МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

Ръководител катедра:

Акад. проф. д-р Лъчезар Трайков, дмн

КАРДИОВАСКУЛАРНИ АВТОНОМНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

Д-р Петър Ангелов Дамянов

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на образователна и научна степен ”Доктор”

професионално направление 7.1. Медицина

Научен ръководител:

Акад. проф. д-р Иван Миланов, дмн

София, 2019

СЪДЪРЖАНИЕ

Списък на използваните съкращения…… 4

Въведение…… 5

I.Обзор на литературата…… 7

1.Автономна нервна система…… 7

2. Кардиоваскуларен автономен контрол…… 9

3. Автономни нарушения при МС…… 12

3.1. Нарушения в уринирането…… 13

3.2. Гастроинтестинални нарушения…… 14

3.3. Судомоторна функция и нарушена температурна регулация…… 15

3.4. Сексуални нарушения…… 15

3.5. Зенични нарушения…… 16

3.6. Кардиоваскуларни нарушения…… 16

3.6.1. Форма, тежест, продължителност на МС и кардиоваскуларни автономни нарушения…… 20

3.6.2.Клинична значимост на кардиоваскуларните нарушения…… 21

3.7. АНС и имунна регулация …… 23

4. Изследване на кардиоваскуларната автономна функция …… 24

4.1.Кардиоваскуларни автономни тестове…… 25

4.2. Мощностен спектрален анализ на ВСЧ…… 28

5. Синдром на умора при МС…… 31

6. Кардиоваскуларна автономна дисфункция и МРТ…… 34

7. Изводи от литературния обзор…… 36

II. Цел и задачи…… 38

III. Клиничен контингент…… 39

IV. Методи на изследване…… 40

V. Резултати…… 47

1. Демографски и клинични характеристики на изследваните пациенти с МС…… 47

2. Резултати от оценката на субективните автономни симптоми…… 49

3. Резултати от кардиоваскуларните автономни тестове……..…… 58

4. Резултати от мониторирането на артериалното налягане, сърдечната честота и времевите и честотните показатели на ВСЧ…….. 67

5. Ортостатичен интолеранс…… 77

6. Синдром на умора…….……... 80

7. Кардиоваскуларна автономна дисфункция и имуномодулираща терапия…….....……. 85

8. Кардиоваскуларни тестове и МРТ находка……..… 88

VI. Обсъждане…….. 92

1.Субективни автономни симптоми……..……. 92

2. Кардиоваскуларни автономни тестове……... 95

3. Зависимост на кардиоваскуларните тестове от продължителността, тежестта и формата на МС…….. 96

4. Оценка на сипматиковагалния баланс с изследване на ВСЧ…….……. 98

5. Ортостатичен интолеранс и кардиоваскуларни нарушения …..... 101

6. Кардиоваскуларна дисфункция и синдром на умора при МС……..…... 103

7. Кардиоваскуларна автономна функция и влияние на имуномодулиращата терапия ……..… 105

8. Автономни нарушения и МРТ промени……..…….. 105

VII. Изводи…….…… 107

VIII. Приноси……. 108

IX. Литература..... 109

Публикации и научни съобщения свързани с дисертационния труд…..…..... 134

Приложения…….……. 135

Приложение 1 Фиш за автономни симптоми

Приложение 2 Въпросник COMPASS 31-BG

Приложение 3 Скала за умора (FSS)

Списък на използваните съкращения

АН - артериално налягане

АНС - автономна нервна система

ВСЧ - вариабилност на сърдечната честота

ДАН - диастолно артериално налягане

ЕКГ - електрокардиограма

МРТ – магнитнорезонансна томография

МС – множествена склероза

НТС – ядро на солитарния тракт

САН – систолно артериално налягане

СЧ - сърдечна честота

СХУ - синдром на хронична умора

ЦАМ - централна автономна мрежа

ЦНС – централна нервна система

COMPASS 31 (Composite Autonomic Symptom Score 31) - въпросника за оценка на автономните симптоми

EDSS (Expanded disability status scale) – скала за количественно отчитане на увредата на неврологичните функции на J. Kurtzke

E-I разлика – разлика на СЧ при издишване/вдишване

индекс 30:15 - отношението на СЧ на 30 и 15 сърдечен удар след изправянето

FSS - Fatigue severity scale - скала за изследване на тежестта на умората

HF – висока честота

LF - ниска честота

LF/HF - отношението м/у ниска и висока честота от спектъра

TP – обща мощност на спектъра

Tilt table – повдигаща се маса

SDRR - средно отклонение на R-R интервала

ВЪВЕДЕНИЕ

Множествената склероза (МС) е хронично, възпалително, демиелинизиращо заболяване на централната нервна система (ЦНС) и може да има в клиничната си картина симптоми на автономна дисфунция.

Увреждания при МС могат да засегнат мозъчни структури, които са част от централната автономна мрежа и да доведат до нарушена регулация на много функции, които са под контрола на автономната нервна система (АНС). При пациентите с МС често са установявани уринарни, гастроинтестинални, сексуални, судомоторни, зенични и кардиоваскуларни нарушения. Уринарните и сексуалните нарушения са особено стресиращи за повечето пациенти, ограничават тяхната активност и имат съществена роля по отношение на общата им дисфункция и качество на живот. Клиничната роля на останалите автономни симптоми, включително на кардиоваскуларните, е по- слабо изяснена.

Съвременното клиничното изследване на АНС се извършва в оборудвани лаборатории чрез прилагане на стандартизирани тестове, с които могат количествено и обективно да се изследват автономните функции.

В различни проучвания е установено, че абнормностите в кардиоваскуларните автономните тестове при пациенти с МС са хетерогенни и вариабилни. Резултатите от проведените изследвания показват дисфункция на парасимпатиковата и симпатиковата АНС в различна степен и честота. Корелацията на кардиоваскуларните нарушения с формата, тежестта и продължителността на МС варира в широк диапазон. Този факт се дължи главно на релативно малките групи от изследвани пациенти и прилагането на малко на брой кардиоваскуларни тестове при част от проучванията.

Наличието и тежестта на кардиоваскуларните нарушения корелира в слаба степен с локализацията и броя на демиелинизиращите лезии в ЦНС. Някои изследователи свързват автономната увреда с наличието на лезии в мозъчния ствол, докато други не потвърждават тази взаимовръзка.

Връзката на кардиовакуларните нарушения и синдрома на умора при МС е вероятна, но слабо проучена.

Изследване на АНС обичайно не се извършва при МС, но установяването на степента и характера на кардиоваскуларните нарушения може да послужи като показател за тежестта на заболяването, да прецизира клиничната оценка и прогнозата за пациентите.

I. Обзор на литературата

1. Автономна нервна система

Автономната нерна система (АНС), известна още като вегетативна или висцерална, регулира функциите на вътрешните органи и осигурява телесната хомеостаза. Тези функции са неволеви и се осъществяват посредством автономните рефлекси (2).

Benaroch описва централната автономна мрежа (ЦАМ), която контролира активността на преганглионарните симпатикови и парасимпатикови неврони и е отговорна за непрекъснатата модулация на висцералните функции и адаптацията на организма към промените във вътрешната и външната среда (36). Централната автономна мрежа, която контролира симпатико-вагалния баланс включва следните анатомични области: орбитофронтален кортекс, медиален префронтален кортекс, преден цингуларен кортекс, инсуларен кортекс, амигдала, ядра от стриа терминалис, хипоталамус, периакведукталното сиво вещество и продълговатия мозък (37). Функциите на ЦАМ са организирани в четири йерархични нива: снинално, булбо-понтинно, понто-мезенцефално и предната част на главния мозък (37). Спиналното ниво включва симпатиковите и парасимпатиковите неврони, които осъществяват сегментните рефлекси и са под влиянието на супраспиналните нива. В булбо-понтинното (долен ствол) ниво се намират: ядрото на солитарния тракт (nucleus tractus solitarii), ретикуларната формация на вентролатералната медула и парабрахиалното ядро. На това ниво се осъществява рефлексен контрол на кардиоваскуларната функция, дишането, уриниране и гастроинтестиналните функции. Понто-мезенцефалното (горен ствол) ниво включва: периакведукталното сиво вещество, което интегрира автомният контрол с болковата модулация, съня и поведенческите реакции при стрес. В последното ниво са включени хипоталамуса и компоненти от предния лимбичен кръг. Този кръг свързва инсулата, предната цингуларна кора (gyrus cinguli) и амигдалата и има важна роля за интеграцията на телесната сетивност с емоционалните и автономните реакции (37). Хипоталамуса има основна роля при осъществяване на взаимовръзка между автономните и ендокринните отговори и е основна структура в невроендокринния контрол и координацията на хомеостазните механизми (244). Амигдалата има важна роля за автономната физиологична регулация и се активира при ситуации на страх и безпокойство, като е под тоничен инхибиторен контрол чрез ГАМК-ергични проекции от префронталната кора (70). Съществува връзка между

дорзолатералната и медиалната префронтална кора, която влючва предната цингуларна кора и орбитофронталната кора (150,219,224,292). Този възбуден симпатиков субкортикален кръг е под инхибиторния контрол на медиалната префронтална кора (17,278).

Основната роля на ЦАМ е да получава и обединява информация от ноцицепторите, терморецепторите и мускулните рецептори. Тази входяща сетивна информация сигнализира за физиологичното състояние на организма и се интегрира на нивото на задния рог, ядрото на солитарния тракт (НТС), парабрахиалното ядро и автономните структури от предната част на главния мозък (245). ЦАМ координира адаптивните автономни, ендокринни и поведенчески реакции при емоционални и стресови стимули, като характера на тези реакции зависи от вида на стреса. Острите стресови ситуации инициират краткотрайни защитни рекации, включващи активиране на симпатикуса. При хронични стресови състояния се активира хипоталамо-хипофизно-надбъбречната система (2).

Периферната АНС е изградена на сегментен принцип. Тя е разделена в структурно и функционално отношение на симпатикова и парасимпатикова (2). ЦАМ контролира автономните функции чрез еферентни проекции едновременно до преганглионарните симпатикови и парасимпатикови неврони (37). Периферният контрол на висцералните органи се упражнява от симпатикови и парасимпатикови проекции към таргетните органи чрез пре- и постганглионарните неврони, чийто синапс е в автономните ганглии. Преганглионарните неврони са разположени в мозъчния ствол и гръбначния мозък. Всички преганглионарни неврони имат за невротрасмитер ацетилхолин, който предизвиква възбуда на ганглийните неврони (38).

Преганглионарните неврони на парасимпатиковата нервна система са разположени в ядра в мозъчния ствол и сакралната част на гръбначния мозък (114). Много от преганглионарните нервни влакна са в състава на n. vagus, съответно терминът „вагусов" често се използва като синоним на „парасимпатиков". Преганглионарните неврони на симпатиковата нервна система са разположени в интермедиолатералната колона на тораколумбалната част на гръбначния мозък, докато постганглионарните неврони са в паравертебралните ганглии и ганглии разположени пред коремната аорта (114). Повечето постгангилионарни симпатикови неврони са адренергични с невротрансмитер норадреналин, но невроните към потните жлези са холинергични, с невротрасмитер ацетилхолин. Постганглионарните парасимпатикови

неврони са холинергични. Адреналната медула е модифициран симпатиков ганглии, който освобождава адреналин в кръвоносната система (38). Двата дяла на АНС инервират всеки орган в тялото. Те повлияват функциите на органите и регулират жизнено важни процеси като контрола на артериалното налягане и телесната температура (189). В контраст с парасимпатиковата система, симпатиковата осигурява реакциите на тялото в ситуации на оцеляване, хемодинамичен колапс и дихателна недостатъчност. Симпатиковите отговори включват покачване на сърдечната честота (СЧ), артериалното налягане (АН) и сърдечния помпен обем, преразпределение на кръвта от кожата и спланхниковата област към скелетната мускулатура, бронходилатация и намаляване на метаболитната активност (106). Парасимпатиковата нервна система до голяма степен е свързана със съхраняване и възстановяване на енергията на тялото чрез понижаване на СЧ и АН, както и чрез стимулиране на разграждането и усвояването на хранителни вещества и отделянето на отпадни продукти (106).

Клиничната проява на автономна хиперактивност най-често засяга симпатиковата нервна система и води до тахикардия, хипертония, хиперхидроза. Парасимпатиковата хиперактивност се проявява с изразена саливация и сълзене, брадикардия, коремни спазми, диария и императивни позиви за уриниране, вследствие детрузорна хиперактивност (254). Симпатиковата адренергична хипофункция води до ортостатична хипотония, анхидроза, нарушение на еякулацията при мъжете, докато парасимпатиковата хипофункция причинява ареактивност на СЧ, разширени зеници, атоничен пикочен мехур и дебело черво и нарушена ерекция при мъжете (189).

2. Кардиоваскуларен автономен контрол

Каударната част на НТС получава аферентни проекции от барорецепторите, сърдечните рецептори, хеморецепторите и пулмоналните рецептори (37,134). НТС е основната релейна станция за всички аферентации, които осъществяват стволовите рефлекси (37). Това са барорефлексът и сърдечните рефлекси, контролиращи АН и СЧ (68), каротидния хеморефлекс и пулмонарните механорефлекси, контролиращи дишането (91) и рефлекси осъществявани чрез вагусови аференти за стомашния и езофагеалния мотилитет (281).

Еферентните проекции на ЦАМ до синоатриалния възел на сърцето се осъществяват от симпатиковия ganglion stellatum и от кардиовагалните моторни неврони. Еферентните проекции на ЦАМ са под тоничен инхибиторен контрол чрез ГАМК-ергични неврони в НТС, което има директни проекции до парасимпатиковите ядра - nucleus ambiguus и дорзалното вагусово ядро (nucleus dorsalis nervi vagi) (276). В НТС се осъществява връзка между аферентните и еферентните вагусови проекции. Вагусовите еферентни проекции са от изключително значение за автономния контрол на сърцето, белите дробове, бъбреците и черния дроб (277). СЧ в покой е под тоничен инхибиторен контрол от вагуса (136). Вагусовите ефекти са много бързи, в рамките на 1-2 секунди, докато има известно забавяне в симпатиковите вазоконстрикторни отговори (5-10 секунди). Това е свързано с различната кинетика на адренергичната и холинергичната невротрасмисия, различните пътища и различните типове нервни влакна. Ето защо само парасимпатиковите влияния могат да доведат до бързи промени в сърдечния ритъм (254).

СЧ в покой и дихателната синусова аритмия се контролират първично и се намират под рефлексния контрол на парасимпатиковите сърдечни неврони в мозъчния ствол. Тези неврони, от които произлизат и вагусовите еферентни моторни влакна, се намират в дорзалното вагусово ядро и в nucleus ambiguus, и доминират невралния контрол на СЧ при нормални условия (293). Вагусът редуцира СЧ чрез намаляване на спонтанната деполяризация на синусовия възел. Вагусовото въздействие намалява по време на вдишване и се покачва при издишване, което води до възникване на респираторната синусова аритмия. Амплитудата на вариабилността на сърдечната честота (ВСЧ) по време на дишане в покой има обратна корелация с възрастта при здрави хора. Наблюдава се рязко понижаване на вагусовата активност при започване на физическо усилие (38).

Основна роля на АНС е поддържането на кратковремената хомеостаза на АН чрез действието на барорефлекса (114). Барорецепторите са механочувствителни окончания на аферентни автономни нерви в състава на n. glossopharyngeus и n. vagus, локализирани основно в синусите на каротидните артерии и в аортната дъга, които осъществяват непрекъснат контрол на промените на АН на принципа на отрицателната обратна връзка, чрез отчитане на пропорционалните промени в разпъването на артериалната стена. Когато артерията се разтяга, вследствие на повишено АН, барорецеторите се активират и повишават честота на нервните си импулси към

интегриращия център в мозъка – НТС (295). Повишената активност на НТС води до активация на парасимпатиковата нервна система – чрез ексцитаторни проекции до вентролатералната част на дорзалното вагусово ядро и nucleus ambiguous и инхибиция на симпатиковата нервна система (38). Чрез ексцитаторни глутаматергични неврони се активира каудалната вентролатерална медула, която от своя страна изпраща ГАМК-ергични инхибиторни проекции до ростралната вентролатерална медула. Ростралната вентролатерална медула е първичния регулаторен симпатиков център и дава проекции до симпатиковите преганглионарни неврони (295). Симпатиковата инервация на сърцето изхожда от преганглионарни неврони в торакалната част (Tx2-Tx5 сегмента) на гръбначния мозък (38). Симпатиковите еферентни проекции са насочени към сърцето и кръвоносните съдове, докато парасимпатиковите - към пейсмейкърните клетки на синоатриалния възел на сърцето (295). Симатиковите и вагусовите сърдечни еферентни проекции контролират автоматизма на синусовия възел, отговорен за сърдечната честота (хронотропен ефект) (38).

Ортостатичната провокация предизвиква ранни кардиоваскуларни реакции през първите 30 секунди (298,300). При изправянето на тялото, между 300 и 900 ml кръв се преразпределят от централното кръвообращение към долните крайници (44,47,239). Началният кардиоваскуларен отговор и кардиоваскуларните промени през първите 1-2 минути от изправянето са под рефлекторен автономен контрол. При по-продължително от 5 минути правостоящо положение, в регулирането на АН се включват и хуморални механизми. Вследствие активацията на симпатиковата нервна система и на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, се покачват нивата на плазмените катехоламини (298,300). Нормалната компенсаторна кардиоваскуларна реакция на ортостатичната провокация е неврогенно медиирано покачване на СЧ и повишаване на периферното съдовото съпротивление (248).

Намаляването на венозния кръвен ток към сърцето, предизвикан от покачване на интраторакалното налягане (тест на Valsalva) или дислоциране на кръв в корема и краката (при активно или пасивно изправяне), води до намалена активност на барорецепторите, кардиовагална инхибиция (тахикардия) и симпатикова активация (вазоконстрикция, положителен инотропен и хронотропен ефект върху сърцето (254).

Много по-малко се знае за централните структури, които имат отношение към кардиоваскуларните промени при физическо усилие. Установено е, че основна роля в този процес има дорзомедиалното ядро на хипоталамуса (67).

Невралната регулация на сърдечносъдовата система се осъществява чрез взаимодействието на симпатиковите и вагусовите пътища, които са модулирани чрез различни рефлексни механизми. При физиологични условия, активиране на едната част на АНС - симаптикова или парасимпатикова, е свързана с инхибицията на другата. Тази реципрочна организация е в основата на теорията за симпатиковагалния баланс, чрез който се регулира сърдечната дейност спрямо променящите се условия на средата (203).

През последните години редица невроизобразяващи проучвания при хора се опитват да установят мозъчните структури, свързани с контрола на ВСЧ. Чрез мета анализ на 8 проучвания при 191 изследвани лица е търсена връзка на ВСЧ с функционалната мозъчна активност, отчитана чрез позитронна емисионна томография и функционално магнитнорезонансно изобразяване (fMRI), при извършването на емоционални, когнитивни или двигателни задачи (275). Установено е, че медиалната орбитофронтална кора, предната вентрална префронтална кора и зоната на предната цингуларна кора, са свързани с автономните промени при емоционални реакции (18). Цингуларна кора има съществена роля по отношение на централния контрол на симпатико-вагалния баланс (65). Съществува реципрочна инхибиция между области от префронталната кора и амигдалата (73,196,247). Вентромедиалната префронтална кора и амигдалата са свързани както с модулация на емоционалните реакции, така и с контрола на ВСЧ (22). Хора с по-високо ниво на емоционална регулация са имали по-високи нива на ВСЧ в покой (22,276). В подкрепа на този факт е повишаването на ВСЧ при успешно изпълнение на задачи, свързани с контрол на емоциите (52,261).

3. Автономни нарушения при МС

С термина автономна дисфункция или дизавтономия се определя неправилното функциониране на АНС. Това се отнася както за симпатикова или парасимпатикова увреда, така и при свръхактивност на една от двете системи (115). Вторична дизавтономия може да възникне при увреждания на АНС от заболявания като захарен диабет, алкохолизъм или МС (115,190).

Автономните нарушения имат значителен дял в симптоматиката на МС. Според засегнатата функционална система те могат да бъдат: кардиоваскуларни, уринарни, гастроинтестинални, терморегулаторни, сексуални и зенични, с разнообразни

клинични прояви.

Увреждания при МС могат да засегнат мозъчни структури, които са част от централната автономна мрежа. Лезии в тези структури могат да доведат до нарушена регулация на кардиоваскуларната, судомоторната и много други функции, които са под контрола на АНС (123). Симптомите на автономна дисфункция са чести при МС и се наблюдават при до 80 % от пациентите (164). Често са установявани уринарни, чревни, сексуални, кардиоваскуларни, судомоторни (81,99,119,137,169,192,209) и зенични нарушения (87,132). Нарушенията в уриниране и дефекацията, както и сексуалната дисфункция са особено стресиращи за повечето пациенти с МС, докато клиничното значение на другите автономни симптоми е по- слабо изяснено (195). Увредата на автономните функции при МС не е задължително проявена с клинични симптоми (147). Автономните нарушения могат сигтификантно да влошат качеството на живот на болните (12,81). Най-честите клинични прояви при МС са уринарната, гастроинтестиналната и сексуалната дисфункция, които първично отразяват увреждане на гръбначния мозък (25).

3.1. Нарушения в уриниране

Контролът на пикочния мехур изисква координирано взаимодействие на автономната и соматичната нервна система, осъществявано от дълги рефлексни дъги, включващи понтинния тегментум. Нисходящите пътища са от понса към сакралната част на гръбначния мозък и уринарни симптоми при пациентите с МС обичайно настъпват в резултат на спинални лезии, прекъсващи тези пътища (42,104,138). В редица проучвания е установена връзка между уринарните нарушения и засягането на гръбначния мозък (26,42,148,177). Връзката между уринарните симптоми и лезиите на демиелинизация в главния мозък не е добре проучена (144,283).

