és nem motoros tüneteinek súlyosságára a kezelt csoportban, míg a kontroll csoportban változás nem figyelhető meg.
- Az intenzív terápia javítja a kezelt betegek életminőségét, míg 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 jelentős mértékű javulást fognak mutatni az intenzív terápiát végzett csoportban, ám a kontroll csoportban az eredmények nem fognak változni.
- A kezelt betegek tartási instabilitási paraméterei jelentős mértékű fognak 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 fognak 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 csoportnál folyamatos állapotromlás várható, míg a szintentartó csoport eredményei szignifikáns változást nem fognak mutatni a kedvező (negatív) irányban.
- A posturography eredmények minimális változást fognak utatni a szintentartó csoportban, míg 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.

Anyag és módszerek

Három hetes 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). 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. 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. A betegeknél tesztelésre került a funkcionális mozgékonyosságuk, stabilitásuk, valamint a koordinációs készségük. A kvantitatív posztgrafia és egy neuropszichológus által elvégzett belépési vizsga a betegek kognitív funkcióját értékelte. A kizárási kritériumok közé tartozott a kognitív károsodás (Mini Mentális Állami Vizsgálati Pontszám <24), depresszió (Beck Depression Inventory score > 40), súlyos szívbetege (beleértve a pangásos szívelégtelenséget, ischaemiás betegséget, pacemaker

jelenlétét, ortosztatikus 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.

I. 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, melyről elmondható, hogy korábban ritkán alkalmazták ezt a terhelési fajtát. A betegeket a gyakorlatok elvégzése idejére kis csoportokba rendeztük (4 – 6 fő). A kezelést a kórházban speciálisan erre a vizsgálatra fejlesztett teremben alkalmaztuk. 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.

Vizuomotoros agilitás tréning

Az X-box virtuális valóság exergame-t használtuk a mozgásprogramban. A berendezés használata közben vizuális értékelést ad a monitoron arról, hogy a felhasználó és a bemutatott virtuális ingerek között milyen mértékű a hasonlóság. A videó exergame virtuális valóságot létrehozó programja az akusztikus és vizuális visszacsatoláson keresztül képes utasítást adni a gyakorlatot végző személy testmozgásának intenzitásának változtatására. A monitoron a gyakorlat közben és végén megjelenik az értékelés pontozás formájában, mind vizuálisan mind akusztikusan.

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. 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.

Két éves nyomon követés

Ez egy háromcsoportos, véletlen besorolásos klinikai vizsgálat, amely olyan PDt betegeket érintett, akik a 3 hetes mozgásterápiás kezelés során már szerepeltek a vizsgálatainkban.

A PDt csoport betegeit (n = 55, 29M) véletlenszerűen soroltuk: PDt + Maintenance (PDt + M, n = 19, 11M) csoportba; és PDt csoportba (PDt, n = 16, 6M), valamint a megmaradt kontroll csoportba (C, n = 20, 12 M). A vizsgálatot a 3 hetes intenzív tréning 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 (betegcsoportot: PDt+M, PDt, PDC) nyolc alkalommal mértük fel: **a 3 hetes 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 arra számítunk, hogy a 2 éves szinttartási program stabilizálja a kiindulási L-dopa ekvivalens szinteket, ami a hatóanyag-dózis relatív csökkenését eredményezheti.

II. Beavatkozás

A gyakorlati program magas intenzitású agilitási beavatkozást tartalmazott. Röviden, a PDt + M és a PDt befejezte a 15 alkalmas, 1 órás hosszúságú, 3-hetes kezelést. Ezután 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.

Szinttartó program

A 3 hetes, naponta elvégzett, intenzív terheléses beavatkozás után a PDt + M a kórház neurorehabilitációs egységében két éven keresztül heti 3 alkalommal jelent meg szinttartó programon, ami terhelésben és intenzitásban megegyezett a 3 hetes időszakban használt tréninggel, csak a heti ismétlésszám 5- ről 3-ra csökkent. A szinttartási 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.

Eredmények

I. Három hetes 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 alapvonalis értékeikhez képest.

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)

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).

