

Effects of Balance Training Using Balance Simulator Instrument on Postural Stability in the Patients with Idiopathic Parkinson's Disease

Fariba Eslamian^{1*}, Mahnaz Talebi², Aliakbar Taheraghdam², Nasim Borhani³

¹Physical Medicine and Rehabilitation Research Center, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

²Department of Neurology, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

³Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 5 Dec, 2013 Accepted: 10 Feb, 2014

Abstract

Background and Objectives: Parkinson's Disease (PD) is a kind of motion disorders of central nervous system that is caused by degeneration of basal ganglia. Postural instability is one of the important clinical presentations of PD. The aim of present study was to determine the efficacy of balance trainings using balance simulator instrument on postural stability along with medications in this spectrum of patients.

Materials and Methods: In this interventional study, thirty patients with PD and balance disturbances were selected and referred to rehabilitation ward during a 7-month period. Patients underwent 12 sessions of physical therapy programs for 4 weeks. Design of study was an interventional before-after trial. Evaluation was performed using Timed Up and Go (TUG), Berg Balance Scale questionnaire, falling risk and postural instability indices of Biodex instrument and obtained data were analyzed using t-test and wilcoxon statistical tests. The IRCT code for this study is 201212163217 N6.

Results: The mean TUG before trainings was 21.8 ± 12.91 seconds and reached to 17.8 ± 9.29 (s) afterward ($P < 0.001$). The fall risk and postural instability of 29 patients improved after interventions and deteriorated just in one case. The average of BBS before exercises was 42.6 ± 11.16 and increased to 48.4 ± 7.06 after intervention significantly ($P < 0.001$).

Conclusion: Performing balance trainings lead to increase in walking speed, decrease in fall risk and improvement of postural stability and daily functional activities in patients with PD. Further studies for comparing the effectiveness of diverse rehabilitation treatments as well as long term follow up of patients will be necessary.

Keywords: Parkinson's disease, Postural stability, Balance Trainings, fall risk

***Corresponding author:**

E-mail: eslamianf@tbzmed.ac.ir

مقاله پژوهشی

تاثیر تمرینات تعادلی با استفاده از حفظ تعادل شبیه سازی شده عملی در بهبود ثبات وضعیتی بیماران مبتلا به پارکینسون ایدیوپاتیک

فریبا اسلامیان^{۱*}، مهناز طالبی^۲، علی اکبر طاهر اقدم^۳، نسیم برهانی^۴

^۱مرکز تحقیقات طب فیزیکی و توانبخشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

^۲گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

^۳پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۲/۹/۱۴ پذیرش: ۹۲/۱۱/۲۱

چکیده

زمینه و اهداف: بیماری پارکینسون جزء اختلالات حرکتی سیستم اعصاب مرکزی می باشد که به دلیل دژنراسیون هسته های قاعده ای مغز ایجاد می-شود. عدم تعادل وضعیتی یکی از تظاهرات کلینیکی مهم پارکینسون به شمار می رود. هدف این مطالعه تعیین کارایی تمرینات تعادلی به روش شبیه سازی شده عملی در کنار دارو درمانی در بهبود ثبات وضعیتی این بیماران می باشد.

مواد و روشها: در این مطالعه مداخله ای، ۳۰ بیمار با تشخیص پارکینسون ایدیوپاتیک که دچار اختلال تعادل نیز بودند انتخاب شده و جهت تمرینات تعادلی به بخش توانبخشی در یک دوره ۷ ماهه ارجاع شدند و تحت ۱۲ جلسه فیزیوتراپی ب مدت ۴ هفته قرار گرفتند. نوع مطالعه از نوع مداخله ای قبل و بعد بود. ارزیابی بیماران با استفاده از شاخص های زمان پیمایش مسافت ۶ متری (Timed up & go)، پرسشنامه عملکردی تعادل (Berg balance scale) و شاخص های ریسک سقوط و ثبات وضعیتی دستگاه بیودکس به عمل آمد و با آزمونهای آماری t-test و ویل کاکسون مورد آنالیز قرار گرفت. این مطالعه با کد N ۲۰۱۲۱۶۳۲۱۷ در سایت IRCT به ثبت رسیده است.

یافته ها: میانگین TUG قبل از انجام تمرینهای تعادلی $21/8 \pm 12/9$ ثانیه بوده که پس از انجام تمرین ها به $17/8 \pm 9/2$ ثانیه کاهش یافت ($P < 0/001$). در ۲۹ مورد از بیماران میزان خطر سقوط و بی ثباتی پس از تمرینات کاهش یافت و تنها در یک مورد افزایش نشان داد. میانگین نمره BBS بیماران قبل از مداخله $42/6 \pm 11/16$ و پس از آن به $48/4 \pm 7/06$ به طور معنی داری افزایش یافت ($P < 0/001$).

نتیجه گیری: انجام تمرینات تعادلی منجر به افزایش سرعت راه رفتن، کاهش خطر سقوط، بهبود ثبات وضعیتی و عملکردهای روزانه بیماران پارکینسونی می گردد. مطالعات تکمیلی جهت مقایسه انواع تمرینات توانبخشی و پیگیری دراز مدت بیماران ضروری به نظر می رسد.

کلید واژه ها: بیماری پارکینسون، ثبات وضعیتی، تمرینات تعادلی، خطر سقوط

* ایمیل نویسنده رابط: eslamianf@tbzmed.ac.ir

مقدمه

ریژیدیتی (سفتی)، برادی کینزی و عدم تعادل وضعیتی (postural instability) می باشد. این اختلال به دلیل دژنراسیون هسته های قاعده ای مغز و مخصوصا سلولهای دوپامینرژیک ماده سیاه ایجاد

بیماری پارکینسون (Parkinson's disease, PD) یک بیماری مزمن و پیشرونده حرکتی است که تظاهرات کلاسیک بالینی آن مجموعه ای از ۴ علامت اصلی ترمور (لرزش) حین استراحت،

می شود و انسیدانس آن در حدود ۲-۱٪ در جمعیت بالای ۶۵ سال است (۲۱).

بر اساس مطالعات انجام گرفته شیوع بیماری پارکینسون در عرض ۲۵ سال آینده در آمریکا ۲ برابر و در کشورهای در حال توسعه آسیا و جنوب آمریکا به بیش از ۲ برابر خواهد رسید (۳). این بیماری اگر درمان نگردد سبب ناتوانی شدید ۸۰٪ از مبتلایان در عرض ۱۴-۱۰ سال بعدی خواهد شد (۳و۴).