Нарушенията в уриниране са свързана с нарушен контрол на детрузорната активност, нарушена координация на детрузорната и сфинктерната функция при уриниране и нарушен волеви контрол на външния сфинктер (103).

Най-честите микционни нарушения при МС са детрузорната хиперактивност и детрузор-сфинктерната диссинергия. Детрузорната хиперактивност се характеризира с императивни позиви за уриниране, неотложна инконтиненция и полакиурия. Най-честите симптоми на детрузорно-сфинктерната диссинергия са непълната евакуация на урината и затрудненото и болезнено уриниране (5).

Установено е, че уринарните нарушения са начален симптом при приблизително 5% от пациентите и се наблюдават до 75% от всички пациенти с МС в определен стадий на заболяването, като тези симптоми са персистиращи при около 50% от тях (104). Метаанализ на 22 изследвания при общо 1882 симптоматични МС пациенти установява детрузорна хиперрефлексия при 62%, детрузорна хипорефлексия при 20% и детрузор- сфинктерна дизсинергия при 25% от пациентите (171). Изследване на North American Research Committee on Multiple Sclerosis при 9702 болни с МС установява, че 65% от тях съобщават за поне един умерено или тежко проявен уринарен симптом: необходимост от спешно уриниране, често уриниране и незадръжка на урината (179). Чувство на непълно изпразване на пикочния мехур е съобщавано при 34% от пациентите, но същинска задръжка на урина е установявана много рядко (42). Внезапната инконтиненция се наблюдава изключително при пациенти в напреднал стадий на заболяването (179). Тежеста на уринарните симптоми корелира с тежеста на заболяването (23,42,84,198) и наличието и степента на пирамидна лезия в краката (26,42). Не е установена значима връзка между продължителността на МС и уринарните нарушения (26,198). Инфекциите на пикочните пътища, вследствие на автономни нарушения на пикочния мехур, са една от най-честите причини за влошаване на заболяването и смърт, вследствие на вторични усложнения (69,93). Уринарните нарушения имат съществена рола за степента на инвалидизация и нарушението на ежедневните дейности (207).

3.2. Гастроинтестинални нарушения

Мотилитетът, секрецията, абсорбцията и кръвния ток в гастроинтестиналния тракт зависят от вътрешната (ентерална) и външната (симпатикова и парасимпатикова) инервация. При разстройства на външната инервация се нарушава координираната перисталтика, което води до състояние на хипо- или хипермотилитет (2). Нарушенията в дефекацията могат да възникнат при приблизително 2/3 от пациентите и често са свързани с проявите на симптоми на уринарна дисфункция (58). Най-честите гастроинтестинални симптоми са свързани с аноректална дисфункция, характеризираща се със запек (37-68%) (28,166), незадръжка на фекалии (15-51%) (166,301) или комбинацията от тях (23%) (205). Установяват се също така и други стомашно-чревни симптоми като дисфагия, бързо засищане, чувство на пълнота и подуване в корема след нахранване, оригване, абдоминална болка (166).

Установена е значима корелация между наличието на запек и продължителността на МС и между гастроинтестиналните нарушения и тежеста на заболяването, наличието на уринарната нарушения и първично-прогресиращата форма на МС (122,206,228). Други изследователи обаче не намират връзка между продължителността и тежеста на заболяването и наличието на чревни симптоми (58).

3.3. Судомоторна функция и нарушена температурна регулация

Централната десцендираща судомотарна система включва преоптичната част на хипоталамуса, понтинния тегментум, ретикуларната формация на латералната медула и неврони от интермедиолатералната колона на гръбначния мозък, свързани с потните жлези чрез симпатиковите ганглии и периферните нерви (174,251). Судомоторните и терморегулаторните нарушения се дължат на нарушен симпатиков преганглионарен контрол на судомоторните ганглиини неврони, дължащ се на демиелинизиращи лезии в гръбначния мозък и по-рядко в областта на хипоталамуса и мозъчния ствол (39). Намалено потене и регионална анхидроза при термална провокация са най-честата клинична проява (214). Абнормности в потната секреция се наблюдават при около 40% от пациентите (53,214), като най-честа е анхидрозата в долните крайници (53).

Нарушената судомотарна функция корелира с тежестта на заболяването (53,118,214,241,242) и може да доведе до нарушения в терморегулацията (174). Нарушена терморегулация много рядко е съобщавана при пациенти с МС, и то обичайно във връзка с по-напредналите стадий на заболяването (160,267). Нормалната терморегулация е от особена важност за пациентите, поради факта, че слабо покачване на телесната температура може да засили неврологичните симптоми (208,241), вследствие провокирана от топлината намалена проводимост на демиелинизираните аксони (71,117,231). Физическата активност и повишената околна температура са основните топлинни провокиращи фактори за пациентите (72).

3.4. Сексуални нарушения

Сексуалните нарушения може да се дължат на комбинацията от увреда на АНС, двигателни нарушения, умора, психоциални фактори, страничен ефект от прилаганата медикаментозна терапия (39). Най-често при мъжете се установяват нарушения в ерекцията от 20 до 70% и еякулацията - от 13 до 53% (54,74,305). Еректилната дисфункция корелира с наличието на уринарни нарушения в голяма степен (43,198), като

мъже с наличието на импотенция са имали по-често уринарни симптоми (43). Честотата на сексуалните нарушения нараства със степента на общата невролгична увреда (234) и нарушената еякулаторна функция корелира със степента на пирамидна лезия (43). Еректилната дисфункция не е честа в началните стадии на заболяването. Времето от началото на заболяването до първите прояви на еректилни нарушения е средно 9 години (43,287). Основна причина за еректилните нарушения е засягането на гръбначния мозък (43,303). По-слабо е проучена сексуалната функция при жените с МС. Малкото на брой епидемиологични проучвания сочат, че най-честите оплаквания са намалена генитална чувствителност, намалено либидо, намалена вагинална лубрикация, трудности в получаването на оргазъм, диспареуния (6). При различни проучвания затруднение на получаване на оргазъм е установявано от 33 до 50% (43,168,176), на понижено либидо - от 31 до 58% (167,304,305).

3.5. Зенични нарушения

При пациенти с МС зеничният рефлекс към светлина често се засяга в хода на болестта (108). Установявани са удължени латенции на зеничния рефлекс при изследване с телевизионна пупилография (132). Честотата на абнормни зенични реакции при пациентите с МС, прекарали ретробулбарен неврит, варира от 26 до 60% (79,285). Времето между ретробулбарния неврит и проведените изследванията е най-малко 6 месеца. Не е установена зависимост между степента на зенична дисфункция и тежестта на неврологична увреда, както и с давността на заболяването (269). Зеничните нарушения при МС могат да се дължат на неспецифично засягане на централните пътища на зеничния рефлекс (227).

3.6. Кардиоваскуларни нарушения

Възпалителните и демиелинизиращи лезии при МС могат да засегнат вазомоторните центрове в мозъчния ствол или десцендиращите автономни влакна в гръбначния мозък и да доведат до нарушен симпатиков и парасимпатиков контрол на кардиоваскуларната система (12,291).

Имбаланс в симпатиковата и парасимпатиковата кардиоваскуларна модулация, вследствие на засягане на централната автономна мрежа може да предизвика автономна дисфункция при МС (81,99,169,195,209). Нарушения кардиоваскуларен

контрол при МС може да бъде последица от въвличането на хипоталамуса, мозъчния ствол или гръбначния мозък, както и да бъде свързан с увреденото функционално състояние на пациентите или да е следствие от прилаганата терапия (39,240).

Клиничнините абнормности на кардиоваскуларните автономни тестове са по-редки в сравнение с уринарните, сексуалните и терморегулаторните нарушения при пациенти с МС (19,53). Честотата на сърдечната автономна дисфункция при МС не може да се установи точно, защото в повечето случай е асимптомна (192) и с проведените автономни тестове се доказват основно субклинични кардиоваскуларни автономни нарушения (12,81,99,109,147,192,194,291).

Повечето от проучванията установяват както симпатикова, така и парасимпатикова дисфункция (12,109,111,147,158,192,194,210,221,222,240,252,291), макар че симпатиковата и парасимпатиковата нервна система невинаги са едновременно засегнати (192).

Някои автори установяват предимно парасимпатикова увреда (16,20,60,116,193), докато други предимно симпатикова дисфункция (98,99,213,279).

С метаанализ на 16 проучвания при 611 пациента с пристъпно-ремитентна или прогресираща форма на МС няма статистически заначима разлика между симпатиковата и парасимпатикова дисфункция, като авторите са анализирали абнормната реактивност на СЧ при теста с дълбоко дишане (25,6%) и абнормната реактивност на АН при ортостатизъм (15,8%), оценяващи съответно парасимпатиковата и симпатиковата нервна система (230).

Честотата на пациенти с 1 или повече абнормни теста е установявана в над 50% от болните с МС в редица изследвания (20,111,213,221), докато други са установявали по-ниска честота (92,99,109,169,209).

Парасимпатиковите кардиоваскуларни тестове са били абнормни в широки граници - от 10 до 80% в различните проучвания (12,16,20,78,81,99,111,116,120, 194,221,252,264,291).

Най-често са установявани абнормни резултати при реактивността на СЧ при дълбоко дишане, като индекс на кардиовагалната функция (20,209,252,279,291). Други изследователи обаче не са установили разлика на резултатите от този тест, спрямо контролната група (92,109).

Друг кардиовагален тест – промяната на СЧ при активното изправяне (индексът 30:15), също често е бил абнормен при изледваните болни (97,98,99,192,244).

По-рядко са установявани абнормности при теста на Valsalva - до 20% от изследваните, като не е имало сигнификантна разлика спрямо контролите (92,109,111,213,252,279). В някои проучвания не са установени абнормни отговори при този тест (192), докато други автори посочват пробата на Valsalva като най-чест абнормен тест (12,193).

Честотата на абнормни симпатикови кардиоваскуларни тестове варира от 13 до 60% при различните проучвания (20,111,192,194,221,252,264,279,291).

Изометричното мускулно съкращение (динамометрия) е най-чест абнормен симпатиков тест при редица изследвания (98,222,252,279,291). Някои автори намират динамометрията за най-показателен тест на симпатикова дисфункция (абнормен при 43% от изследваните пациенти) (194), докато други на са установили сигнификантност спрямо контролите (109).

Сигнификантност на реактивността на АН при активно изправяне с по-изразено спадане на систолното и диастолното АН също е намирано при МС (12,20,99,111,213,240), като мониторирането на АН при ортостатичен тест се определя като най–значим тест на оценка на симпатиковата функция (77). Други изследователи, обаче установяват абнормност при този тест с много ниска честота (169), или не установяват никаква разлика в сранение с контролната група (92,109).

Кардиоваскуларната автономна дисфункция варира в много широки граници, като честотата на пациентите с най-малко 1 абнормен тест е в широк диапазон - от 8 до 76%, а с най-малко 2 абнормни теста - от 2 до 50% (20,92,99,109,116, 192,194,209,291). В обобщените данни за наличието на кардиоваскуларната дисфункция Racosta и съавт. включват проведени проучвания, при които са проведени най- малко 3 кардиоваскуларни автономни теста. Пациентите с един абнормен автономен тест са били 42,1%, докато тези с най-малко два абнормни теста са били 2 пъти по-малко -18,8% (230).

Промените на ВСЧ във времевата и честотната област в покой и при ортостатизъм също са показали противоречиви резултати при различните проучвания.

Намирана е сигнификантна разлика или сходни резултати между пациентите с МС и конролите. При проучвания с Холтер ЕКГ са установени сигнификантно по-ниска

вариабилност на МС спрямо контролите на времевите (180,280) и на честотните параметри на пулсовата вариабилност, с изключение на отношението LF/HF (180). В друго проучване е установено снижение на всички честотни спактрални показатели: TP, HF и LF в покой спрямо здравите контроли (170). Подобни резултати - статистически значимо намаление на всички честотни спектрални показатели намират Brezinova и съавт., определяйки спектралния анализ като по- чувствителен метод в сравнение с конвенционалните кардиоваскуларни тестове (50). Frontoni и съавт. установяват различия само в нискочестотните области - VLF и LF мощности в покой, които са били сигнификнтно по-ниски при МС и при активно изправяне е настъпило покачване на LF и намаляване на HF, без разлика с контролната група, което показва липсата на автономна увреда при автономна активация (109). При други проучвания също не са установени статистически значими разлики при краткосрочното изследване на параметрите на ВСЧ (244), като само LF/HF отношението и LF в нормализирани единици са били сигнификантно по-ниски при МС (143). Напълно противоположни резултати са установени от други автори чрез Холтер 24 ЕКГ: нарушен симпатико-вагален баланс с повишен симпатиков и намален парасимпатиков тонус, оценени със сигнификатно по-високи LF и отношение LF/HF при пациентите с МС (60,202). Най-често чрез спектрален анализ е установявано сигнификантно снижение на общата мощност на спектъра спрямо контролната група (50,60,109,170).

Резултатите от проведените проучвания не са еднозначни. Една от причините за липсата на съпоставимост между отделните изследователи може да бъде използването на различни референтни граници на нормалните стойности и на различните лабораторни условия при извършване на изследването (195). Малкият брой на изследваните болни при тези проучвания и широкият диапазон на контролните параметри от отделните автори затрудняват интерпретацията на резултатите. Установяването на различна честота на кардиоваскуларна дисфункция е свързано с нейното дефиниране (12,99,230). Липсата на ясна дефиниция за автономна дисфункция има значимо клинично значение. Използвайки за праг най-малко два абнормни теста, наличието на автономна дисфункция може да бъде недооценено, и обратно - приемането на праг от само един абнормен тест може да доведе до свръхдиагностика (230).

3.6.1. Форма, тежест, продължителност на МС и кардиоваскуларни автономни нарушения

Съпоставянето на резултатите от кардиоваскуларните тестове с някои клинични показатели при МС: форма, тежест и продължителност на заболяването, показват противоречиви резултати (12,20,111,116,210). Повечето от проучванията са върху малък брой болни с различна степен на активност на заболяването, което може да оказва въздействие върху резултатите от проведените тестове.

В част от проучванията не се установява връзка между общата оценка от кардиоваскуларните тестове и продължителността, тежестта или формата на заболяването (60,81,147).

Честотата на автономна дисфункция е по-честа при прогресиращите форми на заболяването (вторично и първично прогресираща МС) отколкото при пристъпно-ремитентната МС (76). Други проучвания също намират по-често абнормни отговори от кардиоваскуларните тестове при прогресираща МС (192,194), особено при първично-прогресираща форма (194). При прогресираща МС симптомите на автономна дисфукция корелират с EDSS независимо от давността на заболяването (76).

Особено противоречиви са съпоставките с EDSS скалата - от добра корелация с кардиоваскуларните автономните нарушения (12,116,192), до отсъствие на зависимост от тях (16,81,147,213). В някои проучвания абнормните резултати на симпатиковите тестове корелира с тежестта и вторично- прогресиращата форма, докато парасимпатиковите тестове не показват такава зависимост (192). Други автори обаче установяват противоположни резултати, че парасимпатиковата дисфункция корелира с неврологичния дефицит, оценен с EDSS (97).

Повечето автори подчертават преобладаване на симпатикови нарушения при активиране на заболяването (34,99,202,222) и свързват тежестта на откритите кардиовасуларни нарушения с неговата продължителност (109,116). При по-скорошни изследвания е установено, че намалената ВСЧ в честотния спектър (180) и по-високата честота на абнормни рефлексни тестове (13,180) сигнификатно корелира с продължителността на заболяването, но не и с тежеста на неврологичната увреда.

При скорошно проучване не е установена сигнификантност на честотните параметри: ниски честоти (LF), високи честоти (HF) и отношението между тях - LF/HF между пациентите и контролите (265). Установена е обаче сигнификантна корелация на отношението LF/HF с възрастта, продължителността и тежестта на заболяването при

МС, както и положителна корелация на симпатиковагалния баланс с формата на заболяването, като пациентите с прогресираща форма на МС, са имали доминиране на симпатиковата активност в покой (265).

Малко са лонгитудиналните проучвания с повторно провеждане на кардиоваскуларните тестове (97,209). Лонгитудиналното проследяване с кардиоваскуларни тестове демонстрира прогресия на автономната дисфункция за период от 1 до 2 години при пристипно-ремитентна и вторично-прогресираща форма на МС, дори без промяна в тежестта оценена с EDSS и обема на лезиите от МРТ (209,210). В 2 годишно лонгитудинално проучване Flacheneker и съавт. установяват влошаване на кардиовагалните тестове с прогресия на парасимпатиковата дисфункция, докато симпатиковатите вазомоторни функция остават непроменена, въпреки влошаването на неврологичния дефицит (97). Следователно, по-голямата давност на заболяването е свързано с прогресивно влошаване на парасимпатиковата регулация (97,180).

Данните за влиянието на имуномодулиращата терапия върху кардиоваскуларната автономна функция са изключително малко. При болни с МС, които са били на лечение с интерферен бета или с плацебо не е установена статистически значима разлика в кардиоваскуларните тестове (97).

3.6.2.Клинична значимост на кардиоваскуларните нарушения

Голям брой проучвания са показали диагностичната стойност на ВСЧ при болни с диабетна полиневропатия, Паркинсонова болест, епилепсия, мозъчни инсулти и МС. Нейното изследване допринася за откриване на ранна сърдечна автономна дисфункция и корелира с основните клинични прояви на заболяването: гликиран хемоглобин при захарен диабет, тежест на двигателните нарушения при Паркинсонова болест, вид на пристъпите при епилепсия, синдром на умора при МС. Наличието им е свързано с повишен риск от ритъмни сърдечни нарушения и внезапна сърдечна смърт (7).

Клиничното значение на кардиоваскуларните нарушения при МС остава недобре изяснена (195).

Кардиоваскуларните нарушения могат да доведат до ортостатичен интолеранс, вследствие на увреда в еферентните кардиоваскуларни симпатикови и парасимпатикови пътища (21,169).

Свързани с ортостатичния интолеранс симптоми, като ортостатична замаяност, са установявани при до 50% от пациентите (12,20,99,169,291), като те се асоциират с наличието на симпатикова вазомоторна дисфункция (99). Ортостатична хипотония и синдром на постурална ортостатична тахикардия (ПОТС) могат да бъдат провокирани при пасивен ортостатичен тест (tilt table) при пациенти с МС (13).

Въпреки честите ортостатични оплаквания, клинично изявена ортостатична хипотония е установявана много по-рядко - от 3 до 14% от пациентите (20,99,111,169, 192,264,291). Ортостатичната хипотония е по-честа при първично и вторично-прогресиращите форми на заболяването (76,192,243) и при по-тежка неврологична увреда, оценена с EDSS (192). Получаването на синкоп, вследствие постуралните нарушения, е рядко. Асимптомните нарушения на ортостатичната реактивност са много по- чести от клинично проявения ортостатичен интолеранс (195).

Има нарастващ интерес при изследванията на ВСЧ от изследователи от различни сфери. Установено е, че симпатико-вагалния дисбаланс с повишен симпатиков и намален вагусов тонус, е свързан с по-лоша прогноза при остри и хронични соматични и неврологични заболявания (95,268). Най-простият маркер показващ повишен симпатиков тонус е тахикардията в покой и това се асоциира с неблагоприятна прогноза при пациентите със сърдечносъдови заболявания (66). Намалена вариабилност на СЧ е намирана при пациенти със сърдечни заболявания и след миокарден инфаркт, и е установявана намалена вагусова активност и понижена реактивност на синусовия възел при автономната провокация (172), както и свръхактивност на симпатиковата нервна система, което е свързано с повишен риск от сърдечна смъртност (212). ВСЧ има важно значение за установяването на пациенти с повишен риск от сърдечносъдова смъртност (172,181,274,290).

Малко проучена е взаимовръзката между дисфункцията на АНС и прогнозата на МС. Кардиоваскуларни автономни нарушения, предизвикани от демиелинизиращи лезии в невралните структури, контролиращи кардиоваскуларните и респираторните функции (хипоталамус и мозъчен ствол), могат да бъдат причина за внезапна смърт при МС (127,236). При пациенти с МС е установено, че сърдечносъдовата смъртност е по-висока в сравнение с общата популация (185).

ЦАМ модулира сърдечната честота и сърдечната реполаризация (178). Сърдечната реполаризация може да бъде оценена с коригираният QT интервал (QTc) в ЕКГ (226). Установено е, че QTc интервал е сигнификантно удължен при пациенти с

МС спрямо здрави контроли (82,78), като удължаването на QTc интервал е корелирало със тежестта на гръбначномозъчна атрофия (78). Удължаването на QTc интервала е предиктор за неблагоприятни кардиоваскуларни усложнения (225), дори при пациенти без сърдечно заболяване (255). Пациентите с МС са изложени на по-голям риск от пристъпно предсърно мъждене, като е наблюдавано удължаване на P-вълната по време на пристъп на заболяването (55,146,249). Също така по време на пристъп със засягане на мозъчния ствол е наблюдаван неврогенен белодробен оток (112,249).

