

Mozgásszabályozás és karmozgásstabilitás; Parkinson-kóros és egészséges szabályozás jellemzői

Doktori értekezés

Keresztényi Zoltán

Semmelweis Egyetem
Neveléstudományi (Sporttudományi) Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Laczkó József egyetemi docens, Ph.D.

Hivatalos bírálók: Dr. Kiss Rita tudományos főmunkatárs, C.Sc.
Dr. Bretz Károly tudományos tanácsadó, D.Sc.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Sipos Kornél egyetemi tanár, C.Sc.
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Pucsok József egyetemi tanár, D.Sc.
Dr. Szabó Tamás, főigazgató, C.Sc.
Dr. Barabás Anikó, egyetemi docens, C.Sc.

Budapest
2008

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	6
1.1. A téma bemutatása	6
1.2. Irodalmi háttér.....	11
2. Célkitűzések.....	16
2.1. Vizsgálati célok	16
2.2. Hipotézisek	17
3. Anyag és módszer.....	18
3.1. Mély agyi stimuláció (DBS) hatásának vizsgálata	19
3.1.1. Vizsgálati alanyok	19
3.1.2. A mozgási feladat	21
3.1.3. Adatrögzítés.....	24
3.1.4. Adatfeldolgozás	24
3.2. Rajzoló karmozgások vizsgálata	27
3.2.1. Vizsgálati alanyok	27
3.2.2. Mozgási feladat.....	28
3.2.3. Adatrögzítés.....	30
3.2.4. Adatfeldolgozás	31
4. Eredmények.....	36
4.1. DBS vizsgálatok eredményei.....	36
4.2. Parkinson-kórosok rajzolás tesztjeinek eredményei	40
5. Megbeszélés	49
5.1. DBS vizsgálatok	49
5.2. Rajzoló mozgások	51
6. Következtetések.....	55
7. Összefoglalás	57
8. Summary	58
Irodalomjegyzék	59
Saját publikációk jegyzéke	68
Köszönetnyilvánítás.....	71
Mellékletek	72

Rövidítések jegyzéke

AMA	Amantadine
Amp	Amplitúdót jelölő változó
AVA	Averaged variance of angular positions - Ízületi konfiguráció varianciájának teljes átlaga
AVP	Averaged variance of pen positions - Végpont varianciájának teljes átlaga
DBS	Deep Brain Stimulation - Mély agyi stimuláció
DK	Domináns-Kör (körrajzolás domináns kézzel)
DN	Domináns-Négyézet (négyzetrajzolás domináns kézzel)
Fre	Frekvenciát jelölő változó
MR	Mágneses rezonancia
NK	Nemdomináns-Kör (körrajzolás nemdomináns kézzel)
NN	Nemdomináns-Négyézet (négyzetrajzolás nemdomináns kézzel)
PER	Pergolide
PD	Parkinson's Disease - Parkinson-kór
PS	Pronáció-szupináció
STN	Subthalamic Nucleus - Thalamus (köztiagy) alatti mag
TIT	Thumb-index tapping
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
Vel	Velocity, a sebességet jelölő változó

Ábrák jegyzéke

1. **ábra:** A mozgásvizsgálatok során alkalmazott számítógép-vezérelt ZEBRIS készülékek (A- CMS 70P; B – CMS 20S).....18
2. **ábra:** A beültetett neurostimulátorok és elektródák elhelyezkedése a mellkason és az agyban19
3. **ábra:** A vizsgálatok során alkalmazott kísérleti helyzetek: a) *thumb-index tapping* (TIT); b) repetitív *pronáció - szupináció* (PS).....22
4. **ábra:** A betegeket irányító számítógépes program képe, amely a monitoron megjelenített fény illetve egy ehhez társuló hangjelzéssel segítette a betegeket mozgás idejének ill. szünetek idejének betartásában.23
5. **ábra:** Példa egy tapping teszt feldolgozás előtt álló adataira.25
6. **ábra:** A DBS tesztek vizsgált változóiban (Amp, Vel, Fre) észlelt teljesítménybeli visszaesés illetve a rájuk illesztett exponenciális görbék egy reprezentatív alany esetén a stimuláció megszűnését követő másodpercekben.....26
7. **ábra:** A vizsgálat során alkalmazott testhelyzet jobb kézzel történő kör rajzolás példáján bemutatva.28
8. **ábra:** Példa az alanyok által rajzolt 7 körre illetve négyzetre egy egészséges és egy beteg alany esetén.29
9. **ábra:** A kar-modellhez felvett anatómiai pontok melyek koordinátáit a mérőrendszerhez tartozó mutató- pálcával határoztuk meg.31
10. **ábra:** A felkar és alkar számított hosszának változása a mozgás alatt egy reprezentatív alany adatai alapján.....32
11. **ábra:** A vizsgált mozgás során a váll ill. könyök ízületekben létrejövő szögelfordulások.34
12. **ábra:** A csoportok átlaga arra vonatkozólag, hogy időben hogyan változtak a hüvelykujj-mutatóujj összezárási végrehajtásának paraméterei (A) és a pronáció-szupináció végrehajtásának paraméterei (B).36

13. ábra: A karmozgások során figyelembe vett ízületi elfordulások szögváltozásai ...	42
14. ábra: A Domináns ill. Nemdomináns kéz <i>végpont pozícióinak varianciája</i> egy-egy csoportra vonatkozóan kör ill. négyzet esetén a normalizált idő függvényében.	43
15. ábra Az egyes hajlásszögváltozások varianciái különböző vizsgálati feltételek mellett.	45
16. ábra: A Domináns ill. Nemdomináns kar <i>ízületi konfigurációinak varianciája</i> egy-egy csoportra vonatkozóan kör ill. négyzetrajzolás esetén a normalizált idő függvényében.....	46
17. ábra: A 2 csoport átlagos varianciáiból képzett hányadosainak összehasonlítása a négy vizsgálati feltételre.	48

Táblázatok jegyzéke

1. táblázat: A DBS vizsgálatokban résztvevő PD páciensek klinikai jellemzői.....	20
2. táblázat: A rajzolásos tesztekben résztvevő PD páciensek klinikai jellemzői	27
3. táblázat: A páciensek teljesítménybeli hanyatlását jellemző állandók.....	37
4. táblázat: A mozgásidők, a sebességek és mozgáspályák hosszainak átlaga, szórása és az egyénenként számított szórások átlaga az egyes tesztípusoknak megfelelően a két vizsgált csoport esetén.	41
5. táblázat: Az ízületi konfiguráció varianciáinak illetve a végpont varianciáinak átlagai (AVA ill. AVP) ill. azok hányadosai az egyes tesztípusok és csoportok vonatkozásában.....	47

Mellékletek

1. számú melléklet: Módosított Hoehn-Yahr skála.	72
2. számú melléklet: Az UPDRS skála motoros teljesítményt mérő része.	73

1. Bevezetés

1.1. A téma bemutatása

Dolgozatomban a mozgás rendellenességben is megnyilvánuló gyakori neurológiai betegség, a Parkinson-kór (Parkinson's disease - PD) következtében kialakuló mozgás zavarok biomechanikai és szabályozási jellemzőivel foglalkozom.

A Parkinson-kór az idegrendszer ismeretlen eredetű, lassan előrehaladó, az idegsejtek elfajulásával járó, ún. degeneratív megbetegedése. Az elváltozás a mozgások összerendezéséért, koordinálásáért felelős ún. törzsdúcokban jelentkezik. Az idegsejtek közti információ-továbbítást ezen idegsejtek között a dopamin nevű ingerületátvivő anyag végzi, azonban a fellépő sejtpusztulás ill. elfajulás következtében Parkinson-kóros betegeknek itt dopaminhiány alakul ki. A dopamin hiánya vezet a betegségre jellemző mozgásproblémákhoz, mint például a nyugalmi remegés, izommerevség és a mozgás lelassulása. A betegség világszerte egyformán érinti a nőket és férfiakat, 100 ezer emberből 100-200 betegszik meg. Általában 40 és 70 éves kor között jelentkezik, de leggyakrabban 60 éves kor után okoz tüneteket. A Parkinson-kórra jelenleg nem létezik hatékony gyógymód, tüneti kezelések azonban egyre eredményesebbek. A jelenlegi módszerek elsődleges célja a lecsökkent dopaminszint gyógyszeres pótlása. Számos gyógyszer van forgalomban, amelyek különböző tüneteket enyhítenek, és megkönnyítik a beteg mozgását. További lehetőség a tünetek csökkentésére az agysebészi beavatkozás. Egy ilyen műtét abban az esetben jön számításba, amikor a gyógyszeres kezeléssel nem sikerül kellő eredményt elérni, vagy ha a hosszú távú gyógyszeres kezelés zavaró mellékhatásokkal jár. A beteg életminőségének javításában fontos szerepet játszanak olyan kiegészítő kezelések is, mint például a fizioterápia, vagy a mozgás- és foglalkozásterápia. Javasolt minél inkább fenntartani a rendes napi aktivitást, és rendszeresen tornaprogramot végezni.

A Parkinson-kór diagnosztizálására illetve a betegek motoros állapotának felmérésére különböző klinikai módszereket dolgoztak ki. Ezek a betegek viselkedésének megfigyelésén ill. orvosi skálákon alapulnak. Legismertebbek a Hoehn and Yahr Scale (Hoehn and Yahr, 1967) és a Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (Fahn and Elton 1987). Ezeknek a módszereknek némelyike igen jó

eredményt mutat, mégis, mivel egy külső megfigyelő, az orvos megfigyelésén alapulnak, azok erősen szubjektívek. Ezzel szemben a biomechanikai mérések, mint a kinematikai és dinamikai mérések, a páciensek egy objektív felmérésének lehetőségét nyújtják, ezzel függetlenül a mérés eredményét a vizsgálatot végző személyétől, annak tapasztalaitól, felkészültségétől vagy egyszerűen csak a pillanatnyi fizikális vagy mentális állapotától. Az objektív felmérés további előnye, hogy objektivitása révén sokkal inkább képes kimutatni az apróbb különbségeket az egyes egyének illetve az egymást követő mérések között. Ily módon az eszközös mérésekkel lehetőség van például a tünetek fejlődésének vagy az egyes gyógyszerek hatásának vagy egyéb terápiás eljárások hatásának vizsgálatára, monitorozására is.

E dolgozat egyik fő témájaként egy ilyen modern, a nyugati országokban már elterjedt a Parkinson-kór műtéti eljárásához kapcsolódó vizsgálatot mutatunk be. Ez az eljárás az ún. mély agyi stimuláció vagy Deep Brain Stimulation (DBS). Az eljárás általában akkor alkalmazzák, mikor a betegség már meglehetősen előrehaladott stádiumban van és a gyógyszeres kezeléssel már nem érhető el kielégítő javulás. A stimuláció igen hatékony és látványos javulást eredményez a betegek mozgásában, gyakran a már önellátásra sem képes beteg válik ismét önellátóvá. A módszert már sok éve alkalmazzák (pl. a Ludwig Maximilian Egyetem Neurológiai osztályán, ahol vizsgálatainkat is végeztük már közel 10 éve), mégis a hatásmechanizmusa a mai napig sem teljesen tisztázott, a módszer folyamatosan fejlődik. A mély agyi stimulációnak egyik kevésbé vizsgált eleme például az, hogy milyen a felső végtagi bradykinesziára kifejtett hatásának időbeni lefolyása közvetlenül az alkalmazását követő percekben. A stimuláció által kifejtett rövid távú hatásának ismerete igen fontos ahhoz, hogy például az elektródák műtét alatti pozicionálása során végzett tesztek helyesen tudjuk értékelni, és az elektródákat minél optimálisabb pozícióba lehessen elhelyezni. A modern technikai és informatikai eszközök pedig lehetőséget adnak arra, hogy a klinikai teszteket műszeres mérésekkel is támogassuk.

Számítógéppel segített, háromdimenziós mozgásanalízissel megvizsgálhatjuk nem csak a mozgás motoros kimenetének térbeli, illetve időbeli paramétereit, de mód van a mozgás ízületi összetevőinek tanulmányozására is a mozgásfeladat teljesítése, illetve végrehajtó rendszerek koordinált mozgása során (Hermsdörfer et al. 1999).

Mivel a neuro-motorikus betegségekben szenvedőknél a sokízületű mozgások koordinációja gyakran érintett – pl. stroke (Levin 1996) ill. Parkinson-kór (Bertram et al. 2005, Seidler et al. 2001) – ezért mind a végtag végpontjában megfigyelhető mozgások, mind az ízületi mozgások fontosak.

Sok-ízületű mozgásokat „ízületi terek”-ben, állapotterekben is reprezentálhatunk (Atkeson 1989, Pellionisz et al. 1991). Például karmozgásoknál a kar minden ízületében, tehát a váll-, könyök- és a csukló- ízületekben elfordulások jöhetnek létre és a kar egy pillanatnyi helyzetét (ízületi konfigurációját) egy sokdimenziós vektorral adhatjuk meg, melynek koordinátái az egyes ízületi hajlásszögeket reprezentálják (Laczkó 2001, 2005).

A mozgások során végbemenő ízületi történésekkel kapcsolatban nem tisztázott, hogy az ízületi elfordulások varianciája (az ízületi térben megfigyelt variancia), illetve a sok-ízületű végtag végpontjában (a külső fizikai térben) mérhető variancia mintázata a mozgászavarban szenvedő embereknél ugyan olyan-e, mint amilyen az egészségesek esetén, illetve milyen mértékben tér el azokétól.

A Parkinson-kór mozgásszabályozásra kifejtett hatásának tanulmányozására dolgozatomban két különböző vizsgálsorozatot végeztem:

Az első vizsgálsorozatban olyan Parkinson-kóros páciensek vettek részt, akik már átestek az említett igen komoly műtéten, vagyis olyan alanyok, akik több hónapja éltek már neurostimulátorral. A neurostimulátort a központi idegrendszer közti-agyi részébe ültették be, mely elektromosan ingerli az agy ezen a területen lévő meghatározott magvait. E kezelés segítségével nagymértékben mérsékelhetőek az egyébként a gyógyszeres úton már nem befolyásolható tüneteik.

A vizsgálatba olyan betegeket vontunk be, akik már hosszabb ideje élnek együtt a készülékkel, a stimulátoruk már be van állítva, és már csak a szokásos kontrollra kell eljárniuk. Betegeinket egy a mindennapos orvosi gyakorlatban is használt mozgástesztből felépített speciálisan tervezett protokoll segítségével vizsgáltuk meg. Két a klinikumban már rutinszerűen használt, az UPDRS skálának is részét képező ciklikus mozgást választottunk ki: a *thumb-index tapping*-nek nevezett mozgást (a skála

motoros részének 6. eleme) ill. a ciklikusan ismételt *pronáció ill. szupináció* (a skálán a 8. elem) (lásd 2. sz. melléklet).

A vizsgálat lényege az volt, hogy a betegek elvégezték a teszteket bekapcsolt, illetve kikapcsolt stimulátorral is. Rögzítettük a mozgások kinematikai mutatóit, kiszámítottuk a mozgás frekvenciáját, amplitúdóját illetve sebesség mutatóit. Ezután összevetettük a két különböző állapotra vonatkozó adatokat. Azt vizsgáltuk, hogy a mozgásszabályozásba ilyen mély szinten történő általunk szabályozott beavatkozás milyen kinematikai mutatókban érhető tetten a rendszer kimenete, vagyis a mozgás szintjén. Alapvetően három céllal kezdtük meg méréseinket. Először is megkíséreltük meghatározni az DBS-nek a felső végtagi bradykinesiára kifejtett hatásának időbeni lefolyását, az alkalmazását követő percekre vonatkozóan - rövid távú hatás. Másodsor, hogy meghatározzuk az DBS és a fáradás viszonyát mindkét mozgástípus esetén. Harmadszor, pedig céljaink részét képezte az is, hogy összehasonlítsuk a mozgások paramétereinek időbeni lefolyását a két különböző jellegű mozgásnál vizsgálva a DBS különböző izomcsoportokra gyakorolt hatását is. Mivel a két mozgás eltérő izomcsoportokat vesz igénybe, a korábbi vizsgálatok is azt mutatták, hogy a DBS-nek is eltérő a hatása a különböző jellegű mozgásokra (Wenzelburger et al. 2003).

A második vizsgálatban összehasonlítottuk Parkinson-kórosok és egészségesek mozgás stratégiáját az ízületi térben mérhető (belső mozgástér) és a végpont szintjén mérhető (külső mozgástér) varianciák vonatkozásában. 12 Parkinson-kóros és 12 korban illeszkedő egészséges ember nyomkövető karmozgását vizsgáltuk meg. A feladat az volt, hogy a kézben tartott tollal kövessék egy előre megrajzolt kör ill. négyzet vonalait (gyakorlatilag egy megadott méretű kör ill. négyzet rajzolása). A geometriai alakzat a váll magasságában, vízszintes síkban elhelyezett asztalon volt és ebben a vízszintes síkban mozgó karral kellett a rajzolat elvégezni egyik ill. másik kézzel is. Számítógépes mozgásanalizáló rendszerrel mértük és elmentettük a kar ízületeinek és a kéz pályájának koordinátáit és kiszámítottuk azok varianciáit. Tehát a végtag végpontjának és az egyes ízületek mozgásának a varianciáit külön-külön kiszámoltuk. Ezen kívül a sok-ízületű kar konfigurációját megadó ízületi hajlásszög kombinációk varianciáit is kiszámítottuk. Tehát a kar mozgását abban az „ízületi térben” vizsgáltuk, amelynek dimenziója az ízületekben vizsgált hajlásszögek száma és

egy adott kar-konfiguráció az ízületi tér egy vektorával adható meg. Összevetettük a két csoport kézmozgásának varianciáit, kiszámítva a két csoportban a végpontra kapott variancia értékek hányadosát és kiszámítottuk az ízületi konfigurációk varianciáinak hányadosát is.

Egészséges mozgáskoordináció illetve szabályozás esetén az ízületi térben a relatív nagy variancia sem okoz a végtag végpontjában megjelenő instabilitást, mivel a szabályozó rendszer a végtag végpontjának mozgása szempontjából is jelentős hibákat kiszűri, kompenzálja, semlegesíti (Latash 1993), így a mozgás stabil marad. Ám ha ez a rendszer sérül, mint ahogy Parkinson-kór esetén ez így lehet, akkor a végpont, esetünkben a kéz mozgása bizonytalanná válik. Vagyis ha az egyes ízületi elfordulásokban jelentkező hibák betegeknél nem kompenzálódnak, akkor a két csoportot összehasonlítva, a két csoportban kapott varianciák hányadosai végpontra vonatkozva nagyobbak lesznek, mint az ízületi térben számított karkonfigurációkra vonatkozva. A hányadosok különbözősége tehát közvetve utal az ún. hibakompenzációs rendszer sérülésére.

A mozgás szabályozásának vizsgálata és objektív jellemezése mindennapi haszonként pl. a PD páciensek diagnózisát, terápiáját ill. rehabilitációját modern informatikai eszközökkel nagymértékben segíti és korszerűsíti, azonban a mozgásszabályozás mélyebb megismerése tudományos haszonnal is jár. Hiszen az ideg-izom-csont rendszerek összetett, bonyolult egymásra kölcsönösen ható részekből épülnek fel, és az egyes részek közötti kapcsolat leírása és megértése az idegi mozgásszabályozás bonyolult folyamatának jobb megértéséhez vezet.

1.2. Irodalmi háttér

Ha egy mozgásban egy végtag több ízületével is részt vesz, az azok közötti kölcsönhatás nyilvánvalóvá válik. Ez a kölcsönhatás reprezentálja azokat a kényszereket, amely a sok szabadságfokú rendszer szabályozásában jelennek meg. Az emberi test több szabadsági fokkal rendelkezik, mint amennyire szükség van egy tetszőleges mozgás végrehajtásához (Cusumano and Cesari 2006, Domkin et al. 2002, 2005, Muller and Sternad 2003, Pozzo et al. 2002, Sholtz and Shoner, 1999) és ez a redundancia (Bernstein 1967) az oka annak, hogy az emberek változatosságra és alkalmazkodásra képesek a motoros viselkedésükben. Az emberi kar és kéz számára is végtelen sok lehetőség adódik a mozgáspályák megválasztására, egy adott mozgási feladat végrehajtásakor. Ezen túl, mivel a kar ízületeiben létrejövő elfordulások lehetőségének száma sok, ezért a kéz ugyanazon térbeli pályán való mozgatása, elméletileg nagyon sok ízületi hajlásszögváltozás kombinációval lehetséges.

A redundancia problémájának megoldására karmozgások esetén számos megközelítés született (Flash and Hogan, 1985, Laczkó et al. 1988, Laczkó, 1994, Jaric and Latash, 1998, Eggert et al. 2003).

Az egyik gyakran alkalmazott megközelítés az, hogy az egyes ízületek mozgásának ingadozása, varianciája egy feladat ismételt végrehajtása során átlagosan nagyobb, mint a mozgási feladat szempontjából legfontosabb testrész, vagy pont (az ún. munkapont) mozgásának ingadozása (Latash et al. 2002). Ezt találták számos különböző mozgásnál, mint pl. testtartás (Balasubramaniam et al. 2000) járás, (Vinter 1998) sízés (Vereijken et al. 1992), célra mutató mozgások (Laczkó et al. 2001, Eggert et al. 2002) esetén is. A redundancia problémájának egy megoldása az lehet, hogy a (proximálistól a disztális felé haladva) csökkentjük az ízületi variabilitást, ezáltal csökkentve az ingadozást a feladat végrehajtás szintjén. Minél kisebb az ismételt végrehajtott mozgásoknak a varianciája, annál stabilabbnak tűnik a mozgás szabályozása.