عدم تعادل وضعیتی (PI) یکی از شاخصه های اصلی بیماری پارکینسون می باشد که در مراحل میانی بیماری پیشرونده دیده می شود و شامل استراتژی هایی است که فرد برای انجام کارهایی که در حالت ایستاده انجام می دهد اتخاذ می نماید تا به محرک های برهم زننده تعادل پاسخ دهد (۵). این بخش از بیماری یک وضعیت بسیار ناتوان کننده برای بیمار می باشد که تعادل وی را برهم زده و در معرض خطر افتادن های ناخواسته (falling risk) قرار می دهد (۶). مکانیسم PI در بیماری پارکینسون شامل اختلال عملکرد در چند زیرمجموعه عصبی می باشد. مطالعات پاتوفیزیولوژیک عدم تعادل وضعیتی در بیماری پارکینسون نشان داده است که در پردازش اطلاعات آورانهای حسی از سیستم های وستیبولار، پروپریوسیتو و بینایی اختلال وجود دارد. همچنین بررسی پاسخ ساق پا به تغییر ناگهانی حرکتی در سطح زیر پا مشخص کرده که اختلال postural abnormality در بیماران پارکینسون چندان به عملکرد مختل سیستم دوپامین ارتباطی ندارد. بنابراین برخلاف برادی کینزی، درمانهای دوپامینرژیک دارویی تنها تأثیرات محدودی در بهبود PI در بیماری پارکینسون دارند (۶). هنوز علت اختلالات تعادلی در بیماری پارکینسون باوجود درمانهای دارویی دوپامینرژیک نامشخص است. در مطالعه ای که توسط Bloem و همکارانش انجام شده، باتوجه به یافته های الکتروفیزیولوژیک به این نتیجه رسیده اند که ضایعات غیردوپامینرژیک نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی اینرمالیتی ها و عدم ثبات وضعیتی در بیماری پارکینسون دارند، علی الخصوص سرعت حرکات وضعیتی با دارو ارتقا نمی یابد (۷).

فیزیوتراپی شاید یکی از متداول ترین روشهایی است که به عنوان درمان مکمل علاوه بر دارودرمانی برای بهبود اختلالات حرکتی در بیماران پارکینسونی به کار می رود. علی رغم درمانهای دارویی و جراحی مختلف برای بیماری پارکینسون همچنان ناتوانی های این بیماران به صورت پیشرونده ای در حال افزایش می باشد. با وجود این که دو مطالعه مروری جامع کارایی مدالیت های فیزیوتراپی را

با استفاده از کارآزمایی های بالینی مورد تاکید قرار داده اند (۹،۸)، لازم است نقش برنامه های مختلف فیزیوتراپی در افزایش کارآمدی و کاهش ناتوانی های حرکتی این بیماران مورد ارزیابی های بیشتر قرار گیرد (۸).

هدف این مطالعه بررسی کارایی روش های جدید توانبخشی در بهبود عدم تعادل وضعیتی (PI) و سایر شاخص های تعادلی بیماران مبتلا به پارکینسون ایدیوپاتیک می باشد که طیفی از کهنسالان جامعه را تشکیل می دهند که با درصد بالایی دچار ناتوانی های عمده در استقلال عملکرد زندگی روزانه خود هستند. لذا این تحقیق به منظور تعیین اثربخشی فیزیوتراپی و تمرینات تعادلی به صورت شبیه سازی شده روی دستگاه بیودکس بر چهار شاخص (۱) زمان پیمایش مسافت ۶ متری، (۲) نمره تعادل عملکردی در پرسشنامه مربوطه، (۳) خطر سقوط و (۴) ثبات وضعیتی در مبتلایان به پارکینسون اولیه طراحی و اجرا گردید.

مواد و روش ها

جامعه مورد مطالعه بیماران مبتلا به پارکینسون اولیه ایدیوپاتیک بودند که تشخیص آنها بر اساس معیارهای نورولوژیک به اثبات رسیده و این بیماران توسط نورولوژیست در کلینیک دانشگاه علوم پزشکی تبریز پس از قطعی شدن تشخیص به مرکز تحقیقات طب فیزیکی و توانبخشی مرکز آموزشی درمانی امام رضا در طی یک دوره هفت ماهه از اول بهمن ماه ۱۳۹۱ تا پایان مرداد ماه ۱۳۹۲ ارجاع شدند. در این مطالعه ۳۰ نفر بیمار به روش نمونه گیری ساده انتخاب شده و مطالعه به صورت مداخله ای قبل و بعد (interventional study- before & after) انجام گردید.

این مطالعه به تصویب کمیته منطقه ای اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز رسیده و همچنین در سایت کارآزمایی های بالینی ایران (IRCT) تحت شماره N6 ۲۰۱۲۱۶۳۳۱۷ ثبت شده است.

جهت تعیین حجم نمونه از یکی از مطالعات مشابه که توسط Nicola Smania در سال ۲۰۱۰ انجام گرفت استفاده شد (۱۰). در این مطالعه تفاوت در نمره BBS به اندازه ۴/۹ بین قبل و بعد از مداخله رخ داده بود. فلذا با در نظر گرفتن $\alpha = 0/05$ و توان ۹۰٪ و اختلاف ۱۵ درصدی در نمره BBS حجم نمونه ۳۰ نفر برآورد گردید. شاخص Hoehn & Yahr نیز برای سنجش شدت و مرحله بیماری استفاده گردید (جدول ۱).