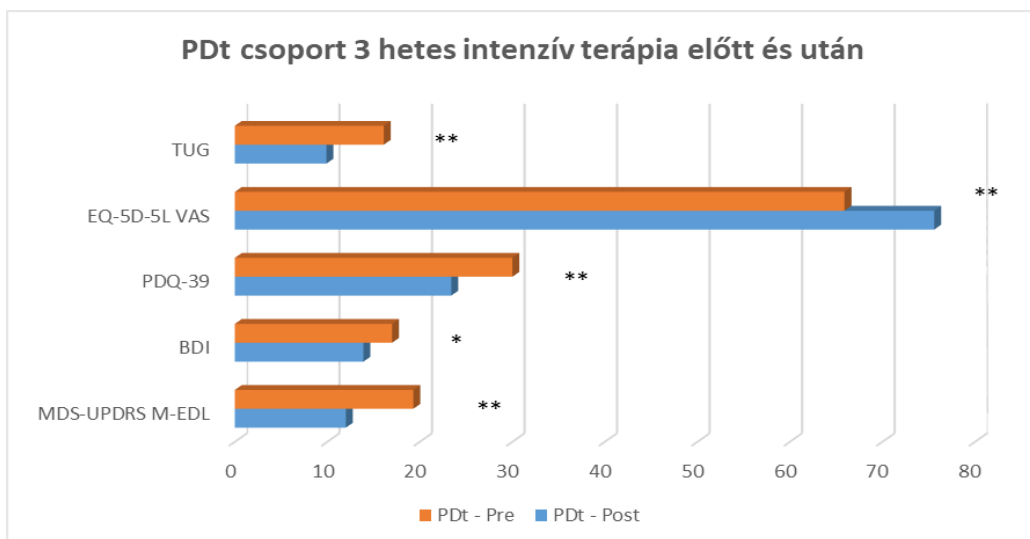
A funkcionális mozgás és motoros teljesítményt vizsgáló TUG teszten jelentős mértékű javulást detektáltunk. Átlagosan 39%-kal kevesebb időre volt a betegeknek szüksége a előírt távolság megtételére.

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.

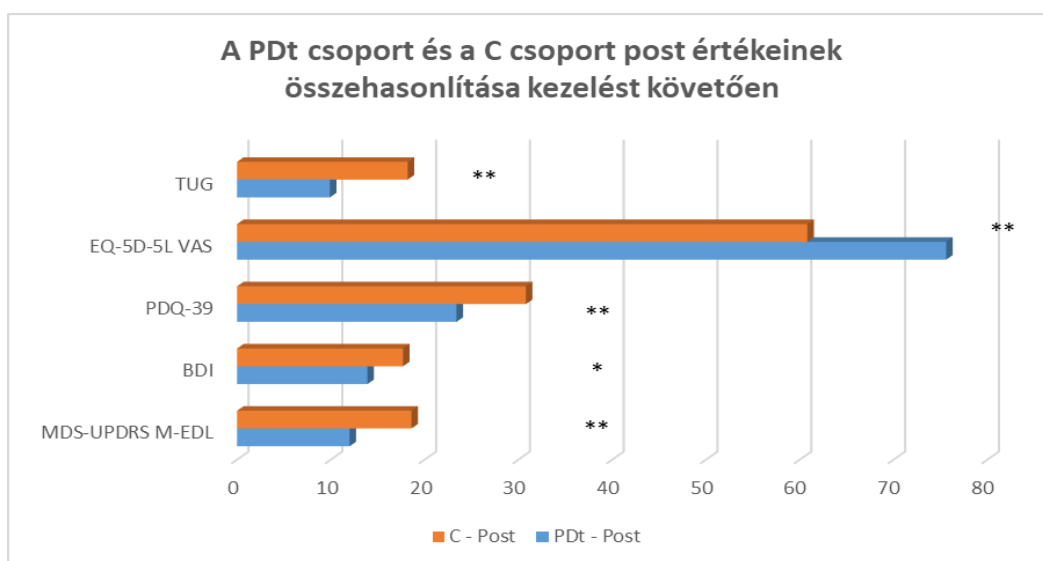
A tizenkét poszturography-s vizsgálat eredményei 42-62%-kal javultak. A levodopa ekvivalens dózisa nem változott a 3 hét alatt. Valamennyi változás statisztikailag szignifikáns eredményt mutatott.

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.)