A testmozgás stabilitásának mérésére és kiértékelésére más megközelítéseket is alkalmaznak a klinikai gyakorlatban, főleg az állás és testtartás vizsgálatokor (Borvendég et al. 2000, Horváth et al. 2005).

A végtag mozgás stabilitását ebben a dolgozatban az akaratlagos mozgások ismételhetségének mértékével jellemzem. A mozgások stabilitását egészségesek esetén különböző ügyességet igénylő feladatok végrehajtása esetén is vizsgálták. Sternad és munkatársai karmozgás stabilitását tanulmányozta ütővel történő labda pattogtatás esetén (Sternad and Dijkstra 2004). A mozgást zavaró perturbációk okozta variancia gyakorlás hatására csökkent azáltal, hogy a vizsgált alanyok az ütő gyorsulását úgy szabályozták, hogy az növelje a mozgás stabilitását.

Különböző mozgási feladatok a klinikai gyakorlatban is használhatók, mivel rámutathatnak a jól, illetve rosszul funkcionáló motoros tevékenységek szabályozására (Sternad and Dijkstra 2004). A Parkinson-kóros betegek alapvető romlást mutatnak az olyan mindennapi motoros tevékenységek kivitelezésében, mint a járás, fogás vagy írás (Longstaff et al. 2003, Phillip et al. 1991, Rand et al. 2000). Mozgásuk lassabb (bradykinesia), nagyobb változékonyságú, mint a hasonló korú egészséges társaiké (Flash et al. 1992). Írás esetében a változékonyság a feladat végrehajtás szintjén (a toll hegye) lett megmérve, miközben a betegek betűket írtak (Teulings et al. 2002) illetve különböző geometriai alakzatokat rajzoltak (Longstaff et al. 2003). Ezekben a vizsgálatokban akár a rajz mérete akár a mozgás sebessége volt manipulálva, a Parkinson-kóros betegek mindig nagyobb variabilitást mutattak a nehezebb feladat (pl. a rajzolás méretének vagy sebességének növelése) hatására csak kis mértékű növekedést mutató kontroll csoporthoz képest (Vinter 1998). Ezen kívül az írás egy adekvát, szegmensek közötti koordinációt is igényel ahhoz, hogy a munkavégzés szintjén csökkenjen a variabilitás. Kézíráshoz, rajzoláshoz hasonlóan a kéz mozgását vizsgálták számítógépes egér mozgatása során is. (Laczkó et al. 2000, Keresztényi et al. 2002, Fazekas et al. 2002, Vörös et al. 2004).

Ezen vizsgálatok nagy része számítógéppel segített mozgásanalízisen alapult. A mozgásanalízist ma számos mozgásanalizáló rendszer segíti, különböző mozgásérzékelők alkalmazásával. Az egyik legújabb módszer az ultrahangos érzékelők alkalmazása. Mind az alsóvégtag (Knoll et al. 2002, Horváth et al. 2005) mind a felső végtag (Eggert et al. 2003, Fazekas et al. 2003) biomechanikájának tanulmányozására elfogadott az ilyen mozgásanalizáló rendszerek alkalmazása. Ebben a dolgozatban

bemutatott mozgáselemző vizsgálatok is ultrahangos mozgásérzékelők alkalmazásával történtek.

Az informatikai módszerek lehetőséget adtak arra, hogy számszerűen, objektív módon is megkíséreljék jellemezni neurológiai betegségek súlyosságának fokát (Dordevic et al. 2005), a beteg állapotát, és monitorozni tudják az állapot változását (Fazekas et al. 2002, 2003, Keresztényi et al. 2002, 2004, Santolin et al. 2003). Gyógyszerek hatását PD páciensek spirált rajzoló karmozgásának digitalizálásával szintén vizsgálták (Liu et al. 2005). Kör- és négyzet-spirál rajzolása volt a feladat. Ez a kéttípusú mozgási feladat, folytonos illetve elkülönült görbék rajzolása közötti különbség vizsgálatát teszi lehetővé. A két feladatot összehasonlítva nem találtak szignifikáns különbséget a mozgások sebességének változatosságában.

A gyógyszeres kezelés mellett a mai műszaki, mérnöki feltételek lehetővé teszik más modern technikák alkalmazását is a PD paciensek mozgásának szabályozására, a kóros mozgások rángásának, varianciájának csökkentésére. Az előrehaladott Parkinson-kór levodopa érzékeny motoros tüneteinek egy igen hatékony kezelési módja az agy alap subthalamikus magjának nagyfrekvenciás mély agyi stimulációja (STN-DBS – Subthalamic Nucleus - Deep Brain Stimulation) (Limousin et al. 1998, Kumar et al. 1999, Rodriguez-Oroz et al. 2000, Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group 2001, Volkmann et al. 2001, Vingerhoets et al. 2002, Krack et al. 2003, Esselink et al. 2004).

A DBS hatása térbeli és időbeli mozgás-koordinációra is hatással van. PD páciensek esetén vizsgálták azt, hogy mozgó tárgyaknak a karral (kézzel) való elérése, megfogása vagy álló, nem mozgó tárgyak megfogása javítható-e jobban DBS segítségével. Schenk és munkatársai megmutatták, hogy a mozgó tárgyak megfogásának végrehajtására kisebb hatással van a DBS mint a nem mozgó tárgyak elérésére, megfogására (Schenk et al. 2003). Tehát a kívülről adott időzítési feltételek esetén kisebb a DBS hatása. Tárgyat megfogó mozgások esetén a mozgás kinematikai paraméterein kívül a fogás erejét is mérték a stimuláció bekapcsolása alatt és kikapcsolása után (Alberts et al. 2004). Megmutatták, hogy az erő szabályozása, időzítése fejlődik a DBS hatására.

Dystoniás betegeket is kezeltek DBS-szel és ennek a dystoniára nézve jelentősen javító hatása volt (Kleiner-Fisman et al. 2007). Paluzzi és munkatársai azt vizsgálták, hogy az elektródák beültetése után mennyi idővel léptek fel az operációval vagy az eszközzel kapcsolatos klinikai komplikációk a különböző beteg csoportoknál (Paluzzi et al. 2006). A dystoniás betegeknél csak később (12-24 hónappal) az elektródák beültetése után lépett fel komplikáció, míg a PD betegek esetén már hat hónappal az elektródák beültetés után.

Műtét során, amikor az elektródákat pozícionálják az agyban, illetve a posztoperatív szakban, amikor a stimuláció paramétereit állítják be, mindig a stimulációnak a Parkinson-kór jellemző mozgásos tüneteire kifejtett rövid távú hatása alapján állapítják meg az alkalmazandó stimuláció optimális területét (Pollak et al. 2002, Krack et al. 2002). Ehhez a klinikai vizsgálatokat általában a stimuláció ki- ill. bekapcsolását közvetlenül követő időszakban végzik. A klinikai megfigyelések azt mutatják, hogy a tünetek a DBS kikapcsolását követően néhány másodperctől néhány percen belül jelentkeznek ismét (Pollak et al. 2002, Krack et al. 2002, Moro et al. 2002, Lopiano et al. 2003), míg a klinikai javulás a DBS be-/visszkapcsolása után hosszabb időt vesz igénybe (Lopiano et al. 2003). Ezért klinikailag azt is fontos lenne meghatározni, hogy milyen azonnali hatása van a DBS-nek. Ezzel kezdtem foglalkozni müncheni Ludwig Maximilian University munkatársaival együtt (Keresztényi et al. 2005). Ez különösen lényeges az elektródák beépítésekor, elhelyezésekor és hatásfokának tesztelésekor. Az egyes tesztelési fázisok között szükséges idő rendkívül lényeges a későbbi helyes működés érdekében.

A gyógyszeres kezelés és mély agyi stimuláció különböző hatásfokú lehet különböző mozgás típusokra (Wenzelburger et al. 2003). Mind a gyógyszeres kezelés mind a DBS hatása jól vizsgálható, mozgásanalizáló rendszerekkel és korszerű informatikai módszerekkel, speciális célú szoftverekkel. Ilyen módszereket alkalmazunk saját kutatásainkban is (Keresztényi et al. 2007) az újjakkal végzett csippenő (tapping) mozgások és az irodalomban diadochokinesis-nek nevezett alkar mozgások vizsgálatára. Taylor és munkatársai is vizsgálták a csippenő mozgás kinematikájának a függését a DBS alkalmazásától. Ők egy számítógéphez csatolt, zenés billentyűzetet alkalmaztak a kinematikai adatok méréséhez.

Optikai, passzív marker alapú mozgásanalizáló rendszert a csippenő mozgásokhoz némileg hasonlító billentyűző mozgások mérésére magyar kutató csoport is alkalmazott a közelmúltban (Jobbágy et al. 2005). A mozgás sebességét és periodicitását mérték és vették figyelembe a mozgási feladat megoldásának kvantitatív értékelésében. Saját kutatásaim során ultrahang alapú mozgásanalizáló rendszert alkalmaztam kinematikai paraméterek mérésére és értékelésére csippenő ujjmozgásokra, alkar pronáció-szupináció valamint rajzoló mozgások vizsgálatára.

A modern informatikai és mérnöki módszerekkel végzett mozgásanalízis a testrészek együttműködésébe adnak betekintést és közvetve a mozgás idegi szabályozására is engednek következtetni. Ennek kutatási szempontból is nagy jelentősége van és orvosi rehabilitációban fizioterápiában is alkalmazhatók az eredmények, pl. robotokkal segített mozgásterápiában (Fazekas et al. 2007). Az itt bemutatott kutatásaim alkalmazhatók terápiás eljárások tervezésében és hatásuk számszerű, objektív értékelésében.

2. Célkitűzések

2.1. Vizsgálati célok

Kutatásaink általános célja az volt, hogy modern mozgásanalizáló rendszerek segítségével vizsgáljam, és eredményeivel segítsem a Parkinson-kórban szenvedő betegek diagnózisát, kezelését vagy rehabilitációját.

A szakirodalom áttekintéséből kiderült, hogy a mély agyi stimuláció műtéti gyakorlatában alkalmazott protokoll mérésekkel kevésbé támogatott, a stimuláció rövid távú hatása nem elég jól feltérképezett. Vizsgálataink egyik célja ennek megfelelően az, hogy kiderítsük milyen rövid távú időbeli változások jelentkeznek a stimuláció ki- vagy bekapcsolását követően.

Láttuk azt is, hogy a diagnosztikus módszerek napjainkban is elsősorban szubjektív vizsgálatokon alapulnak, ezért szükségesnek láttuk objektív vizsgálati eljárások kidolgozását is, mellyel megbízhatóbban, objektíven meghatározható standardok alkalmazásával segíthetjük akár a diagnózist akár a terápiát. Ez irányban kitűzött célunk a kéz-és karmozgások ismételhetőségét, varianciáját, stabilitását mérni és vizsgálni különböző környezeti körülmények között ill. egészséges és Parkinson-kórban szenvedő betegek esetén. Célunk olyan paraméter keresése, ami jellemzi karmozgások stabilitásának, ismételhetőségének, mértékét és számszerűen mérhetővé teszi azt.

A végső cél, hogy a mozgás objektív mérését hasznosítsuk a gyakorlatban is elsősorban a mozgászavarokban szenvedő betegek esetén ezzel megkönnyítve a diagnózis felállítását, a betegség lefolyásának nyomon követését vagy az alkalmazott terápia kiválasztását, hatékonyságának ellenőrzését.

2.2. Hipotézisek

- 1) DBS alkalmazása lényegesen befolyásolja repetitív kézmozgások kinematikai paramétereit, nevezetesen a csúcsebességét, amplitúdóját és frekvenciáját.
- 2) Parkinson-kór esetén a DBS-nek van egy időben elhúzódó hatása a stimuláció megszűnését követően is.
- 3) Parkinson-kóros betegek síkbeli görbét követő rajzoló karmozgásakor a végtag végpontjában a mozgások varianciája nagyobb, mint egészségesek karmozgásakor.
- 4) Az ízületi hajlásszög-konfigurációk varianciája a Parkinson-kóros betegek nyomkevető rajzoló karmozgása esetén nagyobb, mint egészségesek rajzoló mozgása esetén.
- 5) Feltételezzük, hogy a Parkinson-kóros betegek esetén az ízületek hibakompensációjának hiánya okozza a végtag végpontjában jelentkező hibát mivel a redundancia problémáját, ami a sokízületű végtagok szerkezetére jellemző, kevésbé tudják megoldani mint az egészségesek.

3. Anyag és módszer

A méréseket minden mozgási feladat esetén egy ultrahang alapú, Németországban, a Zebris cég által kifejlesztett, CE minősítést kapott számítógép vezérelt mozgásanalizáló rendszerrel (ZEBRIS CMS 70P - 1. A ábra - ill. CMS 20S - 1. B ábra -, Medizintechnik GmbH, Isny, Germany) végeztük. A rendszer lényege, hogy a rendszer 3 ultrahangot érzékelő mikrofon (vevő) segítségével képes meghatározni ultrahangot kibocsátó hangszórók (adók) térbeli pozícióját. Ezeket a számolásokat a rendszer központi egysége végzi. Az érzékelő mikrofonok egy „T” alakú elrendezésben helyezkednek el. Az ultrahang sebességének ismeretében a mért terjedési időből minden egyes érzékelő és az ultrahangot kibocsátó adó közötti távolság meghatározható. Az adó térbeli koordinátái a mérés minden időpillanatában a háromszögelés módszerével számíthatók. A jelet kibocsátó aktív markerek (adók) a testen helyezkednek el. A mintavételi frekvencia az adók számától függ úgy, hogy a mintavételi frekvencia n adó esetén legfeljebb $300/n$ Hz az első vizsgálatban alkalmazott rendszerénél és $200/n$ Hz a másodikonál.

A



B



<http://www.zebris.de/fotos-inhalt/medizin-cms20s.jpg>

1. ábra: A mozgásvizsgálatok során alkalmazott számítógép-vezérelt ZEBRIS készülékek (A- CMS 70P; B – CMS 20S). Központi egység (1), a markerek mindenkorai helyzetét rögzítő ultrahangos vevő egység (2)

3.1. Mély agyi stimuláció (DBS) hatásának vizsgálata

Parkinson-kórosok kéz- és karmozgását vizsgálatuk DBS alkalmazása mellett illetve nélküle. A klinikai vizsgálataink mindegyikét a Helsinki Egyezmény kívánalmaival összhangban alakítottuk ki és hajtottuk végre.

3.1.1. Vizsgálati alanyok

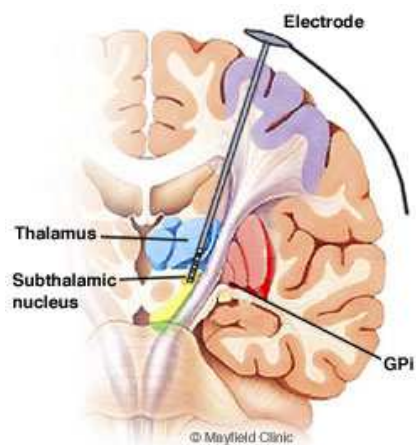
Ebben a vizsgálatban 9 előrehaladott Parkinson-kórban szenvedő férfi beteg vett részt. A vizsgálatban résztvevő páciensek mindegyikét szóban és írásban is tájékoztattuk a vizsgálat menetéről, várható hatásáról és kockázatáról, melynek tudomásul vételét aláírásukkal igazolták.

A páciensek életkora átlagosan 61,3 év (terjedelem 49-69), a betegség diagnosztizálása óta eltelt idő, pedig átlagosan 15,4 év (terjedelem 10-20) volt.

Minden páciens rendelkezett műtéileg beültetett agyi elektródákkal, mely műtéten vizsgálatunk előtt átlagosan 16,5 hónappal korábban (terjedelem 5-42) estek át. Mindegyiküknek két quadripoláris elektródát (3389-es típus, Medtronic Inc., Minneapolis, MN) illetve két neurostimulátort (Solettra ill. Kinetra, Medtronic, Inc., Minneapolis, MN) ültettek be. Az elektródákat a köztiagy alatti magba (nucleus subthalamicus) helyezték (2. ábra).



http://www.nwhospital.org/images/neuro_man_bw.jpg



<http://www.mayfieldclinic.com/Images/PE-PDsurg5.jpg>

2. ábra: A beültetett neurostimulátorok és elektródák elhelyezkedése a mellkason és az agyban

A műtét során az elektródák pontos pozícionálását az azt megelőzően mágneses rezonancia (MR) vizsgálat segítségével meghatározott koordináták segítették. Ugyanakkor kontroll céljából posztoperatíván ismét sor került egy MR vizsgálatra. A műtét előtt, amelyet a müncheni Klinikum Grosshadern neurológiai osztályán végeztek el Németországban, minden betegnél előrehaladott Parkinson-kórt diagnosztizáltak. Az operatív kezelés minden egyes esetben klinikailag jelentős javulást eredményezett a betegeknél. Nyolc páciens emellett továbbra is rendszeresen szedett gyógyszert, mint azt a 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A DBS vizsgálatokban résztvevő PD páciensek klinikai jellemzői. J / B – jobb / bal; L – levodopa; AMA – amantadine; PER – pergolide. UPDRS ON/OFF csak a stimuláció státuszára vonatkozik, mivel az UPDRS vizsgálatot 12 órás gyógyszer-ürülési fázis előzte meg.

Páciens	A stimuláció paraméterei			UPDRS ON / OFF	Vizsgált oldal	Napi gyógyszerelés (mg)
	Jelszélesség	Frekvencia	Amplitúdó			
	J / B (µs)	J / B (Hz)	J / B (V)			
P1	60 / 60	130 / 130	2,5 / 3,5	22 / 50	J	L 400, AMA 200
P2	60 / 60	130 / 130	3,5 / 3,3	34 / 67	B	L 300
P3	60 / 60	160 / 160	3,0 / 3,0	33 / 50	J	L 600
P4	60 / 60	130 / 160	3,0 / 3,0	26 / 53	J	L 400, PER 0,75
P5	60 / 60	130 / 130	3,1 / 3,1	23 / 39	B	L 400
P6	60 / 60	130 / 130	2,9 / 3,1	26 / 57	J	L 500
P7	60 / 60	130 / 130	2,8 / 3,0	31 / 46	B	-
P8	60 / 60	130 / 130	3,8 / 3,5	28 / 51	B	L 500
P9	60 / 60	130 / 130	2,3 / 3,0	37 / 56	J	L 300

Hogy a DBS hatásának és a műtét után fennmaradó a gyógyszeres kezelés esetleges interferenciáját elkerüljük (Nutt et al. 2001), arra kértük a betegeket, hogy a vizsgálat előtt legalább 12 órával ne vegyék magukhoz a szokásos gyógyszert (Langston

et al. 1992). A stimuláció úgy volt beállítva, hogy a Parkinsonos tüneteket a lehető legjobban tudjuk kontrollálni. Hogy kiküszöböljük a kontralaterális oldalt stimuláló DBS vizsgált oldalt érintő hatását (Kumar et al. 1999, Krack et al. 1998b), vizsgálat előtt ezt a stimulátort kikapcsoltuk, mielőtt elvégeztük az UPDRS felmérést a bekapcsolt (ON) állapotban (kb. 15 perccel a mozgásvizsgálat előtt). Ez a stimulátor kikapcsolt állapotban maradt a vizsgálat végéig, és még annak visszakapcsolása előtt, közvetlenül az OFF-test (lásd lejjebb) után végeztük el az UPDRS-OFF felvételét.

3.1.2. A mozgási feladat

A mozgás adatainak rögzítését korábbi, egészséges alanyokkal végzett tanulmányokat alapul véve végeztük (Hermsdörfer et al. 1999).

Két különböző ciklikus mozgást vizsgáltunk:

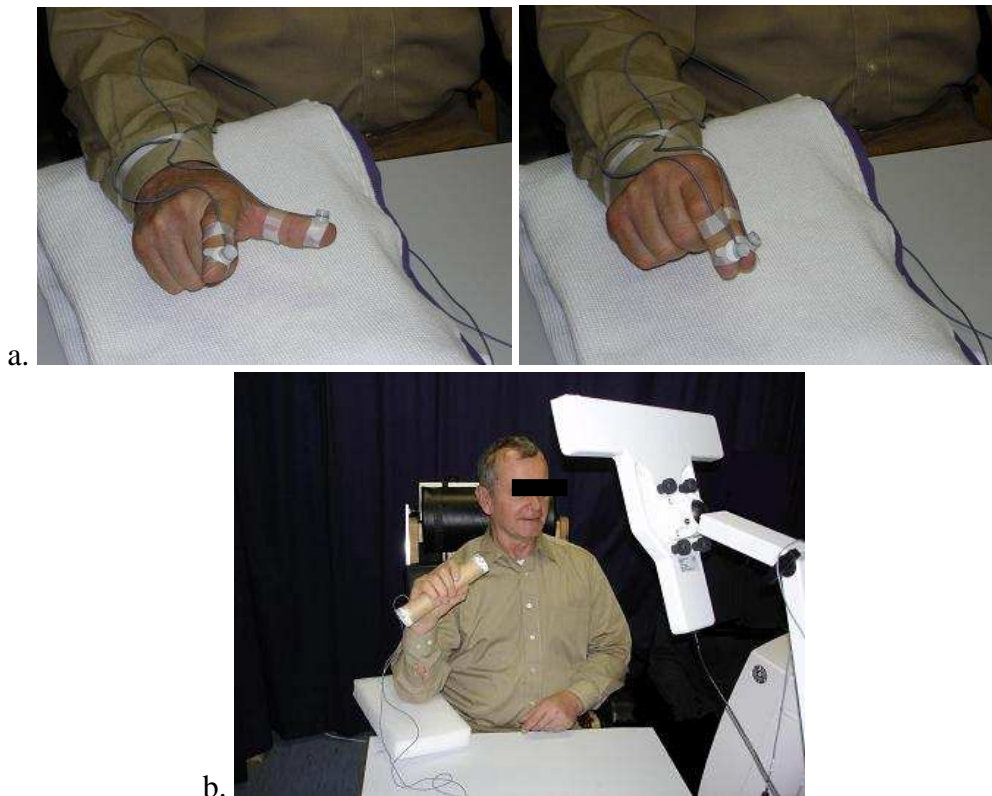
1) az irodalomban *thumb-index tapping*-nek nevezett mozgást (TIT) (3. ábra-A), mely abból állt, hogy az alany a mutató- és hüvelykujját harapófogó szerűen összezárja, majd szétnyitja, ezt ismételve egymás után ciklikusan egy csipegetés szerű mozgást kapunk. A feladatot oly módon kell végrehajtani, hogy a mozgást lehetőleg minél gyorsabban, tehát nagy frekvenciával, és minél nagyobb amplitúdóval végezze.