جدول ۱: مرحله بندی بیماری پارکینسون بر اساس Hoehn and Yahr Staging (۱۱)

مرحله ۱	۱. علایم و نشانه های خفیف فقط در یک طرف بدن، دوستان متوجه تغییر در پوستچر، حرکت یا حالت صورت می شوند.	۲. غالباً با ترمور در یک عضو شروع می شود	۳. نشانه ها ناراحت کننده اند اما ناتوان کننده نیستند
مرحله ۲	۱. نشانه های دو طرفه	۲. ناتوانی خفیف	۳. تغییر در پوستچر و نحوه راه رفتن gait
مرحله ۳	۱. آهستگی واضح در حرکات بدن	۲. اختلال اولیه در تعادل ایستادن و راه رفتن	۳. دیس فانکشن ژنرالیزه متوسط تا شدید
مرحله ۴	۱. نشانه های شدید به طوریکه به تنهایی قادر به زندگی نیست	۲. راه رفتن فقط به مقدار محدود ولی ترمور به شدت مراحل اولیه نیست	۳. رژیدیتی و برادی کینزی
مرحله ۵	۱. مرحله کاشکتیک و معلولیت کامل	۲. قادر به ایستادن و راه رفتن نیست	۳. مراقبت و پرستاری دائم می طلبد

تکرارپذیری بالا از توانایی بیمار در حفظ تعادل در سطح با ثبات و بی ثبات فراهم می کند. تمرینات آن نیز از طریق تقویت جنبه های سوماتوسنسوری و کنترل نرماسکولر تعادل با ایجاد چالش بر مکنورسپتوهای اندام تحتانی اعمال می شود (۱۶). برخی تعاریف مبحث تعادل قبل از توصیف نحوه تست کردن و تمرینات دستگاه لازم به نظر می رسد که اجمالاً شرح داده می شود.

Limits of stability (LOS): عبارت است از محدوده ثبات برای بالانس ایستادن و به صورت ماگزیم زاویه ای تعریف می شود که بدن در حالت عمودی می تواند کسب کند بدون اینکه تعادل خود را از دست بدهد. حفظ LOS نتیجه هماهنگی و یکدستی جنبه های حسی و حرکتی تعادل است و نقش مهمی در ایفا هرچه بهتر فعالیت های روزانه زندگی بازی می کند. هر زمان LOS از این محدوده فراتر رود استراتژی اصلاحی به منظور پیشگیری از سقوط و افتادن رخ می دهد. LOS در ایستادن روی دو پا در اشخاص نرمال ۸ درجه به قدام، ۴ درجه به خلف و ۸ درجه به طرفین یا لاترال راست و چپ برآورد شده است. به عبارت دیگر فراتر از این زوایا، فرد وارد محدوده بی ثباتی شده و در معرض خطر افتادن قرار می گیرد (۱۶). دستگاه بالانس بیودکس، بیماران را در حفظ و کنترل مرکز ثقل خود (center of gravity or COG) در پایه حمایتی خود (base of support or BOS) یاری می دهد. از آنجایی که این دستگاه اجازه می دهد سطح ساپورتی که بیمار می ایستد تا ۲۰ درجه تیلت داشته باشد (شکل ۱)، در واقع برای بیمار چالشی ایجاد می کند تا مرکز ثقل خود را بر BOS خود در روی صفحه مسطح جنبنده یا پلاتفرم با ثبات نگه دارد. به این ترتیب در این مطالعه قبل از ارزیابی یک فیزیوتراپیست با تجربه بیمار را با دستگاه آشنا نمود. سپس تست در ۳ نوبت، هر کدام به مدت ۲۰ ثانیه و با ۱۰ ثانیه استراحت بین هر نوبت انجام شد. بیمار در آزمون اول با هر دو پا روی دستگاه ایستاد و از بیمار خواسته شد تا نقطه متحرک را در وسط دوایر متحدالمرکز نگه دارد. سپس این تست با ایستادن روی پای راست و در نهایت روی پای چپ مجدداً تکرار گردید. نتایج ۳ بار آزمون توسط نرم افزار مربوطه متوسط سازی (average) شده و شاخص کلی تعادل یا OSI (Overall stability Index) و شاخص های آنروپوستریور و مدیولاترال برای هر فرد تعیین شد. مقادیر آن بسته به سن بیمار با مقادیر نرمال در آن طیف سنی مقایسه می شود (۱۶ و ۱۷، جدول ۲).

در واقع OSI نشان دهنده واریانس جابجایی پلاتفرم به درجه می باشد. یک عدد بالاتر یا واریانس بیشتر نشان دهنده کنترل ضعیف نرماسکولر می باشد که به تبع آن پتانسیل آسیب های ارتوپدیک یا سقوط افزایش می یابد (۱۶).

جدول ۲: مقادیر نرمال ایندکس ثبات (stability index) در طیف سنین مختلف

ایندکس ثبات	سن
۰/۸۲-۲/۲۶	۱۷-۳۵
۱/۲۳-۳/۰۳	۳۶-۵۳
۱/۷۹-۳/۳۵	۵۴-۷۱
۱/۹۰-۳/۵۰	۷۲-۸۹

معیارهای ورود به مطالعه عبارتند بودند از: ابتلا به بیماری پارکینسون ایدیوپاتیک بر اساس تشخیص نورولوژیست، بیماران پارکینسون مراحل ۱ تا ۳ بیماری، قادر به راه رفتن حداقل ۱۵۰ قدم بدون استفاده از وسایل کمکی، روی درمان دارویی پایدار برای پارکینسون برای حداقل ۲ هفته قبل از شروع مطالعه، استقامت کافی برای ایستادن بدون کمک حداقل به مدت ۳۰ دقیقه و معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: سطح هوشیاری پایین mini mental status exam > ۲۴، بیماران مبتلا به پارکینسونیسم ثانویه (۱۲) یا Parkinson plus شامل موارد عروقی (vascular parkinsonism)، همراهی با مولتیل سیستم آتروفی (MSA)، پست انسفالیت، همراهی با دژنراسیون کورتیکوبازال و فرونتوتمپورال و موارد دارویی همچون داروهای آنتی سایکوتیک و بلوکر رسیپتور دوپامین که همگی در بررسی های تصویربرداری یا شرح حال مربوطه مسجل شده باشد، تغییرات غیر قابل کنترل ارتوستاتیک، بیماری عروق کرونری علامتدار شکستگی در اندام تحتانی در طی ۶ ماه گذشته قبل از شروع مطالعه، بیماری های وستیبولاتور، افسردگی شدید تحت درمان فشرده، بیماران مبتلا به اختلال بینایی با درجه < ۲۰/۴۰، ۹-درمان فیزیوتراپی در طی یک ماه قبل از شروع مطالعه و نیز هرگونه مشکل پزشکی که می تواند امنیت پروتکل تجویز شده برای مریض را تحت تاثیر قرار دهد یا باعث ایجاد محدودیت در درمان تجویز شده برای بیمار شود.

بعد از کسب شرایط ورود به مطالعه، مشخصات دموگرافیک بیماران ثبت شده و وضعیت راه رفتن و تعادل بیماران با استفاده از شاخص های زمان پیمایش مسافت ۶ متری Timed up & go، پرسشنامه عملکردی تعادل (Berg balance scale) و شاخص های ریسک سقوط و ثبات وضعیتی با استفاده از دستگاه balance training ساخت Biodex shirly.newport (مدل ۳۰۲ - ۹۵۰) قبل و بعد از مداخله صورت گرفت و یافته ها در پرسشنامه جمع آوری اطلاعات یادداشت شدند.