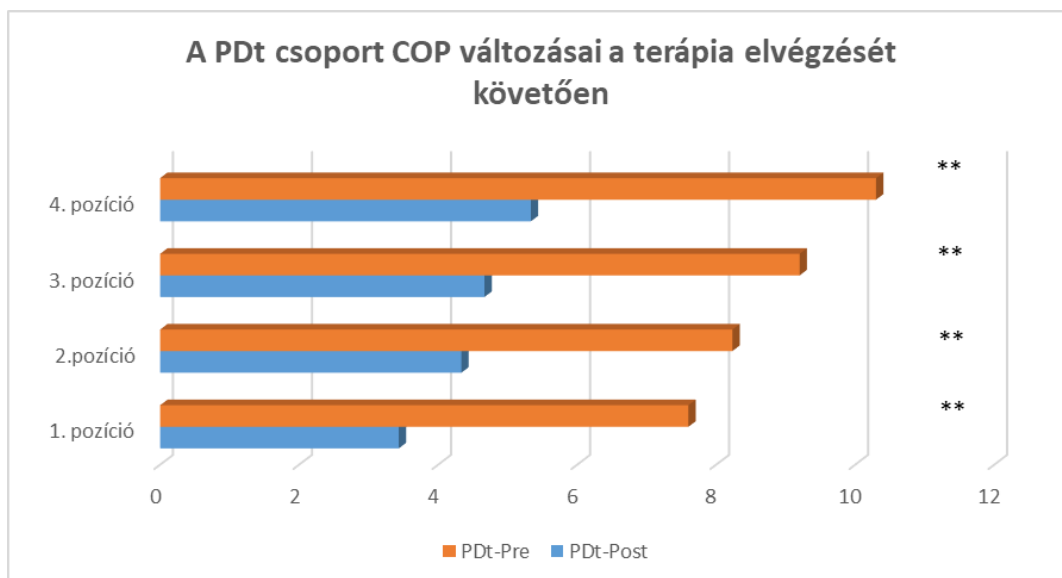
A kontroll csoportban a vizsgálat 3 hetes periódusa után mért eredmények nem tartalmaztak szignifikáns javulást (összes $p > 0,05$). A felmért betegek állapota megegyező volt. A kontroll csoport tagjai sem jeleztek mozgásszervi sérüléseket, rosszullétet és nem kívánt eseményeket. Az állapotuk a vizsgálatok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



a. 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 PDt – pre: Parkinson tréning csoport első felmérése, PDt – post: Parkinson tréning csoport terápia után*



b. ábra. Parkinson tréning csoport és a kontroll csoport kezelés utáni eredmények összehasonlítása: *A Parkinson tréning csoport és a kontroll csoport eredményeinek összehasonlítása az intenzív terápiát követően. A Parkinson tréning csoport jobban teljesített a felmért teszteken a tréning elvégzésével mint a kontroll csoport. PDt – post : Parkinson tréning csoport terápia után, C-post: Parkinson kontroll csoport a három hét eltelte után*



c. 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. 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

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 eredményt)

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 megadásának: Holm módszerrel korrigáltuk. A korrelációt a Pearson próbával hasonlítottuk.

II. Két éves szintentartó kezelés és nyomon követés

A két éves nyomonkövetés mellett szintentartó kezelést biztosítottunk a PDt csoport egyes betegeinek. A kezelést folytató csoportot randomizációval választottuk ki. A PDt+M csoport heti 3 alkalommal végzett agility terápiát. A PDt csoport a háromhetes intenzív terápiát követően nem végzett szintentartó 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. 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. A második év végére a PDt csoport eredményei visszaestek az alapvonalis értékek 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.

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

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 pontszámokban ($p < 0,05$), 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.