Установяването на автономни нарушения при пациенти с МС е необходима както за клинични (диагноза и лечение), така и за изследователски цели (установяване на потенциални теравтечни цели) (229). Изследването на АНС може да има значение при подбора на пациентите за имуномодулираща терапия. Така с използването на автономни тестове могат да бъдат селектирани МС пациенти, които изискват интензивно и продължително кардиоваскуларно мониториране при започване на терапията с fingolimod. Чрез изполването на неинвазивно изследване на вариабилността на СЧ и АН на 55 пациента с МС, Rossi и съавт. намират корелация между по-изразената парасимпатикова реактивност при пробата на Valsalva и тестът с дълбоко дишане, преди започване на лечението с fingolimod, и ниската СЧ след стартиране на лечението (237). При друго проучване са установени нарушения в кардиоваскуларните реакции при пациенти с МС, които след започване на лечението с fingolimod са имали по-дълго от 6 ч. забавяне на СЧ (125). Резултатите от изследването на ВСЧ са източник на полезна информация за оценка на парасимпатиковия контрол на сърцето, като могат да бъдат полезни за избора на по–ефективна рехабилитационна стратегия при МС (80).

3.7. АНС и имунна регулация

Автономната дисфункция при МС може да бъде не само следствие, но и да има роля в патогенезата на заболяването. Взаимовръзката между АНС и имунната регулация е двупосочна. Както се осъществява модулиране на възпалителния процес от АНС и хипоталамо-хипофизарната система, така и имунната система динамично регулира АНС (294). Проимфламаторните цитокини са повишени при МС (211). Това може да доведе до активиране на хипоталамо-хипофизо-адреналната (ХХА) ос с повишена секреция на кортикотропин освобождаващ хормон, адренокортикотропен

хормон и кортизол (113). Нарушена регулация на ХХА ос може да доведе до имунна активация (152).

Съществуват достатъчно доказателства, че активирането на симпатиковата нервна система има имуносупресивен ефект, докато симпатиковата блокада може да засили имунния отговор (56). Експерименталният алергичен енцефаломиелит, предизвикан при плъхове, се обостря при химична симпатектомия (57), докато активирането на симпатиковата нервна система чрез излагане на животните на стрес (157) или бета-адренергични агонисти (297) забавя хода на заболяването. Предполага се, че дисфункция на симпатиковата нервна система може да доведе до нарушена имунна функция при МС, като е установена повишена чувствителност на бета–адренергичните рецептори на имунните клетки при прогресираща форма на МС (141,169). Кардиоваскуларната симпатикова дисфункция при МС корелира с клинично изявените пристъпи на заболяването, докато парасимпатиковата дисфункция - с прогресивното влошаване на неврологичната увреда, оценена с EDSS, независимо от наличието на пристъпи (97,103,192,215,294,301). Катехоламинови нива са слабо понижени при пациенти с хронично-прогресираща МС, но са двойно повишени при пациенти в клинично неактивна пристъпно-ремитентна форма на заболяването (97,209). В противовес само едно друго проучване установява повишени норадреналинови нива при хронично-прогресиращите МС пациенти (141). Изразена е хипотеза, че парасимпатиковата дисфункция може да е последица от МС, докато увредената симпатикова функция може да играе патогенетична роля в развитието на заболяването (97).

4. Изследване на кардиоваскуларната автономна функция

Основна цел на автономното изследване е да установи: наличието и разпространението на автономна дисфункция, да регистрира симптомите на автономна увреда, които може да са свързани със специфични синдроми и да определи ефекта на автономното нарушение върху засегнатия орган (173).

Изследването на АНС е свързано с наличието на специализирана лабораторна екипировка и апаратура и е времеемко. При предполагаема автономна увреда се прилагат неинвазивни автономни тестове за установяване на засягането на

симатиковата или парасимпатиковата нервна система, или наличието на комбинирана увреда.

Кардиоваскуларна автономна дисфункция може да бъде установена с прилагането на хемодинамични тестове, базирани на определяне на вариабилността на СЧ (ВСЧ) и мониториране на артериалното налягане. Сърдечният ритъм подлежи на симпатиков и парасимпатиков контрол, модулиран от централни и периферни автономни структури (4). Реактивността на сърдечния ритъм към условията на променящата се среда, наречена вариабилност на сърдечната честота, отразява модулацията и баланса на тези структури (4). ВСЧ е физиологичен феномен, дължащ се на промените на R-R интеравалите, предизвикани основно от дишането и от промени в съдовия тонус. Чрез измерване на ВСЧ при определени условия се установява автономния баланс, който отразява активността на симпатиковата и парасимпатиковата система (120). Оценката на ВСЧ е достъпен и надежден метод с висока репродуктивност, чрез който може да се определи симпатико-вагалния баланс на синоатриално ниво (7,270). Той се използва както в кардиологичната практика, така и при редица неврологични заболявания (4).

Възможностите за оценка на автономните функции са разнообразни (123,175) и влючват сложни изследвания, които са налични само в специализирани центрове, като сцинтиграфско изследване на автономната сърдечна инервация (83,126), ортостатичен тест с прилагане на отрицателно налягане в долната половина на тялото (188) или оценка на барорефлекса с прилагане на отрицателно налягане в областта на шията (86,123,124,187). Тези процедури не са подходящи за широко приложение.

4.1. Кардиоваскуларни автономни тестове

С въвеждането на нови и лесни за изпълнение тестове изследването на автономните функции търпи бързо развитие.

Сърдечната дизавтономия може да се изследва посредством набор от рефлексни тестове, познат от няколко десетилетия като батерия на Ewing (88,90). Той включва 3 теста за изследване на промените на СЧ при различни стимули и 2 теста за изследване на промените на АН (66). При тези неинвазивни тестове се изследват едновременно кардиовагалните и симпатиковите функции, като се определя автономната реактивност при прилагането на различни физиологични стимули (106) и се отчитат промените на СЧ, чрез дължината на R–R интервала, и на АН при съответната провокация.

При МС най-често използваните тестове в клиничната практика за оценка на парасимпатиковия автономен сърдечен контрол са промяната на СЧ при пробата с дълбоко дишане, пробата на Valsalva и ортостатичния тест (пасивно или активно изправяне), докато симпатиковата функция може де се оцени чрез измерването на промените на АН при ортостатичния тест и при теста с изометрично мускулно съкращение (динамометрия) (79,97).

Кардиовагалната рефлексна функция може да бъде изследвана чрез определяне на промените на СЧ при пробата с дълбоко дишане, тест който за първи път е предложен от Wheeler (296). В легнало положение, след определен период на стабилизиране на СЧ, изследваният започва да диша дълбоко и ритмично. Обичайно тестът се изпълнява за 6 респираторни цикъла (106). Вдишването и издишването са с еднаква продължителност от 5 секунди. Максималната СЧ при вдишване (съответно най-късият RR интервал) и минималната СЧ при издишване (съответно най-дългият RR интервал) служат за оценка на респираторната синусова аритмия (E-I разлика и E/I отношение) (123,296). Варибилността на СЧ се контролира основно от вагусовия нерв. Пациентите с МС обичайно имат абнормна регулация на СЧ при дълбоко дишане, т.н нарушена респираторна синусова аритмия. В сравнение с другите кардиовагални тестове, пробата с дълбоко дишане най-често показва абнормни резултати (20,209,221,252,279,291).

При пробата на Valsalva се поддържа експираторно налягане 40 mmHg за 15 секунди, чрез издишване в мундщук, който е свързан с манометър, като паралелно се извършва ЕКГ запис (123,162). Хемодинамичният отговор се подразделя на 4 фази (106). При здрави хора, внезапното покачване на интраторакалното налягане води до намаляване притока на венозната кръв към сърцето, намален сърдечен дебит и спадане на АН (ранна фаза 2) и до барорефлекс индуцирана централна кардиовагална инхибиция и симпатикова активация с постоянно покачване на СЧ и периферна возоконстрикция с покачване на АН (късна фаза 2). С преустановяване на експираторното усилие, вследствие на персистиращата вазоконстрикция и отново покачения сърдечен дебит и помпен сърдечен обем, се генерира пиково покачване на АН и барорефлекс медиирана кардиовагална активация със забавяне на СЧ (фаза 4) (123). За оценка на парасимпатиковия сърдечен контрол се изчислява индексът на Valsalva - отношението на най-високата СЧ (най-късият RR интервал) по време на

издишването спрямо най-ниската СЧ (най-дългият RR) през първите 20 секунди след експираторното усилие (124).

Кардиоваскуларната ортостатична регулация се изследва с ортостатична провокация чрез активно или пасивно (с повдигаща се маса – tilt table) изправяне. Здравите лица имат минимални промени в АН след изправяне (190). При пациентите с автономни нарушения може да се наблюдава сигнификантно спадане на АН. Изправянето от легнало положение води до повишаване на кръвния обем в субдиафрагмалната венозна система. Сигнификантно спадане на АН се предотвратява от компенсаторна тахикардия и вазоконстрикция на съдовете в спланхниковата област и долните крайници (260). Поддържането на АН в ортостатична позиция е свързано с активация на симпатиковата нервна система и с потискане на парасимпатиковата сърдечна активност (123,190). Хемодинамичните промени при активно изправяне водят до рязко покачване на СЧ с пик около 3-та секунда, вследствие внезапно потискане на вагуса, последвано от по-плавно покачване на пулсовата честота при последваща вагусова инхибиция и активиране на симпатикуса (106). Изследването на индексът 30:15 - отношението на най-дългия R–R интервал около 30 сърдечен удар отнесен към най- късия R–R интервал около 15 сърдечен удар след изправянето, е показател за интегритета на парасимпатиковата кардиовагална функция (232). За оценка на симпатиковата вазоконстрикторна функция се съди по промените на систолното и диастолното АН при ортостатичния тест. Ортостатичната хипотония се дефинира като спадане на систолното АН с повече от 20 mmHg и/или на диастолното АН с повече от 10 mmHg през първите 3 минути от активно или пасивно изправяне на тялото (159,274). При пациентите, които не могат да се изправят активно, се извършва пасивна ортостатична провокация с автоматична повдигаща се маса (123). Хидростатичният ефект при ортостатизъм зависи от ъгъла на изправяне (298,300). При пасивно изправяне на ъгъл 70°, ортостатичната провокация е почти идентична на провокацията при напълно изправено положение на тялото (sin 70° = 0,94) (298,300).

С теста с изометрично мускулно съкращение (динамометрия) се изследва симпатиковата активация при постоянно суб-максимално физическо усилие (123). Пациентът стиска с ръката си динамометър в продължение на 3 до 5 минути с 30% от своята максимална сила (232). Последващата вазоконстрикция с покачване на АН отразява симпатиковата вазомоторна активност (124).

Клиничните автономни тестове само индиректно оценяват интегритета на симпатиковите и парасимпатиковите еферентни пътища, чрез определяне на реактивността на таргетния орган при прилагането на определен физиологичен стимул (39). По-голямата част от тестовете са прости и лесни за изпълнение, но трудни за интерпретиране. На получените резултати влияят множество фактори. Затова всяка лаборатория разработва собствени референтни стойности на прилаганите в нея автономни тестове (3).

4.2. Мощностен спектрален анализ на ВСЧ

Субклинични или по-слабо изразени нарушения на кардиоваскуларната автономна функция могат да бъдат установени чрез по-сложни лабораторни тестове, включващи мониториране на сърдечния ритъм и измервания на ВСЧ във времевата и честотната област чрез ЕКГ записи с различна продължителност (98,170,180,253). Стандарти за измерване и оценка на ВСЧ са приети през 1996 г. - Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (274).

ВСЧ може да се регистрира в покой и след провокация (98,274), като обикновено се извършва на базата на кратки - 5 минутни записи при контролирани условия (66,274). ВСЧ отразява промените на R-R интервалите, които са свързани с взаимодействието на двете части на автономната нервна система (145,274).

Използват се различни параметри от ВСЧ (263,274). Най-често в клиничната практика ВСЧ се изследва чрез анализ във времевата област (time-domain). При този анализ параметрите се получават от директно измерване на дължината на RR интервала на последователни нормални сърдечни интервали (145,274). Определяне на средното отклонение на R-R интервалите (SDRR) в покой и при дълбокото дишане е най-често изследваният параметър (66,106). SDRR отразява едновременно симпатиковата и парасимпатиковата модулация на СЧ (263,274).

Спонтанните флуктуации в автономния тонус, регистрирани чрез използването на анализ в честотната област (спектрален анализ) може да разкрие по-детайлен поглед върху механизмите на кардиоваскуларния автономен контрол (246,274). Спектралният анализ позволява общата вариабилност на биосигнала да бъде разделена на различни основни честотни компоненти, като повечето биосигнали флуктуиращи около определена средна стойност могат да се представят като сума от синуси и косинуси на

различни честоти (40). Разликите на величините с различни честоти, или осцилации, са съизмерими с разликите на симпатиковите и парасимпатиковите влияния върху кардиваскуларната регулация. Целта на спектралния анализ е да се отграничат различни честотни компоненти на цялостната модулация на R-R интервалите за определен период от време. Най-често използваният метод за изчисляване на спектралните индекси се базира на метода бърза трансформация на Форие (FFT) (66).

Величините с бавни базови честоти са всеобщо приети индекси на симпатиковия и парасимпатиковия тонус (123,263). В литературата са описани три основни компонента с бавни базови честоти: много ниски честоти (VLF≤0,04 Hz), ниски честоти (LF: 0,04–0,15 Hz) и високи честоти (HF: 0,15–0,40 Hz) (123,274). При ЕКГ записи с продължителност само 5 минути, интерпретацията на VLF е неясна (123,128,274). Много ниските честоти са свързани с влиянието на терморегулацията и ренин-ангиотензиновата система.

Флуктуациите на СЧ в LF компонент (около 0,1 Hz) представлява така наречения 10-секунден ритъм (вълни на Mayer) и са под влиянието на барорецепторната система (139,263). Свързани са както със симпатикови, така и с парасимпатикови влияния върху СЧ, особено в състояние на покой (40,183,263). LF компонент се покачва по време на ортостатизъм, умствено и умерено физическо натоварване (274).

ВСЧ в HF компонент (около 0,25 Hz) отразява дихателната синусова аритмия, като тази честотна област е свързана основно с парасимпатиковите еферентации към сърцето (40,263,274).

Общоприето е, че флуктуациите на СЧ в LF област са предимно под симпатиков контрол с вагусова модулация, докато в HF област са под парасимпатиково влияние (66).

Отношението на нискочестотните към високочестотнитете компоненти на спектъра (LF/HF**)** е индекс за симпатико-вагалния баланс (183,274). При повишена симпатикова активност, отношението ще има по-висока стойност, а при предоминиране на парасимпатиковата система, отношението ще бъде с по-ниска стойност (183). При контролирани условия в покой, здравите лица имат слабо предоминиране на LF компонент и обичайно отношението е между 1 и 2 (66). При изправяне се наблюдава намаляване на HF и покачване на LF мощност, свързани с барорефлекс медиирана компенсаторна реакция на ортостичната провокация. Нарушен симпатико-вагален

баланс с промяна в LF/HF е установен при различни кардиологични и неврологични заболявания. Интерпретацията на тези резултати е трудна, поради това че те само индиректно отразяват симпатиковата и кардиовагалната функции (290).

Общата мощност на спектъра на ВСЧ - Total power (TP) отразява общата вариабилност и е сума от вариабилността на всички спектрални компоненти в честотния диапазон < 0,4 Hz.

Ако ВСЧ се измерва чрез дължината на RR интервалите, мощността се изчислява в ms^2 (85). Мощността на спектралните компоненти може да бъде отразена и в нормализирани единици (nu). Нормализирането на LF и HF (LFnu, HFnu) се представя като отношение на LF или HF, разделено на сумата от LF и HF мощности, и умножено по 100 (274).

Анализът на автономните функции чрез мощностен спектрален анализ се използва предимно в специализираните изследователски автономни лаборатории, рядко се прилага клинично (66).

Не е съвсем ясно какви методи за изследване на ВСЧ трябва де се използват: дали функционалните тестове на Ewing или спектралния анализ на ВСЧ. Конвенционалните тестове са лесни за изпълнение в амбулаторни условия и не се нуждаят от компютъризирани ЕКГ програми. От друга страна спектралния анализ има по-голяма чувствителност при откриване на ранно автономно увреждане. Спектралният анализ на ВСЧ при покой дава възможност да се оцени състоянието на автономния баланс при отделни групи болни и при здрави лица, както и да се определи цялостната интегративност на автономните структури (142,216). В някои проучвания е установено, че около 1/3 от пациентите с нормални конвенционални тестове, са имали абнормни параметри от спектралния анализ (204) и общата вариабилност, оценена с SDRR е била редуцирана при пациенти с нормални функционални тестове (184).

Множество фактори могат да повлияват ВСЧ: възраст, пол, АН, СЧ, дихателна честота, време на денонощието, положение на тялото, хранене, употреба на алкохол и кафе, тютюнопушене, психичен статус (40,59,66,161,223,233,258). Влияние оказват също така подготовката на пациента, условията при които се провежда изследването, а също така употребата на лекарства, които могат да засегнат адренергичните и холинергичните функции (254). Възрастта е обратнопропорционална на вариабилността (64,156,258). Остаряването е свързано с намалена барорефлексна чувствителност, редуциран вагусов контрол върху синусовия възел, повишена фонова

симпатикова активност и намалена реактивност при симпатикова стимулация (39). При МС се наблюдава типичните свързани с възрастта промени в кардиоваскуларната модулация с покачване на симпатиковата и намаляване на вагусовата сърдечна регулация, което е описано и при здрави контроли (51,100).

5. Синдром на умора при МС

При МС умората е най-често срещаният симптом, по-често при жените и при пациентите с първично или вторично-прогресираща форма на заболяването. Може да се появи във всяка фаза на заболяването (8). Синдром на умора се наблюдава при до 90% от пациентите (49,133,153,165). Около 2/3 от болните с МС описват умората като най-обезпокояващ симптом (49), като тя често е първи симптом на заболяването, още преди неговото диагностициране (105). Умората има изразено въздействие и намалява качеството на живот при МС (101,133). Умората при МС е по-силно изразена в сравнение с други хронични заболявания (75,153,154,155,220,282).

Независимо от честотата и въздействието на умората върху болните с МС, етиология й не е добре изяснена и терапевтичното й повлияване е ограничено (46,149).

Умората при МС се класифицира като първична и вторична и при много пациенти са налице и двата вида. Първичната умора се дължи пряко на заболяването, докато вторичната е свързана с функционален дефицит. Умората корелира с активността на заболяването, оценена чрез МРТ (9). Първичната умора е пряко свързана със заболяването и може да се дължи на възпалителния процес и да е свързана с имунна активация, демиелинизация, аксонна увреда или невроендокринни нарушения, като те не могат да обяснят напълно умората при МС, което води до предположението, че други фактори също могат да оказват влияние (46,149).

Не съществува унифицирана дефиниция за умора. Тя се определя като усещане на намалена умствена или физическа енергия, която може да ограничи ежедневните дейности (102). Според Krupp умората при МС е ″ усещане за физическа умора и липса на енергия, различаваща се от тъга или слабост ″ (154).

Умората се измерва чрез различни субективни скали, от които най-често се използва скалата за оценка на тежестта на умората - Fatigue Severity Scale (FSS) (8).

Корелация между синдрома на умора и кардиоваскуларната автономна дисфункция се прави с оглед факта, че оплакванията на пациентите, свързани с ортостатичен интолеранс като: замаяност, слабост, физическо изтощение и влошаването им от по-висока околна температура, физическа активност и хранене, са същите както при пациентите с умора (195). Pagani и съавт. допускат връзка между хроничната умора и автономна дисфункция, базирайки се на резултатите от изследване на ВСЧ при синдром на хронична умора (СХУ) и излагат хипотезата за наличието на повишена симпатикова активност в покой и намалена реактивност при провокиращи стимули (217,218). Други автори също достигат до подобен извод, като намират повишен симпатиков тонус в покой и намалена симпатикова модулация на кардиоваскуларните параметри при ортостатична провокация при СХУ (107). При някои проучвания намаленият вагусов тонус е определян като вероятно обяснение за умората при пациенти със СХУ (256). При неврологични заболявания, като множествена система атрофия, е обсъждана възможността умората са бъде следствие на автономна дисфункция (107). Лечението на ортостатичната хипотония намалява тежестта на умората (238).

Връзката между кардиоваскуларна автономна дисфункция и умората при МС е предполагаема, но недобре изяснена. Умората и автономните нарушения настъпват в ранните стадии на МС и някои проучвания установяват взаимовръзка между тях, като предполагат общ патогенетичен механизъм за тези симптоми (63,98,143,163,302). Разглеждайки връзката на умората с автономните нарушения, ортостатичният интолеранс изглежда най-пряко свързан с проявата на умора при МС. При изследване с въпросници се установява частична връзка между оплакванията от ортостатичен интолеранс и наличието на умора (63). При изследване на МС пациенти със синдром на постурална ортостатична тахикардия (ПОТС) е установена корелация с наличието на умора, като след провеждане на лечение на ПОТС умората е намаляла при повечето от пациентите (140).

Малкото на брой изследвания, свързващи умората при МС с резултатите от проведените кардиоваскуларни тестове са довели до противоречиви резултати. Няма ясна концепция дали умората е свързана със симпатикова или парасимпатикова увреда, или е следствие от наличието на симпатико-вагален дисбаланс (195).

Някои проучвания свързват умората с наличие на симпатикова вазомоторна дисфункция с релативно съхранена кардиовагална функция (98) и само при пациентите

с умора се наблюдава намален капацитет за покачване на артериалното налягане при ортостатизъм (163). Установена е по-ниска реактивност на СЧ при ортостатичен тест и по–слабо покачване на АН при изометрично мускулно съкращение с тенденция към по-ниско отношение LF/HF само при пациентите с по-изразена умора, което показва нарушен симпатиков вазомоторен отговор с интактен вагусов сърдечен контрол (98).