Timed up & go یا TUG یک تست بالینی برای سنجش وضعیت تعادل بیمار است و به این صورت انجام می گیرد که بیمار با صدای زنگ از روی صندلی برخاسته و مسافت ۳ متر مستقیم به جلو طی نموده و بعد دور یک مانع چرخیده و سپس ۳ متر مسافت بازگشت را طی و دوباره روی صندلی می نشیند. مجموع زمان سپری شده برای پیمایش این مسافت ۶ متر به ثانیه توسط کرونومتر سنجیده می شود که با توجه به طیف سنی افراد و مقدار طبیعی داده ها ارزیابی می شود (۱۳). در امتیاز تعادل برگ ۱۴ معیار مرتبط با تعادل بوسیله تکمیل پرسشنامه بررسی و برای هر معیار امتیاز ۴-۰ اختصاص داده شده که در مجموع امتیاز بین ۰ تا ۵۶ می باشد، نمره کمتر نشان دهنده توانایی کمتر فرد در حفظ تعادل عملکردی است. قابلیت تکرار پذیری (Reliability) این آزمون در مطالعات متعدد مورد تایید قرار گرفته است (۱۴ و ۱۵).

جهت بررسی دو شاخص تعادلی دیگر به صورت پایه از دستگاه Biodex® Balance System استفاده شد. این دستگاه هم در ارزیابی و تست کردن و هم در آموزش و تمرین دادن به بیماران موثر است و یک اندازه گیری معتبر و قابل اعتماد و با

بیماران توسط یک فیزیوتراپیست و با مدالیت‌های گرمای سطحی (infra red) و تحریک الکتریکی (electrical stimulation) با پروتکل آموزش مجدد جهت انقباض و تقویت عضلات به مدت ۱۵ دقیقه و ۳ بار در هفته انجام گرفت.

ارزیابی متغیرهای دستگاه Biodex توسط فیزیوتراپیست مجرب و ارزیابی پرسشنامه BBS و TUG توسط پزشک متخصص طب فیزیکی و توانبخشی در بخش انجام می شد.

اگرچه مداخله صورت گرفته جزو اصول درمانی طب فیزیکی و توانبخشی است و هیچ گونه آسیبی به همراه ندارد اما فرم رضایت نامه نیز منطبق بر معاهده هلسینکی تدارک دیده شد. بیماران پس از کسب رضایت وارد مطالعه شدند و در صورت انصراف می توانستند مطالعه را ترک کنند. اطلاعات محرمانه و به صورت کد بود. ضمناً برای افراد بی سواد همکاران مستقر در مرکز رضایت نامه را قرائت نمودند.

در نهایت داده های حاصل در نرم افزار آنالیز SPSS نسخه ۱۸ وارد و تجزیه و تحلیل شدند. برای توصیف متغیرهای بدست آمده میانگین و انحراف معیار مشخص شد و سپس با طبقه بندی براساس محدوده معیارهای نرمال مقادیر با آزمون Chi-Square به صورت کیفی و نیز با استفاده از تست Paired t-test جهت مقادیر کمی و آزمون wilcoxon جهت مقادیر ناپارامتری مقایسه شدند. در این مطالعه مقدار p کمتر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی دار تلقی گردید.

یافته ها

میانگین سن بیماران در مطالعه حاضر $63/63 \pm 11/74$ سال بوده که جوانترین بیمار ۳۴ سال و مسن ترین بیمار ۷۹ سال سن داشتند. ۱۸ مورد از بیماران مرد و ۱۲ مورد زن بودند. میانگین سنی خانم ها $66/08 \pm 9/96$ و میانگین سنی آقایان $62 \pm 12/8$ سال بود که این اختلاف از نظر آماری معنی داری نبود ($p=0/3$).

نتایج آزمون Paired T-test نشان داد میانگین زمان پیمایش مسافت ۶متر قبل از انجام تمرینهای تعادلی $3/68 \pm 1/56$ ثانیه بوده که پس از آن به $1/82 \pm 1/18$ ثانیه کاهش یافته است که تغییرات فوق از نظر آماری معنی دار می باشد ($p<0/001$).

نتایج آزمون ویلکاکسون (wilcoxon) نشان داد میانگین خطر سقوط بیماران قبل از انجام تمرینهای تعادلی $3/68 \pm 1/56$ برابر بوده که پس از انجام تمرینهای تعادلی به $1/82 \pm 1/18$ برابر کاهش یافته است که تغییرات فوق از نظر آماری معنی دار می باشد ($p<0/001$). شکل شماره ۲ تغییرات خطر سقوط را قبل و بعد از مداخله در یکی از ۳۰ بیمار مطالعه حاضر بخوبی نمایش می دهد.

نتایج آزمون ویل کاکسون نشان داد میانگین بی ثباتی یا عدم تعادل وضعیتی بیماران قبل از انجام تمرینهای تعادلی $2/1 \pm 1/85$ برابر بوده که پس از انجام تمرینهای تعادلی به $1/0 \pm 0/98$ برابر کاهش یافته است که تغییرات فوق از نظر آماری معنی دار می باشد ($p<0/001$).



شکل ۱: نمونه عینی از انجام تست و تمرینات تعادلی بر روی دستگاه بیودکس در مرکز تحقیقات طب فیزیکی و توانبخشی بیمارستان امام رضا (ع)

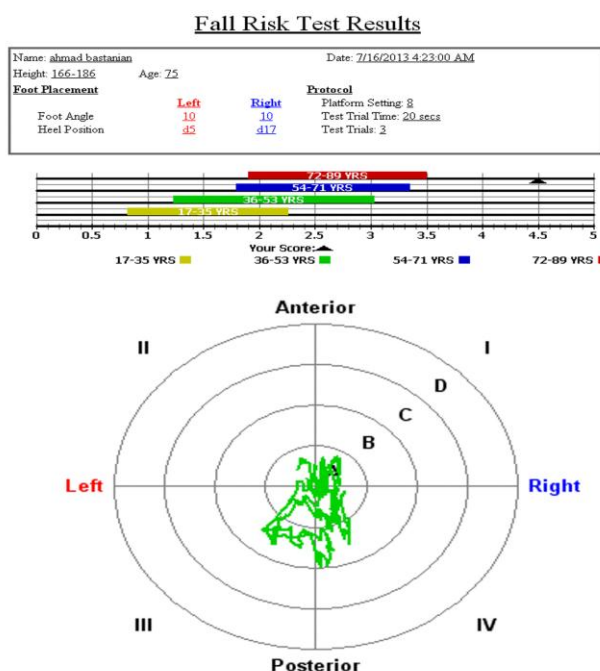
سپس تمرینات تعادلی با استفاده از دستگاه بیودکس به شرح زیر بمدت ۱۲ جلسه و هر جلسه ۲۰ دقیقه انجام گرفت. برای جلوگیری از اثرات ناشی از Training و آموزش، تمرینات از ساده به سخت و همراه با کاهش میزان پایداری دستگاه انجام شد تا وضعیت تعادل بیماران دقیقاً مشخص گردد.