2) ciklikusan egymást követő *pronáció ill. szupináció* (PS) (3. ábra-B), a szakirodalomban diadochokinesis-nek is nevezett mozgásfeladat. A cél itt is a minél nagyobb frekvenciájú illetve amplitúdójú mozgás elérése.

A beteg a mérések alatt kényelmes pozícióban egy asztalnál ült. TIT alatt az alkarja ulnaris felszínével az asztal lapján (ill. kényelmi okokból egy a kéz alá helyezett puhább textil felületen) feküdt. A markereket itt a mutatóujj hegyére illetve a hüvelykujj hegyére, a proximális ujjpercek oldalára erősítettük. PS alkalmával a beteg könyöke megközelítőleg 90 fokos hajlításban támaszkodott az asztalra, a kezében pedig egy kartonrúd volt (hossz x szélesség: 21 x 4 cm, súlya 16 g). A két markert ennél a tesztnél azonos vonalban a rúd két végére rögzítettük. A pronáció-szupináció mértékét a két markert összekötő egyenes elfordulásával reprezentáltuk.

Minden betegnél az erőteljesebben érintett kart vizsgáltuk meg. A beteg TIT ill. PS gyakorlatokban nyújtott teljesítményét 5 percen keresztül figyeltük. Mivel egy 5

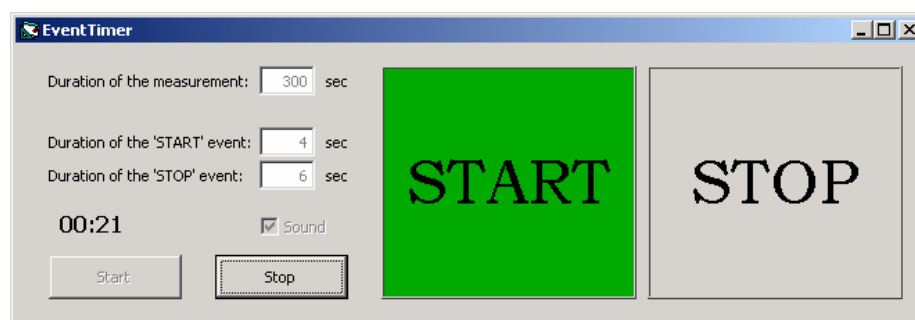
percen át maximális teljesítmény melletti folyamatosan végzett mozgás elkerülhetetlenül fáradással járna, sőt egy sérült mozgásszabályozással rendelkező egyén számára eleve kivitelezhetetlen, a mozgásfeladatot szakaszokra bontottuk a következő módon. A mozgást 10 másodpercig tartó ciklusokban kellett végrehajtani, mely ciklusok egymást váltakozva követő 4s-os mozgási szakaszból illetve egy 6s-ig tartó pihenő szakaszból álltak. Így egy perc alatt 6, a mérés teljes ideje alatt összesen 30 db mintát kaptunk egy adott teszt alkalmával. A lényegi mozgás a fentiek alapján a mérés teljes időtartamának 40%-át jelentette.



3. ábra: A vizsgálatok során alkalmazott kísérleti helyzetek: a) *thumb-index tapping* (TIT); b) repetitív *pronáció - szupináció* (PS)

Vizsgálatainkat megelőzően próbaméréseket végeztünk, keresve azt a „beállítást”, ami a betegnek a legkevésbé fárasztó, de még elegendő információt szolgáltat a vizsgálatunkhoz. A végső protokollt ezen adataink tükrében alakítottuk ki.

A 4 illetve 6 másodperces szakaszok alkalmazása meglehetősen nagy pontosságot igényel a vizsgálat kivitelezésében. Ahhoz, hogy ezt a gyakorlatban is meg tudjuk valósítani írtunk egy számítógépes programot (Excel makró), mely program fény (zöld-START és piros-STOP jelzés) illetve hang (magasabb hangszín a START a mélyebb hangszín a STOP jelzés) segítségével jelezte az egyes szakaszok kezdetét és végét (4. ábra) utasítva a betegeket a cselekvésre ill. megállásra. Ezt a segéd-programot egy monitoron jelenítettük meg és a betegek erről figyelték a program által küldött utasításokat. Az utasítások követésével a betegek könnyedén be tudták tartani az előírt időtartamokat. A mérés a reakcióidőt nem vette figyelembe. Mielőtt megkezdtük a méréseket, a vizsgáló bemutatta a feladatot, majd egy kétszer egy percre tartó gyakorló szakaszt iktattunk be (közöttük és utánuk egy-egy perces szünettel).



4. ábra: A betegeket irányító számítógépes program képe, amely a monitoron megjelenített fény illetve egy ehhez társuló hangjelzéssel segítette a betegeket mozgás idejének ill. szünetek idejének betartásában. A zöld színű START jelzéssel indult a mozgás (4s) és a piros STOP jelzés felvillanása jelezte a szünet kezdetét (6s).

Két mozgásfeladat szerepelt a vizsgálatban: TIT és PS. Az adott feladatokat két feltétel mellett kellett végrehajtaniuk: bekapcsolt stimulátorral (DBS-ON test) és kikapcsolt stimulátorral (DBS-OFF test). Ennek megfelelően a következő négy kísérleti helyzettel számolhatunk.

- 1) $TIT_{DBS-OFF}$ 5 min; ezt követ 10 perc szünet
- 2) TIT_{DBS-ON} 5 min; ezt követ 20 perc szünet
- 3) $PS_{DBS-OFF}$ 5 min; ezt követ 10 perc szünet
- 4) PS_{DBS-ON} 5 min

Mielőtt az OFF-test és az adatrögzítés elindult volna, előkészítettük a stimuláció kikapcsolására használt programozó egységet (N'Vision Programmer, Medtronic, Inc., Minneapolis, MN). A stimulátor fölé helyezve, közöttük aktív telemetriás kapcsolatot létesítve az ingerlés a kívánt pillanatban azonnal kikapcsolható volt. Ezt követően indult a mérés. A pácienssel tudattuk, hogy a mérés során ki fogjuk kapcsolni a stimulációt, de ennek időpontját nem mondtuk meg. Viszont a kikapcsolás minden betegnél és tesztnél a második ciklust követő szünetre esett. A későbbi teljesítményértékelésénél a szünet félidejét vettük kezdeti pontnak (T0). A DBS-OFF mérés után ismét aktiváltuk a vizsgált oldali stimulációt. Ez után következett a DBS-ON mérés, melynek jelentősége abban van, hogy fel tudjuk mérni a fáradás hatását a teljesítményre. Éppen ezért volt fontos a mérések sorrendje is, mert amennyibe a beteg először a számunkra kevésbé érdekes ON állapotban hajtotta volna végre a feladatot, akkor a másodikként sorra kerülő OFF teszt alatt mutatott gyengébb teljesítményéről nem tudnánk eldönteni, hogy az a stimuláció hiányának a következménye-e vagy az egyszerűen csak a fáradás eredménye.

3.1.3. Adatrögzítés

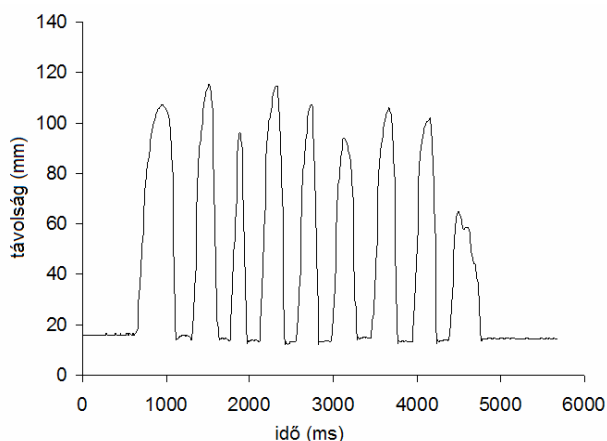
A mozgás adatait a már ismertetett ultrahangos mozgásanalizáló rendszer egy típusával (CMS 20S) végeztük. Két ultrahangos markert használtunk mind a TIT-nél mind a PS-nél, amelyek rugalmas vezetőkeik lévén jól rögzíthetők voltak a testrészekhez. Azáltal, hogy itt csak két marker kapcsolódott a rendszerhez jelentős mintavételi frekvenciát értünk el az adatrögzítésben. Így a mintavétel frekvenciája 100 Hz volt az egyes markereken.

3.1.4. Adatfeldolgozás

A marker párok mért pozícióváltozásait elektronikus formában a tesztek 5-5 perce alatt folyamatosan rögzítettük. Eredményül 4 x 30 (4 teszt x 30 ciklus) mintát kaptunk. Az első két ciklust nem vettük figyelembe, hiszen az OFF tesztnél láttuk, hogy a T0 időpont a második ciklus után következett. A kapott adatok feldolgozására off-line módon, csak ezt követően került sor. A feldolgozáshoz egy MATLAB® (The

MathWorks Inc., Natick, MA) programozási környezetben külön erre a célra írt programot használtunk.

TIT esetén először az ujjak végein lévő két marker közötti távolságot PS esetén a két markert összekötő egyenes a kiindulási ponthoz képest történő elfordulását számítottuk ki minden időpillanatban. Minden egyes ciklusra meghatároztuk a mozgás amplitúdóját és maximális sebességét. Az amplitúdó TIT esetén a mutató- ill. hüvelykujj távolításának szélsőhelyzetét, PS esetén a szögelfordulás szélsőhelyzetét, maximumát jelentette egy-egy cikluson belül. Ezt követően kiszámítottuk minden egyes 4s-os mintára vonatkoztatott átlagos amplitúdót, átlagos csúcssebességet illetve a mozgás ciklusok frekvenciáját és mindegyikhez hozzárendeltük az időt, amely T_0 és a minta közepe között telt el. Egy ilyen minta jellemzően 8-10 mozgásciklusból állt (5. ábra); OFF állapotban a teszt végére általában ez alá csökkent.



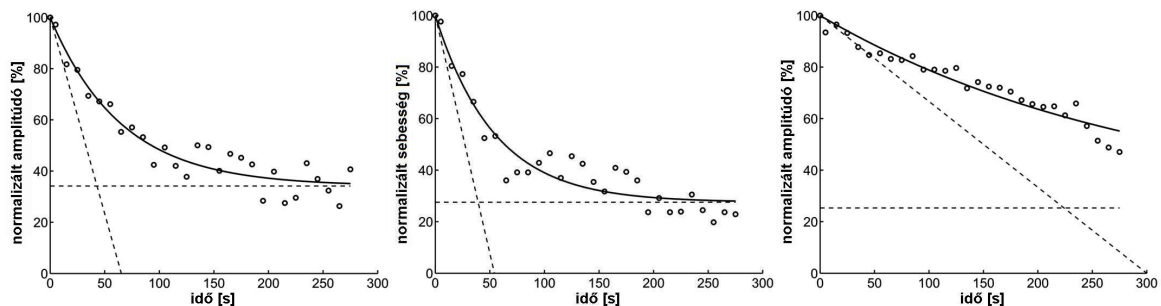
5. ábra: Példa egy *tapping* teszt feldolgozás előtt álló adataira. A görbe az ujjvégeken elhelyezett markerek távolságának változását mutatja az idő függvényében OFF teszt esetén.

A PS adatainak kiértékelésnél problémát jelentett, hogy a pronáció-szupináció síkja nem volt-, nem lehetett állandó a teljes mérés ideje alatt, így az a sík, amelyben a szög maximumát kerestük nem volt egyértelműen meghatározható. A problémát úgy oldottuk meg, hogy a háromdimenziós adatokat transzformáltuk, mégpedig úgy, hogy a rotáció mértékének varianciája az általunk vizsgált (x-y) síkban maximális-, erre a síkra merőleges (z) irányban viszont minimális legyen. Ennek eredményeképp a rotáció mértékét mindig abban a síkban számíthattuk ki, amelyben a mozgás lényegében történt.

Adatainkat végül normalizáltuk, oly módon, hogy vettük a mérések második ciklusának átlagos értékeit, mint viszonyítási pontot (100%) és adatainkat ezen értékek százalékos arányában fejeztük ki. Az Amp, Vel és Fre rövidítések a továbbiakban ezen adatok tehát az amplitúdó, a csúcsebesség és a frekvencia normalizált értékeit jelölik.

Statistikai analízis

Az adatok statisztikai feldolgozása ebben az esetben is a STATISTICA programmal történt. Azt, hogy előfordult-e szisztematikus változás, várhatóan csökkenés a teljesítményt jellemző mutatókban (Amp, Vel és Fre) statisztikai próbával vizsgáltuk meg. Nevezetesen a Friedmann féle ismétléses variancia analízist (Friedmann's ANOVA for repeated measures) alkalmaztuk. A választott szignifikancia szint 0,05 volt. Az adatsorban megkerestük azt a pontot, amikor a szignifikancia 0,05 alá esett, majd egy időállandóval (τ) és egy százalékos csillapodási állandóval (D) jellemzett exponenciális görbét illesztettünk rá (6. ábra).



6. ábra: A DBS tesztek vizsgált változóiban (Amp, Vel, Fre) észlelt teljesítménybeli visszaesés illetve a rájuk illesztett exponenciális görbék egy reprezentatív alany esetén a stimuláció megszűnését követő másodpercekben. A vízszintes szaggatott vonal a D állandó, a rézsútos vonal, pedig a τ időállandó értékét jelöli.

A modell állandóit az adatsor értékei és az illesztett függvény megfeleltethető értékei közötti átlagos négyzetes eltérések alapján számítottuk ki, egyenként minden alanyra és minden vizsgált változóra vonatkozóan. A normalizált amplitúdóra illesztett csillapodás függvény a fentiek alapján a következő volt:

$$Amp = 100 - D_{Amp} \cdot \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \quad (1)$$

ahol τ az az idő, amely pillanatban az exponenciális függvény értéke 36,8%-ra esik, a D az exponenciális illesztés aszimptotikus értéke és a kiindulási érték közötti különbség százalékban. Ezen állandók lényege, hogy jellemezni tudjuk a betegek teljesítménybeli visszaesésének mértékét.

Megvizsgáltuk azt is, hogy a „tesztípus” illetve a „paraméter” faktorok kifejtettek-e jelentős hatást a D és τ állandókra. Az analízishez több szempontos varianciaanalízist alkalmaztunk.

3.2. Rajzoló karmozgások vizsgálata

Egészségesek és Parkinson-kóros páciensek nyomkövető karmozgását vizsgáltuk.

3.2.1. Vizsgálati alanyok

A vizsgálatban 24 önkéntes vett részt. A vizsgálati csoportot 12 Parkinson-kórban szenvedő beteg alkotta (átlagos életkoruk 67,8; SD 7,2 év). A betegek 3-tól 21 éve szenvednek Parkinson-kórban és mindannyian jobb kezesek voltak (lásd. 2. táblázat).

2. táblázat: A rajzolásos tesztekben résztvevő PD páciensek klinikai jellemzői.

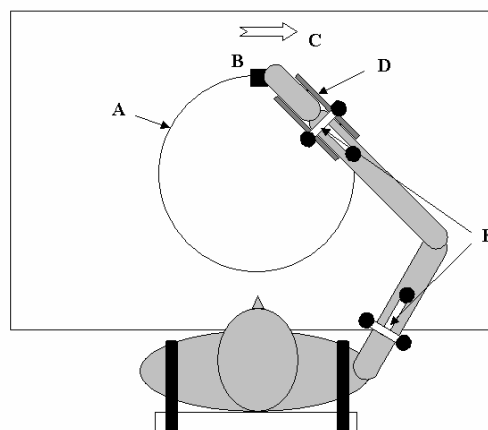
Páciens	Életkor (év)	Nem	Betegségben eltöltött idő (év)	Domináns kéz	Hoehn & Yahr skála (szakasz)
1	70	Nő	9	jobb	2,5
2	62	Férfi	3	jobb	2,5
3	73	Nő	10	jobb	2,0
4	75	Férfi	6	jobb	2,0
5	63	Férfi	4	jobb	2,5
6	58	Férfi	5	jobb	2,5
7	78	Férfi	8	jobb	2,5
8	60	Férfi	10	jobb	3,0
9	81	Nő	21	jobb	2,5
10	64	Nő	15	jobb	2,5
11	62	Férfi	11	jobb	2,5
12	68	Férfi	3	jobb	2,0

A kontroll csoport szintén 12, korban a vizsgálati csoporthoz illeszkedő egészséges alanyból állt (átlagos életkoruk 64,8; SD 7,5 év). A kontroll csoport tagjai semmilyen neurológiai vagy mozgatórendszeri megbetegedésben nem szenvedtek. A nyomkövető rajzoló karmozgások vizsgálatát a Szent János Kórház Etikai Bizottsága jóváhagyta. A vizsgálatban résztvevő személyek mindegyikét szóban és írásban is tájékoztattuk a vizsgálat céljáról és menetéről.

3.2.2. Mozgási feladat

A vizsgálati alanyok egy széken ültek, válluk övekkel a szék támlájához volt rögzítve, hogy megakadályozza a törzs és a kulcscsont mozgását. Az alany mellkasa elé vállmagasságban egy asztalt helyeztünk el oly módon, hogy annak felszíne felett mozgatva a kart az alany egy síkba kényszerítve hajtsa végre a karmozgást. A csuklót illetve a kéz utolsó három ujját egy ortézissel fogtuk közre ezzel akadályozva meg a csukló mozgását, a mutató ill. hüvelyk ujjával pedig egy tollat tartott a vizsgált személy. A toll súlya csak néhány gramm volt ezért feltételeztük, hogy a mozgásra kifejtett hatása a vizsgálat szempontjából elhanyagolható volt.

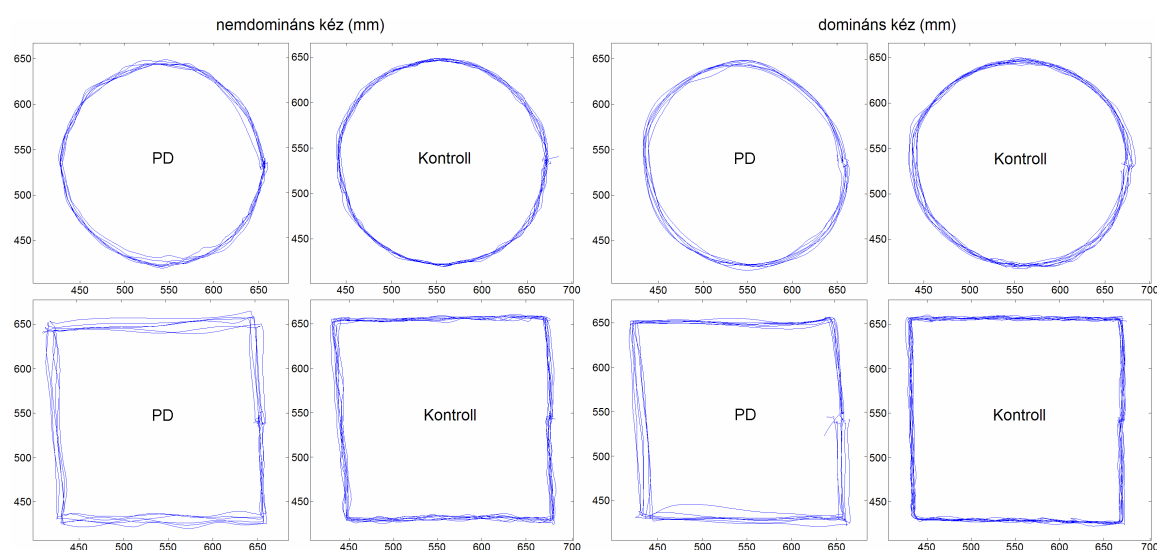
A mozgási feladat az volt, hogy az alany a tollal kövesse egy az asztalon elhelyezett, papírra előre megrajzolt ábra (kör ill. négyzet) vonalait. A mozgás iránya jobb kézzel az óramutató járásával megegyező, bal kézzel pedig ezzel ellentétes irányba lett kijelölve (7. ábra).



7. ábra: A vizsgálat során alkalmazott testhelyzet jobb kézzel történő kör rajzolás példáján bemutatva – A: a körberajzolandó geometriai alakzat; B: a rajzolás kiindulópontja; C: mozgásirány; D: ízületet rögzítő ortézis; E: marker triplet; F: vállövet, törzset székhez rögzítő öv.