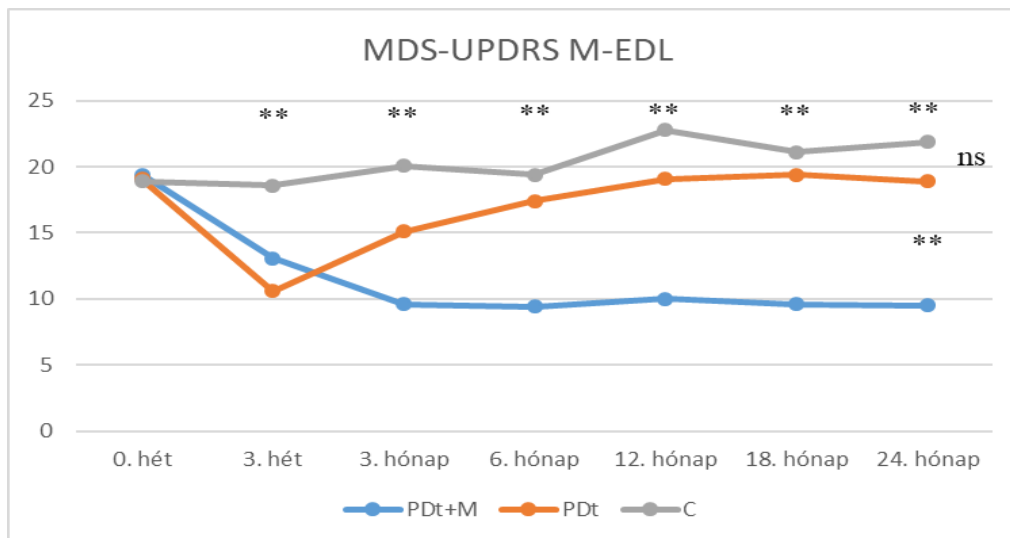
A kezelések egyenletesen javították a PDt+M eredményeit a Beck Depresszió Indexen (BDI) ($F_{12,258} = 12,5$, $p = 0,001$), a Schwab and England ADL vizuális analóg skálán ($F_{12,258} = 8,9$, $p = 0,001$), az EQol VAS pontszámokat ($F_{12,258} = 10,3$, $p = 0,001$). A javulás mértéke 13% -tól 21%-ig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

A PDt csoportban, kezdeti állapotban a BDI és a Schwab and England ADL teszteken 14% - 20% -ban mindegyik eredmény jelentős mértékű javulást mutatott ($p < 0,05$), az EQoL összegzett pontszámait ($F_{12,258} = 21,5$, $p = 0,001$) 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. ($p < 0,05$)

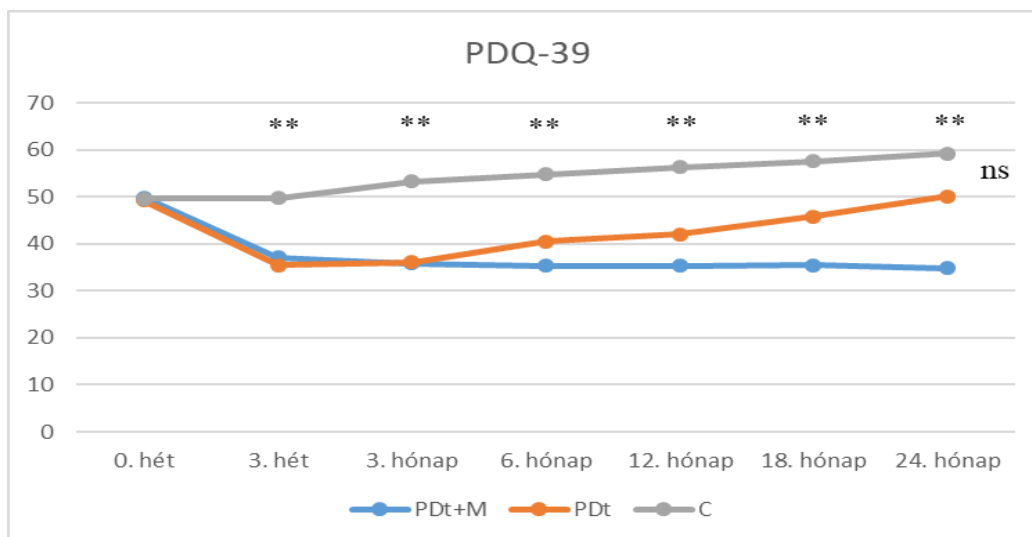
A kiindulási értékekhez képest, 3 héttel később, a TUG teszten 6,3 s-al vagy 36,9% -kal javította eredményét a szintentartó PDt + M csoport. A pozitív javulást a vizsgálat végéig tartani tudta. A PDt csoport 6,0 s vagy 39,7% javulást ért el ($p < 0,05$), viszont ezt a fejlődést sem folytatni, sem megtartani 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 jelentős különbséget mutatott. ($p < 0,05$) Minden változót figyelembe véve a szinten tartó programot végző PDt+M csoport mindkét csoport ellenében jelentős mértékű különbséggel bír ($p < 0,01$), ami a TUG tesztben a mozgás gyors kivitelezésében nyilvánul meg. A C csoport a vizsgálati idő alatt stagnálást mutatott.

A posturalis vizsgálatok tekintetében a csoportok kiindulási értékénél nem figyelhető meg 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 jelentős mértékű 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.