Възможно нарушение на симпатиковагалния баланс с намалена вагусова функция и нормална или ниска симпатикова активност предполагат други автори (143). Те установяват синификантно покачване на LF компонента и на отношението LF/HF при ортостатичния тест, както и сигнификатна зависимост на възрастта с някои от кардиовагалните тестове при пациентите с умора, което не е било наблюдавано при контролната група. С оглед на този факт е изказано предположение, че част от наблюдаваните ефекти се дължат на свързано с възрастта намаление на вагусовата активност, която е настъпила в по-млада възраст при пациентите с МС, съобщаващи за изразена умора (143).

Други автори са на мнение, че влиянието на кардиоваскуларната автономна дисфункция върху умората е малка. Merkelbach и съавт. не намират сигнификатна корелация между сборната оценка от кардиоваскуларните тестове, както и резултатите от който и да е отделен автономен тест, със средната оценка от въпросниците за умора. Все пак е установена леко повишена средната оценка за умора при пациентите с абнормен отговор на АН при теста с изометрично мускулно съкращение и при по-висока обща оценка за симпатикова дисфункция (194).

В други проучванията наличието на умора се свързва основно с нарушение на вагусовата функция. Установена е нарушена ВСЧ с намалена парасимпатикова активност при повече от 50% от пациентите с умора (193). Най-чест абнормен тест е пробата на Valsalva, докато симпатиковият кардиоваскуларен компонент, изследван с ортостатичната промяна на АН, е в границите на нормата (193).

Hanken и съавт. разработва модел за патогенезата на умората при МС, при който проинфламаторните цитокини активират периферните вагусови аферентни неврони, което води до активиране на централните автономни структури и повишена активност на вагусовите еферентни неврони с появата на автономен дисбаланс (121).

Тежестта на неврологичната увреда, оценена с EDSS, както и активността на МС корелират с тежестта на умората (62,131,151), но при други проучвания не е установена подобна взаимовръзка (29,30,61,94,154,286,288).

Депресията се обсъжда като важен предиктор на синдрома на умора, като в някои изследвания между тях е имало сигнификтна взаимовръзка (29,31), докато в други – не е установена съществена корелация (130,154,288).

Умората може да бъде следствие от прилаганата терапия при МС (48).

Няколко проучвания с функционално магнитнорезонансно изобразяване (fMRI) намират, че при продължителен ментален стрес от 1-2 часа, активацията на мозъчните региони, свързани с изпълнението на менталната задача прогресивно намалява (45,272). При извършването на ментални задачи, водещи до умора се установява, че префронталния кортекс, включващ и предния цингуларен кортекс, свързан с извършването на екзекутивни функции, може да бъде постоянно активиран, като тази префронтална активация постепенно се редуцира с времето (201). Медиалният орбито-фронтален кортекс показва положителна корелация на субективното усещане за умора с регионалния мозъчен кръвен ток, измерен с позитронно емисионна томография (271). Тези резултати предполагат връзка между умората и имбаланс в невралната активност на области, свързани със централната автономна мрежа и затруднен контрол на инхибиторния капацитет на симпатикоексцитаторния отговор.

6. Кардиоваскуларна автономна дисфункция и МРТ

МРТ е основен диганостичен метод при МС със своята чувствителност да установява дисеминирани лезии в ЦНС (33). МРТ се използва в клиничната практика не само за диагностика на МС, но и за проследяване на активността на заболяването и оценка нуждата от терапия и нейната ефикасност. Ползата е в това, че много често заболяването протича субклинично, особено в пристъпно-ремитентаната му фаза (10).

Корелацита между Т2 лезиите и неврологичния дефицит при МС е относително слаба (197). Терминът, с който се обозначава това състояние е клинико-радиологичен парадокс (32). Причина за него може да бъде фактът, че не се взема в предвид аксонната увреда при МС и невинаги се провежда МРТ на гръбначен мозък. Нормално изглеждащото бяло вещество често има намалена плътност на миелина, аксонна загуба и микроглиална активация (15). Въпреки, че демиелинизиращите плаки в главния мозък могат да бъдат с най-различна локализация, те най-често са перивентрикуларно, имат овоидна форма и са перпендикулярно разположение спрямо вентрикулната повърхност (129). Демиелинизиращите лезии са чести в гръбначния мозък, като до

75% от тях са разположени в шийния миелон (273). Гръбначно- мозъчните лезии водят до сигнификантна увреда при МС (110,262).

Редица изследвания са опитвали да свържат автономната дисфункция при МС с демиелинизиращи лезии в специфични региони на ЦНС (12). Вероятно автономната дисфункция при МС е свързана с наличието на демиелинизиращи лезии в структурите на централната автономна мрежа, особено в региона на инсулата, областта на предната част на gyrus cinguli, префронталния и вентромедиалния кортекс, amygdala, паравентрикуларния хипоталамус и продълговатия мозък, както и лезии засягащи десцендиращите автономни пътища в мозъчния ствол и гръбначния мозък (291). Предвид засягането на множество автономни функции, може де се преположи, че плаките на демиелинизация са разположение в каудалната част на мозъчния ствол и шийния миелон (221,264). Проведените изследвания обаче не показват убедителни резултати и естеството на патофизиологичната връзка между автомна дисфункция и демиелинизиращите лезии при МС остава неясна. Първоначалните проучвания не намират връзка между броя или локализацията на лезиите и абнормните кардиоваскуларни тестове (20,109). В последствие се установява връзка между обема на лезиите и наличието на автономни кардиоваскуларни нарушения (135,240). Saari и съавт. установяват, че общият интракраниален обем на МРТ лезиите корелира с EDSS и с понижението на диастоличното артериално налягане на 2-та минута от ортостатичния тест. Общият обем на мезенцефалните лезии корелира с промяната на АН непосредствено след изправянето, на 2-та и на 7-та минута, което води авторите да предположат, че най-вероятно стволовите лезии са свързани с повечето от автономните кардиоваскуларни нарушения, но и хемисферните лезии също могат да играят роля (240). Други автори също определят стволовите лезии като морфологичен субстрат на кардиоваскуларната дисфункция при МС (12,291).

В редица други проучвания не се потвърждава наличието на взаимовръзка между стволови демиелинизиращи лезии и кардиоваскуларната автономната увреда (20,92,99,109,210,213).

По-ново проучване при болни с пристъпно-ремитентна и вторично-прогресираща МС не установява статистическа значимост между резултатите от проведените лабораторни автономни тестове и броят на демиелинизиращите лезии (инфратенториално, супратенториално, в corpus callosum или малък мозък), наличието

на нфратенториална или супратенториална мозъчна атрофия и броя на контраст-усилващите се лезии (60).

Други автори намират корелация между клиничната автономна увреда и резултатите от лабораторните кардиоваскуларни тестове с намалена площ на напречното сечение на гръбначния мозък, без да се установява връзка с броя или локализацията на демиелинизиращите лезии (79). Тъй като атрофията е маркер за аксонна увреда, автономните нарушения биха могли да се разглеждат като неблагоприятен прогностичен фактор при МС (79). Друго проучване на същия автор установява корелация между нарушена вентрикуларна рполаризация и площта на напречното сечение на гръбначния мозък при пристъпно–ремитентна и прогресиращи форми на МС (78). Тези данни подкрепят хипотезата, че автономната дисфункция при МС е свързана предимно с аксонанна увреда, отколкото с демиелинизация.

Изводи от литературния обзор:

1. Автономните нарушения са важна клинична проява на МС. Уринарните, гастроинтестиналните и сексуалните нарушения увеличават функционалния дефицит и влошават качеството на живот при болните с МС, докато значението на кардиоваскуларните нарушения не е добре изяснено.
2. Данните от проведените проучвания показват както симпатикова, така и парасимпатикова дисфункция, с различни честотата и степен на засягане.
3. Противоречиви са резултатите за връзката на кардиоваскуларните нарушения с продължителността, тежестта и формата на заболяването.
4. Не е установена сигнификантна корелация между броя и локализацията на демиелинизиращи лезии и резултатите от кардиоваскуларните автономни тестове.
5. Връзката на кардиоваскуларната автономна дисфункция със синдрома на умора при МС е прополагаема, но не е добре изяснена.
6. Повечето от проведените проучвания са върху малък брой болни, използвани са различен набор от кардиоваскуларни рефлексни тестове, невинаги комбинирани с мощностен спектрален анализ.

7. Кардиоваскуларната автономна дисфункция е обикновено асимптомна в началните стадии на МС, като нейното установяване в по-късните стадии на заболяването е свързано със сигнификантно увреждане на автономната нервна система.
8. Автономното изследване може да послужи за установяване на нарушена кардиоваскуларна регулация и ортостатичен интолеранс и диагностициране на болните с потенциален риск от ритъмни сърдечни нарушения.
9. Натрупваните през последните години данни показват, че автономната дисфункция е не само следствие на заболяването, но може да има отношение към неговата патофизиология.
10. Това определя необходимостта от провеждането на целенасочена комплексна оценка на кардиоваскуларните нарушения при МС при достаъчен брой болни и различни диагностични автономни методи, като определянето на вида и тежестта на автономната дисфункция ще допринесе за прецизиране на клиничната оценка, прогнозата и терапията на пациентите с МС.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Основната цел на настоящето изследване е да се определи честотата и тежестта на кардиоваскуларните автономни нарушения при болни с множествена склероза, да се проучи връзката на кардиоваскуларната дисфункция със синдрома на умора и да се потърси корелация между броя и локализацията на демиелинизиращите лезии в ЦНС с резултатите от кардиоваскуларните автономни тестове.

ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

1. Да се установи честотата на автономните нарушения при болни с МС чрез използването на валидиран на български език въпросник COMPASS 31-BG.

2. Да се определи тежестта и вида (симпатикова или парасимпатикова) на кардиоваскуларната дисфункция чрез прилагането на стандартизирани кардиоваскуларни автономни тестове и използването на специализирана апаратура и компютърна програма за оценка на ВСЧ чрез спектрален анализ при болни с МС, сравнени с група от здрави контроли на същата възраст.

3. Да се потърси връзка между установените кардиоваскуларни нарушения с възраста и пола на пациентите, продължителността, тежестта и формата на заболяването.

4. Да се установи честотата на синдрома на умора при болните с МС и да се проучи връзката му с кардиоваскуларната дисфункция.

5. Да се потърси корелация между резултатите от проведените кардиоваскуларни автономни тестове с броя и локализацията на демиелинизиращите лезии в ЦНС, и мозъчната и спинална атрофия.

III. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ

В изследването бяха включени пациенти с множествена склероза, съобразно следните критерии:

1. Документирана диагноза МС съобразно ревизираните критерии на McDonald от 2010 г.
2. Болни с пристъпно-ремитентен и вторично-прогресиращ ход на заболяването.
3. Да не са получавали пристъп на заболяването и да не са провеждали лечение с кортикостериоди през последните 4 седмици, преди провеждане на изследването.
4. Изключване на соматични заболявания, които могат да окажат влияние върху кардиоваскуларните тестове: остра или хронична дихателна недостатъчност, изразен сърдечен проблем като брадикардия, AV блок и хронична сърдечна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, захарен диабет.
5. Да не приемат лекарства, повлияващи автономната нервна система: бетаблокери, симпатикомиметици, симпатиколитици, антихолинергични медикаменти, трициклични антидепресанти или тези лекарства (ако е целесъобразно) да бъдат спрени 12 часа преди изследването.
6. Да не са приемали храна, кафе и никотин 3-4 часа преди изследването.
7. Възраст над 18 години.

За контроли бяха включени група здрави лица на възраст над 18 години, които не са приемали 12 часа преди изследването лекарства, повлияващи сърдечно-съдовата и автономната нервна система, както храна, кафе и никотин 3-4 часа преди провеждане на кардиоваскуларните тестове.

След като беше установено, че лицето покрива критериите за включване, всички участници в изследването бяха подробно запознати с дизайна на проучването и дадоха информирано съгласие за доброволно участие.

В настоящето проучване са включени общо 91 пациенти с диагноза МС, подбрани от амбулаторни пациенти на Кабинет по множественна склероза и стационарни пациенти от Клиника за двигателни нарушения и Отделението за физиотерапия и рехабилитация на УМБАЛНП ‘Св.Наум”.

Изследвана беше контролна група от 38 здрави лица. За по-детайлна съпоставка с резултатите от мощностния спектрален анализ на болните с МС, бяха използвани данните на 29 контроли при аналогично предходно проучване (систематизираната база данни на кабинет по невросонография и изследване на автономната нервна система на УМБАЛНП ‘Св.Наум”), след съгласуване с авторите.

IV. МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

1. Клинични методи

1 .1. **Анамнеза.**

Снемането на социодемографски и клинични данни: възраст, пол, форма и продължителност на заболяването, уточняване на вида и продължителността на използваната терапия. Анамнезата включва данни от отговорите на пациента, както и данни от наличната медицинска документация.

1.2 Събиране на подробна анамнеза за автономните функции – кардиоваскуларни, терморегулаторни, гастроинтестинални, уринарни, сексуални, зенични – съобразно специално разработен фиш (Приложение 1).

1.3. Соматичен и пълен неврологичен статус с определяне на тежестта на неврологичната увреда съобразно скалата за количествено отчитане на увредата на неврологичните функции (EDSS).

Болните бяха разделени на 3 групи спрямо EDSS: лека (0-2.5), умерено тежка, (3-5.5) и тежка (6-7,5) степен на увреда, а спрямо продължителността на заболяването на 2 групи: под и над 5 години.

2. **Методи за самооценка.**
3. Използвани са 3 стандартизирани въпросника:

2.1 Въпросник за оценка на автономните симптоми: COMPASS 31-BG.

За изследването на честотата и превалирането на автономните симптоми при пациентите и контролите е използван българският вариант на въпросника COMPASS 31,

който е валидиран при 63 болни с МС и 40 здрави лица, като 40 от пациентите са го попълнили повторно след период от 10 дни.

Няма специализиран въпросник за изследване на автомните симптоми при болни с МС. При редица проучвания са използвани въпросници за установяване на субективните автономни симптоми при МС, които обаче не са валидирани от авторите (79,137,192).

През последните години беше въведен и валидиран въпросникът COMPASS 31 (Composite Autonomic Symptom Score 31) (257), за установяване на автономните симптоми и функция. Въпреки, че не е специално предназначен за МС, той е актуален, широко използван, лесен за попълване и оценка на автономните симптоми при различни заболявания (257). Този въпросник е базиран на утвърдения въпросник Autonomic Symptom Profile (ASP) (266). COMPASS 31 съдържа 31въпроса за различни автономни симптоми, разпределени в 6 подскали (домейни): ортостатичен интолеранс (4 въпроса), вазомоторна дисфункция (4), секретомоторна дисфункция (4), гастроинтестинална дисфункция, ключваща гастропареза, диария и запек (12), уринарна дисфункция (3) и зенична дисфункция (5) (Приложение 2).

Общата оценка на въпросника е от 0 до 100, като по-висока оценка означава по-силно изразени симптоми. Оценката по отделните подскали е в зависимост от клиничната значимост на отделните симптоми. Максималната оценка по отделните подскали е: ортостатичен интолеранс - 40, вазомоторна дисфункция - 5, секретотомоторна дисфункция - 5, гастроинтестинална дисфункция - 25, уринарна дисфункция - 10 и зенична дисфункция – 5.

COMPASS 31 е валидиран на португалски език за изследване на автономни симптоми при МС и е потвърдена неговата надежност (289).

2.2.Скала за изследване на тежестта на умората – Fatigue severity scale (FSS) (155).

Тя се състои от 9 въпроса, всеки от които е оценен между 1 и 7, като 1 означава пълно съгласие, а 7 - пълно несъгласие (Приложение 3). Крайният резултат се представя като сумарна или средна оценка от сбора на отговорите. Колкото по-висок е средният резултат от въпросника, толкова по-изразена е умората. Общоприето е средна оценка по-висока или равна на 4 да показва наличието на клинично значима умора (27,186,259). Валидността и надежността на FSS е доказана при изследвания на пациенти с МС в много страни: Холандия (235), Турция (24), Швейцария (284),

Великобритания (199). Въпросникът е използван в България за оценка на умората при МС и други заболявания (1,11).

2.3. Оценка на степента на депресивност при болните е направена със скалата за депресия на Beck - Beck Depression Inventory-II (BDI-II) (35).

BDI-II е широко използван въпросник за депресивност и се препоръчва от Американската академия по неврология като психометрична скала на избор за изследване на пациенти с МС (200). Състои се от 21 въпроса с максимална оценка 63, като препоръчаната минимална оценка за депресивност е повече от 13 точки.

3. Изследване на кардиоваскуларната автономна функция.

Изследването се проведе в Кабинет по невросонография и изследване на автономната нервна система на УМБАЛНП 'Св.Наум". За да се избегнат големи флуктуации тестовете бяха извършвани при стандартизирани условия между 9.00 и 13.00 ч., при нормална температура и спазване на тишина.

Изследването на промените в АН и пулса бяха отчитани и мониторирани в реално време чрез автоматичен маншет за артериално налягане и сензор за тонометрия на радиалната артерия (Colin 7000, Medical Instruments Group, USA). За измерване на вариабилноста на RR интервалите са провеждани краткотрайни 5 минутни ЕКГ записи с използването на стандартни електроди, поставени под дясна и лява клавикула и на лява и дясна подбедрица, като данните са отвеждани и дигитализирани чрез аналогово-цифров преобразувател (MP 100, Biopac system Inc, USA) с честота на семплиране 320 Hz, записвани и архивирани в персонален компютър и анализирани в последствие чрез специализирана софтуерната програма ACQ.

3.1. Кардиоваскуларни автономни тестове

След заемане на легнало положение от изследваното лице върху автоматична повдигаща се маса, се изчака нормализиране и стациониране на стойностите на АН и пулса, и се проведаха кардиоваскуларни автономни тестове в следната последователност:

Изследване в покой:

Регистриране на непрекъснат 5 минутен ЕКГ запис за оценка на вариабилността на СЧ при нормално дишане.

Дълбоко дишане

Изследваният започва да диша дълбоко и ритмично с честота 6 цикъла в минута (5 секунди вдишване и 5 секунди издишване) с продължителност 3 минути, като е провеждан непрекъснат 5 минутен ЕКГ запис. Разликата между максималната СЧ при вдишване (съответно най-късия RR интервал) и минималната СЧ при издишване (съответно най-дългият RR интервал) служат за оценка на респираторната синусова аритмия (E-I) Като променлива е взета средната стойност на тази разлика при 5 последователни дихателни цикъла. Стойности под 10 удара/мин. са приети за абнормни, а между 11 и 14 удара/мин. - за гранични (88,124).

Ортостатичен тест

Активно изправяне на пациента, възможно най-бързо от легнало в право положение на тялото, с продължителност 5 минути. Стойностите на АН са мониторирани на първата, втората, третата и петата минута и е извършен 5 минутен ЕКГ запис. Отношението на най-дългия R–R интервал около 30 (20–40) сърдечен удар отнесен към най-късия R–R интервал около 15 (10–20) сърдечен удар е индексът (30:15), отразяващ интегритета на парасимпатиковата кардиовагална функция Стойности под 1 са смятани за абнормни, а между 1,01 и 1,04 за гранични (88,299). Реактивността на АН е изчислена като най-изразеното спадане или най-слабото покачване на систолното и диастолното АН на 2-та минута след изправянето за оценка на симпатиковата вазоконстрикторна функция. За наличие на ортостатична хипотония се прие понижението на систолното АН с повече от 20 mmHg или на диастолното АН с повече от 10 mmHg през първите 3 минути от ортостатичния тест (159,274). При пациентите с изразена неврологична увреда е извършен пасивен ортостатичен тест (Tilt table) с бързо повдигане на автоматичната маса на 70^0.

Проба на Valsalva

В седнало положение, изследваното лице поддържа експираторно налягане 40 mmHg за 15 секунди, чрез издишване в мундщук, който е свързан с манометър, като паралелно се извършва ЕКГ запис. За оценка на парасимпатиковия сърдечен контрол се изчислява индексът на Valsalva - отношението на най-високата СЧ (най-късият R-R интервал) в края на издишването спрямо най-ниската СЧ (най-дългият R-R интервал) през първите 20 секунди след прекратяване на експираторното усилие. Стойности под

1,45 за пациенти на възраст между 41 и 60 год. и стойности под 1,50 за пациенти на възраст под 40 год. са приети за абнормни (60,99).

Изометрично мускулно съкращение (динамометрия)

В седнало положение изследваното лице поддържа постоянна мускулна контракция за период от 3 минути (или докато издържи), чрез стискане на динамометър с едната ръка, на 30% от предварително определената максимална контракция. На противоположната ръка е измервано АН на 2-ра и 3-та минута от динамометрията. За променлива е използвана най-голямото покачване на диастолното АН в края на 3–минутния период. Стойности под 10 mmHg са приети за абнормни, а между 11 и 15 mm Hg. - за гранични (88).

Между тестовете е осигуряван 5-минутен покой за нормализиране на показателите.

3.2.Компютърна обработка на данните от автономните тестове

След провеждане на тестовете, регистрираните 5-минутни ЕКГ записи бяха внимателно прегледани, като бяха отстранени артефактите. По нататъшната обработка на записаните на програмата Acq ЕКГ записи беше извършена със софтуерна програма Биона Кардио Мини (Биотроника ООД).

Въз основа на продължителността на RR интервалите, автоматично бяха изчислени параметрите във времевата област: средната сърдечна честота, среден RR интервал, средно отклонение на RR интервала (SDRR), както и честотните спектрални параметри: LF (0.04-0.15 Hz), HF (0.15-0.4 Hz), отношението на нискочестотните към високочестотните компоненти на спектъра (LF/HF) и общата мощност - Total power (TP).