۱- تمرینات Postural stability: این تمرینات الگوهای خاص حرکتی را شبیه سازی می کند. این امر با قرار دادن مارکر ها در نقاط خاص تعیین شده در مونیتر دستگاه صورت می گیرد. بیمار در هر جلسه با کمک پاهای خود که روی پلاتفرم قرار داشت ۹ بار مارکرهای تعیین شده بر روی مانیتور را علامت می زد.

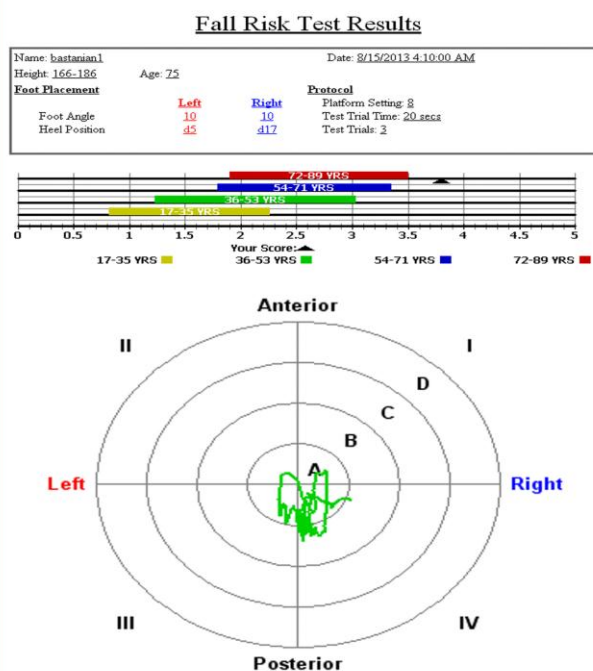
۲- تمرینات Limits of stability: در این قسمت بیمار سعی می کند با حرکت دادن پلاتفرم به کمک پاهای خود نقطه ثقل خود را روی مارکر تعیین شده تنظیم نماید. میزان جابجایی پلاتفرم همانطور که پیشتر ذکر گردید ۸ درجه در طرف راست و چپ و ۸ درجه در قسمت قدام بیمار ۴ درجه در قسمت خلف بیمار می باشد.

۳- تمرینات weight shift: تمرین هایی هستند که به بیمار اجازه می دهد تا حالتی را که در انجام فعالیت های روزانه نیاز به انتقال وزن دارند، انجام دهد. در این تمرینات بیمار وزن خود را در سطوح مدیال/لترال، آنتریور/پوستریور و مورب جابجا می نماید. هر سطح توسط ۲ خط موازی از هم مشخص شده بودند. در هر سه مورد سطح استاتیک (درجه ناپایداری پلاتفرم) ۶ از ۱۲ تعریف شده بود (۱۷).

بنابراین در مجموع بیماران تحت درمان ۱۲ جلسه بمدت ۴ هفته و هر هفته ۳ جلسه و هر جلسه به میزان ۳۰-۴۰ دقیقه فیزیوتراپی و تمرینات حفظ تعادل از نوع تمرین استاتیک به شرح بالا قرار گرفتند. البته فیزیوتراپی مقدماتی قبل از تمرینات تعادلی برای همه



الف : نتایج آزمون خطر سقوط قبل از انجام تمرینات تعادلی



ب : نتایج آزمون خطر سقوط بعد از انجام تمرینات تعادلی

شکل ۲: پروتکل درمانی و نتایج بررسی ریسک سقوط بیمار ۷۵ ساله مربوط به یکی از بیماران مطالعه حاضر را نشان می دهد که در شکل الف: واریانس جابجایی پلاتفرم بیشتر و به تبع آن نسبت خطر سقوط بیمار نمره بالاتر داشته و در حد ۴/۵ می باشد در شکل ب: واریانس جابجایی پلاتفرم بعد از تمرینات تعادلی کاهش یافته و به تبع آن خطر سقوط بیمار نمره کمتر و در حد ۳/۷ را بخود اختصاص داده است. (نمودارهای رنگی مقادیر نرمال این متغیر را بسته به طیف سنی افراد مشخص می کنند که البته در این بیمار هر دو بار خارج از محدوده نرمال بوده و لیکن در قسمت دوم بهبودی نسبی را نشان می دهد).

جدول ۳: خلاصه نتایج بدست آمده در مورد کل شاخص های مورد مطالعه

P-value	بعد از مداخله	قبل از مداخله	متغیر ارزیابی شده
< ۰/۰۰۱	۱۷/۸±۹/۲۹	۲۱/۸±۱۲/۹۱	زمان پیمایش ۶ متر (ثانیه) ^۱
< ۰/۰۰۱	۱/۸۲±۱/۱۸	۳/۶۸±۱/۵۶	نسبت خطر سقوط ^۲
< ۰/۰۰۱	۱/۰۵±۰/۹۸	۲/۱۰±۱/۸۵	نسبت بی ثباتی وضعیتی ^۳
< ۰/۰۰۱	۴۸/۴۷±۷/۰۶	۴۲/۶±۱۱/۱۶	نمره تعادل برگ ^۴

۱. Timed up and go. ۲. Falling risk score. ۳. Postural instability score. ۴. Berg Balance scale. Wilcoxon test

بحث

از منظر پاتولوژیکی بیماری پارکینسون با از دست رفتن پیشرونده نورون های ناحیه substantia nigra و سایر هسته های ساب کورتیکال و نوریت دیستروفیک بویژه در هسته های ساب کورتیکال و هیپوکامپ و با نسبت کمتر در قشر مغز و ازدیاد متقابل فعالیت کولینرژیک caudate nucleus مشخص می گردد. از دست رفتن سلول های ماده سیاه به صورت معنی داری با کمبود دوپامین ناحیه استریاتا و در نتیجه مدت و شدت بیماری مرتبط می باشد (۱۸).