A vizsgált személy azt az utasítást kapta, hogy karját kényelmes sebességgel mozgatva a megrajzolt ábra vonalait a tollal minél pontosabban kövesse végig. Az feladatban szereplő alakzatok paraméterei a következők voltak: a kör átmérője 23 cm, a négyzet egy oldala szintén 23 cm, a rajzolás kiindulási és egyben végpontja egy 2x2 cm-es kis négyzetbe esett, mely az ábra legtávolabbi pontján volt kijelölve a test középvonala előtt (7. ábra B pontja)

A vizsgálati alanyokat minden teszt (az alakzat egyszeri körberajzolása) elején arra kértük, hogy helyezték a toll hegyét a kis négyzetbe (kiinduló pont), vegyenek fel kényelmes pozíciót, és egy hangjelzésre kezdjék el a feladat végrehajtását. A mozgás során tartásuk a karukat a vállmagasságban, a horizontális síkban, és az asztal felszínét csak a toll hegyével érintsék folyamatos kontaktust tartva a toll hegye és a papírlap között. Az alanyok figyelmét felhívtuk arra is, hogy folyamatos mozgást végezzenek és pontosan térjenek vissza a kiinduló helyzetbe. Egy mérésorozat egy adott teszt hétszeri végrehajtásából állt. Minden mérésorozat előtt, mielőtt elkezdtük volna az adatrögzítést, a mozgási feladattal való megismerkedés érdekében végrehajthattak néhány próbarajzolatot. Négy különböző vizsgálati helyzetet határoztunk meg a rajzolni kívánt alakzat és a rajzolást végző kéz szerint. Nevezetesen, két alakzatot – kör és négyzet – kellett körberajzolni jobb ill. bal kézzel. Ezekre a rajzolásokra láthatunk példát a 8. ábrán.



8. ábra: Példa az alanyok által rajzolt 7 körre illetve négyzetre egy egészséges és egy beteg alany esetén.

Minden alany 7 tesztet hajtott végre mind a 4 vizsgálati helyzetben, így összesen 28 rajzolásra került sor a vizsgálatban alanyonként. A vizsgálati helyzetek ugyanolyan sorrendben követték egymást minden mérés alkalmával: 1. körrajzolás jobb kézzel, 2. négyzetrajzolás jobb kézzel, 3. körrajzolás bal kézzel, 4. négyzetrajzolás bal kézzel.

A fáradás hatását nem volt célunk mérni, ezért minden egyes teszt után szükség szerint engedélyeztünk egy kis pihenőt (8-10 másodperc).

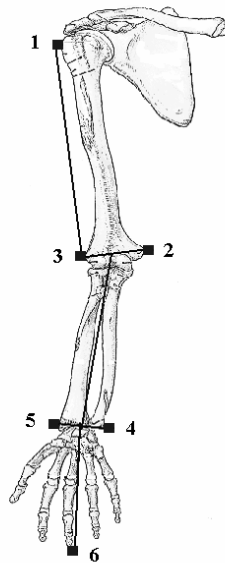
3.2.3. Adatrögzítés

Ennél a vizsgálatnál a fent említett Zebris CMS 70P típusú mozgásanalizáló berendezéssel végeztük a méréseket. Ez a mozgásanalizáló berendezést a közelmúltban alkalmazták Magyarországon más mozgási feladatot vizsgálatára (Knoll et al. 2002)

A rendszer ultrahang vevőjét az asztal síkja fölé helyeztük szemben az alanyok karjával úgy, hogy az érzékeli tudja az adók jeleit a tesztek alatt. Az 1cm átmérőjű, ultrahangot kibocsátó adók T-alakú vázakra (tripletekre) voltak rögzítve, oly módon, hogy azok minden csúcán helyezkedett el egy-egy ilyen adó. Ezt a lokális adó-rendszert neveztük tripletnek (7. ábra - E). Két ilyen tripletet alkalmaztunk, közülük egyik a felkarra a másik az alkarra lett elhelyezve. Ebben a mérésben tehát összesen 6 ultrahang-adót használtunk, az alkalmazott mintavételi frekvencia pedig 25Hz volt. A kar anatómiai pontjainak koordinátáit ezen a tripletnek illetve egy a mérőrendszerhez tartozó mutatópálca segítségével határoztuk meg oly módon, hogy a mutatópálca hegyével kijelöltük a kar anatómiai pontjait, a rendszerhez tartozó program, pedig kiszámította e pontok tripletnekhez viszonyított relatív pozícióját, illetve azoknak a globális koordináta-rendszerben felvett helyét (Kocsis et al. 2001).

A globális koordináta-rendszert egy a padlóhoz rögzített referencia keret alapján határoztuk meg.

A kar mozgásának rögzítésére egy hat pontból álló elméleti modellt használtunk. Az anatómiai pontokat a bőrfelszín csontokhoz közel eső jól definiálható részein jelöltük ki, így azok a mozgatórendszer, vagyis a csontváz mozgását reprezentálták. A választott pontok a következők voltak: 1. humerus – tuberculum majus; 2. és 3. epicondylus medialis at lateralis humeri; 4. és 5. processus styloidei ulnae at radii; és 6. kézfejet jelölő pont. (9. ábra).



9. ábra: A kar-modellhez felvett anatómiai pontok melyek koordinátáit a mérőrendszerhez tartozó mutató- pálcával határoztuk meg. Az ízületek forgásközéppontjait a könyöknél a 2. és 3. pontokat összekötő szakasz, a csuklónál a 4. és 5. pontot összekötő szakasz felezőpontjaként számítottuk.

3.2.4. Adatfeldolgozás

A 6. marker pozíciójának változásából kiszámítottuk minden rajzolásra, hogy milyen hosszú pályát írt le ez a marker. A rajzolások időbeli hosszát és az átlagsebességét is kiszámítottuk.

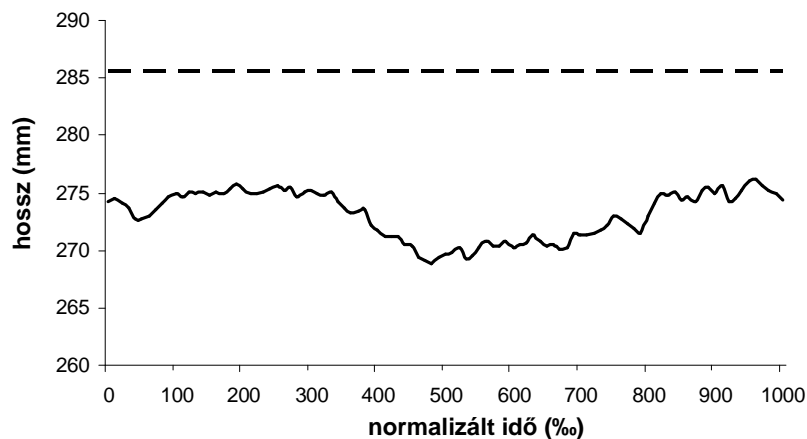
A kar mozgásának 6 ponttal történő rögzítésével az ízületek pozícióin kívül nem csak a szegmensek által bezárt szögek meghatározására nyílt lehetőség, hanem a rotációk mértékének pontos meghatározására is. Első lépésben az adatrögzítés során a karnak egy globális koordinátarendszerben meghatározott pozícióit átszámítottuk egy a vállízülethez rögzített lokális koordinátarendszerbe. E koordinátarendszer tengelyei szagittálisan előre (x tengely), laterálisan jobb kéznél jobbra, balnál ezzel ellentétesen, balra (y tengely), valamint függőlegesen felfelé (z tengely) irányultak.

A könyök- illetve a csuklóizületi forgási középpont pozíciójának meghatározásához a hozzájuk tartozó epikondilusokon kijelölt pontok (9. ábra: 2. és 3. pont a könyöknél, 4. és 5. pont a csuklónál) koordinátáinak átlagát vettük, így kapva

meg a forgási középpontok koordinátáit. E pontok egymástól való távolságai adták meg a kar szegmenseinek hosszát.

A fenti kinematikai paraméterek kiszámításához egy a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetemen fejlesztett szoftvert használtunk, melyet a ZEBRIS rendszerrel mért adatok feldolgozásához adaptáltak (Kocsis et al. 2001).

A számítások pontosságát nagyban befolyásolja az, hogy a karra függesztett tripletek mennyire stabilak, hiszen ezekhez viszonyítva kapjuk meg az epikondilusokon kijelölt pontok mozgás közbeni pozícióit. Arról, hogy a tripletek számottevően nem mozdultak el a mérés folyamán úgy bizonyosodtunk meg, hogy leellenőriztük, hogy a felkar hossza mennyire volt állandó vagy változó (10. ábra).



10. ábra: A felkar (folytonos vonal) és alkar (szaggatott vonal) számított hosszának változása a mozgás alatt egy reprezentatív alany adatai alapján. Mivel az alkar hosszának kiszámításához használt pontok egy és ugyanazon triplet alapján lettek kiszámítva, a számított hossz állandó – egyenes szaggatott vonal az ábrán.

Amíg az alkar hossza csak az alkaron lévő triplettől függ - mind a csukló, mind pedig a könyök kijelölt pontjait e triplet koordinátáiból számítja (9. ábra: 2 és 3 ill. 4 és 5 pontok) -, addig a felkar hossza mindkét triplet pozíciójától függ. A váll pozíciója (9. ábra: 1. pont) a felkari-, a könyöké (9. ábra: 2 és 3 pontok) az alkari triplethez rögzített. Ha bármelyik triplet elmozdul, az devianciát okoz a felkar számított hosszában.

Eredményként azt kaptuk, hogy a felkar ily módon számított hosszának változása 1 cm volt, ami kb. 3%-a a kar teljes hosszának.

A mozgás végrehajtásának döntően az x-y síkban kellett történnie. Ennek ellenőrzésére vizsgáltuk meg, hogy a könyök erre a síkra merőleges irányban mekkora elmozdulást végzett a vizsgálat teljes ideje alatt. A könyök kitérése ebben az irányban egy-egy egyénnél figyelembe véve az összes általa végzett tesztet átlagosan 1,1 cm, terjedelme, pedig 0,2-4,6 cm volt.

Leellenőriztük azt is, hogy mennyire sikerült stabilizálni az övekkel a váll-vállövi rendszert. Ennek érdekében néztük meg, hogy milyen mértékű volt a vállízületet jellemző 1. kijelölt pont elmozdulása a tesztek alatt. Azt láttuk, hogy e pont elmozdulásának terjedelme összesítve minden alanynál vett értékeket, átlagosan 4,7 cm volt (szórás: 1,9 cm).

A váll ill. könyök ízületekben a szögelfordulásokat úgy számítottuk, hogy a szegmensek fenti módon approximált hosszanti tengelyeinek hajlásszögét és e hajlásszögek változását meghatároztuk. A szegmensek saját tengelye körüli elfordulásának mértékét pedig a tripleték elfordulásának kiszámításával határoztuk meg.

A következő ízületi szögeket definiáltuk (11. ábra):

α_1 : vállízületi horizontális abdukció-addukció – a felkar távolítása-közelítése vízszintes síkban a vállízületen áthaladó függőleges tengely körül

α_2 : vállízületi kifelé- ill. befelé rotáció – a felkar rotációja a saját tengelye körül

α_3 : könyökízületi flexió-extenzió – a felkar és alkar hosszanti tengelyei közötti szögváltozás

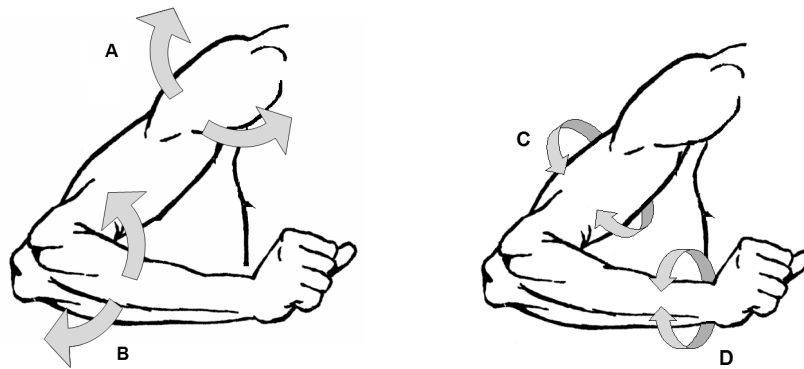
α_4 : szupináció-pronáció – az alkar rotációja a saját tengelye körül

A kar ízületi konfigurációját e négy szög együttes helyzete határozza meg, tehát azt minden pillanatban a következő 4 dimenziós vektorral adhatjuk meg:

$$\alpha = [\alpha_1(t), \alpha_2(t), \alpha_3(t), \alpha_4(t)]$$

Minden egyes adatsorból, ami egyenként tartalmazta a markerek koordinátáit az idő függvényében, kivágtuk a mozgás elején és végén azt a részt, amelyben a mozgás

sebessége egy küszöbérték alatt maradt. Ezáltal minden teszt esetén a mozgás sebessége alapján határoztuk meg a mozgásindítás ill. mozgás befejezés időpillanatát, és az e pillanatok előtti ill. utáni adatokat a figyelmen kívül hagytuk. A mozgásindításnak azt a pillanatot vettük, amikor sebesség először érte el a küszöböt, mozgásbefejezésnek pedig azt, amikor utoljára esett a küszöb alá. A két időpillanat közti részt használtuk fel a további értékeléshez. A mozgásindítás és mozgásbefejezés sebességküszöbét tekintettel a mozgás lassú voltára a maximális sebesség alapján annak 10%-ánál határoztuk meg.



11. ábra: A vizsgált mozgás során a váll ill. könyök ízületekben létrejövő szögelfordulások: A) horizontális abdukció-addukció (α_1); B) könyök flexió-extenzió (α_3); C) felkar rotáció (α_2) D) szupináció-pronáció (α_4).

A végpont pozíció- illetve az ízületi hajlásszög kombinációk varianciájának kiszámítása

A mozgási feladat ismételt végrehajtásának varianciáját minden egyes alany és minden vizsgálati helyzet esetére egyenként kiszámítottuk az idő függvényében. Vizsgálatunkban a végtag végpontjának a 6. markert, azaz a kézen elhelyezett markert tekintettük. A végpont, tehát kéz pozíciójának és a kar konfigurációjának a varianciáját is kiszámítottuk. A tesztek különböző időtartamára való tekintettel azokat időben normalizáltuk. Az adatokra lineáris interpolációval görbét illesztettünk, majd a kapott görbéről kivettünk 1000 db olyan jellemző pontot, amelyek megfeleltethetők a teljes mozgásidőt arányosan 1000 egyenlő részre osztó időpillanatoknak. A kapott pontok jellemzik a végrehajtott mozgás végpontjának ill. ízületi konfigurációjának a valódi mozgását.

A variancia számítása a következő módon történt: legyen $p_k(t)$ a kar végpontjának pozíciója és $a_k(t)$ az ízületi konfiguráció minden egyes k -adik mozgásvégrehajtásra, ezek átlagai pedig $M_p(t)$ ill. $M_a(t)$ minden t időpillanatban. Ebből $p_k(t)$ és $a_k(t)$ saját átlaguktól való eltérése a k -adik végrehajtás során:

$$d_{kp}(t) = M_p(t) - p_k(t) \quad (2)$$

és

$$d_{ka}(t) = M_a(t) - a_k(t) \quad (3)$$

A teljes varianciák a következő képen számíthatók:

Végpont variancia:

$$V_{pen}(t) = \frac{\sum_{k=1}^N d_{kp}(t)^2}{N-1} \quad (4)$$

A kar konfigurációjának (ízületi hajlásszög-kombinációknak) a varianciája:

$$V_{ang}(t) = \frac{\sum_{k=1}^N d_{ka}(t)^2}{N-1} \quad (5)$$

Ahol N az összes végrehajtás száma.

Statisztikai analízis

A statisztikai vizsgálatokhoz a STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., Tulsa) programot használtuk. A két csoport (Parkinson-kórban szenvedők és Egészségesek) különbözőségének vizsgálatára több szempontos varianciaanalízist (repeated measures ANOVA) használtunk, melyben két faktor, a *Kezesség* (Domináns és Nemdomináns) illetve az *Alakzat* (Kör ill. Négyzet) hatását figyeltük. A szignifikancia szintet 0,05-nek választottuk.

4. Eredmények

4.1. DBS vizsgálatok eredményei

TÉZIS:

- **A mély agyi stimuláció hatása rövidtávon a stimuláció megszüntetése után is tart és segíti a Parkinson-kóros betegek mozgásszabályozását, koordinációját.**
- **A műtét során végzett kézfunkciós vizsgálatok végzésekor a különböző időpontokban végzett tesztek között a stimulálás megszűnése után legalább egy percre kell eltelnie ahhoz, hogy az elektródák pozíciójának megváltoztatásakor az új pozícióban végzett tesztek eredményeit a korábban kapottaktól függetlenül tudjuk értékelni.**

Összevetve a vizsgálatunkban szereplő betegek általános motoros teljesítményét (motoros UPDRS összesített értéke) kikapcsolt stimuláció mellett illetve a stimuláció ismételt aktiválása után, jelentős különbséget találtunk minden vizsgált egyén esetén. (1. táblázat; Wilcoxon test: $p < 0,008$).

Közvetlenül a mérési adataink analízise - Friedmann's ANOVA alkalmazása - során a következő eredményekhez jutottunk. A mozgás amplitúdójának és sebességének értékei (Amp és Vel) a folytonos stimuláció melletti tappinget (TIT_{DBS-ON}) kivéve minden vizsgálati feltétel mellett jelentős időbeni változást mutattak. Ez azt feltételezi, hogy a stimuláció kikapcsolása minden OFF teszt esetén hatással volt mind az amplitúdóra mind csúcsebességre és hogy PS_{DBS-ON} esetén ezt a változást a fáradás is kiváltotta. Ezzel szemben a frekvencia nem mutatott ilyen következetes értékeket. Ugyan szignifikáns eltérést mutatott TIT_{DBS-ON} és $PS_{DBS-OFF}$ esetén, de a változás nem érte el a szignifikáns szintet $TIT_{DBS-OFF}$ és PS_{DBS-ON} esetén.

Ezt követően végeztük el a D és τ állandók (lásd módszer rész) illesztését az Amp, Vel és Fre változóinkra, de csak azon tesztek esetén, amelyeknél az előző statisztikai vizsgálatok szignifikáns különbséget mutattak. A százalékos hanyatlási

állandó (D) az amplitúdó és a csúcssebesség értékeire OFF tesztek esetén 60 és 80 % között volt. Az ezekhez tartozó időállandó megközelítőleg 30 s volt TIT esetén és 15-18 s volt PS esetén. (3. táblázat, 12. ábra)

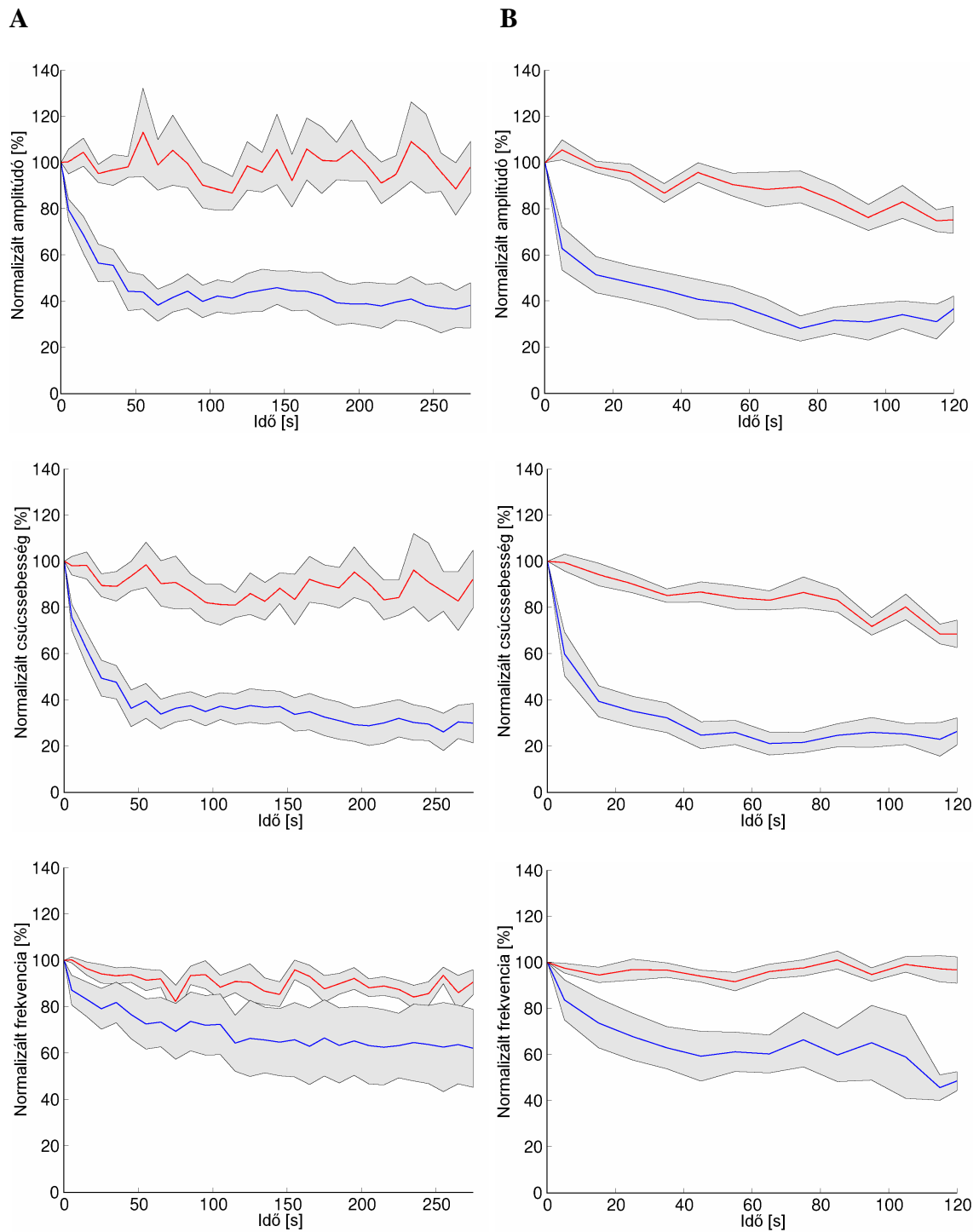
3. táblázat: A páciensek teljesítménybeli hanyatlását jellemző állandók.