Мощностните спектрални данни са изчислени със спектрален анализ чрез бързи трнсформации на Фурие (FFT).

Мощността на спектралните компоненти е отразена както в абсолютни (ms^2), така и в нормализирани единици (nu). Нормализирането на LF и HF мощност (LFnu, HFnu) се представя като отношение на LF или HF компонентите, разделена на сумата от тях (LF + HF) и умножено по 100. Нормализираните единици представляват относителната стойност на LF и HF мощност в проценти спрямо общата спектрална мощност.

3.3. Оценка на кардиоваскуларната автономна функция

За оценка на парасимпатиковия сърдечен контрол са взети резултатите от трите кардиовагални теста: E-I разлика, индекс на Valslava и отношението 30:15. За оценка на симпатиковата вазомоторна функция са отчетени промените на АН при ортостатичния тест и изометричното мускулно съкращение.

От проведения анализ на ВСЧ във времевата и честотната област бяха анализирани: SDRR, свързан със симпатиковата и парасимпатиковата модулация на СЧ; TP - отразяващ общата вариабилност на всички спектрални компоненти, LF компонент - отразяваща симпатиковите и парасимпатиковите влияния върху СЧ; HF компонент - основно свързан с парасимпатиковите сърдечни модулации и отношението LF/HF, като индекс на симпатико-вагалния баланс.

3.4 Оценка на находката от МРТ

За анализ на връзката на кардиоваскуларната дисфункция с патоморфологичните промени при МС бяха включени пациенти с МРТ до 3 месеца преди провеждане на автономното изследване, като през този период не са имали пристъп на заболяването. Броят и локализализацията на хиперинтезните Т2 лезии в МРТ бяха оценени от невроренгенолог с опит в областта на МС. Беше отбелязано наличието на мозъчна и инфратенториална (стволова и шиен миелон) атрофия.

4. Статистически методи:

1. Дискриптивна статистика при изчисляване на основните показатели свързани с демографските и клинични характеристики за изследваните лица: средни стойности и стандартни отклонения, относителен дял (%) и др.

2. Корелационен анализ за оценка на силата на връзката между двойки характеризиращи показатели, като в зависимост от това дали те са количествени или качествени (рангови), бяха изчислявани и анализирани съответно корелационните коефициенти на Pearson или Spearman.

3. За оценка на статистически достоверните разлики в клиничните показатели между групирани по съответен признак пациенти, както и между пациенти и контролна група от здрави лица бяха използвани непараметрични методи за анализ, тъй като вида на разпределението на почти всички изследвани показатели беше различен от нормалното

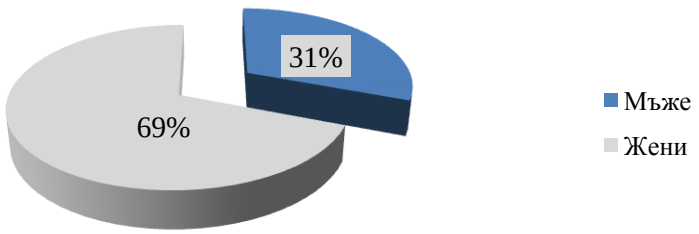
Гаусово разпределение (Shapiro-Wilk тест). Бяха използвани: непараметричен еднофакторен дисперсионен анализ (Kruskal-Wallis ANOVA), Man-Whitney U-test за сравнение на независими извадки, тест на Wilcoxon за зависими извадки.

При анализа за статистическа значимост на резултатите е прието ниво на вероятност $p<0,05$ (95% вероятност).Статистическият анализ на данните от настоящото проучване е направен с програмния продукт за статистическа обработка Statistica 7.0 (Stat Soft Inc., USA, 2004).

V. РЕЗУЛТАТИ

1. Демографски и клинични характеристики на изследваните пациенти с МС

В проучването взеха участие 91 пациента с МС (63 жени и 28 мъже) и 67 клинично здрави контроли (43 жени и 24 мъже). Разпределението по пол на пациентите е представено на фиг.1 и показва приблизително 2 пъти по-висока честота на заболяването при жените в сравнение с мъжете, което отговаря на епидемиологичните данни за 2 до 3 пъти по-често засягане от заболяването на женския пол.



Фиг. 1. Радпределение на пациентите по пол

Подбора на здравите контроли по пол и възраст беше реализиран така, че да съответства на процентното разпределение на пациентите. В табл.1 са представени данни за средната възраст на пациенти и контроли. Статистически значими различия между двете групи не са установени.

Табл.1. Възраст на пациентите с МС и контролите

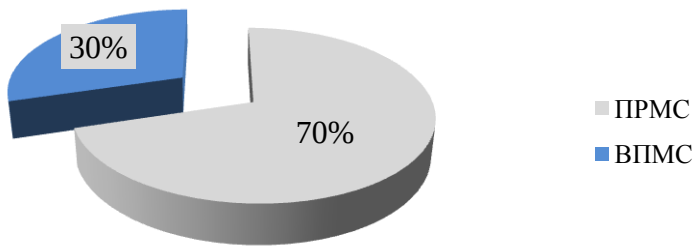
Показател	**МС** **(n = 91)**	Контроли **(n = 67)**
Възраст (год. ± SD) Диапазон (г.)	**41,7 ± 10,0** 24-66	**40,8 ± 8,48** 20-57

В табл. 2 са представени основни характеристики на пациентите с МС – продължителност на заболяването и тежест на МС, оценена с EDSS.

Табл. 2. Клинични показатели на пациентите с МС

Показател	**МС** **(n = 91)**
Продължителност на заболяването (г.) Диапазон (г.)	**9,5 ± 7,3** 0,3-25
EDSS Диапазон (г.)	**3,5 ±2,0** 1-7,5

В проучването бяха включени пациенти с различна продължителност на заболяването от 0.3 до 25 год., като около 1/3 от тях са с давност на МС до 5 год. Относително равномерно са разпределени болните по отношение на тежестта на неврологичната увреда. Болните с пристъпно-ремитентна МС са преобладаващата част, но 30% са с вторично-прогресираща МС (фиг.2).



Фиг.2. Честотно разпределение на пациентите с МС в зависимост от формата на заболяването; ПРМС - пристъпно-ремитентна МС, ВПМС - вторично-прогресираща МС

2. Резултати от оценката на субективните автономни симптоми

На болните с МС беше снета подробна анамнеза за наличието на автономни оплаквания като резултатите са въвеждани в специално разработен Фиш (Приложение 1), като процентното разпределение на пациентите с автономни оплаквания е представено в табл. 3.

Табл.3. Честотата на автономните оплаквания при пациентите с МС

Автономни оплаквания	Относителен дял на пациентите (%)
Ортостатичен интолеранс	56
леко изразен	54
умерено изразен	38
тежко изразен	8
Терморегулация	59
Нарушено потене	26
Гастроинтестинални оплаквания	65
горен ГИТ	26
диария	21
запек	45
Уринарни оплаквания	57
често уриниране	50
императивни позиви	47
неотложна инконтиненция	38
непълна евакуация	36
болезнено и затруднено уриниране	36
Еректилна импотенция /мъже/	45

При 63 болни беше използвана адаптираната българска версия на стандартизиран въпросник за оценка на нарушенията в автономните функции COMPASS 31-BG (Приложение 2). Българската версия COMPASS 31-BG е валидирана по правилата за валидация на въпросници и показа висока вътрешна конструктивна надеждност на въпросите (коефициент Алфа на Кронбах = 0,92). COMPASS 31–BG в смислово и структурно отношение е напълно идентична с оригиналната английска версия и съдържа 31въпроса за различни автономни симптоми, разпределени в 6 подскали: ортостатичен интолеранс (4 въпроса, с максимална оценка 40 точки), вазомоторна дисфункция (4 въпроса, с максимална оценка 5 т.), секретомоторна дисфункция (4 въпроса, с максимална оценка 5 т.), гастроинтестинална дисфункция, ключваща гастропареза, диария и запек (12 въпроса, с максимална оценка 25 т.), уринарна дисфункция (3 въпроса, с максимална

оценка 10 т.) и зенична дисфункция (5 въпроса, с максимална оценка 5 т.), и обща оценка от 0 до 100, като по-висока оценка означава по-изразени симптоми. Във всички подскали Алфа на Кронбах е по-висок от критичната стойност 0,7, което определя добра надеждност.

За всяко лице бяха изчислени оценките в подскалите и общата оценка, като сбор от точките на отделните въпроси, включени в съответните подскали и в целия въпросник.

В табл. 4 са представени резултати от прилагане на въпросник за автономни симптоми COMPASS 31–BG, разпределени в 6 подскали и обща оценка на автономните нарушения на пациентите с МС и контролите участващи в проучването.

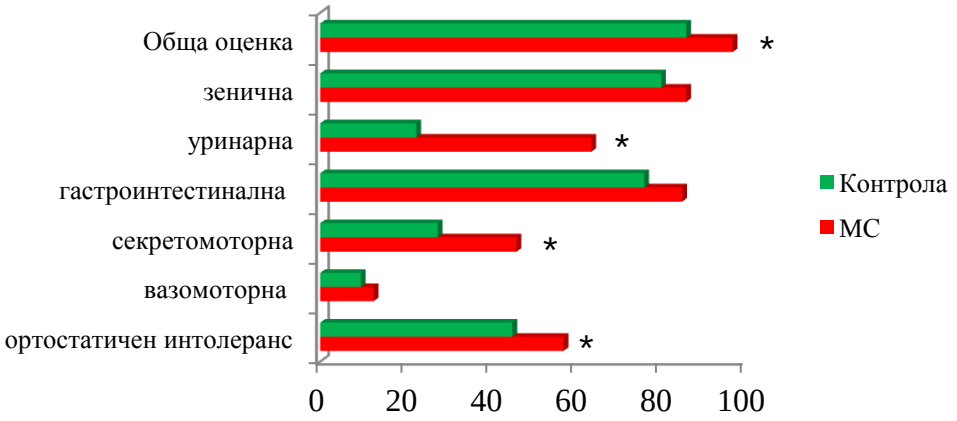
Табл. 4. Средна оценка по подскали и брой и процент с оценка по подскала > 0 на автономните оплаквания на пациентите с МС и контролите (COMPASS 31–BG)

Подскали	**Максимална оценка**	**МС (n = 63)**			**Контроли (n = 40)**		
		средно	**диапазон**	**засегнати §**	**средно**	**диапазон**	**засегнати §**
ортостатичен интолеранс	**40**	**3,0 ±3,0**	0-10	**36 (57,14%)**	1,8± 2,2	**0-6**	**18 (45%)**
вазомоторна	**5**	**0,3± 1,0**	0-4	**5 (9,52%)**	0,3± 0,9	0-4	**3 (7,5%)**
секретомоторна	**15**	**1,3 ±1,7**	0-6	**29 (46,03%)**	0,5 ±0,9	0-4	**11 (27,5%)**
гастроинтести-нална	**25**	5,1±5,0	0-21	**48 (76,19%)**	4,5± 4,1	0-13(15)	**28 (70%)**
уринарна	**10**	1,8±2,2	0-8	**40 (63,49%)**	0,3± 0,6	0-2	**9 (22,5%)**
зенична	**5**	5,2±3,2	0-13	**53 (85,71%)**	4,3 ±3,1	0-12	**32 (80%)**
Обща оценка	**100**	16,8±12,0	0-52	**61 (96,82%)**	11,7± 7,9	0-39	**33 (82,5%)**

§ Брой и процент с оценка по подскала > 0

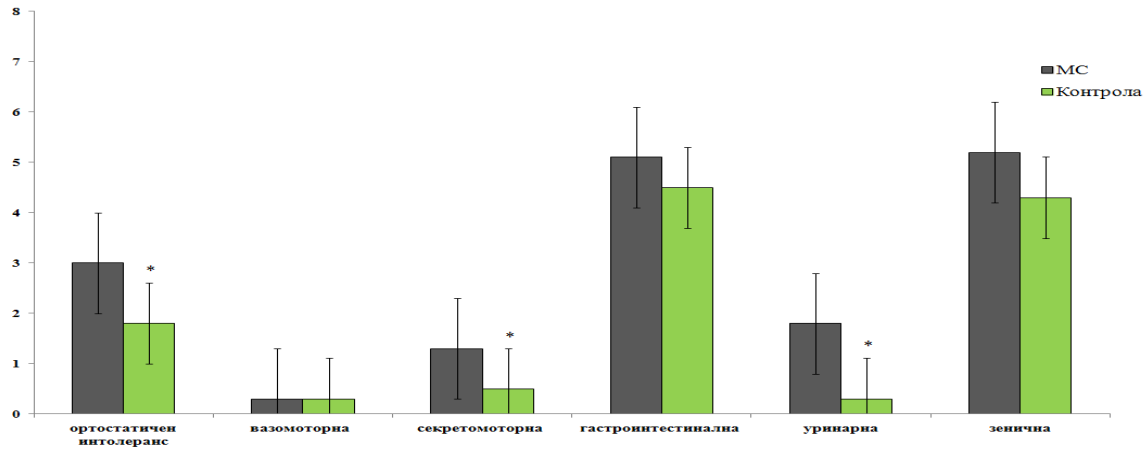
Субективни автономни симптоми бяха установени при 61 пациента (97%), оценени като най-малко 1 абнормен отговор от всичките подскали. Само при 2 пациента (3%) липсваха автономени симптоми. Най-често болните с МС са съобщавали зенични, гастроинтестинални и уринарни оплаквания. Процентното разпределение на болните с МС с оценка повече от 0 в отделните подскали е: ортостатичен интолеранс (57,14%),

вазомоторна дисфункция (9,52%), секретомоторна дисфункция (46,03%), гастроинтестинална дисфункция (76,19%), уринарна дисфункция (63,49%) и зенична дисфункция – (85,71%). Процентното разпределение на болните и контролите за общата оценка и по отделните подскали на(COMPASS 31–BG) е представено на Фиг.3.



Фиг. 3. Процентно разпределение на пациентите и контролите (COMPASS 31–BG) (процент с оценка по подскала > 0) (*p<0.05, Mann-Whithney U-test)

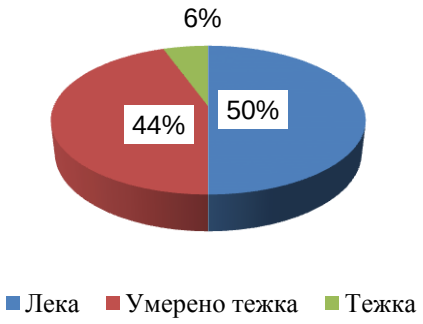
Процентното разпределение на засегнатите пациенти с МС показа статистически значими разлики в сравнение с тези на контролите за общата оценка от въпросника, както и за подскалите „ортостатичен интолеранс", „секретомоторни функции" и „уринарни функции" (фиг.4).



Фиг.4. Средна оценка по подскали на COMPASS 31-BG на МС и контроли (*p<0.05, Mann-Whithney U-test)

Пациентите с МС показаха статистически значимо по-високи балове в подскалите „ортостатичен интолеранс", „секретомоторни функции" и „уринарни функции" в сравнение с тези на контролите (Mann-Whitney U тест $p<0.05$). Общата оценка от въпросника при МС (16,8±12,0) също беше значимо по-висока от тази на контролите (11,7± 7,9).

При 57,14 % от болните установихме оплаквания, свързани с ортостатичен интолеранс (COMPASS 31–BG). Най-чести (50%) са леко изразените ортостатични оплаквания, докато тежко изразен ортостатизъм са съобщили само 6% от болните (фиг. 5.).



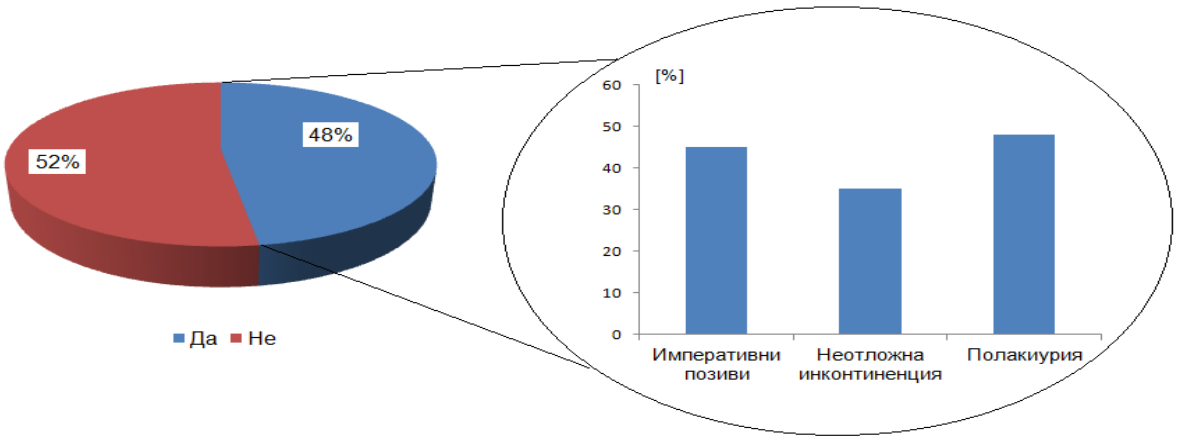
Фиг. 5. Тежест на ортостатичния интолеранс при болните с МС

Процентното разпределение на гастроинтестиналните и уринарните оплаквания на пациентите с МС са представени на табл. 5.

Табл. 5. Процентно разпраделение на оплакванията на болните по подскали "гастроинтестинална" и "уринарна" COMPASS 31-BG

Подскала	Относителен дял на засегнатите пациенти в % (n = 63)
Гастроинтестинална	76.19
горен ГИТ	35
диария	24
запек	48
Уринарна	63.49
често уриниране	48
императивни позиви	45
неотложна инконтиненция	36
непълна евакуация	40
болезнено и затруднено уриниране	42

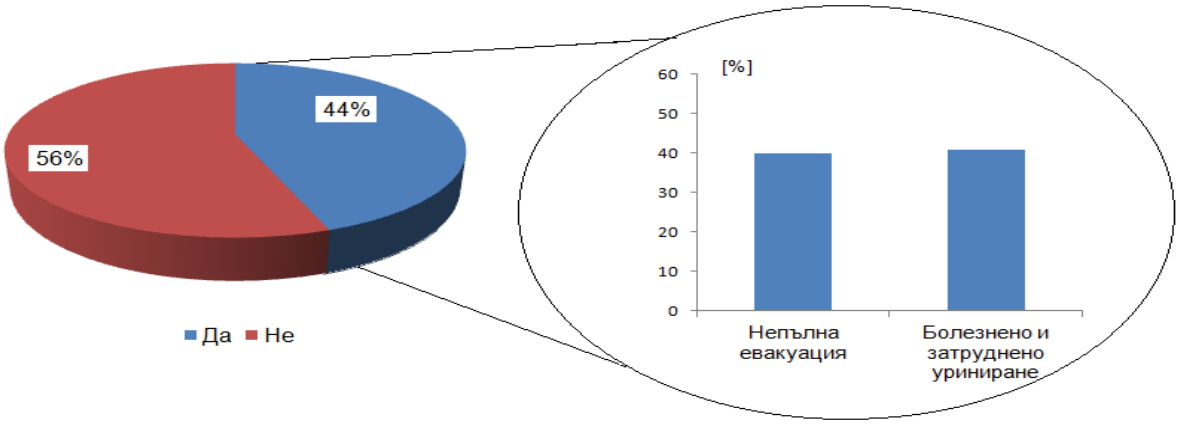
При 48% от болните бяха установени симптоми на детрузорна хиперактивност – императивни позиви за уриниране, неотложна инконтиненция, полакиурия (фиг.6).



Фиг.6. Честотата на детрузорна хиперактивност при болните с МС (COMPASS 31–BG)

Най-чести бяха полакиурията (48%) и императивните позиви за уриниране (45%).

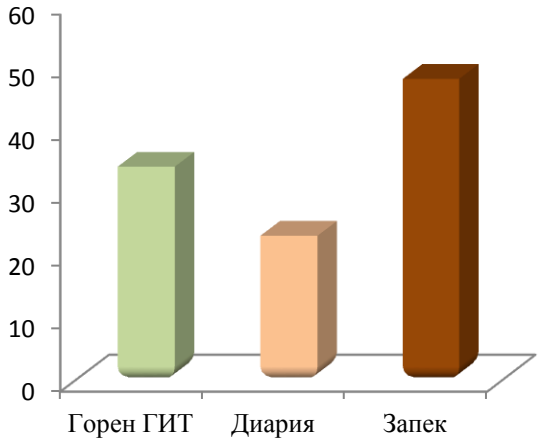
На фиг. 7 е представена честота на симптомите на детрузорно-сфинктерна диссинергия – непълна евакуация, болезнено и затруднено уриниране съобразно резултатите от COMPASS 31–BG.