میانگین سنی بیماران مطالعه حاضر ۶۳/۶۳±۱۱/۷۴ بود که این مورد مشابه حدودی از میانگین سن شروع پارکینسون می باشد که

همچنین از نتایج فوق مشخص است که در ۲۹ مورد میزان خطر سقوط و بی ثباتی قبل از انجام تمرینهای تعادلی بیش از میزان آنها بعد از انجام تمرین ها بوده است (Negative Ranks) و تنها در یک مورد از بیماران میزان خطر سقوط و عدم تعادل آنها پس از انجام تمرینات بدتر شده است ($p < 0.001$).

نمره تعادل عملکردی در پرسشنامه BBS

نتایج آزمون Paired T-test نشان داد میانگین نمره BBS قبل از مداخله ۴۲/۶±۱۱/۱۶ و بعد از مداخله به ۴۸/۴۷±۷/۰۶ رسید ($p < 0.001$). بر مبنای نتایج آزمون ویل کاکسون در ۲۸ مورد از بیماران این نمره افزایش و در ۲ مورد تغییری نکرده بود ($p < 0.001$). نتایج فوق الذکر در جدول ۳ خلاصه شده اند.

بیماران به مدت ۲۴ هفته، هفته ای دو نوبت و هر نوبت به مدت ۶۰ دقیقه تمرین انجام دادند و نتایج زیر به دست آمد (۲۳):

در هر سه گروه بیماران پیشرفت قابل توجهی در کنترل تعادل خود داشتند هرچند که در گروه بیماران انجام دهنده تای چی نتایج بهتر بود. تای چی (Tai chi) عبارت از تمریناتی با حرکات موزون و ریتمیک آهسته است و ریشه شرقی دارد و جهت افراد مسن که قادر به ورزشهای آئروبیک سرعتی نمی باشند جهت افزایش تراکم استخوانی و تقویت حس عمقی بسیار مناسب می باشد (۲۴). محققان نشان دادند که خطر سقوط بیماران در گروه انجام دهندگان تای چی کاهش یافته و این اثر برای مدت ۳ ماه نیز ادامه داشته است. در پایان نتایج مطالعه نشان داد که انجام تمرینهای تعادلی به طور کلی منجر به بهبود وضعیت تعادل بیماران پارکینسونی و کاهش خطر زمین خوردن آنان می گردد (۲۳).

تأثیر تمرین های تعادلی بر روی کاهش خطر زمین خوردن بیماران پارکینسونی در مطالعات مختلف (۲۵-۲۷) ثابت شده است که مطالعه حاضر نیز این امر را تایید می کند. البته شیوه تمرینات در تمام این مطالعات متفاوت بوده است.

همانطور که توضیح داده شد در این مطالعه یکی از شاخص های کارایی تمرین های تعادلی توسط پرسشنامه BBS تعیین گردید که نتایج بررسی نشان داد این شاخص با انجام تمرین های تعادلی در بیماران پارکینسونی افزایش یافته که این امر در مطالعات پیشین (۲۸ و ۲۹) نیز تأیید شده است. چنانچه در یک مطالعه که در سال ۲۰۰۸ به منظور بررسی میزان قابلیت اعتماد تست های مختلف از جمله BBS، SRT، TUG و غیره در نشان دادن حداقل تغییرات صورت گرفته در وضعیت بالینی بیماران پارکینسونی انجام گرفت، مشخص شد که قابلیت اعتماد به تست های فوق بیش از ۹۰٪ بوده فلذا تست های مناسب و مطمئنی می باشند و از نظر توانایی نشان دادن حداقل تغییرات رخ داده در بیماران برای متخصصین توانبخشی حائز اهمیت فراوان می باشد (۳۰).

همانطور که نشان داده شد انجام تمرین های تعادلی منجر به کاهش زمان مورد نیاز جهت پیمایش مسافت ۶ متر (TUG) بیماران پارکینسونی شد و این امر خود به نوعی سبب افزایش چابکی بیماران و افزایش سرعت راه رفتن گردید. در یک بررسی که بر روی افراد مسن (با میانگین سنی ۷۹/۵ سال) صورت گرفته بود نشان داده شد که آزمون get up and go (این آزمون در سال ۱۹۸۶ توسط ماتیس و همکاران ابداع شده و معادل زمانی است که بیمار از روی صندلی برخاسته، سه متر راه رفته، دور زده و مجدداً بر روی صندلی می نشیند) که نشان دهنده زمان حرکت بیماران می باشد آزمونی معتبر بوده و این آزمون رابطه معنی داری با BBS دارد به گونه ای که با کاهش آن BBS افزایش می یابد (۱۳). در مطالعه حاضر نیز با کاهش زمان حرکت بیماران نمره BBS آنها افزایش یافت.

در مطالعات پیشین گزارش شده است (۱۹ و ۲۰). البته در میان بیماران مطالعه ما دو نفر فرد جوان در سنین ۳۴ و ۴۵ ساله قرار داشتند که سابقه فامیلی در برادر ها و یا پدرشان مثبت بود و علل ثانویه در آنها رد شده بود و این بیماران در طبقه بندی پارکینسون ایدیوپاتیک فامیلیال قرار می گیرند (۱۲).

در پروسه دینامیک تعادل وضعیتی، گیرنده های حسی خاصی درگیر هستند که فراهم کننده اطلاعات شرایط محیطی و فیزیولوژیکال مختلف می باشند که بر توانایی شخص در حفظ تعادل تأثیر می گذارند. این ریسپتورها شامل موارد زیر هستند:

۱- وستیبولار که اطلاعات حسی را بسته به موقعیت سر و تغییرات جاذبه از ۳ مجرای نیم دایره ای گوش فراهم می کنند ۲- اورانهای بینایی که فراهم کننده محرکهای بینایی از محیط فیزیکی فرد می باشند. دو قسمت اول از طریق برانگیختگی رفلکس وستیبولوآکولار (VOR) عمل می کنند (۲۱)، ۳- مولفه حس عمقی (proprioception) تعادل از طریق مکانورسپتورهای موجود در پوست، تاندونهای عضله و لیگامانهای اطراف مفصل عمل می کند. دو مکانورسپتور اصلی وضعیتی شامل فیبرهای دوک عضله و ارگان گلژی می باشند که حاوی فیبرهای آوران عصبی می باشد که به لمس و تغییر پوزیشن حساس بوده و ایمپالسهای مداوم از وضعیت عضلات و مفاصل به سیستم اعصاب مرکزی ارسال می نمایند (۲۲).