	Amplitúdó			Csúcssebesség			Frekvencia		
	% Decay	τ (s)	Error	% Decay	τ (s)	Error	% Decay	τ (s)	Error
TIT_{DBS-OFF}	65,9±18,5	32,0±23,7	6,1	-72,8±15,2	30,4±22,2	5,6	/	/	/
TIT_{DBS-ON}	/	/	/	/	/	/	-12,7±14,2	69,8±100,3	6,5
PS_{DBS-OFF}	68,5±22,3	18,2±24,6	6,3	-80,1±8,5	15,2±14,4	5,8	-45,9±42,5	64,5±100,5	9,6
PS_{DBS-ON}	29,8±28,6	114,3±115,0	11,9	-31,0±28,3	54,0±54,6	12,1	/	/	/

Az állandók normalizált értékeit adtuk meg, melyeket az exponenciális csillapodás modellünk illesztése segítségével számítottunk ki. Ezek az állandók jellemzik a páciens teljesítményének csökkenését. A τ – időállandó; az “Error” a mérési adataink, és az ezen adatokhoz rendelhető illesztésből számolt adatok közötti átlagos négyzetes eltérést mutatja.

A „tesztípus” illetve a „paraméter” hatása a százalékos hanyatlási állandóra (D)

Azt, hogy a „tesztípus” illetve a „paraméter” faktoroknak van-e hatása az illesztett állandók értékeinek alakulására, több szempontos varianciaanalízissel vizsgáltuk meg. A két állandó, mint függő változók vizsgálatára két különálló analízist alkalmaztunk. A megfelelő csoportátlagokat a 3. táblázat mutatja. A százalékos hanyatlási állandó (D) vizsgálatánál azt láttuk, hogy a tesztípus p értéke szignifikáns volt ($\lambda=0,298$; $F_{(2,7)}=8,247$; $p<0,02$). A teszt azt mutatta, hogy a PS_{DBS-ON} teszt esetén a D állandó kisebb volt, mint a PS_{DBS-OFF} vagy a TIT_{DBS-OFF} tesztek esetén (Scheffe teszt: $p<0,003$). Ugyanezen állandó nagyobb értéket mutatott Vel esetén, mint Amp-nál, de a különbség ez esetben nem érte el a szignifikáns mértéket ($\lambda=0,641$; $F_{(1,8)}=4,486$; $p<0,067$). A két faktor között interakciót nem találtunk.



12. ábra. A csoportok átlaga arra vonatkozólag, hogy időben hogyan változtak a hüvelykujj-mutatóujj összehajtás végrehajtásának paraméterei (A) és a pronáció-szupináció végrehajtásának paraméterei (B). Kék görbe - DBS_{OFF}; piros görbe - DBS_{ON}. Különböző lépték látható az A és B esetekben az idő tengelyen, mert a 9 páciensből 6 kb. 120 másodperccel a DBS kikapcsolása után nem folytatta a pronáció-szupinációt.

A „tesztípus” illetve a „paraméter” hatása az időállandóra (τ)

A két szempontos variancia analízis τ függő változóra kifejtett szignifikáns hatást csak a „paraméter” faktor esetén mutatott ($\lambda=0,619$, $F_{(1,8)}=4,927$; $p<0,057$). A tesztből az következett, hogy az időállandó kisebb volt a normalizált csúcssebességre, mint a normalizált amplitúdóra nézve (Scheffe test: $p<0,04$). A „tesztípus” faktornak nem volt jelentős hatása ($\lambda=0,563$; $F_{(2,7)}=2,720$; $p<0,134$). Az egyetlen különbség a tesztípusok között, amelyre a post-hoc vizsgálatok utalnak, azaz, hogy az időállandó nagyobb volt PS_{DBS-ON} tesztnél, mint $PS_{DBS-OFF}$ teszt esetén (Scheffe test: $p<0,035$). A két faktor között interakciót itt sem találtunk.

4.2. Parkinson-kórosok rajzolás tesztjeinek eredményei

TÉZIS:

- **Nomkövető, rajzoló karmozgásoknál a Parkinson-kór hatása inkább a mozgás időbeli koordinációjában okoz zavart, mint a mozgás térbeli koordinációjában.**
- **A kar végpontjának és a kar ízületi hajlásszög-kombinációinak varianciája Parkinson-kóros betegeknél nagyobb, mint egészségeseknél.**
- **A betegeknél észlelt nagyobb ízületi variancia közvetlenül oka a végpont nagyobb varianciájának. Tehát a kéz pozíciójának megnövekedett változatosságát nem az ízületi szinergia hiánya okozza.**

Kinematika

A 4. táblázat mutatja be, hogy az alanyok a mozgási feladatot átlagosan mennyi idő alatt, mekkora átlagsebességgel, milyen hosszú pályán és a referencia görbétől mekkora átlagos eltéréssel hajtották végre a négy különböző tesztípus (Domináns Kör - DK, Nemdomináns Kör - NK, Domináns Négyzet - DN és Nemdomináns Négyzet - NN) vonatkozásában.

Mint az a táblázatban is látható, a Parkinsonos csoportnak szignifikánsan hosszabb időre volt szüksége a tesztek végrehajtásához, mint az egészségeseknek (main effect $F_{(1,22)}=120,6$; $p<0,01$) és a post-hoc vizsgálatok azt mutatják, hogy ez igaz mind a négy tesztípus esetére. Az *Alakzatnak*, mint figyelt faktornak a hatása jelentős volt, jelezve, hogy a vizsgált alanyok számára szignifikánsan hosszabb időt vett igénybe a négyzet végigkövetése, mint a köré. Mivel a két alakzat kerülete különböző volt (kör esetén 72 cm, négyzet esetén 92 cm), ez az eredmény nem meglepő.

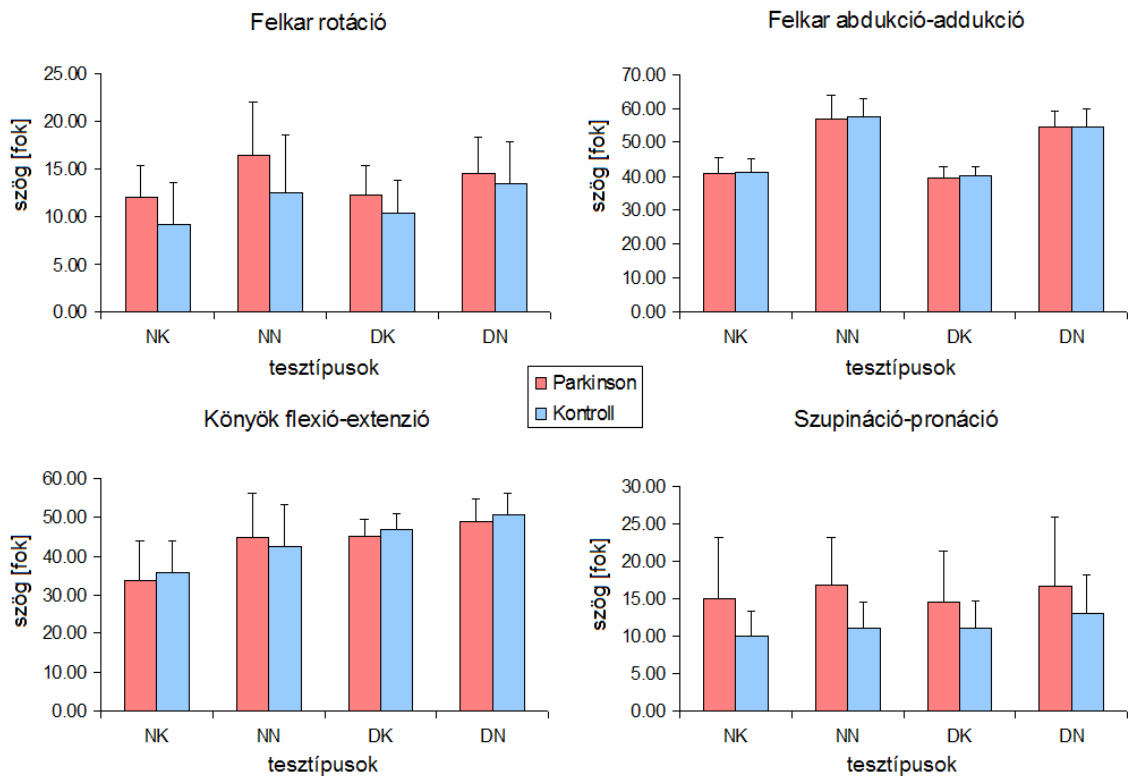
4. táblázat: A mozgásidők, a sebességek és mozgáspályák hosszainak átlaga, szórása és az egyénekenként számított szórások átlaga az egyes tesztípusoknak megfelelően a két vizsgált csoport esetén.

			Kör		Négyzet	
			Nemdomináns	Domináns	Nemdomináns	Domináns
Mozgásidő (s)	PD	Átlag	26,2	22,9	29,3	29,3
		SD	±11,8	±12,7	±12,6	±14,0
		Egyéni SD-k átlagai	±3,4	±2,7	±3,1	±3,0
	Kontroll	Átlag	14,6	14,2	18,6	16,8
		SD	±5,6	±5,6	±6,9	±6,0
		Egyéni SD-k átlagai	±1,4	±1,1	±1,6	±1,4
Sebesség (mm/s)	PD	Átlag	34,6	43,3	38,7	43,1
		SD	±16,8	±29,5	±19,0	±27,0
		Egyéni SD-k átlagai	±4,9	±4,3	±4,9	±4,1
	Kontroll	Átlag	55,4	56,0	55,9	60,5
		SD	±16,0	±17,2	±17,8	±20,9
		Egyéni SD-k átlagai	±5,1	±5,3	±3,7	±4,3
Mozgáspálya hossza (cm)	PD	Átlag	72,3	68,9	93,2	89,0
		SD	±2,2	±2,2	±3,4	±2,3
		Egyéni SD-k átlagai	±1,2	±0,7	±1,9	±1,0
	Kontroll	Átlag	72,0	70,7	92,5	89,7
		SD	±1,2	±2,0	±1,4	±3,4
		Egyéni SD-k átlagai	±0,7	±0,7	±0,9	±0,8
Pályától való eltérés átlaga (mm)	PD	Átlag	5,7	6,4	5,7	5,4
		SD	±1,8	±2,6	±2,0	±1,4
		Egyéni SD-k átlagai	±1,0	±0,6	±0,9	±1,0
	Kontroll	Átlag	6,3	6,6	8,4	8,1
		SD	±3,7	±4,1	±5,1	±3,7
		Egyéni SD-k átlagai	±0,6	±0,5	±2,6	±1,2

A végpont sebessége jelentősen különbözött a két csoport között ($F_{(1,22)}=147,2$; $p<0,05$), azaz az egészségesek szignifikánsan gyorsabbak voltak, mint beteg társaik. Csoporton belüli szignifikáns hatás viszont a sebesség esetén nem volt megfigyelhető. A két csoport között a körbejárt pálya hosszát tekintve nem találtunk szignifikáns különbséget. Viszont ez esetben a csoporton belüli vizsgálat azt mutatta, hogy a Kezességnek volt ilyen hatása ($F_{(1,22)}=45,5$; $p<0,05$). Mégpedig a domináns kézzel való rajzolás rövidebb pályán történt, mint nemdomináns kézzel, mindkét csoportnál, és a Kezesség és Csoport interakciója is megfigyelhető volt ($F_{(1,22)}=5,2$; $p<0,05$).

A referencia alakzatnak és az ábrázolt alakzatnak az átlagos abszolút eltérése kör rajzolása esetén nem különbözött a két csoportra. Sőt négyzet rajzolása esetén a Kontroll csoportra a referencia alakzattól való átlagos abszolút eltérés nagyobb volt, mint a Parkinsonos csoportra.

A 13. ábrán a karmozgások során figyelembe vett ízületi elfordulások szögváltozásait prezentáltuk. Ezek a szögek a vállízületi kifelé- ill. befelé rotáció, a vállízületi horizontális abdukció-addukció, a könyökízületi flexió-extenzió valamint a szupináció-pronáció az alkarban. Ezen ízületi elfordulások ritkán maradtak el a 10 fokos terjedelemtől, tehát azok mindegyike igénybe lett véve a mozgás során. Az egyéb figyelembe vehető szögek, mint a felkari flexió-extenzió ill. abdukció-addukció mértéke a mozgásfeladat jellegéből adódóan elhanyagolható volt. Ebben a redundáns rendszerben tehát számos olyan ízületi konfiguráció lehetséges, melyekkel ugyanaz a mozgásfeladat más-más úton végrehajtható.



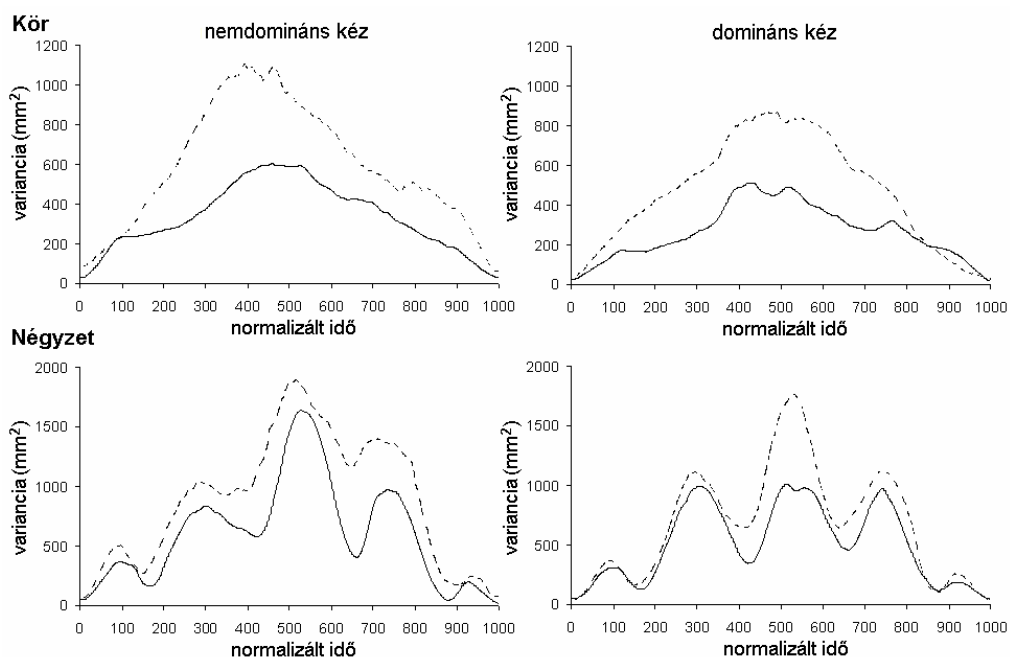
13. ábra: A karmozgások során figyelembe vett ízületi elfordulások szögváltozásai.

Mozgásstabilitás – végpont és ízületi konfiguráció varianciája

A karmozgás stabilitását az ismételten végrehajtott karmozgás variációjának mértékével tudjuk jellemezni. Amennyiben a variancia nagy az a mozgás pontatlan reprodukálására utal és ez kisebb mozgásstabilitást jelent, a kis mértékű variancia pedig ezzel ellentétesen a nagyobb stabilitást mutatja.

A síkban rajzolt alakzat miatt a végpont mozgását két szabadsági fokkal jellemezhetjük, ezek a szagittális ill. laterális irányú elmozdulások a vízszintes síkban. A varianciák számításánál a már említett négy ízülettel, tehát a kar négy szabadsági fokával számoltunk.

A karmozgások végpontjában számított varianciákat (egyének között képzett átlagos variancia értékek a normalizált idő függvényében) mutatja a 14. ábra. Az ábrákon jól látható, hogy a szaggatott vonallal reprezentált Parkinsonos csoport varianciái minden teszt esetén meghaladják az egészséges társaik értékeit.

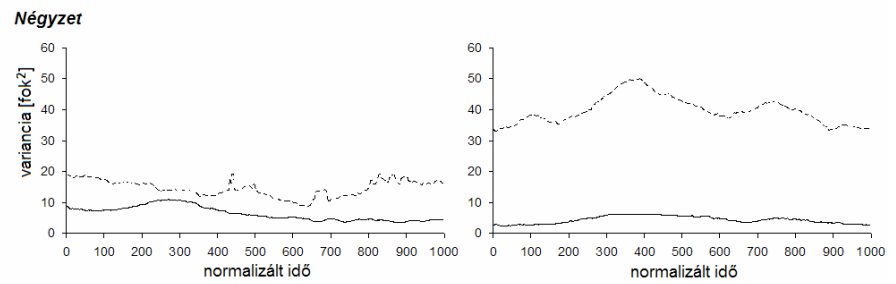
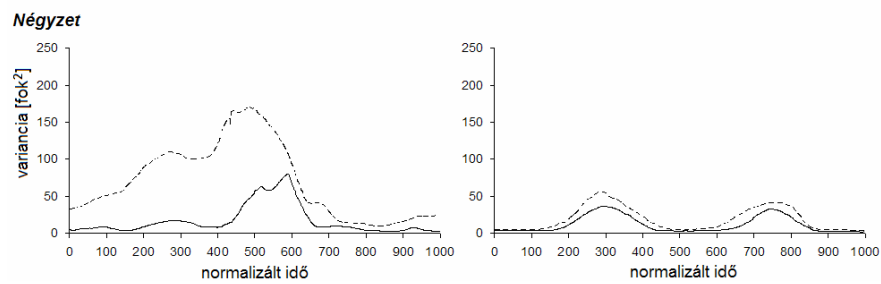
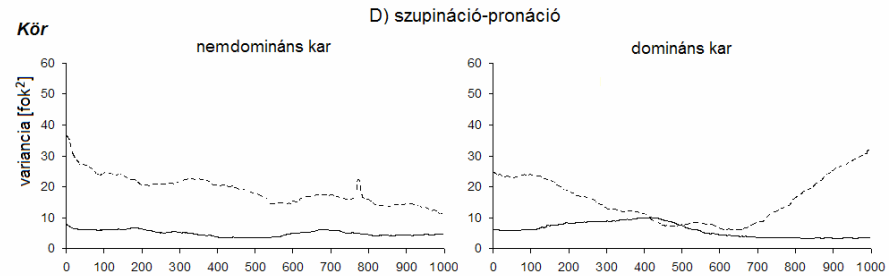
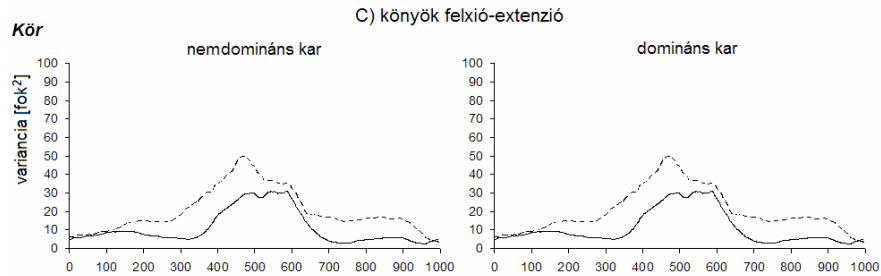
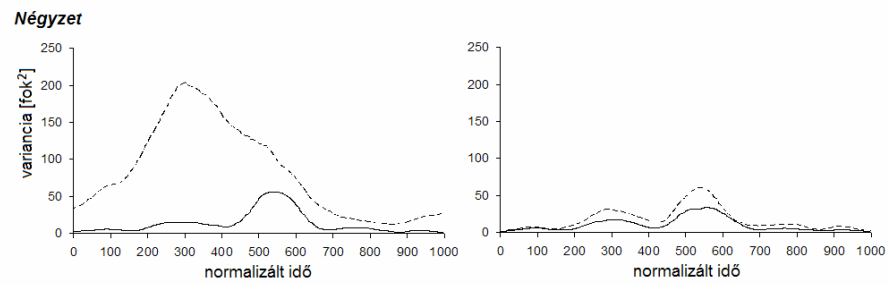
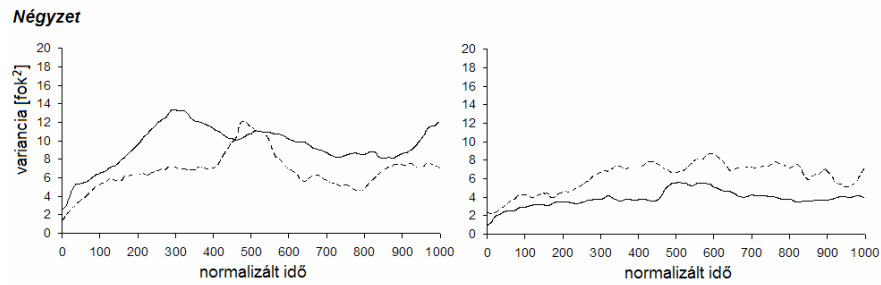
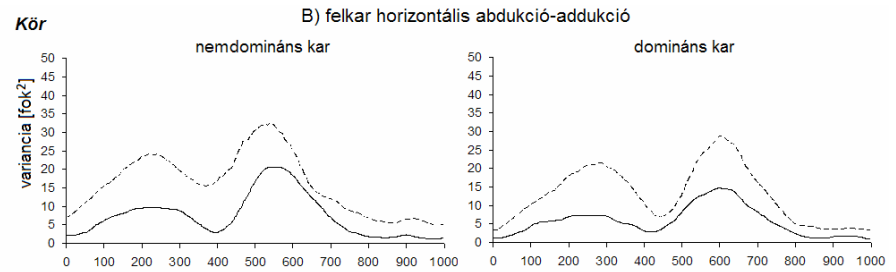
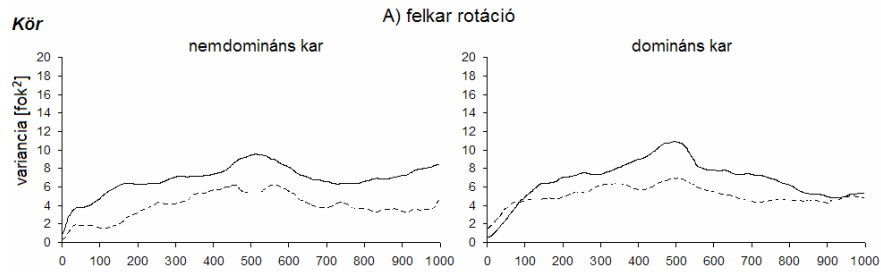


14. ábra: A Domináns ill. Nemdomináns kéz végpont pozícióinak varianciája egy-egy csoportra vonatkozóan kör ill. négyzetrajzolás esetén a normalizált idő függvényében. Az egészségeseket folytonos vonal, a Parkinsonos csoportot szaggatott vonal jelöli.