Фиг.7. Честотата на симптоми на детрузорно-сфинктерна диссинергия при болните с МС (COMPASS 31–BG)

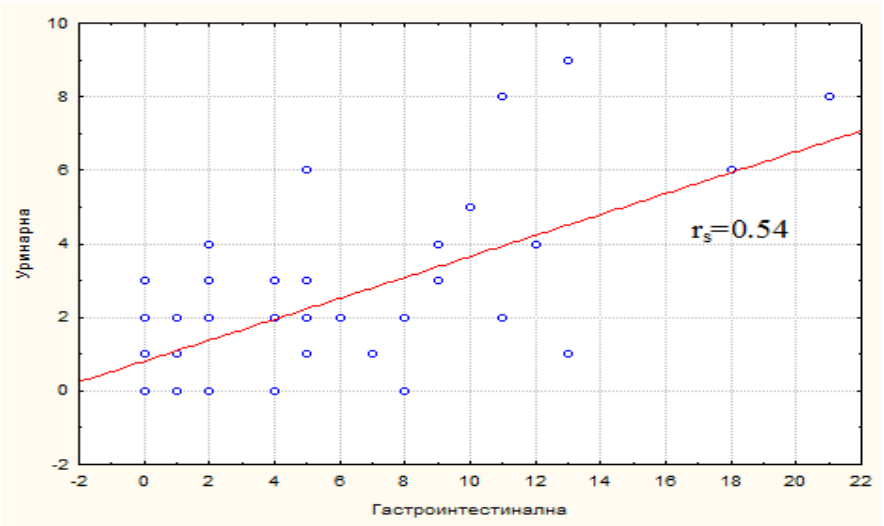
Най-честото гастроинтестинално оплакване беше запек – при 48% от болните. С по-ниска честота установихме оплаквания от горния гастроинтестинален тракт (ГИТ)

(засищане след хранене, подуване на корема, повръщане, стомашни болки) и диария (фиг. 8).



Фиг.8. Честотата на гастроинтестиналните оплаквания на болните с МС (COMPASS 31–BG)

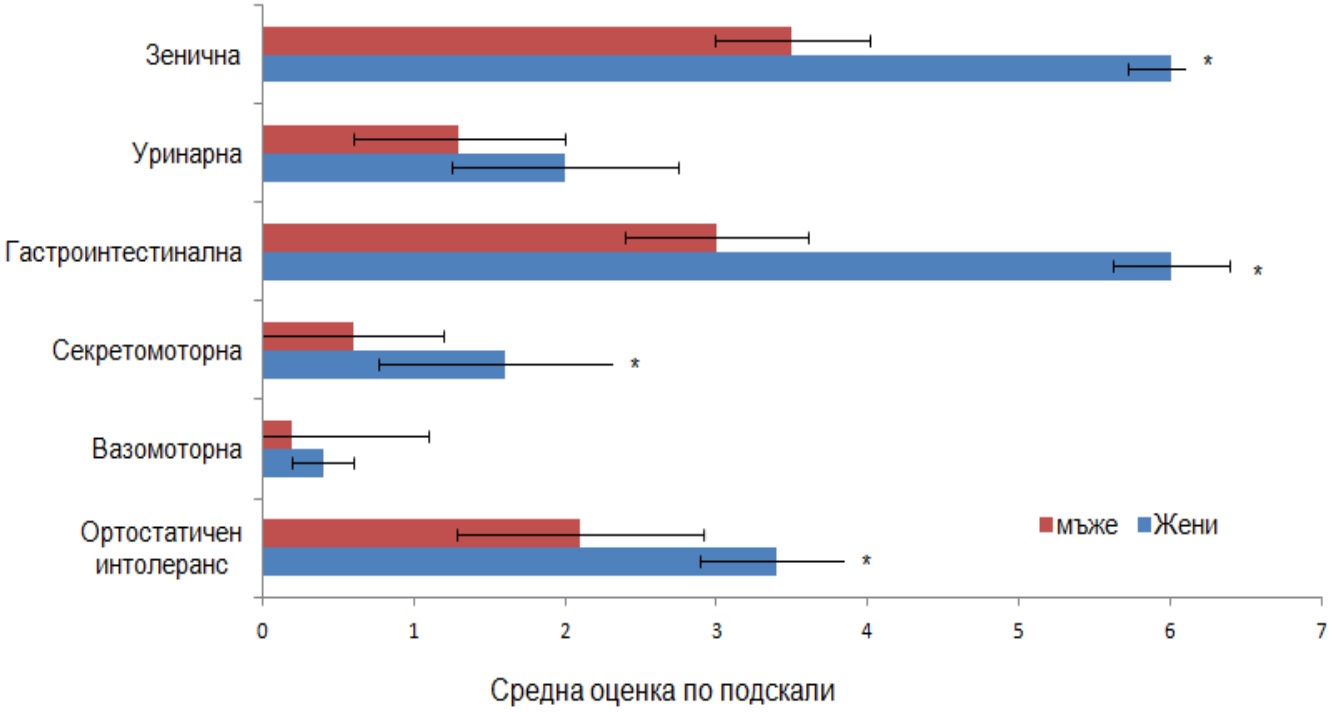
Установява се умерена корелация между уринарните и гастроинтестиналните оплаквания при болните с МС (фиг.9).



Фиг. 9. Корелация между уринарните и гастроинтестиналните оплаквания на болните с МС

На фиг.10 са представени резултати от приложението на COMPASS 31–BG разпределени в зависимост от пола.

Беше установено, че оценките във всички подскали на въпросника при жените са по-високи от тези при мъжете, като за подскалите ”ортостатичен интолеранс”, ”секретомоторна”, ”гастроинтестинална” и ”зенична” разликата в резултатите беше статистически значима (фиг. 10).



Фиг. 10. Средна оценка по подскали на автономните оплаквания на пациентите с МС в зависимост от пола (COMPASS 31 –BG) (*p<0.05, Mann-Whithney U-test)

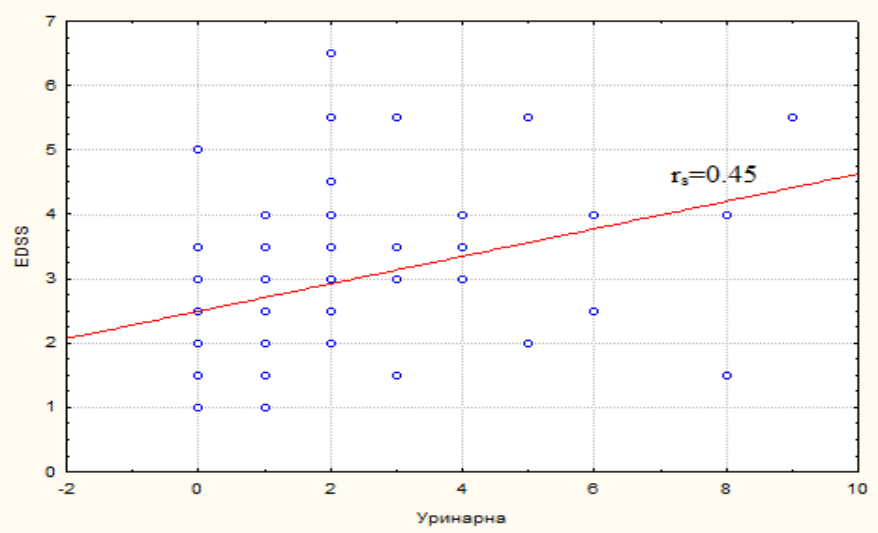
В табл. 6 са предтавени средните оценки по подскали и общата оценка на автономните оплаквания на пациентите с МС в зависимост от тежестта, формата и давността на заболяването (COMPASS 31–BG).

Табл. 6. Средните оценки по подскали и общата оценка на автономните оплаквания на пациентите с МС в зависимост от тежестта, формата и давността на заболяването (COMPASS 31–BG)

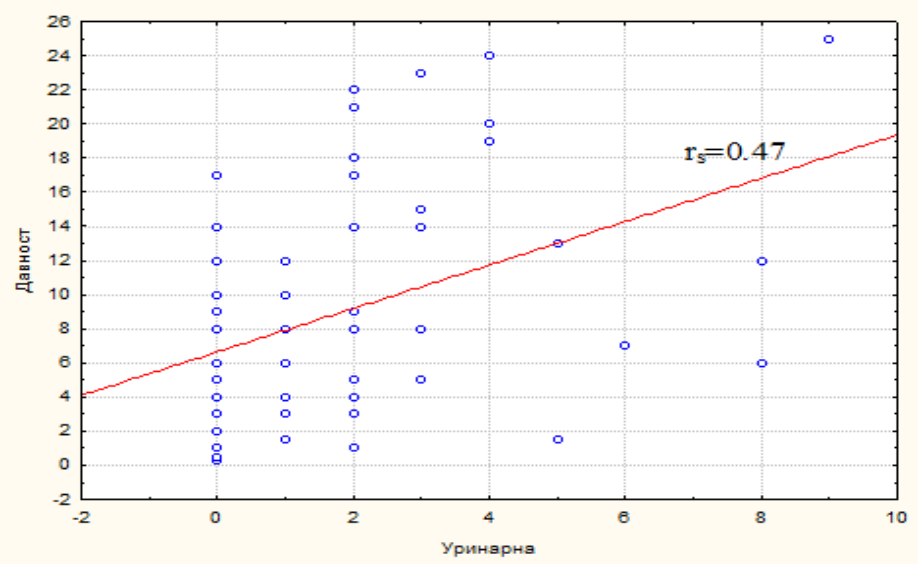
	Обща оценка	ОИ	В	С	ГИ	У	З
MS (n=63)	16,8	3,1	0,3	1,3	5,1	1,8	5,2
EDSS							
<3	14,1	2,3	0,2	1,1	4,4	1,2	4,9
≥3	19,5	3,8	0,4	1,5	5,7	2,5	5,6
Форма							
ПРМС	16,1	2,7	0,3	1,3	5,0	1,7	5,0
ВПМС	21,6	5,3	0,4	1,0	5,4	3,0	6,6
Давност							
< 5 години	12,1	1,7	0,1	1,1	4,2	0,9	4,1
≥5 години	19,7	3,8	0,4	1,4	5,6	2,4	5,9

Подскали: ОИ – ортостатичен интолеранс, В - вазомоторна, С - секретомоторна, ГИ – гастроинтестинална, У – иринарна, З – зенична; ВПМС- вторично-прогресираща МС. ПРМС- пристъпно-ремитентна МС

Уринарните нарушения са по-чести при болните с по-голяма тежест (фиг. 11), по-голяма давност (фиг. 12) и вторично-прогресираща форма на заболяването. Установените корелации са умерено изразени.



Фиг.11. Корелация между уринарните оплаквания на пациентите с МС и EDSS



Фиг.12. Корелация между уринарните оплаквания на МС и давността на заболяването

За подскалите: вазомоторна, секретомоторна и зенична не се установяват корелация с тежестта, давността и формата на МС, докато ортостатичния интолеранс и гастроинтестиналните оплаквания има слабо изразена коралация (табл. 7).

Табл. 7. Корелация на подскали ортостатичен интолеранс и гастроинтестинална с тежестта, давността и формата на МС

	EDSS	Давност на МС	Форма на МС
Ортостатичен интолеранс	r_s= 0,3	r_s=0,3	r_s=0,26
Гастроинтестинална	r_s=0,4	r_s=0,3	r_s=0,3

3. Резултати от кардиоваскуларните автономни тестове

Осемдесет и двама пациента с МС изпълниха четирите автономни кардиоваскуларни теста (дълбоко дишане, Valsalva, динамометрия и ортостатичен) и техните резултати бяха сравнение с тези на 38 здрави лица.

Резултати от проведените парасимпатикови и симпатикови автономни тестове при болните с МС и контролите са представени в табл. 8 и табл. 9.

Табл.8. Парасимпатикови автономни тестове при МС и контролите

АВТОНОМНИ ТЕСТОВЕ	МС (n=82)	Контроли(n=38)	P<0.05
Парасимпатикови			
Дълбоко дишане (E-I)(уд./мин.)	14,1±5,2	19,05±4,7	0,004
Тест на Valsalva (индекс на Valsalva)	1,52±0,11	1,57±0,30	NS
Промяна на СЧ при ортостатичен тест (30:15)	1,12±0,06	1,26±0,08	0,001

СЧ- сърдечна честота

От парасимпатиковите автономни тестове значима разлика в сравнение с контролите има в промяната на сърдечната честота при дълбоко дишане и ортостатичния тест (Mann-Whitney U тест, $p<0.05$).

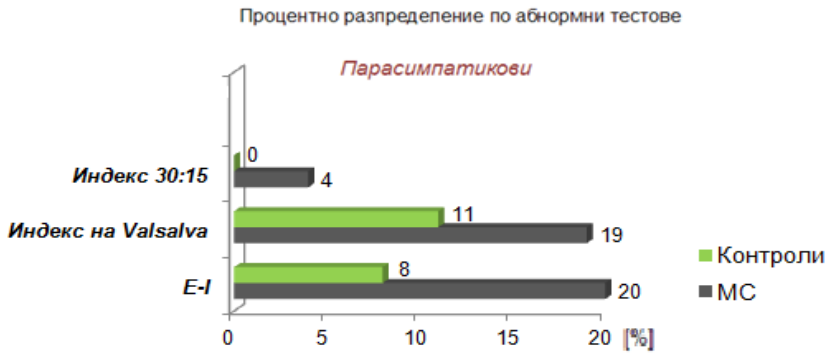
Табл. 9. Симпатикови автономни тестове при МС и контролите

АВТОНОМНИ ТЕСТОВЕ	МС (n=82)	Контроли(n=38)	P<0.05
Симпатикови			
Динамометрия (ДАН) (mmHg)	15.2±4.8	17.5±4.07	0.001
Промяна на САН при ортостатичен тест (2 min) (mmHg)	-2.21±7.22	2.71±4.16	0.001
Промяна на ДАН при ортостатичен тест (2 min) (mmHg)	1.48±5.9	3.42±4.4	0.001

САН- систолно артериално налягане, ДАН – диастолно артериално налягане

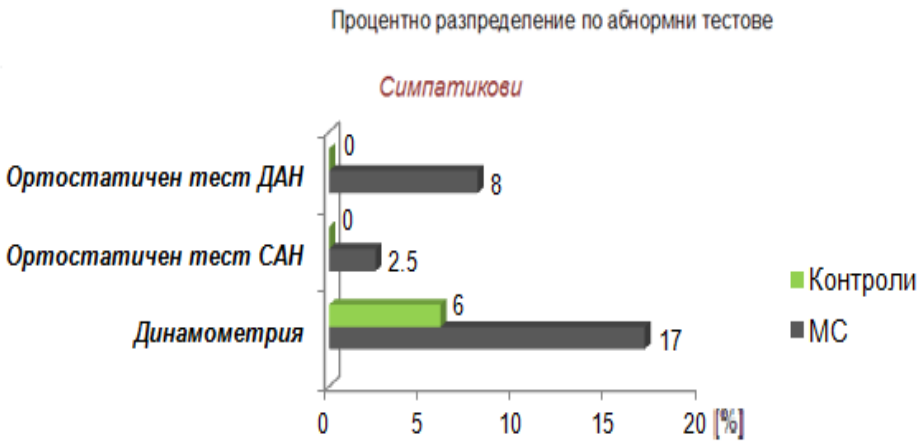
Всички симпатиковите тестове показаха значима разлика в сравнение с контролите (Mann-Whitney U тест, $p<0.05$) .

На фиг. 13 и фиг.14 са представени резултати от процентното разпределение на абнормните симпатикови и парасимпатикови кардиоваскуларни тестове при пациентите и контролите. От проведените рефлексни кардиоваскуларни тестове (батерия на Ewing) се установяват промени както в парасимпатиковите, така и в симпатиковите тестове – като израз на комбинирана кардиоваскуларна увреда, с по-чести абнормности при парасимпатиковите тестове.



Фиг. 13. Процентно разпределение на абнормните парасимпатикови тестове при пациенти и контроли

От парасимпатиковите тестове промяната на СЧ при дълбокото дишане (разликата E-I) е най-чест абнормен тест (при 20 % от пациентите).



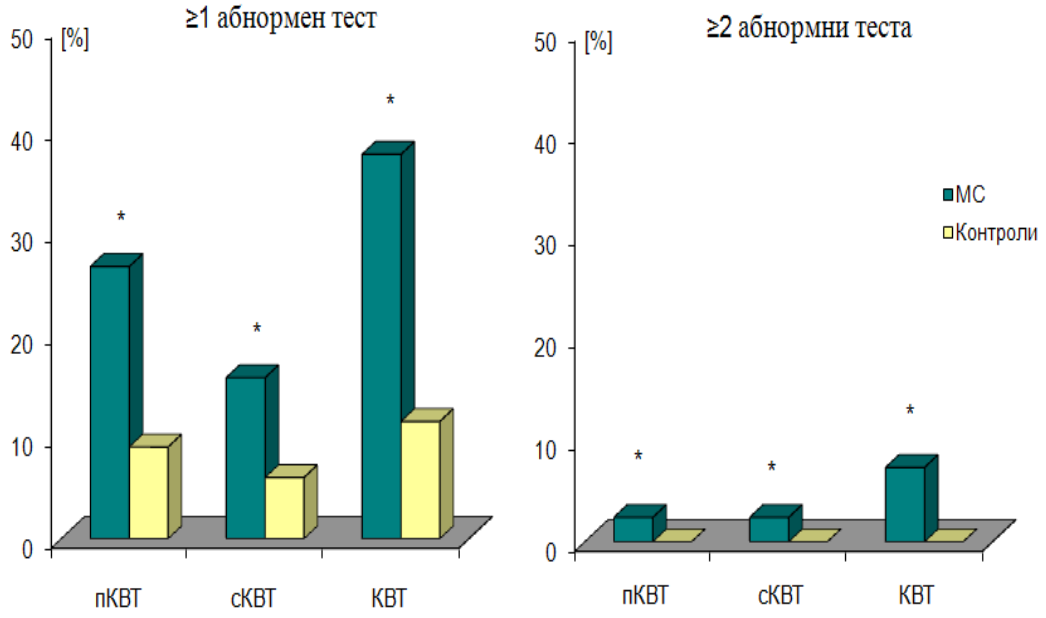
Фиг.14. Процентно разпределение на абнормните симпатикови тестове при пациенти и контроли

От симпатиковите тестове най-често абнормна е промяната на ДАН при динамометрия (при 17% от пациентите).

Резултати от кардиоваскуларните автономни тестове – процент на болните с МС и контролите с най- малко 1 или 2 абнормни теста кардиоваскуларни теста са представени на фиг. 15.

Пациентите с най-малко 1 абнормен автономен кардиоваскуларен тест са били 37,7 %. Контролните са имали най-малко 1 абнормен кардиоваскуларен тест в 11,5%, болните са имали най-малко 1 абнормен парасимпатиков тест в 26,7 %, спрямо 15,8 % с най-малко 1 абнормен симпатиков тест. При дефиниране на автономната дисфункция като 2 или повече абнормни теста, процентът на засегнатите болни спада на 7,3%, като не са установени здрави лица с 2 и повече абнормни теста.

В сравнение с контролите беше установена статистическа значимост, както за симпатиковите така и за парасимпатиковите тестове (Fisher exact test $p<0,05$).

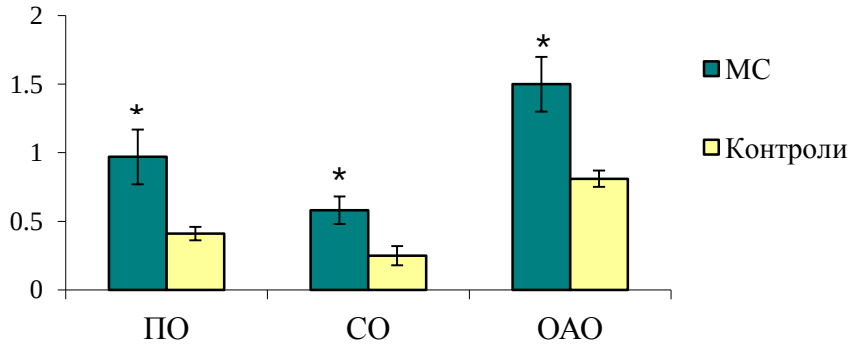


Фиг.15. Кардиоваскуларните автономни тестове – процент на болните с МС и контролите с най-малко 1 или 2 абнормни теста; пКВТ – парасимпатиков кардиоваскуларен тест, сКВТ – симпатиков кардиоваскуларен тест, КВТ - кардиоваскуларен тест (*p<0,05, Mann-Whithney U-test)

По-често се установява абнормност в парасимпатиковите кардиваскуларни тестове, като най-малко 1 абнормен парасимпатиков кардиоваскуларен тест (E-I разлика, индекс на Valsalva, отношението 30:15) са били 26,7 % от пациентите, като само 2,4% са имали най-малко 2 абнормни парасимпатикови теста. Повече от 1 абнормен симпатиков кардиоваскуларен тест (промяна в ДАН при динамометрия, промяна на САН и ДАН при ортостатизъм) са имали 15,8 % от МС, докато 2 или повече абнормни симпатикови теста са установени при 2,4 % от пациентите (Фиг. 15).

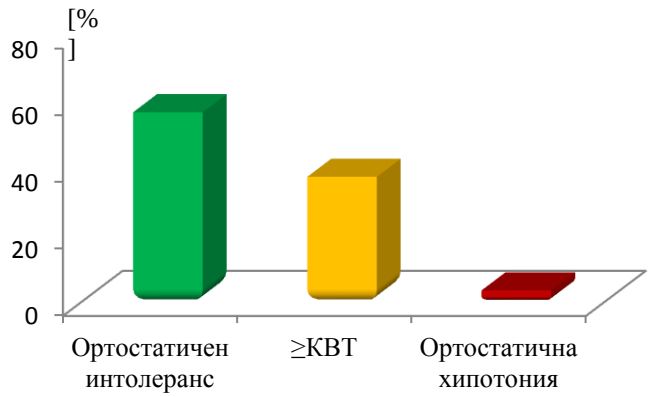
На фиг.16 са представени средните оценки от проведените симпатикови и парасимпатиков кардиоваскуларни тестове за пациентите с МС и контролите.

Статистическа значимост се установи за парасимпатиковата, симпатиковата и общата автономна оценка (Mann-Whithney U-test p<0,05).