لذا اختلال در هر کدام از مولفه های قدرت عضلانی، حس عمقی، وستیبولار یا بینایی می تواند منجر به اختلال تعادل و بی ثباتی گردد. در مطالعه حاضر انجام تمرین های تعادلی سبب بهبود هر چهار متغیر مد نظر در بیماران مورد مطالعه گردید.

مشخصه ممیز این مطالعه بررسی تمرینات تعادلی با استفاده از تمرینات شبیه سازی شده عملی بر روی دستگاه بیودکس می باشد که تیلت صفحه پلاتفرم دستگاه با ایجاد چالش بر مکانورسپتورها و تقویت حس عمقی به همراه تمرینات مختلف تصویری در روی مونیتور دستگاه جهت بیوفیدبک بینایی، همگی آموزشی مناسب جهت حفظ و تقویت شاخصه های تعادل در بیماران پارکینسون فراهم می کنند.

به همین جهت کاربردهای درمانی دستگاه balance training در بیماریهای نورولوژیک که منجر به اختلال تعادل می شود همچون استروک، پارکینسون، بیماری موتورنرون (ALS)، مولتیپل اسکلروزیس (MS) و قطع نخاع (SCI) ذکر شده (۱۶) و توسط برخی مطالعات و همچنین مطالعه حاضر به شیوه ای نو مفید بودن آن ثابت شده است.

در یک بررسی که توسط Li F و همکاران در سال ۲۰۱۲ منتشر شد، ۱۹۵ بیمار مبتلا به پارکینسون ایدیوپاتیک که در مراحل ۴-۱ مقیاس Hoehn & Yahr بودند، به سه گروه تقسیم شدند: یک گروه تحت برنامه تای چی (Tai chi)، یک گروه تمرین های مقاومتی و گروه سوم تحت تمرین های کششی قرار گرفتند.

است تمرین های تعادلی و فیزیوتراپی سبب بهبود وضعیت بالینی و افزایش کیفیت زندگی بیماران پارکینسونی می گردد. لذا به منظور بهبود شرایط زندگی آنها و کاستن از هزینه های درمانی، توصیه می گردد انجام تمرین های تعادلی و توانبخشی به برنامه درمانی و زندگی روزمره این بیماران اضافه گردد.

پیشنهادهات

انجام تمرین های تعادلی ساده در منزل به بیماران آموزش داده شود. پیشنهاد می گردد در مطالعات آتی مقایسه این تمرینات با سایر روشهای توانبخشی از جمله تردید میل و ورزشهای آثرویک در بهبود وضعیت راه رفتن و تعادل بیماران و همچنین پیگیری طولانی مدت جهت بررسی پایداری اثر این تمرین ها صورت گیرد.

نتیجه گیری

انجام تمرین های تعادلی با استفاده از محیط شبیه سازی شده عملی منجر به افزایش سرعت راه رفتن، کاهش خطر سقوط، بهبود ثبات وضعیتی و بهبود عملکردهای تعادلی روزانه بیماران مبتلا به پارکینسون می گردد. مطالعات تکمیلی در آینده جهت مقایسه انواع تمرینات توانبخشی و همچنین پیگیری دراز مدت بیماران ضروری و مفید به نظر می رسد.

تقدیر و تشکر

از همکاران عزیز خانمها ویدا آسوده و الهام پور احمدیان و آقای آتیلا فروغی، فیزیوتراپیست های مرکز تحقیقات طب فیزیکی و توانبخشی مرکز آموزشی درمانی و تحقیقاتی امام رضا که در انجام تمرینات تعادلی بیماران و همچنین آقای دکتر قوجازاده که در امور آنالیز آماری مطالعه نهایت همکاری را با ما داشته اند سپاس گذاری و قدردانی می نمایم.

یک مطالعه که در سال ۲۰۰۳ انجام شد نشان داد که بیمارانی که برنامه های تمرینی در منزل (شامل تمرین های تعادلی و تمرین های کششی با شدت کم) انجام می دهند تا ۴۰٪ در مقایسه با گروه کنترل کاهش خطر زمین خوردن داشته اند (۲۹).

در مورد اثربخشی انواع تمرینات توانبخشی می توان گفت مطالعات چندی که به اثر تردمیل همراه با محیط شبیه سازی شده مجازی (virtual reality) در افراد مسن و پارکینسونی پرداخته اند نتایج بهتری نسبت به گروه بدون VR نشان داده اند (۲۷). البته در برخی موارد ورزش با تردمیل در سه روش افزودن لود، کاستن لود و یا نوع ساده تفاوتی با هم از نظر میزان بهبودی شاخص های تعادل نداشته اند (۲۸). در برخی موارد ورزشهای تایی چپ موثرتر از ورزشهای مقاومتی یا کششی بوده است (۲۳). فلذا موارد فوق الذکر می توانند پایه ای برای مداخلات و مطالعات آینده ما محسوب شوند.

بنابراین اساس توانبخشی در بیماران پارکینسون و سایر اختلالات نورولوژیک مشابه شامل احیاء مهارتهای حرکتی با تمرینات و آموزشی مجدد مسیرهای عصبی و بازگرداندن حس کینستتیک برای پوزیشن صحیح بدن در نگه داری تعادل و انتقال وزن در راه رفتن می باشد. تمرینات تعادلی این دستگاه نیز برای بهبود ثبات وضعیتی، پروپریوسپشین، دامنه حرکتی، شیفت وزن و کنترل مرکز ثقل (COG) طراحی شده است.

همچنان که ذکر گردید متغیرهای ریسک سقوط و ثبات وضعیتی هم برای ارزیابی پایه و هم برای پایش درمان اعم از توانبخشی و دارویی به کار می رود. لذا این روش تست و تمرین (Balance Training) روش ساده و کارآمد و تکرار پذیر در غربالگری اولیه وضعیت تعادل و هم ابزاری مفید در آموزش بیمار به شمار می رود.