A variancia görbék eleje illetve vége a vizsgálati protokoll kialakításából természetesen alacsony, hiszen egyrészt a mozgás kezdő és végpontja helyileg jól meghatározott, másrészt, és talán ez a fontosabb, hogy a normalizálás következtében a varianciák időbeli összetevői e nevezetes pontokban gyakorlatilag nem játszanak szerepet.

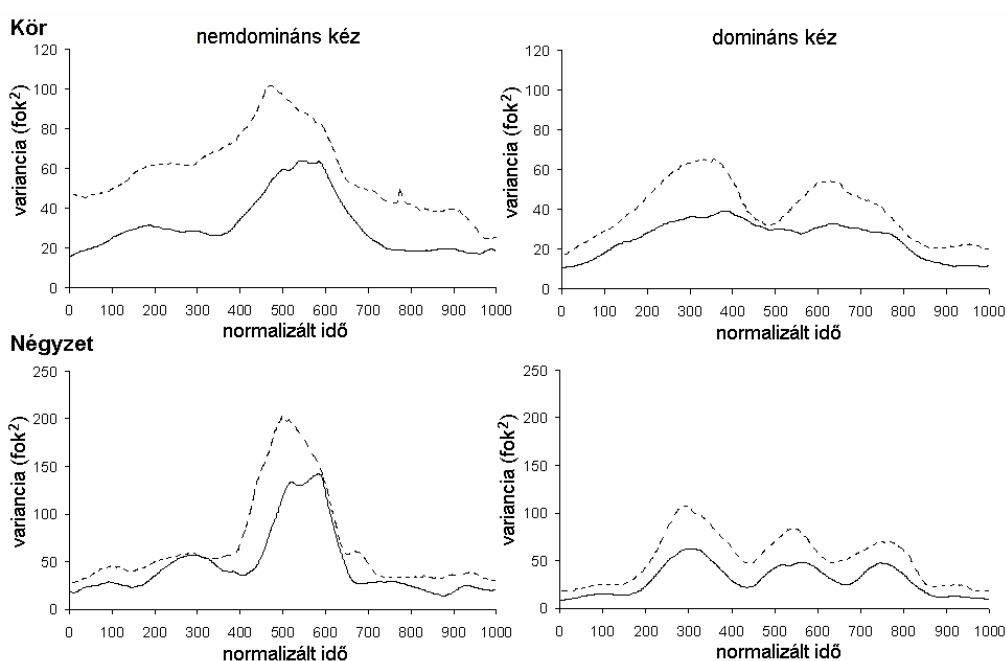
Érdekességként feltűnhet az is, hogy a négyzetrajzolásos tesztek variancia jellegzetes minimumokat tartalmaznak. Ennek magyarázata, hogy a négyzet csúcsainak rajzolása nehezebb feladat, ott irányváltásra van szükség, ezért ennél a résznél rajzolás közben úgy az egészségesek, mint a betegek lelassulnak ezzel törekedve a minél pontosabb végrehajtásra. A csúcsoknál fellépő fokozott figyelem következtében itt jelentősen csökken a rajzolások varianciája.

Az ízületi konfigurációk teljes varianciáját a fentiekben már leírtak szerint az egyes ízületekre kiszámított varianciák összegéből kaptuk. Ezeket az ízületi varianciákat mutatja be a 15. ábra mind a négy szög (A - felkar rotáció; B – felkar horizontális abdukción-addukció; C – könyök flexión-extenzió; D – alkar szupináción-pronáció), a két teszt (kör és négyzet), mindkét kéz (domináns-nemdomináns) esetén a két csoport összehasonlításában. A legkisebb varianciát a felkar rotációja esetén láthatjuk, ugyanakkor egyedül ennél a szögnél láthatunk nagyobb varianciát az egészségeseknél, mint a betegeknél. A felkar horizontális abdukción-addukció, a könyök flexión-extenzió ill. az alkar szupináción-pronáció esetén a Parkinson-kórosok produkáltak magasabb varianciát.



15. ábra Az egyes hajlásszögváltozások varianciái különböző vizsgálati feltételek mellett. Szaggatott vonal PD, folytonos vonal C csoport.

Az ízületi konfigurációk együttes varianciái (egyének között képzett átlagos variancia értékek a normalizált idő függvényében) a 16. ábrán láthatók. A két csoport teljesítménye között láthatóan itt is jelentkezik a mozgások varianciájában kimutatható különbség, tehát a Parkinson-kóros betegek mozgásstabilitása az ízületi térben is rosszabb volt egészséges társaikénál. A variancia görbék kezdeti illetve végpontjainál a mozgásindításhoz illetve mozgásbefejezéshez köthető-, valamint négyzet esetén a csúcsokhoz köthető variancia minimumok ez esetben is megfigyelhetők, bár itt már kevésbé jellegzetesek.



16. ábra: A Domináns ill. Nemdomináns kar *ízületi konfigurációinak varianciája* egy-egy csoportra vonatkozóan kör ill. négyzetrajzolás esetén a normalizált idő függvényében.

A végpont varianciájának statisztikai elemzése alapján a két csoport között jelentős különbséget találtunk, vagyis a kontroll csoport varianciája szignifikánsan kisebb volt, mint a Parkinsonos csoporté ($F_{(1,22)}=164,5$, $p<0,01$). Az *Alakzatnak*, mint vizsgált szempontnak a hatása kisebb varianciát mutatott a körnél, mint négyzetnél. Az ízületi konfiguráció varianciái szintén szignifikánsan különböztek ($F_{(1,22)}=77,9$, $p<0,05$), tehát a kontroll csoport tagjai valóban nagyobb mozgásstabilitással rendelkeztek. Ezen kívül az *Alakzat* ill. a *Kezesség* varianciára kifejtett hatása is kimutatható volt, azaz a körrajzolás kevésbé volt variábilis, mint a négyzetrajzolás és a domináns kézzel történő rajzolás kevésbé volt variábilis, mint a nemdomináns kézzel történő rajzolás.

Speciális esetekben Parkinsonos páciens ugyanolyan kis varianciát mutat, mint egy egészséges alany. Mindazonáltal a rajzoló mozgás varianciájának számszerű kiértékelése lényeges segítséget ad a betegség felmérésére az egyéni sajátosságok figyelembevételével.

Felemlül a kérdés, hogy vajon az ízületi térben számított varianciában, tehát a kar helyzeteinek a varianciájában vagy a végtag végpontja pozíciójának varianciájában mutatkozik-e nagyobb eltérés a két csoport között. Annak érdekében, hogy ezt megvizsgáljuk, hányadost képeztem az ízületi konfiguráció varianciájának illetve a végpont pozíciója varianciájának teljes időre vett átlagaiból (AVA-averaged variance of angular positions ill. AVP-averaged variance of endpoint positions) a csoportok között egyenként minden teszttípusra (lásd 5. táblázat). A Parkinsonos csoport mozgásának átlagos varianciáját osztva a kontroll csoport mozgásának átlagos varianciájával 1-nél nagyobb hányados várható minden teszttípusra. Ezeknek a (mértékegység nélküli) hányadosoknak az összehasonlítása mutatja, hogy a betegségnek a kéz pozíciójának a varianciájára vagy a kar helyzeteinek a varianciájára volt nagyobb hatása.

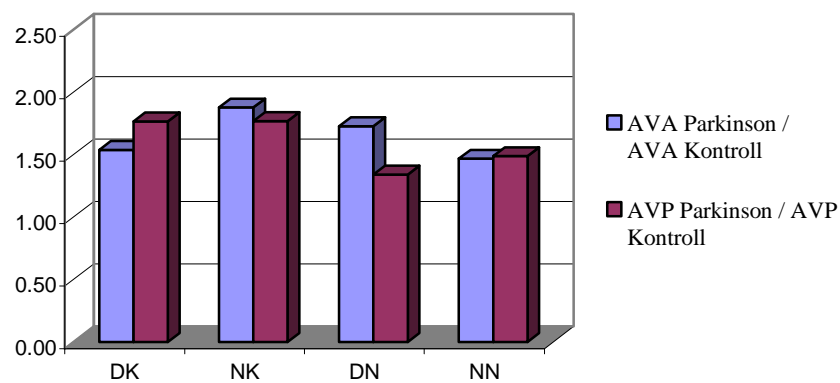
A végpont pozíció varianciákra és a kar konfiguráció varianciákra vonatkozó hányadosok összevetéséből az derül ki, hogy habár a betegek variancia értékei nagyobbak, mind a végpont varianciát, mind az ízületi varianciát tekintve, mint az egészségeseké (a hányadosok értéke nagyobb mint 1), a vizsgált hányadosokban jelentős különbség mégsem mutatható ki a két csoport között (17. ábra). Vagyis a végpontban bekövetkezett romlás illetve az ízületek szintjén jelentkező romlás hasonló mértékű. A hányadosok hasonlóságából arra következtethetünk, hogy a betegnél ízületekben jelentkező nagyobb variancia közvetlenül eredményezi a végpontban is jelentkező nagyobb varianciát.

5. táblázat: Az ízületi konfiguráció varianciáinak illetve a végpont varianciáinak átlagai (AVA ill. AVP) ill. azok hányadosai az egyes teszttípusok és csoportok vonatkozásában.

Averages of AVAs			
	AVA-PD	AVA-Kontroll	AVA-PD/AVA-K
DK*	39,4	25,6	1,5
NK*	58,9	31,4	1,9
DN*	52,1	30,2	1,7
NN*	68,3	46,6	1,5

Averages of AVPs			
	AVP-PD	AVP- Kontroll	AVP-PD/AVP-K
DK	466,9	264,6	1,8
NK	589,8	333,8	1,8
DN	681,5	508,7	1,3
NN	885,8	595,6	1,5

*Tesztípusok: DK: domináns-kör; NK: Nemdomináns-kör; DN: domináns-négyzet; NN: Nemdomináns-négyzet.



17. ábra: A két csoport átlagos varianciáiból képzett hányadosainak összehasonlítása a négy vizsgálati feltételre.

5. Megbeszélés

5.1. DBS vizsgálatok

Eredményeink azt mutatják, hogy a mély agyi stimulációval rendelkező páciensek alkar- ill. kézmozgásoknál nyújtott maximális teljesítménye a ciklikusan ismétlődő mozgások esetén a stimuláció megszűnése után 60-80%-al csökken az első perc folyamán (Keresztényi et al, 2007). Ezt a csökkenést egy exponenciálisan csökkenő függvénnyel modellezhetjük, melynek időállandója a 15. és 30. másodperc közé esik. A megfigyelt teljesítménybeli hanyatlás a vizsgált paraméterek közül az amplitúdó és csúcssebesség esetén volt kimutatható, míg a frekvenciában ilyen konzekvens változást nem találtunk. A bradykinesia megjelenésében ugyan szerepet játszik a fáradás is, azonban kísérletünkben jelentős különbséget találtunk a stimuláció nélkül illetve stimuláció mellett megfigyelt teljesítmények között, így a fáradás kizárólagos szerepét egyértelműen elvethetjük.

Eredményünk legfontosabb mondanivalója az, hogy a műtét során végzett kézfunkciós vizsgálatok végzésekor a különböző időpontokban végzett tesztek között a stimulálás megszűnése után legalább egy percnél kell eltelnie ahhoz, hogy az elektródák pozíciójának megváltoztatásakor az új pozícióban végzett tesztek eredményeit a korábban kapottaktól függetlenül tudjuk értékelni. Ennél rövidebb idő alkalmazása esetén elkerülhetetlenül interakcióra kerül sor az egyes tesztek között. Vizsgálatunkban csak a stimuláció megszűnését követő néhány percet tanulmányoztuk, a hosszabb távú hatást nem vizsgáltuk, mint ahogyan azt más kutatók már megtették (Temperli et al. 2003).

Fontos megjegyezni, hogy az általunk vizsgált mozgásoknál különböznek a mozgás kivitelezéséhez szükséges erők, illetve más-más izomcsoportok igénybevételére van szükség. Az *thumb-index tapping* (TIT) leginkább a kéz és alkar izmait veszi igénybe, mozgást elsősorban a metacarpo-phalangeális ízületben hozva létre, míg a *pronáció ill. szupináció* (PS) ciklikus ismétlése ennél feljebb toródik, jelentős szerepet adva az alkar izmai mellett a felkar izmainak is (Agostino et al. 1998). Egy a közelmúltban végzett kutatás szerint a mély agyi stimuláció (DBS) mozgásra kifejtett

pozitív hatása kifejezettebb a kar proximálisabb jellegű mozgásainál, mint az ujjszámításoknál (Wenzelburger et al. 2003). Mi nem találtunk jelentősnek mondható különbséget két mozgástípus általunk vizsgált eseteinél, annak ellenére, hogy az időállandó átlagos értéke jelentősen kisebb volt a proximálisabb mozgásoknál. Ennek lehet magyarázata az, hogy míg esetünkben e két mozgástípust két független feladatban vizsgáltuk meg, míg az említett tanulmányban Wenzelburger és mtsai azokat egy komplex mozgásfeladat részeként tanulmányozták (Wenzelburger et al. 2003).

A választott paraméterek közül kettő, mégpedig az amplitúdó és a csúcsebesség megbízható paraméterek a teljesítmény értékelésére, ezzel szemben a mozgás frekvenciája repetitív kéz-, ill. karmozgásoknál nem az. Ugyan megfigyelhető a teljesítmény csökkenésével együtt a frekvencia csökkenése is, de a változás sokkal lassabb és annak mértéke is kevésbé érintett, mint az amplitúdó és csúcsebesség esetén. Ez az eredmény összhangban van más, az alsó végtagi mozgásokkal végzett kutatásokkal is, ahol azt találták, hogy amíg bradykinetikus fázis alatt a lépéshossz csökken, a lépésfrekvencia ugyanakkor akár meg is nőhet (Faist et al. 2001). A frekvencia mérésének az az előnye, hogy klinikai felmérések alatt is könnyen alkalmazható, míg az amplitúdó és sebesség meghatározása eszközigényes. Ezt kikerülhetjük úgy, hogy olyan tesztet választunk, ahol a mozgásterjedelem (amplitúdó) rögzítve van; pl. a „kéz-tappinget” két manuális számlálóval vizsgálhatjuk, ahol a számlálók rögzített távolságra vannak egymástól, vagy a „finger-tapping” teszt esetén használhatjuk a számítógép billentyűzetét (Moro et al. 2002, Wenzelburger et al. 2003, Nutt et al. 1984, Krack et al. 199a, Boraud et al. 1997). Hasznos lenne az is, ha kifejlesztenének olyan eszközöket, amelyek on-line módon tudnák mérni az egyszerű ciklikus mozgások amplitúdóját és sebességét. Mindazonáltal megjegyezzük, hogy az effajta mozgásvizsgálatok csak akkor használhatók, ha a páciens nem áll antiparkinsonos gyógyszer hatása alatt, tehát előzőleg fel kell függeszteni a gyógyszerelést (Langston et al. 1992). Ezen vizsgálatok nem terjeszthetők ki a gyógyszeres kezelés hatása alatt álló betegek vizsgálatára.

5.2. Rajzoló mozgások

A vizsgálat fő célja az volt, hogy megvizsgáljuk, hogy milyen különbségek vannak a Parkinson-kóros betegek és a hasonló életkorú egészségesek mozgás kivitelezésében a sebesség, az idő, a mozgáspálya hossza, a rajzolt görbének a referencia alakzattól való abszolút eltérése, illetőleg a feladat végrehajtás szintjén tapasztalható variancia értékekben egy geometriai alakzat vonalainak végigkövetése során.

A páciensek a feladatokat hosszabb idő alatt és kisebb sebességgel teljesítették, mint az egészségesek, viszont a két csoport között nem volt különbség az egyes tesztek során megtett mozgáspályák hosszát és a referencia alakzattól való átlagos abszolút eltérést illetően. Tehát a betegek a mozgásidő növelésével ill. a sebesség csökkentésével igyekeztek az egészségesekhez hasonló pontossággal körberajzolni a referencia alakzatot.

Vizsgálatunkban feltételeztük, hogy egy egészséges mozgásvezérléssel rendelkező egyén kisebb varianciával hajtja végre a mozgásfeladatokat, mint egy mozgászavarban szenvedő beteg. E hipotézis a vizsgálatban igazolódott, mivel a mind a végtag végpontja pozíciójának varianciája, mind pedig az ízületi variancia szignifikánsan nagyobb volt a beteg alanyok esetén, mint egészségeseknél.

Mivel a kar vizsgált mozgásában több ízületi hajlásszögváltozás vesz részt, mint amennyi feltétlenül (minimálisan) szükséges lenne a mozgás végrehajtásához, ezért a kéz ugyanazon pozícióját végtelen sok különböző hajlásszög- kombináció eredményezheti. Fontos elvi kérdés, hogy mennyire különböző megoldásokat választ egészséges és kóros fiziológiás körülmények között az idegi vezérlés. A szabadsági fokok biomechanikailag biztosított nagy számát az egészséges mozgásvezérlés lekorlátozta úgy, hogy egy jól koordinált ízületi szinergia jöhessen létre. Kérdés, hogy a betegeknek is segíti-e a mozgáskoordinációt az ízületek együttműködése, vagy pedig a szinergia károsodott és a végtag disztális szegmensénél még jelentősebben megnyilvánulnak az ízületi elfordulásoknál jelentkező hibák. Mi számszerűen jellemeztük az ízületek együttműködésének minőségét azáltal, hogy kiszámítottuk az

ízületi konfigurációk varianciáját és azt láttuk, hogy a betegek eltérő ízületi konfigurációkat ill. mozgáspályákat használtak az egyes tesztek során.

Megmaradt azonban a kérdés, hogy a kéz mozgásának varianciájában vagy az ízületi konfigurációk varianciájában van nagyobb eltérés az PD és az egészséges csoport között?

A kézpozíciók varianciáját vagy azok eltérését nem lehet közvetlenül összehasonlítani az ízületi konfigurációk varianciájával hiszen más a mértékegységük, dimenziójuk: az eköbbieknek mm^2 az utóbbinak fok^2 . Ezért dimenzió nélküli hányadosok útján összehasonlítottuk a végponti ill. az ízületi varianciákat a két csoportban, mely hányadosok nem mutattak különbséget a két csoport között.

Az eredményeink azt mutatják, hogy a karmozgás variabilitásának külső illetve belső (munka illetve ízületi) térre kiszámított, a két csoport között képzett hányadosai nem különböztek szignifikánsan. Ez annak ellenére így van, hogy a Parkinson-kórosok a vártnál nagyobb variabilitást produkáltak. A hasonló hányadosok arra engednek következtetni, hogy a Parkinsonosoknál is működött a hibakompensáció akárcsak az egészségeseknél (Keresztényi et al, 2008). Ez az eredmény tehát cáfolja azt a hipotézist, hogy a Parkinson-kóros betegek esetén az ízületek hibakompensációjának, vagy ízületek szinergiájának hiánya okozza a végpontban jelentkező hibát. Valószínűbb, hogy a vizsgált alanyok hasonló stratégiákat alkalmazva hajtották végre a mozgási feladatot és a végpont mozgásában jelentkező variancia inkább közvetlen következménye az egyes testrészek mozgásában jelentkező hibáknak, mint a testrészek közötti koordináció hiányának.

A tér és az idő különválasztása igen nehéz egy a térben és időben zajló koordinációban. Mindazonáltal eredményeink azt mutatják, hogy a két csoport (Parkinsonos és egészséges) inkább különbözik egymástól az időbeli-, mint a térbeli kontroll minőségében, vagyis Parkinson-kórban elsősorban a mozgás időzítése szenved zavart. Habár a két csoport teljesítménye szignifikánsan különbözik a mozgásidőt illetően, a mozgáspálya hosszát tekintve nem találtunk ilyen különbséget. Ezt saját vizsgálataim a rajzoló nyomkövető karmozgásokra mutatták meg. Az ilyen típusú mozgásra kapott eredményem párhuzamba hozható egy teljesen más típusú mozgási feladatnál a közelmúlban tapasztaltaknál, nevezetesen olyan feladatnál amelynél a cél

egy tárgy elérése majd megfogása volt (Rand et al. 2006). Azt vizsgálták, hogy a nyílt tenyérrel induló mozgás folyamán hol és mikor kezdett összezárulni a kéz ahhoz, hogy megragadja a céltárgyat. Azt találták, hogy a tenyér összecukódásának kezdetekor a kéznek a tárgytól való távolsága nagyon hasonló volt az ismételt mozgások során a PD és az egészséges alanyokra egyaránt. A kéz összecukódás térbeli helyzetének a varianciája alacsony volt mindkét csoport esetén. A tenyér becsukásának az időzítése azonban tekintélyes varianciát mutatott az ismételt mozgások során mindkét csoportnál. A távolság jól megjósolható volt kinematikai paraméterek alapján mindkét csoportban. Ez arra utal, hogy hasonló szabályozási törvény indítja a kéz összecukását és hogy inkább a térbeli koordináció szabályozott. Rajzoló mozgásra kapott eredményemmel együtt tovább általánosítható ez utóbbi megállapítás.