Фиг.16 Средни оценки от проведените автономни тестове при МС и контроли; ПО - парасимпатикова оценка, СО – симпатикова оценка, ОАО – обща автономна оценка; (нормален тест – 0 точки, граничен тест – 1 точка, абнормен тест – 2 точки) (*p<0,05, Mann-Whithney U-test)

Процентното разпределение на честотата на субективни кардиоваскуларни оплаквания (ортостатичен интолеранс) при прилагането на въпросника COMPASS 31-BG, болните с ≥ 1 абнормен кардиоваскуларен тест и ортостатична хипотония са представени на Фиг. 17.



Фиг.17. Процентно разпределение на ортостатичния интолеранс, болните с ≥ 1 абнормен кардиоваскуларен тест и ортостатичната хипотония при МС

На фона на честите субективни ортостатични оплаквания (57%) от пациентите, честотата на клинично изявена ортостатична хипотония е 3,6 % - при 3 пациента (2 мъже и 1 жена), всичките с вторично-прогресираща форма на МС и тежка степен на инвалидност.

Резултати от процентното разпределение на болните с МС с ≥ 1 абнормен тест в зависимост от давността на заболяването показаха, че автономната дисфункция

корелира с давността на МС, като абнормните кардиоваскуларни тестове се увеличават трикратно при по-голяма давност на заболяването (45,5 спрямо 15,2%) (табл. 10).

Табл.10. Процентно разпределение на болните с МС с ≥ 1 абнормен тест в зависимост от давността на заболяването

Кардиоваскуларни тестове (КВТ) ≥ 1 абнормен тест	МС <= 5г. (n=30)	МС > 5г. (n=52)
Парасимпатикови КВТ	6,1	34,5 *
Симпатикови КВТ	9,1	18,2 *
КВТ общо	15,2	45,5 *

КВТ – кардиоваскуларен тест, *p<0,05 Fisher exact тест

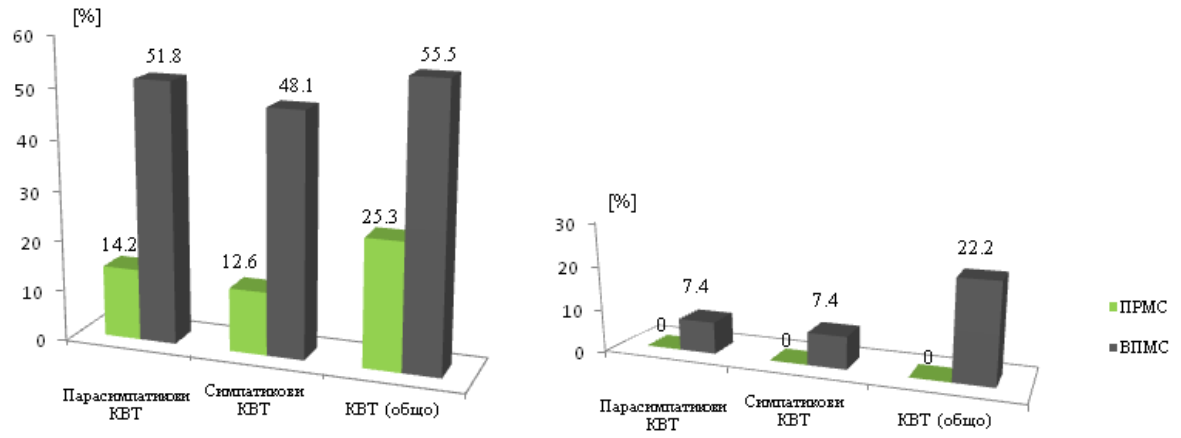
В табл. 11 са представени резултати от процентното разпределение на болните с МС с най-малко 1 абнормен парасимпатиков, симпатиков или кардиоваскуларен тест в зависимост от тежестта на заболяването.

Табл. 11. Честота на абнормни автономни тестове в зависимост от EDSS

Кардиоваскуларни тестове (КВТ)	**EDSS**		
	0-2.5 (n=38)	3-5.5 (n=29)	6-7.5 (n=15)
Парасимпатикови КВТ			
>=1	7,3	35,4	47,0
Симпатикови КВТ			
>=1	12,2	14,3	15,7
КВТ (общо)			
>=1	19,5	40,3	47,0

Кардиоваскуларните тестове (общо) и парасимпатиковите тестове показаха статистически значима разлика в честотата на абнормни тестове между групата с лека степен на увреда (1 група) и останалите 2 групи - с умерено тежка и тежка и тежка степен на увреда (2 и 3 група), като между последните 2 групи съществена рзалика в честотата на абнормните тестове не се наблюдава. Тежестта на заболяването корелира с парасимпатиковата дисфункция, докато за симпатиковата дисфункция – липсва такава корелация. При симпатиковите тестове не се установи сигнификантна разлика между 3-те групи болни.

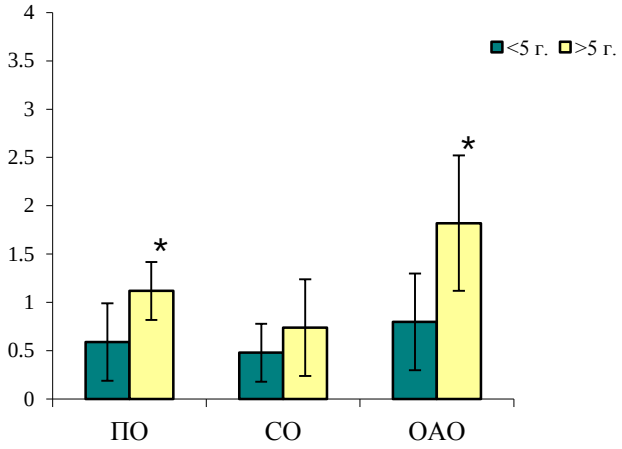
Резултатите от автономните функционални тестове (парасимпатикови, симпатикови или кардиоваскуларни) при МС в зависимост от формата на заболяването са представени на фиг. 18 (А) с най- малко 1 абнормен тест и (Б) най-малко 2 абнормни теста. Беше установено, че автономните функционални тестове (парасимпатикови, симпатикови или кардиоваскуларен тест (общо) при пациентите с вторично-прогресираща форма на МС са значимо повече в сравнение с тези при пристъпно-ремитентна форма (Fisher exact test, $p<0,05$).



(А) (Б)

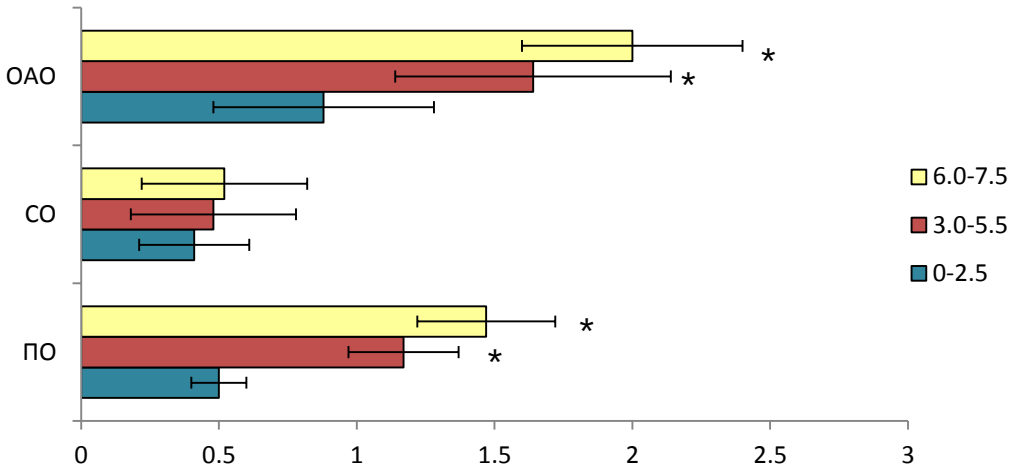
Фиг. 18. Процентно разпределение на пациентите с МС: (А) с най- малко 1 абнормен тест и (Б) най-малко 2 абнормни автономните функционални тестове (парасимпатикови, симпатикови или кардиоваскуларен тест) в зависимост от формата на заболяването; КВТ - кардиоваскуларен тест, ПРМС - пристъпно-ремитентна МС, ВПМС - вторично-прогресираща МС

Средните оценки от проведените симпатикови и парасимпатикови кардиоваскуларни тестове за пациентите с МС в зависимост от продължителността на заболяването са представени на фиг.19.



Фиг.19 Средни оценки от проведените автономни тестове в зависимост от продължителността на МС; ПО- парасимпатикова оценка, СО – симпатикова оценка, ОАО – обща автономна оценка (нормален тест – 0 т., граничен тест – 1 т., абнормен тест – 2 т.)

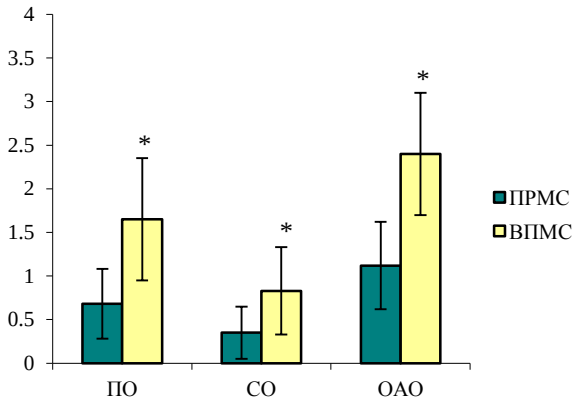
На фиг. 20 са представени средните оценки от проведените симпатикови и парасимпатиков кардиоваскуларни тестове за пациентите с МС в зависимост от EDSS



Фиг. 20. Средни оценки от проведените симпатикови и парасимпатиков кардиоваскуларни тестове в зависимост от EDSS; ПО- парасимпатикова оценка, СО – симпатикова оценка, ОАО – обща автономна оценка (нормален тест – 0 т., граничен тест – 1 т., абнормен тест – 2 т.)

Процентът на абнормните и гранични парасимпатикови тестове сигнификатнтно се увеличава с увеличаване на тежестта на неврологичния дефицит, докато симпатиковата дисфункция няма сигнификантна корелация с ЕДСС, въпреки че нараства паралелно с неврологичната увреда.

На фиг. 21 са представени средните оценки от проведените симпатикови и парасимпатиков кардиоваскуларни тестове за пациентите с МС в зависимост от формата на заболяването



Фиг. 21. Средните оценки от проведените симпатикови и парасимпатиков кардиоваскуларни тестове за пациентите с МС в зависимост от формата на заболяването ПРМС – пристъпно-ремитентна МС, ВПМС – вторично прогресираща МС (нормален тест – 0 т., граничен тест – 1 т., абнормен тест – 2 т.)

Вторично-прогресираща МС има сигнификатно по-висок процент на абнормни и гранични симпатикови и парасимпатикови тестове в сравнение с пристъпно-ремитентната МС.

Основните клинични показатели на МС – продължителност, тежест и форма корелират положително с общата автономна оценка(Mann-Whithney U-test, $p<0,05$) (Фиг.19, фиг.21).

4. Резултати от мониторирането на артериалното налягане, сърдечната честота и времевите и честотните показатели на ВСЧ

При всичките пациенти бяха мониторирани сърдечната честота и артериалното налягане. При 59 пациента имаше качествени 5-минутни ЕКГ записи: в състояние на покой, дълбоко дишане и ортостатичен тест. За детайлна съпоставка с резултатите от мощностния спектрален анализ на болните с МС, към резултатите от изследването на ВСЧ на контролната ни група от 38 здрави лица бяха добавени и данни на 29 контроли при аналогично предходно проучване (систематизираната база данни на кабинет по невросонография и изследване на автономната нервна система на УМБАЛНП ‘Св.Наум”), след съгласуване с авторите.

В табл.12 са представени резултатите от мониториране на времевите параметри - СЧ и средна дължина на RR интервала, и на систолното и диастолното АН - в покой и при провокация (тест с дълбоко дишане и ортостатичен тест) при болните с МС и контролите.

В покой RR интервалите на пациентите са със значимо по-малка дължина в сравнение с контролите и съответно значимо по-висока СЧ ($p<0,05$). МС показват незначимо по-ниски стойности на систолното и диастолното АН в сравнение с контролите. При ортостатизъм и двете групи намалява дължината на RR интервалите, съответно ускоряват СЧ в сравнение с покой ($p<0,05$). Установени са статистически достоверни разлики в САН и ДАН межу пациенти и контроли ($p<0,05$). В контраст с контролите, които значимо покачват САН ($p<0.05$) при МС се установява понижаване на САН. При дълбоко дишане не се установяват съществени разлики между двете групи.

Табл. 12. Средни стойности и стандартни отклонения от мониторирането на времевите параметри в покой и след провокация при болните с МС и контролите

параметър	МС (n = 91)	Контроли (n = 67)
RRI (ms)		
покой	0,797±0,090	0,882±0,167 *
ортостатизъм	0,717±0,057 #	0,702±0,061 #
дълбоко дишане	0,780±0,102	0,761±0,094
СЧ (уд/мин)		
покой	75,2±7,75	69,8±11,8 *
ортостатизъм	84,1±6,5 #	86,04±7,3 #
дълбоко дишане	78,3±11,3	79,7±9,5
САН(mmHg)		
покой	115,4±10,9	117,1±10,2
ортостатизъм	113,8±9,4	124,6±7,07 *#
дълбоко дишане	115,6±10,6	118,9±9,4
ДАН (mmHg)		
покой	74,5±9,2	77,05±7,6
ортостатизъм	76,5±8,1	79,4±8,1 *
дълбоко дишане	77,8±9,3	78,4±12,7

* p<0,05 значими разлики между контроли и МС, # p<0,05 значими разлики между състояние на покой и на ортостатизъм, САН – систолно артериално налягане, ДАН – диастолно артериално налягане, СЧ –сърдечна честота, RRI- R-R интервал

Статистически значими разлики между жените и мъжете с МС в покой и при ортостатизъм по отношение на резултати от мониторирането на времевите показатели: СЧ, дължината на R-R интервала и средното отклонение на R-R интервала не се установиха (табл. 13).

Табл. 13. Времеви показатели при МС и контролите в покой и при ортостатична провокация, разпределени по пол

	МС (n=91)		**Контроли (n=67)**	
	Жени (n=63)	**Мъже (n=28)**	**Жени (n=43)**	**Мъже (n=24)**
RRI (ms)	0,787±0,087	0,843±0,085	0,939±0,192	0,867±0,146
СЧ покой (уд/мин)	76,02±7,5	73,54±7,9	68,5±9,4 *	72,1±9,4
СЧ ортостатизъм (уд/мин)	85±10	84,1±12	86,2±7,7	85,25±6,9
SDRR покой	88,18±49,8	86,48±49	115,3±43*	130,8±72,6*
SDRR ортостатизъм	72,3±33	71,5±28	92,8±39*	105,6±42*

СЧ - сърдечна честота, RRI – R-R интервал, SDRR – средно отклонение на R-R интервала, * статистически значими разлики между пациенти и контроли $p<0,05$ (Mann-Whithney U-test).

СЧ в покой при пациентите с МС е по-висока, спрямо тази на контролите, като значими разлики се наблюдават при жените, докато при ортостатизъм СЧ значимо не се различава при двете групи. SDRR при пациентите е значимо по-ниско в сравнение с контролите както в покой, така и при ортостатизъм.

В табл. 14 са представени резултати от мониторирането на артериалното налягане при пациентите с МС и контролите в покой и при ортостатична провокация, разпределени по пол. При ортостатизъм САН при контролите се повишава, докато при МС се снижава – както при мъжете, така и при жените. Очакваното покачване на ДАН при ортостатизъм е по-изразено при контролите.

Табл. 14. Артериално налягане на пациентите с МС и контролите в покой и при ортостатична провокация , разпределени по пол

	МС (n=91)		**Контроли (n=67)**	
	Жени (n=63)	**Мъже (n=28)**	**Жени (n=43)**	**Мъже (n=24)**
САН покой (mmHg)	113,8±9,9	119,1±12,5	113,5±10,6	122,0±6,6
ДАН покой (mmHg)	74,4±8,9	74,6±9,9	75,3±7,6	79,4±6,9*
САН ортостатизъм (mmHg)	112,5±9,6	117±8,4	118±6,4*	124,6±7,0*
ДАН ортостатизъм (mmHg)	76,6±7,9	76,2±8,7	78±7,2	84±8,1*

САН- систолно артериално налягане, ДАН – диастолно артериално налягане, * статистически значими разлики между пациенти и контроли <0,05.

В табл. 15 са представени средните стойности и стандартни отклонения от мониторирането на времевите и честотните параметри в абсолютни стойности в покой и след провокация при болните с МС и контролите. В покой изследваните параметри: SDRR, LF, HF, TP са значимо по-ниски при МС спрямо контролите във връзка с намалена вариабилност на сърдечната честота. Тази разлика се запазва и при сравнение на групите при ортостатична провокация и теста с дълбоко дишане.

Табл. 15. Времеви и честотните параметри в абсолютни стойности в покой и след провокация при болните с МС и контролите

Параметър	МС (n=59)	Контроли (n=67)
SDRR		
покой	87,5±49,3	121,55±57,21 *
ортостатизъм	72,07±31,7	113,56±49,65 *
дълбоко дишане	122,2±67,8	146,41±49,54 *
LF (ms^2)		
покой	384,6±423,3	674,22±471,49 *
ортостатизъм	342,7±324,3	712,76±625,72 *
дълбоко дишане	420,8±443,7	423,92±305,02 *
HF (ms^2)		
покой	276,6±345,3	602,97±534,79 *
ортостатизъм	88,2±56,4	480,38±495,49 *
дълбоко дишане	413,3±645,3	778,70±302,60 *
TP (ms^2)		
покой	1137,66±1033,41	2182,63±1536,16 *
ортостатизъм	757,11±667,49	1822,57±1700,97 *
дълбоко дишане	1378,86±1725,77	2601,84±2251,28 *

* $p<0,05$ значими разлики между контроли и МС, LF- ниска мощност, HF- висока мощност, TP – обща мощност, SDRR – средно отклонение на R-R интервала

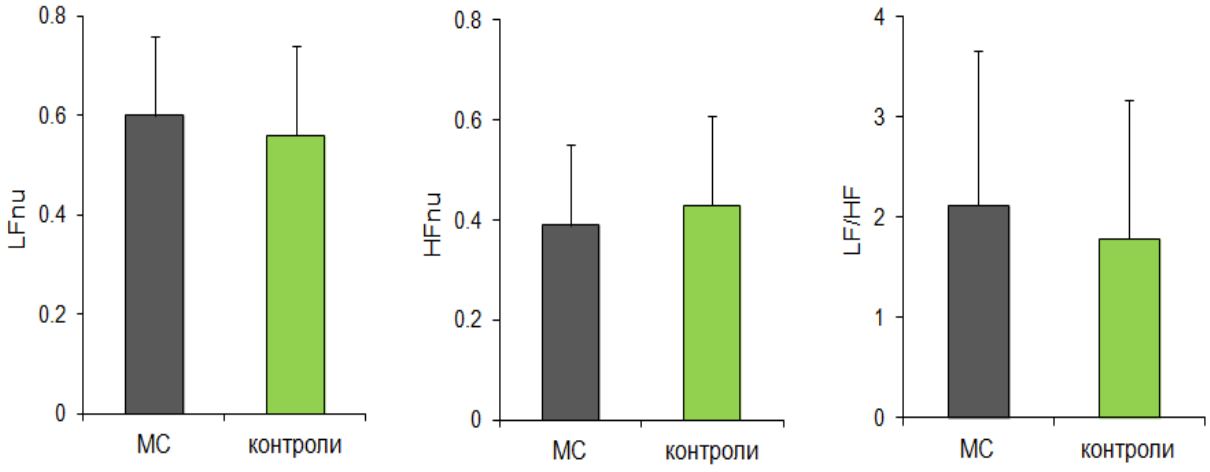
В табл. 16 е представено отношението на ниските честоти към високите честоти (отразявощо симпатико-вагалния баланс) в покой, при дълбоко дишане и при ортостатична провокация при болните с МС и контролите. Установява се значимо по-висока стойност на отношението LF/HF при МС в сравнение с конролите, което определя симпатико-вагалния баланс в посока предоминиране на симпатиковата компонента.