ولی آنچه که در پایان باید مورد تاکید قرار گیرد این نکته است که با توجه به شدت ناتوانی که بیماری پارکینسون ایجاد می کند و منجر به افت شدید کیفیت زندگی این بیماران می شود و با در نظر گرفتن این امر که در بررسی های مختلف (۳۱ و ۳۲) ثابت شده

References

1. Jeanne Doherty, Guy Fried, Michael Saulino. Degenerative Movement Disorders of the Central Nervous System. In: *Physical Medicine and Rehabilitation*. (Braddom RL, ed). 4th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2011; PP: 1223-1231.
2. de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, et.al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic diseases in the elderly research group. Neurology* 2000; **54**(11 Suppl 5): S21-23.
3. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kiebertz K, et.al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurol* 2007; **68**(5): 384-386.
4. De Lau LML, Giesbergen PCLM, de Rijk MC. Incidence of Parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology* 2004; **63**: 1240-1244.
5. Marchese R, Bove M, Abbruzzese G. Effect of cognitive and motor tasks on postural stability in

- Parkinson 'disease: a petrographic study. *Mov Disord* 2003; **18**(6): 652-658.
6. Visser JE, Allum JH, Carpenter MG, Esselink RA, Limousin-Dowsey P, Honegger F, et.al. Effect of sub thalamic nucleus deep brain stimulation on axial motor control and protective arm responses in Parkinson's disease. *Neuroscience* 2008; **157**(4): 798-812.
7. Bloem BR, Beckley DR, Van D, Zwiderman AH, Remler MP, Roos RA. Influence of dopaminergic medication on automatic postural responses and balance impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996; **11**(5): 509-521.
8. Deane KH, Jones D, Ellis-Hill C, Clarke CE, Playford ED, Ben-Shlomo Y. Physiotherapy for Parkinson's disease: a comparison of techniques. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; **1**: CD002815.
9. Tomlinson CL, Patel S, Meek C, Herd CP, Clarke CE, Stowe R. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **9-10**: CD002817
10. Smania N, Corato E, Tinazzi M, Stanzani C, Fiaschi A, Girardi P, et.al. Effect of balance training on postural instability in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neuro rehabilitation and Neural Repair* 2010; **24**(9): 829-834.
11. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement disorder society task force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 2004; **19**(9): 1020-1028.
12. Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC. *Bradley's neurology in clinical practice*. 6th ed. Arizona, Saunders Elsevier, 2012; PP: 179-258.
13. Podsiadlo D, Richardson D. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991; **39**(2): 142-148.
14. Conradsson M, Lundin-Olsson L, Lindelöf N, Littbrand H, Malmqvist L, Gustafson Y, et.al. Berg balance scale: interpreter test –retest reliability among older people dependent in activities of daily living and living in residential care facilities. *Phys Ther* 2007; **87**(9): 1155-1163.
15. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; **5**(1): 75-86.
16. Irrgang, JJ, Whitney SL, Cox ED. Biodex Balance System SD (#950-300), Clinical resource manual 945-308, 2007, http://www.atlasmedic.com/resources/Biodex/Balance_SD/Clinical_Recourse_Manual_EN.pdf. (Accessed January 2014).
17. Balance System™ SD Biodex, 2010, http://www.biodex.com/sites/default/files/950440_man_10205revb.pdf. (Accessed February 2014).
18. Jellinger KA. Recent developments in the pathology of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 2002; **62**: 347-376.
19. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, et.al. Meta-Analysis of Early Non motor Features and Risk Factors for Parkinson Disease. *Ann Neurol* 2012; **72**(6): 893-901.
20. Dirks SJ, Paunovich ED, Terezhalmay GT, Chiodo LK. The patient with Parkinson's disease. *Quintessence Int* 2003; **34**(5): 379-393.
21. Irrgang JJ, Whitney SL, Cox ED. Balance and proprioceptive training for rehabilitation of the lower extremity. *J Sports Rehab* 1994; **3**: 68-83.
22. Houghlum PA, Bertoti DB. *Brainstorm's Clinical Kinesiology*. 6th ed. Philadelphia, Davis Company, 2012; PP: 83-153.
23. Li F, Harmer P, Fitzgerald K, Eckstrom E, Stock R, Galver J, et.al. Tai Chi and Postural Stability in Patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2012; **366**(6): 511-519.
24. Lui PP, Qin L, Chan KM. Tai Chi Chuan exercises in enhancing bone mineral density in active seniors. *Clin Sports Med* 2008; **27**(1): 75-86.
25. Protas EJ, Mitchell K, Williams A, Qureshy H, Caroline K, Lai EC. Gait and step training to reduce falls in Parkinson's disease. *Neuro Rehabilitation* 2005; **20**(3): 183-190.
26. Mirelman A, Rochester L, Reelick M, Nieuwhof F, Pelosin E, Abbruzzese G, et.al. V-TIME: a treadmill training program augmented by virtual reality to decrease fall risk in older adults: study design of a randomized controlled trial. *BMC Neurology* 2013; **6**: 13, 15.
27. Yen CY, Lin KH, Hu MH, Wu RM, Lu TW, Lin CH. Effects of Virtual Reality-Augmented Balance Training on Sensory Organization and Attentional Demand for Postural Control in People with Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial. *Phys Ther* 2011; **91**(6): 862-874.
28. Toole T, Maitland CG, Warren E, Hubmann MF, Panton L. The effects of loading and unloading treadmill walking on balance, gait, fall risk, and daily function in Parkinsonism. *Neuro Rehabilitation* 2005; **20**(4): 307-322.
29. Hirsch MA, Toole T, Maitland CG, Rider RA. The effects of balance training and high-intensity resistance training on persons with idiopathic Parkinson's disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2003; **84**(8): 1109-1117.
30. Steffen T, Seney M. Test-Retest Reliability and Minimal Detectable Change on Balance and Ambulation Tests, the 36-Item Short-Form Health Survey, and the Unified Parkinson Disease Rating Scale in People with Parkinsonism. *Phys Ther* 2008; **88**(6): 733-746.
31. Kwakkel G, de Goede CJ, van Wegen EE. Impact of physical therapy for Parkinson's disease: a critical

- review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; **13** Suppl 3: 478-487.
32. Ellis T, Katz DI, White DK, DePiero TJ, Hohler AD, Saint-Hilaire M. Effectiveness of an Inpatient multidisciplinary rehabilitation program for people with Parkinson disease. *Phys Ther* 2008; **88**(7): 812-819.