Az általam ebben a dolgozatban javasolt és alkalmazott módszer egy objektív eszköz a kar térbeli és időbeli mozgásstabilitásának mennyiségi jellemzésére, melyet e kutatás keretein belül újdonságként a Parkinson-kórban szenvedők vizsgálatára használtunk. A jövőbeni kutatásainkkal az említett varianciák részletes kielemezését célozzuk meg, tovább kutatva azt, hogy milyen speciális megoldásokat használ egy-egy eltérő mozgászavarban szenvedő beteg.

Az ítületi szinergia mellett a vizuális információ is fontos szerepet játszik a mozgás koordinációban és ez valószínűleg inkább a kézmozgásra fókuszál, mint az egész kar mozgására. Ez is fontos tényező a látás, a pontosság és a sebesség viszonyának tekintetében és ez is elsősorban a végtag végpontjának a stabilitását segíti. Azt feltételezhetjük, hogy a páciensek, akik a motoros rendszer működésének hibájával küzdenek, jobban használják a vizuális információt a mozgás szabályozásához. Ezt felső végtagi parézissel szenvedő páciensek esetén célt elérő karmozgásokra a közelmúltban mutatták meg (Eggert et. al. 2003).

Az általam alkalmazott módszer a jövőben számos további vizsgálatra ad lehetőséget, pl. nyitott szemmel illetve csukott szemmel elvégezve a rajzolásos mozgási teszteket megvizsgálható, hogy a kézpozíció varianciák eltérése kisebb arányú-e, mint a kar konfigurációk varianciáinak aránya.

Külső fizikai változó, mint pl. egy külső teher hatása szintén befolyásolhatja mind a kéz pozíciójának, mind a kar helyzeteinek stabilitását, varianciáját (Keresztényi and Laczkó 2006, Laczkó and Keresztényi 2007).

Általánosan, egy egyszerű számítási és összehasonlítási módszert adtam annak vizsgálatára, hogy az emberi kar mozgásakor a kéz pozíciójának vagy a kar konfigurációjának (ízületi hajlásszögekkel reprezentált) varianciáját érinti jobban egy betegség, egy szenzoros információ vagy akár egy külső fizikai változó.

Következtetések

Mivel a kar ízületeiben létrejövő elfordulások lehetőségének száma sok, ezért a kéz ugyanazon térbeli helyzetbe történő mozgása, illetve a kéz pozíciójának és irányának reprodukciója igen változatos karpozíciók elérésével lehetséges (Buchman et al. 1997). A központi idegrendszeri szabályozás biztosíthatja a mozgás stabilitását, ismételhetségét.

1) Eredményeim igazolták, hogy a mély agyi stimuláció alkalmazása Parkinson-kóros betegeknél jó hatással van a kar és kézmozgás szabályozására. Ez a kézmozgások kinematikai paramétereinek mérésével, konkrétan repetitív mozgások csúcsebességének és amplitúdójának kiszámításával is bizonyítható. A mozgások frekvenciája is általában javulást mutat, de az nem minden esetben és a javulás sem mindig jelentős. Ennek megfelelően mi azt ajánljuk, hogy a ciklikus jellegű mozgások tesztekénél, különösen az általunk vizsgált „tapping” illetve „diadochokinesis” esetén értékelésünket a mozgás terjedelmének vagy sebességének megfigyelésére alapozzuk, és a mozdulatok gyakoriságának mértékében (mozgásfrekvenciában) jelentkező változásokat ezekben az esetekben hagyjuk figyelmen kívül.

2) A második hipotézisem szerint a DBS elhúzó hatása klinikai szempontból bír fontos jelentőséggel. Méréseink megmutatták, hogy a stimuláció kikapcsolása után még egy percre megmarad annak hatása. Ez klinikai szempontból nagyon jelentős tény, hiszen az esetleges interakciók miatt mindenképp figyelemmel kell lenni arra, hogy az egyes tesztek időzítése hatással van a klinikai tesztek eredményére. Ez fontos akár a műtét közbeni tesztek kiértékelésekor, amikor meghatározzuk az elektródák ideális pozícióját, illetve amikor az elektródák későbbi optimális stimulációs mintázatának beállítását végezzük. Az általunk megmutatott elhúzó hatás ismeretében fejleszthető mind a stimulátor műtéti beültetése során végzett mozgásos tesztelés protokollja, mind pedig a stimulátor posztoperatív beállításakor alkalmazott protokoll. Az eredmény az eddigi protokollok egyszerű, de fontos pontosítását teszi lehetővé.

3) A harmadik hipotézis a PD betegek kézmozgásának nagyobb variációját feltételezte az egészségesekéhez képest. A dolgozatban bemutatott módszer alkalmas arra, hogy a mozgások variációjának kiszámításával számszerűen jellemezzük a síkbeli görbét követő (tracking) kéz, illetve karmozgások reprodukálhatóságát illetve

stabilitását. A kapott eredmények azt mutatták, hogy a karmozgás végpontjában mért variancia jelentősen különbözött PD-k és egészségesek között. Tehát a harmadik hipotézis helyesnek bizonyult.

4) A negyedik hipotézist is alátámasztottam. Tehát az ízületi térben a Parkinson-kóros páciensek karmozgása rajzoló mozgások során nagyobb varianciát mutat, mint az egészségeseké. Ez azt jelenti, hogy a Parkinson-kórosok, több különböző ízületi hajlásszög-kombinációt alkalmaznak a mozgás során, mint az egészségesek.

5) Az ötödik hipotézist megcáfoltuk. Ez arra utal, hogy az ízületi térben, illetve az egyes ízületekben észlelhető nagyobb variancia közvetlenül oka a végpont varianciájának, nem az ízületi szinergia hiányában jelentkezik a hiba. Tehát a központi szabályozásban az ízületek együttműködése jól meghatározott, de mivel e végtag egyes részeinek mozgása nagy varianciát mutat, ez közvetlenül megjelenik a végtag végpontjának, illetve a proximális végtag szegmensnek a mozgásában. Azonban a végpontnak ez a varianciája nem nő még jobban egy olyan központi szabályozási hiányosság miatt, ami az egyes testrészek, ízületek közötti koordináció zavarában jelentkezne. A hiba az egyes testrészek mozgási hibáinak közvetlen következménye. Ebből az következhet, hogy az izmokhoz érkező idegi ingerlés zajos az egyes ízületeket mozgató izmoknál. Ez az izmok, az ízületi elfordulások és végső soron a kéz rángásához, remegéséhez vezetnek. Azt sugallják az eredmények, hogy a PD pácienseknél az egyes izmok „beidegzése”, helyes ingerrel való ellátása károsodott és nem az egyes ingerek összehangoltsága és az izmok együttműködése. Természetesen, ha az izmok együttesében az egyes tagok remegő, rángó aktivitást mutatnak, akkor még jó együttműködés esetén is remegő lesz az a közös aktivitás eredménye, azaz a kéznek a mozgása.

A dolgozatban ismertetett megközelítés a mozgás ismételhetőségének, varianciájának vizsgálatára a további kutatásokban kiterjeszthetők az egyes izmok aktivitásának változatosságának tanulmányozására. Ez mind az orvosi diagnosztikában, mind a rehabilitációban alkalmazható eredményhez vezethet, hiszen rehabilitációs szakembereknek nyújthat további segítséget annak meghatározásához és igazolásához, hogy az egyes izmok működésére, vagy az izmok együttműködésének a javítására érdemes fókuszálni rehabilitációs eljárásokban.

6. Összefoglalás

Dolgozatomban a Parkinson-kór (PD) következtében kialakuló mozgás zavarok biomechanikai és szabályozási jellemzőivel foglalkozom két vizsgálat keretein belül. Első vizsgálatunk célja, hogy meghatározzuk a mély agyi stimuláció (DBS) felső végtagi bradykinesziára kifejtett hatásának időbeni lefolyását közvetlenül az alkalmazását követő percekben. Az előrehaladott PD igen hatékony kezelési módja a DBS, de nem tisztázott annak rövid távú hatása, mely az elektródák műtét alatti pozicionálása során végzett tesztek helyes értékeléséhez igen fontos. A második vizsgálatunk egyik célja egy objektív vizsgálati módszer kidolgozása. A klinikai gyakorlatban a mozgásállapot felmérésére használt tesztek némelyike igen jó (pl. UPDRS skála) azok mégsem adnak objektív képet a beteg mozgási állapotáról. Vizsgálatunkban összehasonlítottuk a PD páciensek és a hasonló korú egészségesek mozgásstratégiáit az ízületi mozgások (belső mozgástér) és a végponti mozgás (külső mozgástér) szintjén és meghatároztunk egy olyan paramétert, amellyel a betegek vagy egészségesek mozgásállapota, mozgásstabilitása objektíven felmérhető. További célunk volt megvizsgálni azt, hogy az ízületek együttműködését biztosító hibakompenzációs rendszer sérült-e PD esetén. Tehát két különböző karmozgás vizsgálatot hajtottunk végre vizsgálati alanyokkal; 1. „thumb-index tapping”-nek nevezett mozgást ill. ismételt szupinációs-pronációs mozgást; 2. rajzoló karmozgásokat kör és négyzet alakzatokkal. A kinematikai paramétereket mozgásanalizáló rendszerrel rögzítettük és meghatároztuk a mozgások terjedelmét, csúcssebességét, frekvenciáját (első vizsgálat) valamint végponti mozgás ill. ízületi mozgás varianciáját (második vizsgálat). Megállapítottuk, hogy a DBS megszűnése után legalább 1 percnél kell eltelnie ahhoz, hogy annak már ne legyen kimutatható hatása. Ezért a műtétek során az ingerléses tesztek között legalább ennyi ingerlésmentes időt kell biztosítani ahhoz, hogy az egyes stimulációk interferenciáját elkerüljük. A mozgásstabilitás mérésére választott mozgás pályák ill. karkonfigurációk varianciájával objektíven határoztuk meg a betegek ill. egészségesek közötti különbségeket, és közvetett úton megállapítottuk, hogy a hibakompenzációs rendszer a PD által nem érintett, az ízületi szinergiák jól működnek. A bemutatott módszer a páciensek mozgásállapotának egy objektív felmérési lehetőségét nyújtja, amely a Parkinson-kór diagnózisát, tünetek fejlődésének ill. a gyógyszerek hatásának vizsgálatát és terápiáját modern informatikai eszközökkel nagymértékben korszerűsíti.

7. Summary

I have studied biomechanical and control characteristics of the movement disturbances caused by Parkinson's disease (PD). Two types of examinations have been performed. The aim of the first study was to investigate the time span within which bradykinesia re-occurs immediately after the termination of deep brain stimulation (DBS). DBS is really an effective treatment in advanced Parkinson's disease, however, the time course of the immediate wearing-off effect of DBS is unclear. The essence of this effect is very important when positioning the electrode during the operation since the immediate effect of DBS on the main symptoms of Parkinsonism is used to determine the optimal site of the stimulating electrodes. The second study was performed to provide an objective method for assessment of the human movement state. There are some quite precise motor exams used in clinical practice (e.g. UPDRS) but it is still a challenge to measure the patient's status objectively. In our study variances of arm movements between patients with PD and age matched healthy controls were compared in respect of both the endpoint (external space) and the arm configurations (internal space) and aimed to assess a parameter that is suitable for quantitative characterization of the stability of human limb movements. Another aim was to discern if the error compensating system responsible for the proper inter-segmental coordination is also affected by the PD. In our tests we have applied two different motor exams: 1. finger-tapping and forearm pronation-supination exams; 2. drawing arm movements performed for circle and square. We have recorded the kinematical parameters by movement analyzing system and computed the amplitude, peak velocity, frequency of the movements (first study) and variances of arm configurations and endpoint trajectories (second study). Our results show that the effect of DBS had completely disappeared within 1 min. That means that during the operation it is necessary to wait at least for 1 min after the end of stimulation before performing further assessments and to be sure that particular tests have no interference to each other. Specifying movement variances we objectively characterized the differences in motor performance of PDs and healthy people and found that the ill coordinated hand movement was caused by the error in the movements of individual body parts rather than by the lack of inter-segmental coordination. The presented method provides a new tool for objective analysis of movement state of the patients that helps to monitor the effects of drugs, the development of motor symptoms, to give proper diagnosis and treatments.

Irodalomjegyzék

- Agostino, R., Berardelli, A., Curra, A., Accornero, N., Manfredi, M. 1988. Clinical impairment of sequential finger movements in Parkinson's disease. *Mov Disord* 13(3): 418-421.
- Alberts, J.L., Elder, C.M., Okun, M.S., Vitek, J.L. 2004. Comparison of pallidal and subthalamic stimulation on force control in patient's with Parkinson's disease. *Motor Control*. 8(4): 484-99.
- Atkeson CG. (1989) Learning ARM Kinematics and Dynamics. *Annual Review of Neuroscience* Vol. 12: 157-183
- Balasubramaniam, R., Rilay, M.A., Turvey, M.T., 2000. Specificity of postural sway to the demands of a precision task. *Gait and Posture*. 11: 12-24.
- Beck, TW., Housh, T.J., Johnson, G.O., Weir, J.P., Cramer, J.T., Coburn, J.W., Malek, M.H. 2005. The effects of interelectrode distance on electromyographic amplitude and mean power frequency during isokinetic and isometric muscle actions of the biceps brachii. *Journal of Electromyography and Kinesiology* 15(5): 482-495.
- Bertram, C.P., Lemay, M., Stelmach, G.E., 2005. The effect of Parkinson's disease on the control of multi-segmental coordination. *Brain Cogn.* 57(1): 16-20.
- Boraud, T., Tison, F., Gross, C. 1997. Quantification of motor slowness in Parkinson's disease: correlations between the tapping test and single joint ballistic movement parameters. *Parkinsonism Relat Disord* 3(1): 47-50.
- Borvendég, K., Bretz, K., Kaske, R. (2000) Gait analysis of ataxic children. *Proc. of the TF 1925-20B7A48600. The 75th Anniversary International Congress of Sport Sciences.* Budapest. 30-31.
- Cusumano, J.P., Cesari, P., 2006. Body goal variability mapping in an aiming task. *Biol Cybern* 94(5): 367-379.

- Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. 2001. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 345(13): 956-63.
- Domkin, D., Laczkó, J., Jaric, S., Johansson, H., Latash, M.L., 2002. Structure of joint variability in bimanual pointing tasks. *Exp. Brain Res.* 143: 11-23.
- Domkin, D., Laczko, J., Mats Djupsjöbacka, Jaric, S., Latash, M.L., 2005. Joint angle variability in 3D bimanual pointing: uncontrolled manifold analysis. *Experimental Brain Research.* V. 163: 44-57.
- Dordević, O., Popović, M.B., Kostić, V. 2005. Computerized method for arm movement assessment in Parkinson's disease and cerebellar syndrome patients. *Srp Arh Celok Lek.* 133(1-2): 14-20.
- Eggert, T., Tihanyi, T., Straube, A. 2002. Patients with cerebral infarcts reduce the degrees of freedom of the arm position by visual control. 32nd Annual Meeting of the Society of Neuroscience, Orlando
- Eggert, T., Tihanyi, T., Straube, A. 2003. Solving the Redundancy Problem for Unrestricted Reaching Movements: A Comparison of Patients with Cerebral Infarcts and Healthy Controls *Ann. NY. Aca. Sci.* 1004: 511-515.
- Esselink, R. A.J., de Bie, R. M.A., de Haan, R. J., Lenders, M. W.P.M., Nijssen, P. C.G., Staal, M. J., Smeding, H. M.M., Schuurman, P. R., Bosch, D. A., Speelman, J. D. 2004. Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in PD: a randomized trial. *Neurology* 62(2): 201-207.
- Fahn, S., Elton, R.L., 1987. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn, S., Marsden, C.D., Calne, D.B., Goldstein, M. /eds./ *Recent Developments in Parkinson's Disease.* Vol. II. Florham Park, Macmillian Healthcare Information. 153-63, 293-304.
- Faist, M., Xie, J., Kurz, D., Berger, W., Maurer, C., Pollak, P., Lücking, CH. 2001. Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on gait in Parkinson's disease. *Brain* 124(8): 1590-1600.

- Fazekas Cs, Vörös T, Keresztényi Z, Kozmann Gy, Laczkó J (2002). Computer aided interactive remote diagnosis of Parkinsonians. In: Health data in the information society. Proceedings of MIE 2002, 572-576.
- Fazekas, G., Fehér, M., Kocsis, L., Stefanik, Gy., Boros, Zs., Jurák, M. 2002. Kinematikai paraméterek alkalmazása a centrális eredetű motoros károsodás felmérésére és az állapotváltozás követésére. *Ideggyogy Sz*, 55(7-8): 268-272.
- Fazekas, G., Horvath, M., Troznai, T., Toth, A. 2007. Robot Mediated Upper Limb. Physiotherapy for Patients with Spastic Hemiparesis - A Preliminary Study. *J Rehabil Med*, 39(7): 580-582.
- Fazekas, G., Stefanik, Gy., Horváth, Zs. 2003. Felső végtagi motoros károsodás felmérésére kifejlesztett mozgásanalizáló program. *Rehabilitáció* 13(2):16-19.
- Flash, T., Hogan, N. 1985. The coordination of arm movements: an experimentally confirmed mathematical model. *The Journal of Neurosci* 5(7): 1688-1703.
- Flash, T., Inzelberg, R., Korczyn, A.D., Schechtman, E. 1992. Kinematic properties of upper limb trajectories in Parkinson's disease. *Exp. Neurology* 118: 215-226.
- Hoehn, M., Yahr, M. 1967 Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17(5): 427-42.
- Hermsdörfer, J., Marquardt, C., Wack, S., Mai, N .1999. Comparative analysis of diadochokinetic movements. *J Electromyogr Kinesiol* 9(4): 283-295.
- Horváth, M., Fazekas, G., Tihanyi, T., Tihanyi, J. 2005. Standing stability of hemiparetic patients estimated different ways. *Facta Universitatis, Series: Physical Education and Sport, Nis*, 3(1): 59-68.
- Jaric, S., Latash, M.L. 1998. Learning a motor task involving obstacles by a multi-joint, redundant limb: two synergies within one movement. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 8(3): 169-176.

- Jobbagy, A., Harcos, P.,_ Karoly, R.,_ Fazekas, G. 2005. Analysis of finger-tapping movement. *J. Neurosci Methods*. 141(1): 29-39.
- Keresztényi, Z., Cesari, P., Fazekas, G., Laczkó, J. 2008. The relation of hand and arm configuration variances while tracking geometric figures in Parkinson's disease - "aspects for rehabilitation". *International Journal of Rehabilitation Research* (in press)
- Keresztényi, Z., Fazekas, Cs., Vörös, T., Laczkó, J., 2002. Variance of hand trajectories of a Parkinsonian while using a computer-mouse. Program No. 666.6. Abstract Viewer/Itinerary Planner. Washington DC. Society for Neuroscience.
- Keresztényi, Z., Laczkó, J. 2006. Teher hatása a karizom aktivitásra a gravitáció irányába és az azzal ellentétes irányba történő mozgásnál. *Magyar Sporttudományi Szemle*. 7(28): 3-5.
- Keresztényi, Z., Valkovič, P., Eggert, T., Steude, U., Hermsdörfer, J., Laczkó, J., Bötzel, K. 2007. The time course of the return of upper limb bradykinesia after cessation of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 13(7): 438-42.
- Keresztényi, Z., Valkovic, P., Eggert, T., Hermsdörfer, J., Bötzel, K. 2005. Time course of the wearing-off effect of STN-DBS in Parkinson patients: quantitative analysis of finger tapping. 16th International Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, Berlin, Supplement 2 to Parkinsonism and Related Disorders, 11: 196.
- Kleiner-Fisman, G., Liang, G.S., Moberg, P.J., Ruocco, A.C., Hurtig, H.I., Baltuch, G.H., Jaggi, J.L., Stern, M.B. 2007. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for severe idiopathic dystonia: impact on severity, neuropsychological status, and quality of life. *Journal of Neurosurgery*. 107(1): 29-36
- Knoll, Zs., Kiss, R.M., Kocsis, L. 2002. A normál járás biomechanikai elemzése ultrahangos mozgásérzékelővel. *Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet és Plasztikai Sebészet XLV*. (3): 194-200.

Knoll, Zs., Kiss, R.M., Kocsis, L. 2002. Teljes és izolált térd biomechanikájának vizsgálata ultrahangos mozgáserzékelővel. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet és Plasztikai Sebészet XLV. (3): 201-206.

Kóbor, A. 2005. Izom elektromos aktivitások összehasonlítása terheléses és terhelés nélküli karmozgások során. Szakdolgozat SE, TSK

Kocsis, L., Jurak, M., Béda, Gy., Fehér, M., Boros, Zs., Stefanik, Gy., Dobrev, T., Vitliemov, P., Bratanov, D., Koujoharov, V., Andonov, Y., 2001. Analysis of the Upper Limb Motion, Impairments, and the Motion Therapies Used and Improvements Proposed for the Impairment Rehabilitation. IST-1999-13109 Deliverable 7. (REHAROB project) <http://reharob.manuf.bme.hu>

Krack, P., Batir, A., Van Blercom, N., Chabardes, S., Fraix, V., Ardouin, C., Koudsie, A., Limousin, P.D., Benazzouz, A., LeBas, J.F., Benabid, A.L., Pollak, P. 2003. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. N Engl J Med. 349(20): 1925-34.