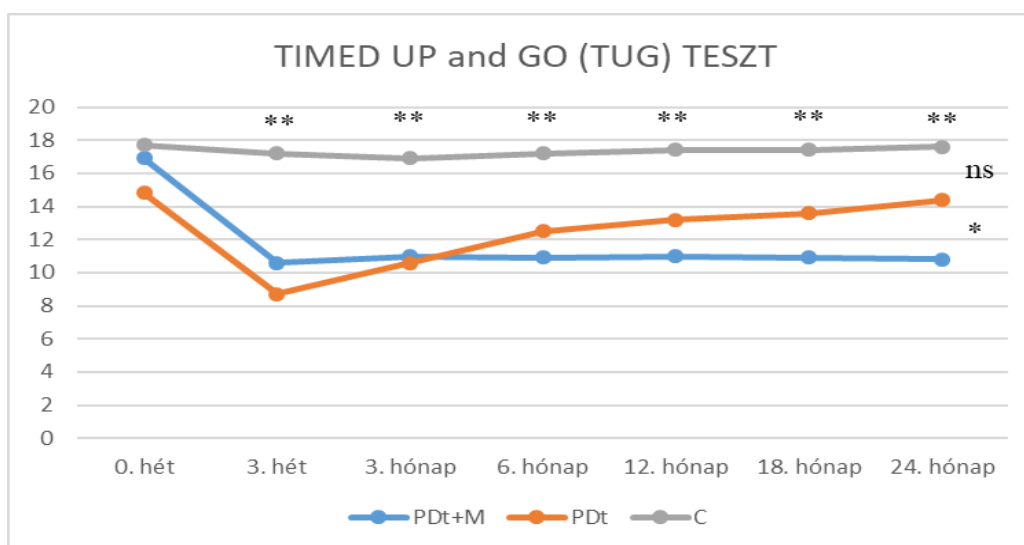
Az adatok azt mutatják, hogy egy intenzív egyéni agilitási program javítani tud a betegek életminőségén és a motoros, nem motoros funkcióikon. A szintentartó fázisban a kezelt PD+M csoportban, az elért eredmények megmaradtak, romlást nem detektáltunk. Ezzel szemben, még ha egy program, nagyon intenzív 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.



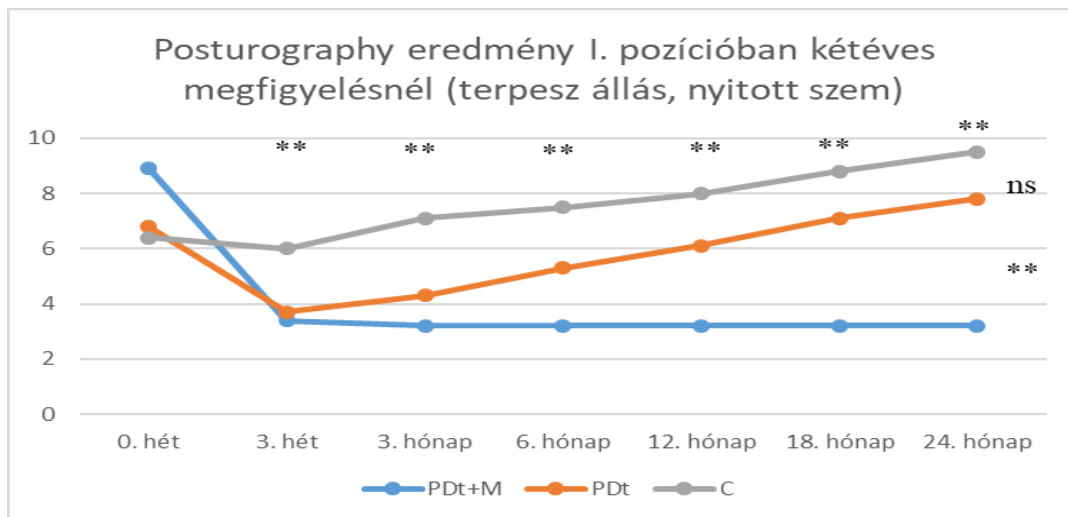
d. ábra. MDS-UPDRS M-EDL két éves szintentartó időszak alatt: A motoros tünetek súlyosságát vizsgáló teszt eredményeinek összehasonlítása a három betegcsoport között. A PDt+M és a PDt csoport a három hetes intenzív terápiát követően jelentős mértékű javulást mutatott, a PDt+M csoport a szintentartó kezelés 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. MDS-UPDRS M-EDL: Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale - Motor Experiences of Daily Living