Krack, P., Benazzouz, A., Pollak, P., Limousin, P., Piallat, B., Hoffmann, D., Xie, J., Benabid, A.L. 1998. Treatment of tremor in Parkinson's disease by subthalamic nucleus stimulation. Mov Disord (6): 907-914.

Krack, P., Fraix, V., Mendes, A., Benabid, A.L., Pollak, P. 2002. Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. Mov Disord 17(3): S188-S197.

Krack, P., Pollak, P., Limousin, P., Hoffmann, D., Xie, J., Benazzouz, A., Benabid, A.L. 1998. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. Brain 121(3): 451-457.

Kumar, R., Lozano, A.M., Sime, E., Halket, E., Lang, A.E. 1999. Comparative effects of unilateral and bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. Neurology 53(3): 561-566.

Laczkó, J. 1994. Karmozgásminták függése mozgásvezérlő stratégiáktól és rejtett paraméterektől: klinikai teszt szimulációval. In: Rehabilitáció IV. 4: 349-353.

- Laczkó, J., Pellionisz, A., Jongen, H., Gielen, C.C.A.M. 1988. Computer Modeling of Human Forelimb Muscle Activation in Multidimensional Intrinsic Coordinate Frames. Soc. Neurosci. Absts. 14/2: 955
- Laczkó, J., Jaric, S., Tihanyi, J., Zatsiorsky, VM., Latash, ML. 2000. "Components of the End-Effector Jerk during Voluntary Arm Movements" Journal of Applied Biomechanics 16: 14-26.
- Laczkó, J. 2001. Modeling of multi-joint movements. Kalokagathia, Spec. Issue, 91-96.
- Laczkó, J., Jaric, S., Domkin, D., Johansson, H., Latash, M.L. 2001. Stabilization of Kinematic Variables in the Control of Bimanual Pointing Movements. Intl. Joint Conference on Neural Networks. Washington DC. 2001, ISBN: 0-7803-7044-9/ ©2001 IEEE, 1256-1260.
- Laczkó, J. 2005: Végtagok mozgás-szabályozásának modellezése. Informatika és Menedzsment az Egészségügyben. 4(8): 42-46.
- Laczkó, J., Keresztenyi, Z. 2007. Variances of hand positions and arm configurations during arm movements under external load and without external load. Motor Control. 11: 127.
- Langston, J.W., Widner, H., Goetz, CG., Brooks, D., Fahn, S., Freeman, T., Watts, R. 1992. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). Mov Disord 7(1): 2-13.
- Latash, M.L., 1993. Control of Human Movements, Human Kinetics. Chicago, IL.
- Latash, M.L., Scholz, J.P., Schöner, G. 2002. Motor control strategies revealed in the structure of motor variability. Exercise and Sport Science Reviews, 30: 26-31.
- Levin, M.F., 1996. Interjoint coordination during pointing movements is disrupted in spastic hemiparesis. Brain. 119: 281-293.
- Limousin, P., Krack, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Ardouin, C., Hoffmann, D., Benabid, A.L. 1998. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. N Engl J Med 339(16):1105-11.

- Liu, X., Carroll, C.B., Wang, S.Y., Zajicek, J., Bain, P.G., 2005. Quantifying drug-induced dyskinesias in the arms using digitised spiral-drawing tasks. [Comparative Study. Journal Article] *Journal of Neuroscience Methods*. 144(1): 47-52.
- Longstaff, M.G., Mahant, P.R., Stacy, M.A., Van Gemmert, A.W.A., Leis, B.C., Stelmach, G.E. 2003. Discrete and dynamics scaling of the size of continuous graphic movement of Parkinson patients and elderly control. *Journal of Neurological and Neurosurgical Psychiatrist*. 74: 299-304.
- Lopiano, L., Torre, E., Benedetti, F., Bergamasco, B., Perozzo, P., Pollo, A., Rizzone, M., Tavella, A., Lanotte, M. 2003. Temporal changes in movement time during the switch of the stimulators in Parkinson's disease patients treated by subthalamic nucleus stimulation. *Eur Neurol* 50(2):94-99.
- Moro, E., Esselink, R.J., Xie, J., Hommel, M., Benabid, A.L., Pollak, P. 2002. The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology* 59(5): 706-13.
- Muller, H., Sternad, D., 2003. A randomization method for the calculation of covariation of multiple non-linear relations: illustrated with the example of goal-directed movements. *Biol. Cybern.* 89: 22-33.
- Nutt, J.G., Rufener, S.L., Carter, J.H., Anderson, V.C., Pahwa, R., Hammerstad, J.P., Burchiel, K.J. 2001. Interactions between deep brain stimulation and levodopa in Parkinson's disease. *Neurology* 57(10): 1835-1842.
- Nutt, J.G., Woodward, W.R., Hammerstad, J.P., Carter, J.H., Anderson, J.L. 1984. The "on-off" phenomenon in Parkinson's disease. Relation to levodopa absorption and transport. *N Engl J Med* 310(8): 483-488.
- Paluzzi, A., Belli, A., Bain, P., Liu, X., Aziz, T.M. 2006. Operative and hardware complications of deep brain stimulation for movement disorders. *British Journal of Neurosurgery*. 20(5): 290-5.
- Pellionisz B., LeGoff B., Laczkó J. (1991): *Multidimensional Geometry Intrinsic to Head Movements around Distributed Centers of Rotation: A Neurocomputer Paradigm.*

In: *The Head-Neck Sensory Motor System*, Oxford Univ. Press, Eds.:A.Berthoz, W.Graf & PP.Vidal, pp.158-167.

Pollak, P., Krack, P., Fraix, V., Mendes, A., Moro, E., Chabardes, S., Benabid, A.L. 2002. Intraoperative micro- and macrostimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 17(3): S155-S161.

Pozzo, T., Stapley, P.J., Papaxanthis, C. 2002. Coordination between equilibrium and hand trajectories during whole body pointing movements. *Exp. Brain Research* 144(3): 343-350

Rand, M.K., Stelmach, G.E., Bloedel, J.R., 2000. Movement accuracy constraints in Parkinson's disease patients. *Neuropsychologia*. 38: 203-212.

Rodriguez-Oroz, M.C., Gorospe, A., Guridi, J., Ramos, E., Linazasoro, G., Rodriguez-Palmero, M., Obeso, J.A. 2000. Bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Neurology* 55(12 Suppl 6): S45-S51.

Schenk, T., Baur, B., Steude, U., Botzel, K. 2003. Effects of deep brain stimulation on prehensile movements in PD patients are less pronounced when external timing cues are provided. *SourceNeuropsychologia*. 41(7): 783-94.

Scholz, J.P., Schoner, G., 1999. The uncontrolled manifold concept: identifying control variables for a functional task. *Exp. Brain Res*. 126: 289-306.

Seidler, R.D., Alberts, J.L., Stelmach, G.E., 2001. Multijoint movement control in Parkinson's disease. *Exp. Brain Res*. 140: 335-344.

Sternad, D., Dijkstra, T. 2004. Dynamical stability in the acquisition and performance of rhythmic ball manipulation: theoretical insights with a clinical slant. *J Clin Neurophysiol*. 21(3): 215-27

Taylor-Tavares, A.L., Jefferis, G.S., Koop, M., Hill, B.C., Hastie, T., Heit, G., Bronte-Stewart, H.M. 2005. Quantitative measurements of alternating finger tapping in Parkinson's disease correlate with UPDRS motor disability and reveal the improvement

in fine motor control from medication and deep brain stimulation. *Movement Disorders*. 20(10): 1286-98.

Temperli, P., Ghika, J., Villemure, J.G., Burkhard, P.R., Bogousslavsky, J., Vingerhoets, F.J. 2003. How do parkinsonian signs return after discontinuation of subthalamic DBS? *Neurology* 60(1): 78-81.

Teulings, H.L., Contreras-Vidal, J.L., Stelmach, G.E., Adler, C.H. 2002. Adaptation of handwriting size under distorted visual feedback in patients with Parkinson's disease and elderly and young controls. *Journal of Neurological and Neurosurgical Psychiatrist*. 72: 315-324.

Vereijken, B., Whiting, H.T., Beek, W.J. 1992. A dynamical systems approach to skill acquisition. *Q. J. Exp. Psychol. A*. 45(2): 323-44.

Vingerhoets, F.J., Villemure, J.G., Temperli, P., Pollo, C., Pralong, E., Ghika, J. 2002. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up. *Neurology* 58(3): 396-401.

Vinter, A. 1998. Spatial features of angular drawing movements in Parkinson's disease patients. *Acta Psychologica*. 100: 177-193.

Volkman, J., Allert, N., Voges, J., Weiss, P.H., Freund, H.J., Sturm, V. 2001. Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. *Neurology* 56(4): 548-551.

Vörös, T., Keresztényi, Z., Fazekas, Cs., Laczkó, J. 2004. Computer aided interactive remote diagnosis using self-organizing maps. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 5: 3190-3. <http://ieeexplore.ieee.org/search/wrapper.jsp?arnumber=1403899>

Wenzelburger, R., Kopper, F., Zhang, B.R., Witt, K., Hamel, W., Weinert, D., Kuhtz-Buschbeck, J., Gölge, M., Illert, M., Deuschl, G., Krack, P. 2003. Subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease preferentially improves akinesia of proximal arm movements compared to finger movements. *Mov Disord* 18(10): 1162-1169.

Saját publikációk jegyzéke

Disszertációhoz kapcsolódó közlemények:

Keresztényi, Z., Cesari, P., Fazekas, G., Laczkó, J. 2008. The relation of hand and arm configuration variances while tracking geometric figures in Parkinson's disease - "aspects for rehabilitation". International Journal of Rehabilitation Research (in press) IF: 0,504

Keresztényi, Z., Valkovič, P., Eggert, T., Steude, U., Hermsdörfer, J., Laczkó, J., Böetzel, K. 2007. The time course of the return of upper limb bradykinesia after cessation of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 13(7): 438-42. IF: 2.31

Laczko, J., **Keresztényi, Z.** 2006. The effect of load on arm muscle activities during movements in the direction and against the direction of gravity. 11th annual Congress of the European College of Sport Science, Lausanne, Switzerland, Book of Abstracts, 372.

Valkovič, P., **Keresztényi, Z.**, Eggert, T., Böetzel, K. 2006. Bezprostredný ústup efektu hlbkej mozgojev stimulácie nucleus subthalamicus na bradykinézu horných končatín u pacientov s Parkinsonovou chorobou, Neurológia Pre Prax. Abstrakty, 17.

Laczko, J., **Keresztényi, Z.**, Fazekas, G. 2005. The effect of speed and accuracy on movement time of drawings of patients with Parkinson's disease. Progress in Motor Control V. State College, Pennsylvania. 1/18.

Keresztényi, Z., Valkovic, P., Eggert, T., Hermsdörfer, J., Böetzel, K. 2005. Time course of the wearing-off effect of STN-DBS in Parkinson patients: quantitative analysis of finger tapping. 16th International Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, Berlin, Supplement 2 to Parkinsonism and Related Disorders, 11: 196.

Keresztényi, Z., Santolin, S., Laczkó, J. 2004. The Variability and Stability of Drawing Movements in Respect of Parkinson's Disease. Proceedings of the First Hungarian Conference on Biomechanics. 191-197.

Santolin, S., Cesari, P., Laczkó, J., Fazekas, Cs., **Keresztényi, Z.** 2003. Variance of hand- and angular trajectories during tracking arm movements of patients with Parkinson's disease and healthy controls. Progress in Motor Control IV, Caen, Program & Abstracts. 146.

Független közlemények:

Laczkó, J., **Keresztényi, Z.** 2007. Variances of hand positions and arm configurations during arm movements under external load and without external load. Motor Control. 11: 127.

Keresztényi, Z., Laczkó, J. 2006. Teher hatása a karizom aktivitásra a gravitáció irányába és az azzal ellentétes irányba történő mozgásnál. Magyar Sporttudományi Szemle. 7(28): 3-5.

Vörös, T., **Keresztényi, Z.**, Fazekas, Cs., Laczkó, J. 2004. Computer aided interactive remote diagnosis using self-organizing maps. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 5: 3190-3. <http://ieeexplore.ieee.org/search/wrapper.jsp?arnumber=1403899>

Fazekas, G., Fazekas, A., **Keresztényi, Z.**, Fazekas, Cs., Laczkó, J. 2003. Számítógépes eljárás fejlesztése Parkinson-kórban szenvedő betegek kézfunkciójának felmérésére és a kézműködés gyakoroltatására. Magyar Tudományos Parkinson Társaság Tudományos Konferenciája, <http://www.parkinson-tarsasag.hu/upload/parkinson/document/fazekasg.htm>

Vörös, T., Fazekas, Cs., **Keresztényi, Z.**, Laczkó, J., Schné, T. 2003. Using Dynamic Tests in Computer Aided Interactive Remote Diagnosis. In: Health Data in the Information Society, Conf. Proc. of MIE2003. <http://www.med.univ-rennes1.fr/mie2003>

Keresztényi, Z. 2003. Mozgásszabályozási zavarok távdiagnosztikája. XXVI. Országos Tudományos Diákköri Konferencia, Győr, Előadás-kivonatok. 95-96.

Keresztényi, Z., Fazekas, Cs., Vörös, T., Laczkó, J. 2002. Variance of Hand Trajectories of a Parkinsonian While Using a Computer Mouse. Program No. 666.6. Abstract Viewer/Itinerary Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience, 2002. Online.

Fazekas, Cs., Vörös, T., **Keresztényi, Z.**, Kozmann, Gy., Laczkó, J. 2002. Számítógépes eljárás mozgászavarban megnyilvánuló betegségek kvantitatív állapotkövetésére. Informatika és Menedzsment az Egészségügyben. 1(3): 32-36.

Fazekas, Cs., Vörös, T., **Keresztényi, Z.**, Kozmann, Gy., Laczkó, J. 2002. Computer Aided Interactive Remote Diagnosis of Parkinsonians. In: Health Data in the Information Society. Proceedings of MIE2002. 572-576.

Keresztényi, Z. 2002. Quantitative Characterization of Motor Control and Movement performance. The 15th International Congress on Sport Sciences for Students, Budapest, Spec. Issue, 28.

Keresztényi, Z., Laczkó, J. 2001. Karmozgások kinematikai paramétereinek változatossága. 32. Mozgásbiológiai konferencia, A Semmelweis Egyetem (TF) kiadványa, 36.

Keresztényi, Z. 2000. A vállöv igénybevétele az alapvető, természetes emberi mozgások során. Semmelweis Egyetem, Testnevelési és Sporttudományi Kar - Házi Tudományos Diákköri Konferencia.

Köszönetnyilvánítás

Köszönet Dr. Kai Bötzel Főorvos Úrnak a Ludwig Maximilian Egyetemen végzett mély agyi stimulációs vizsgálatokhoz nyújtott témavezetéséért.

A Szent János Kórház II. Belgyógyászati osztályának, különösen Dr. Fazekas Gábornak a páciensek biztosításáért és vizsgálatok klinikai vezetéséért.

Dr. Kocsis Lászlónak a laboratórium ill. feldolgozáshoz szükséges programok rendelkezésre bocsátásáért ill. Fazekas Csabának a programozásban való közreműködéséért.

Legfőképpen Dr. Laczkó József témavezetőmnek vezetéséért, hasznos tanácsaiért és kritikáiért és a doktori tanulmányaim alatt nyújtott folyamatos támogatásáért.

Mellékletek

1. számú melléklet

Módosított Hoehn-Yahr skála:

- 0 Tünetmentes állapot.
- 1.0 Féloldali tünetek.
- 1.5 Féloldali tünetek és az axiálismozgások (pl. fordulás) nehezítettsége.
- 2.0 Kétoldali tünetek, de tartási instabilitás nincs.
- 2.5 Enyhe kétoldali tünetek, a retropulsios próba jelzetten pozitív.
- 3.0 Enyhe ill. közepesen súlyos kétoldali tünetek kismértékű tartási instabilitással, a beteg mindennapi tevékenységében önálló.
- 4.0 Súlyos tünetek, de járáshoz és felálláshoz segítség nem szükséges.
- 5.0 Segítség nélkül ágyhoz, tolószékhez kötött.

2. számú melléklet

Az UPDRS skála motoros teljesítményt mérő része.

III. Motor Exam	Left / Right
Speech	___ / ___
0-normal	
1-slight loss of expression, diction, volume	
2-monotone, slurred but understandable, mod. impaired	
3-marked impairment, difficult to understand	
4-unintelligible	
Facial Expression	___ / ___
0-Normal	
1-slight hypomymia, could be poker face	
2-slight but definite abnormal diminution in expression	
3-mod. hypomimia, lips parted some of time	
4-masked or fixed face, lips parted 1/4 of inch or more with complete loss of expression	
*Tremor at Rest	
Face	___ / ___
0-absent	
1-slight and infrequent	
2-mild and present most of time	
3-moderate and present most of time	
4-marked and present most of time	
Right Upper Extremity (RUE)	___ / ___
0-absent	
1-slight and infrequent	
2-mild and present most of time	
3-moderate and present most of time	
4-marked and present most of time	
LUE	___ / ___
0-absent	
1-slight and infrequent	
2-mild and present most of time	
3-moderate and present most of time	
4-marked and present most of time	
RLE	___ / ___
0-absent	
1-slight and infrequent	
2-mild and present most of time	
3-moderate and present most of time	
4-marked and present most of time	
LLE	___ / ___
0-absent	
1-slight and infrequent	
2-mild and present most of time	

3-moderate and present most of time
4-marked and present most of time

***Action or Postural Tremor**

RUE

___ / ___

0-absent
1-slight, present with action
2-moderate, present with action
3-moderate present with action and posture holding
4-marked, interferes with feeding

LUE

___ / ___

0-absent
1-slight, present with action
2-moderate, present with action
3-moderate present with action and posture holding
4-marked, interferes with feeding

***Rigidity**

Neck

___ / ___

0-absent
1-slight or only with activation
2-mild/moderate
3-marked, full range of motion
4-severe

RUE

___ / ___

0-absent
1-slight or only with activation
2-mild/moderate
3-marked, full range of motion
4-severe

LUE

___ / ___

0-absent
1-slight or only with activation
2-mild/moderate
3-marked, full range of motion
4-severe

RLE

___ / ___

0-absent
1-slight or only with activation
2-mild/moderate
3-marked, full range of motion
4-severe

LLE

___ / ___

0-absent
1-slight or only with activation
2-mild/moderate
3-marked, full range of motion
4-severe

***Finger taps**

Right

___ / ___

0-normal

1-mild slowing, and/or reduction in amp.

2-moderate impaired. Definite and early fatiguing, may have occasional arrests

3-severely impaired. Frequent hesitations and arrests.

4-can barely perform

Left

___ / ___

0-normal

1-mild slowing, and/or reduction in amp.

2-moderate impaired. Definite and early fatiguing, may have occasional arrests

3-severely impaired. Frequent hesitations and arrests.

4-can barely perform

***Hand Movements**

(open and close hands in rapid succession)

Right

___ / ___

0-normal

1-mild slowing, and/or reduction in amp.

2-moderate impaired. Definite and early fatiguing, may have occasional arrests

3-severely impaired. Frequent hesitations and arrests.

4-can barely perform

Left

___ / ___

0-normal

1-mild slowing, and/or reduction in amp.

2-moderate impaired. Definite and early fatiguing, may have occasional arrests

3-severely impaired. Frequent hesitations and arrests.

4-can barely perform

***Rapid Alternating Movements**

(pronate and supinate hands)

Right

___ / ___

0-normal

1-mild slowing, and/or reduction in amp.

2-moderate impaired. Definite and early fatiguing, may have occasional arrests

3-severely impaired. Frequent hesitations and arrests.

4-can barely perform

Left

___ / ___

0-normal

1-mild slowing, and/or reduction in amp.

2-moderate impaired. Definite and early fatiguing, may have occasional arrests

3-severely impaired. Frequent hesitations and arrests.

4-can barely perform

***Leg Agility**

(tap heel on ground, amp should be 3 inches)

Right

___ / ___

0-normal

1-mild slowing, and/or reduction in amp.

- 2-moderate impaired. Definite and early fatiguing, may have occasional arrests
- 3-severely impaired. Frequent hesitations and arrests.
- 4-can barely perform

Left ___ / ___

- 0-normal
- 1-mild slowing, and/or reduction in amp.
- 2-moderate impaired. Definite and early fatiguing, may have occasional arrests
- 3-severely impaired. Frequent hesitations and arrests.
- 4-can barely perform

***Arising From Chair**
(pt. arises with arms folded across chest) ___ / ___

- 0-normal
- 1-slow, may need more than one attempt
- 2-pushes self up from arms or seat
- 3-tends to fall back, may need multiple tries but can arise without assistance
- 4-unable to arise without help

***Posture** ___ / ___

- 0-normal erect
- 1-slightly stooped, could be normal for older person
- 2-definitely abnormal, mod. stooped, may lean to one side
- 3-severely stooped with kyphosis
- 4-marked flexion with extreme abnormality of posture

***Gait** ___ / ___

- 0-normal
- 1-walks slowly, may shuffle with short steps, no festination or propulsion
- 2-walks with difficulty, little or no assistance, some festination, short steps or propulsion
- 3-severe disturbance, frequent assistance
- 4-cannot walk

***Postural Stability (retropulsion test)** ___ / ___

- 0-normal
- 1-recovers unaided
- 2-would fall if not caught
- 3-falls spontaneously
- 4-unable to stand

***Body Bradykinesia/ Hypokinesia** ___ / ___

- 0-none
- 1-minimal slowness, could be normal, deliberate character
- 2-mild slowness and poverty of movement, definitely abnormal, or dec. amp. of movement
- 3-moderate slowness, poverty, or small amplitude
- 4-marked slowness, poverty, or amplitude

TOTAL: ___ / ___