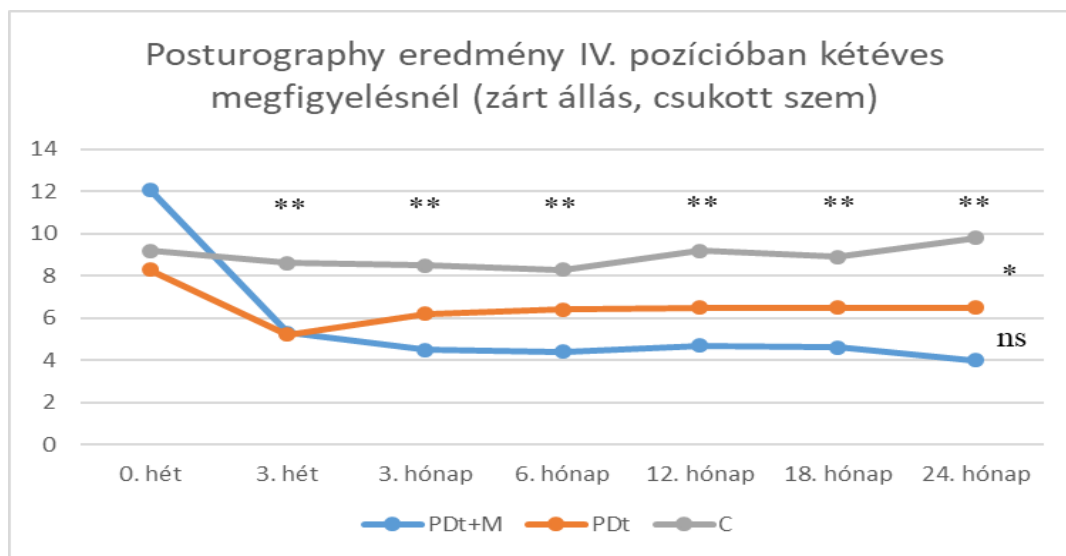
e. ábra. PDQ-39 teszt eredményeinek változása két éves nyomonkövetési időszak alatt: A PDQ-39 teszt eredményei jelentős mértékű javulást mutatott a PDt+M és PDt csoportban a három hetes intenzív terápiát követően. Jelentős mértékű különbséget detektáltunk a kezelt csoportok és a C csoport között. A PDt+M 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. PDQ-39, Parkinson's Disease Questionnaire (minél alacsonyabb a pontszám annál jobb a beteg állapota)



f. 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 jelentős mértékben jobb eredményt mutatott a PDt csoporthoz képest, illetve erősen szignifikáns eredményt mutatott a C csoporthoz képest.



g. ábra. A posturography vizsgálat eredményei I.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 hónapon 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 inzenzív terápiát végző csoportok között a PDt+M csoport jelentős mértékben jobb eredményt ért el a teszteken a 24. hónapban, mint a PDt csoport.



h. 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 két éves nyomonkövetési ciklus végére a PDt csoport állapota romlott, de nem találtunk eltérést a PD+M csoporthoz képest. A C csoport eredményei a PDt csoporthoz képest jelentős, a PDt+M csoporthoz képest erősen szignifikáns eredményt mutat.

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.

Legfontosabb megállapítások

- 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 és 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 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),
- 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 mozgékonyágot 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.
- A vizsgált COP-pályák csökkenése a PD-betegek szempontjából releváns, az agilitási programunk a 12 mért helyzetben egyenletesen csökkentette a COP útvonal hosszát ($p < 0,05$). A COP-útvonal csökkentése közben az állási képesség javulása és az esési kockázatok csökkenése mutatójaként is értelmezhető.
- 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 3 hetes agilitási program kedvező hatása a motoros és a nem motoros tünetekkel járó szintentartó program nélkül 3-12 hónapig tartott. A nem-beavatkozási kontroll csoportban a betegek eredményei folyamatosan romlottak a két év alatt. A szintentartási programokkal és anélkül végzett terápia nem csökkentette a gyógyszeradagot.
- 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 kontroll csoporttal szemben. 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.
- A szenzomotoros és a visuomotoros ingereket magába foglaló hosszantartó és nagy intenzitású gyakorlat lelassíthatja a betegség progresszióját.

Tudományos közlemények 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

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 támogatását, valamint a magasszintű szakmai segítségét.

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.

Nagyon köszönöm a programba beválasztott betegek hozzáállását és türelmét.

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