Табл. 16. Отоношение на ниските (LF) към високите (HF) честоти в покой и след провокация при МС и контролите

Параметър	МС (n=59)	Контроли (n=67)
LF/HF		
покой	2,12±1,55	1,79±1,38 *
ортостатизъм	4,05±2,17	2,96±3,62 *
дълбоко дишане	1,94±2,43	1,41±1,13 *

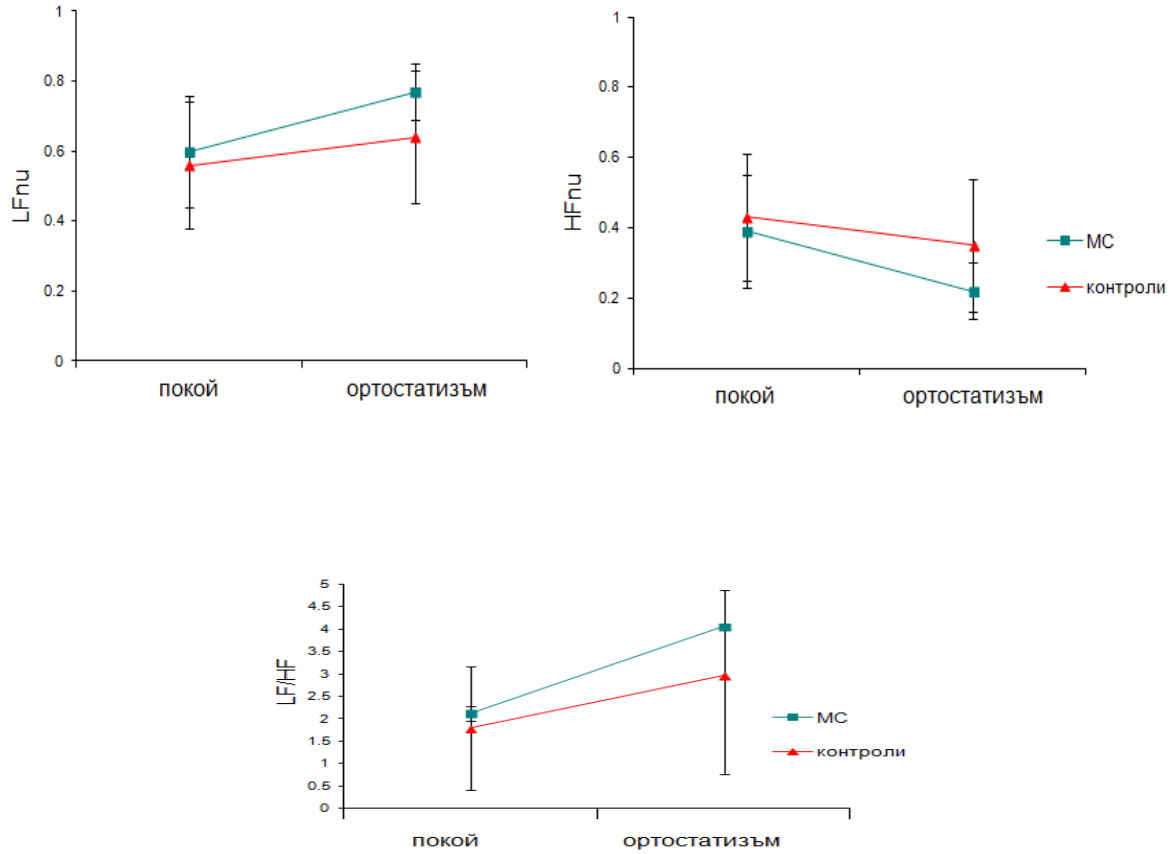
* p<0,05 значими разлики между контроли и МС (Mann-Whithney U-test)

На фиг. 22 са представени честотните параметри: ниски честоти – LF, високи честоти - HF в нормализирани единици (nu) и отношението между тях в покой при болните с МС и контролите. В покой са установени по-ниски относителни стойности на HF и по-високи относителни стойности на LF при пациентите с МС в сравнение с контролната група. Отношението LF/ HF е по-високо при МС, като израз на изместване на симпатико-вагалния баланс в посока на симпатиково доминиране.



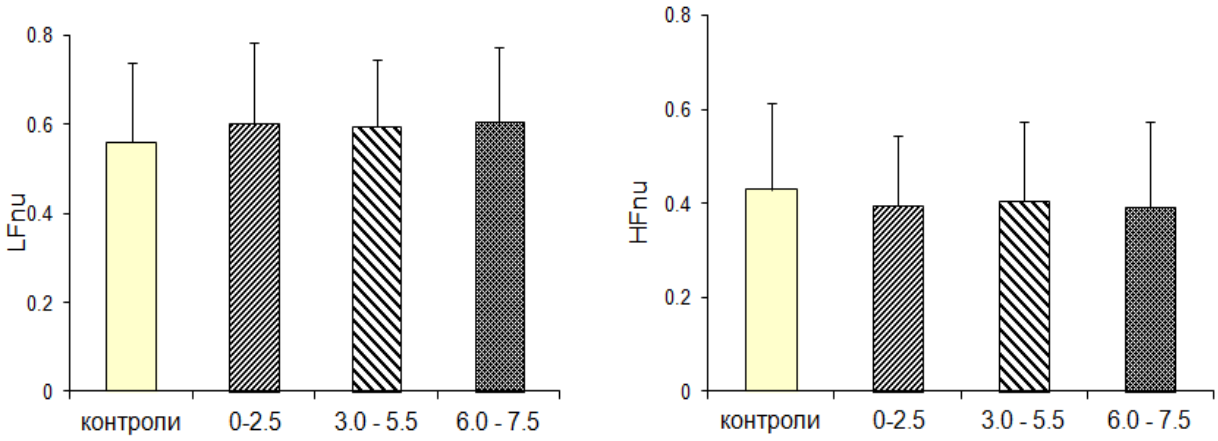
Фиг. 22. Средни стойности и стандартни отклонения на честотните параметри в нормализирани единици в покой при МС и контролите

На фиг. 23 е представено сравнение на промяната на честотните параметри в нормализирани единици: ниски честоти – LFnu, високи честоти - HFnu и отношението между тях при ортостатична провокация при болните с МС и контролите. При ортостатизъм се установява по-високо отношение LF/HF при МС – 4,05 спрямо 2,96 при контролната група като израз на симпатиково доминиране.



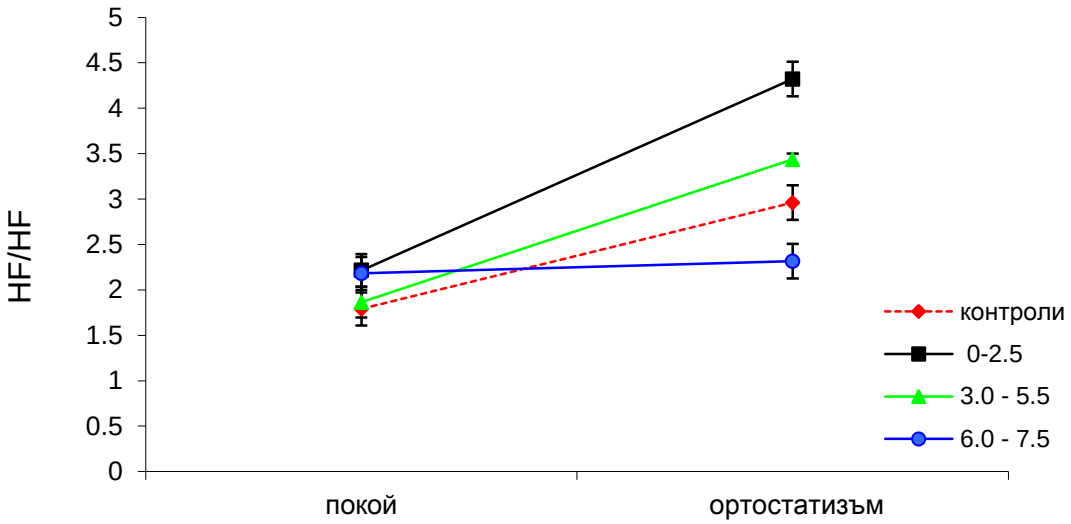
Фиг. 23. Средни стойности и стандартни отклонения на честотните параметри в нормализирани единици в покой и след ортостатична провокация при МС и контролите

На фиг.24 са представени честотните параметри: ниски честоти – LF и високи честоти - HF в нормализирани единици (nu) в покой при болните с МС с различна тежест на заболяването и контролите. Болните са разделени на 3 групи според неврологичната увреда, оценена с EDSS : лека степен 0-2,5, умерено тежка 3-5,5 и тежка степен 6-7,5. Статистически значими разлики в относителните спектрални компонени между групите с различна тежест на заболяването в покой не са установени.



Фиг.24 Средни стойности и стандартни отклонения на честотните параметри в покой при болните с МС с различна тежест на заболяването и контролите

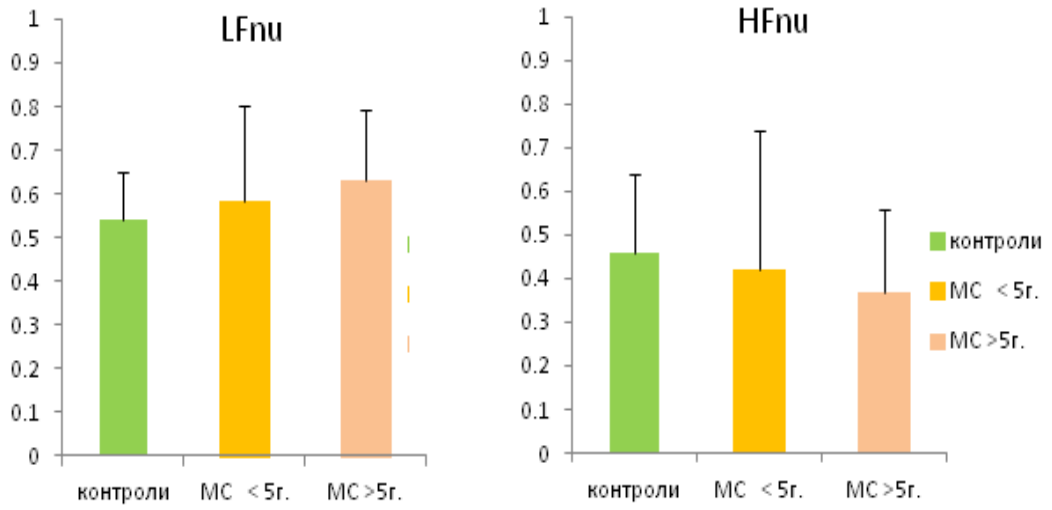
На фиг. 25 са представени средните стойности LF/HF в покой и при ортостатична провокация при болните с МС с различна тежест на заболяването и контролите



Фиг. 25. Средни стойности на отношението LF/HF в покой и при ортостатична провокация при болните с МС с различна тежест на заболяването и контролите

При групата с тежка степен на увреда в сравнение с останалите две групи промяната в HFnu и LFnu е слабо изразена, а промяна в отношението LF/HF спрямо състоянието на покой не се установява, което е израз на автономна (симпатикова и парасимпатикова) ареактивност (фиг. 25).

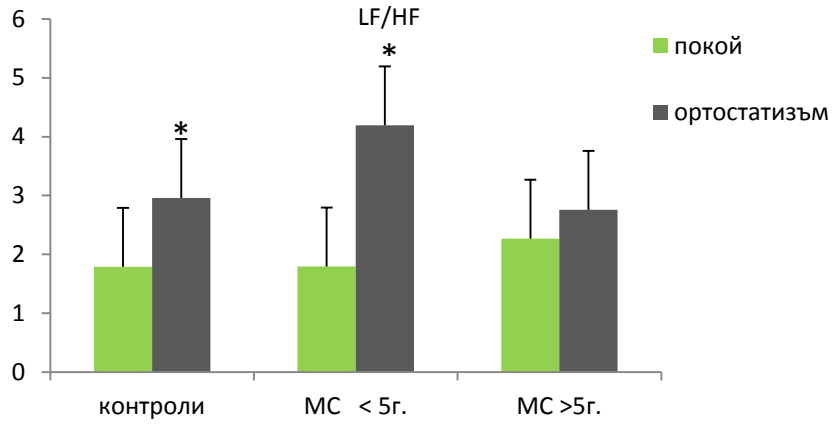
На фиг. 26 са представени честотните параметри: ниски честоти – LF и високи честоти - HF в нормализирани единици (nu) в покой при болните с МС с различна продължителност на заболяването и контролите.. Установяват се значими разлики в отношение LF/HF между ортостатизъм и състояние на покой и при двете групи болни с различна продължителност на заболяването (Фиг. 12). При МС с продължителност на заболяването повече от 5 год. отношение LF/HF е по-високо в покой спрямо другата група, като при ортостатизъм се наблюдава по-слабо нарастване в сравнение с групата с давност на МС до 5 години.



Фиг. 26. Средни стойности и стандартни отклонения на честотните параметри в покой при МС с различна продължителност на заболяването и контролите

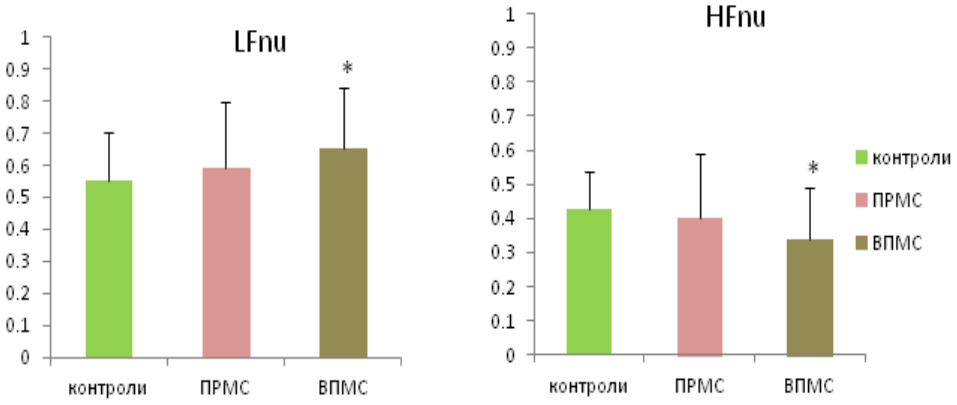
На фиг.27 е представена зависимостта на отношението LF/HF в покой и при ортостатизъм при болните с МС в зависимост от продължителността на заболяването. Установяват се значими разлики в отношение LF/HF между ортостатизъм и състояние на покой и при двете групи болни с различна продължителност на заболяването (Фиг. 12). При МС с продължителност на заболяването повече от 5 год. отношение LF/HF е по-

високо в покой спрямо другата група, като при ортостатизъм се наблюдава по-слабо нарастване в сравнение с групата с давност на МС до 5 години.



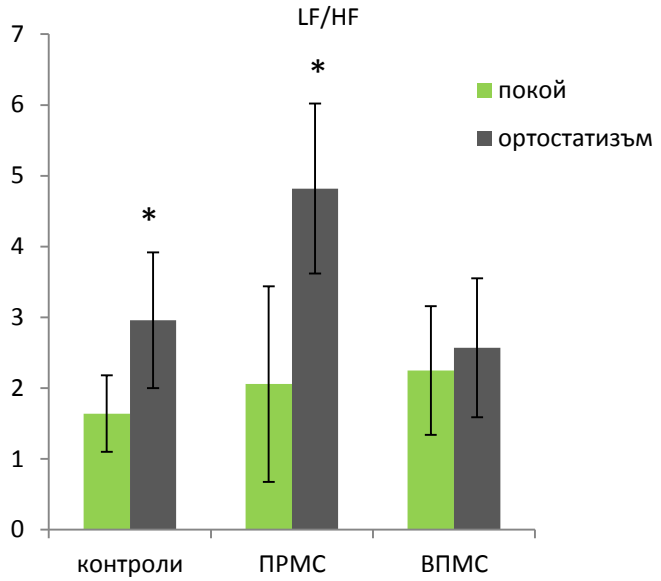
Фиг. 27. Средни стойности на отношението LF/HF в покой и при ортостатизъм при МС с различна продължителност на заболяването и контролите (* p<0,05 значими разлики между ортостатизъм и покой)

На фиг. 28 са представени честотните параметри: ниски честоти – LF и високи честоти - HF в нормализирани единици (nu) в покой при болните с МС в зависимост от формата на заболяването и контролите.



Фиг. 28. Честотните параметри в покой при МС в зависимост от формата на заболяването и контролите, LF - ниски честоти и HF - високи честоти в нормализирани единици (nu) * p<0,05 значими разлики между контроли и МС

На фиг.29 е представена зависимостта на отношението LF/HF в покой и при ортостатизъм при болните с МС в зависимост от формата на заболяването.



Фиг. 29. Средни стойности и стандартни отклонения на отношението LF/HF в покой при ортостатизъм при болните с МС с различна форма на заболяването и контролите; * $p<0.05$ значими разлики между ортостатизъм и покой, ПРМС – пристъпно-ремитентна МС, ВПМС – вторично-прогресираща МС

Промяната в отношението LF/HF между състоянието на покой и ортостатизъм е сигнификантно при групата с пристъпно-ремитентен ход на заболяването, за разлика от групата с вторично-прогресиращ ход, където липсва съществено промяна.

5. Ортостатичен интолеранс

Ортостатичен интолеранс установихме при 50 (55%) от болните с МС на базата на автономната анамнеза (Фиш 1) и данните от COMPASS 31-BG . Болните с и без оплакванията от ортостатична интолеранс нямаха различия във възрастта, продължителността и тежестта на заболяването. Болните с ортостатичен интолеранс са с по-изразена умора и по-голяма честота на вторично прогресираща форма на МС (Табл.17).

Табл.17. Основни клинични показатели при болните в зависимост от наличието на оплаквания от ортостатичен интолеранс

	МС ОИ - (n=41)	**МС ОИ+ (n=50)**
Възраст (год. ± SD)	41,06±9,07	42,12±10,7
Давност на МС (год. ± SD)	9,9±7,6	9,2±7,2
EDSS	3,4±2	3,5±2
Форма		
ПРМС(%)	32(78%)	32(64%)
ВПМС(%)	9(22%)	18(36%)
FSS	3,6±1,7	4,8±1,3

ОИ+ с оплаквания от ортостатичен интолеранс, ОИ- без оплаквания от ортостатичен интолеранс ПРМС – пристъпно-ремитентна МС, ВПМС – вторично-прогресираща МС, FSS –скала за умора

На табл.18. са представени резултати от мониторирането на СЧ и АН и проведените симпатикови и парасимпатикови кардиоваскуларни тестове при при болните в зависимост от наличието на оплаквания от ортостатичен интолеранс

Сърдечната честота в покой беше по-висока при пациенти с ортостатичен интолеранс, като тази разлика се запази и по време на ортостатичният тест. Болните с ортостатичен интолеранс показаха по-изразено спадане на систолното АН при ортостатизъм, както и по слабо покачване на отношението LF/HF, което показва лека симпатикова вазоконстрикторната дисфункция. По отношение на кардоивагалните тестове съществени различия при двете групи не се установиха.

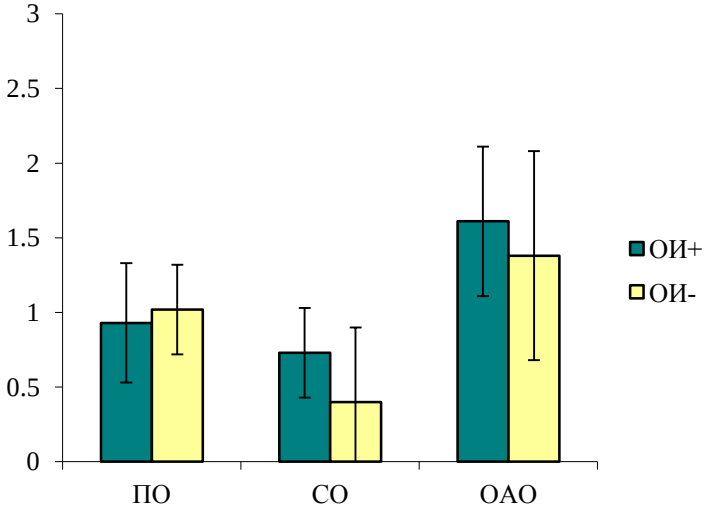
Табл. 18. Резултати от проведеното автономно изследване при болните в зависимост от наличието на оплаквания от ортостатичен интолеранс

	ОИ -	**ОИ+**
СЧ уд/мин покой	73±7,3	76±7,9
САН покой(mmHg)	115,5±10,1	115,17±11,4
ДАН покой (mmHg)	74,5±8,6	74,3±8,1
Парасимпатикови		
Дълбоко дишане (E-I)	13,9	14,2
Тест на Valsalva (индекс на Valsalva)	1,51	1,53
Промяна на СЧ при ортостатичен тест (30:15)	1,12	1,11
Симпатикови		
Динамометрия (ДАН) (mmHg)	15,9	14,7
Промяна на САН при ортостатичен тест (2 min) (mmHg)	-1,6	-2,6
Промяна на ДАН при ортостатичен тест (2 min) (mmHg)	1,5	1,4
LF/HF покой	2,0±1,7	1,8±1,2
LF/HF ортостатизъм	4,5±2	3,6±2,2

ОИ+ с оплаквания от ортостатичен интолеранс, ОИ- без оплаквания от ортостатичен интолеранс, САН- систолно артериално налягане, ДАН – диастолно артериално наляган,СЧ – сърдечна честота

Не беше установена съществена връзка между наличието на субективни оплаквания от ортостатичен интолеранс, както и корелация на общата оценка на COMPASS 31–BG и резултатите от кардиоваскуларните автономни тестове (Spearman correlations $r_s \leq 0{,}23$).

Болните с оплаквания от ортостатичен интолеранс имаха по-малко абнормни парасимпатикови тестове и повече абнормни симпатикови тестове в сравнение с болните без оплаквания от ортостатичен интолеранс. Вследствие на това МС с ортостачине интореланс показаха незначимо по-висока обща автономна оценка (фиг. 30).



Фиг. 30. Средни оценки от проведените автономни тестове болните в зависимост от наличието на оплаквания от ортостатичен интолеранс; ПО- парасимпатикова оценка, СО – симпатикова оценка, ОАО – обща автономна оценка, ОИ+ с оплаквания от ортостатичен интолеранс, ОИ- без оплаквания от ортостатичен интолеранс (нормален тест – 0 точки, граничен тест – 1 точка, абнормен тест – 2 точки).

6. Синдром на умора

За да се оцени кардиоваскуларната дисфункция при пациенти с МС и връзката на автономната увреда със синдрома на умора анализирахме групата от 82 пациента с МС, при които проведохме 4-те автономни кардиоваскуларни теста.

Беше установено наличие на умора при 63 % от болните (FSS ≥4) и при 28% от контролите. Наблюдава се статистически значимо по-висока средната оценка по FSS за

болните с МС (4,42±1,53) в сравнение с контролите (3,3±1,1) (Mann-Whithney U-test, p<0,05).

Съществени разлики в демографските и основните клиничните характеристики (продължителност, тежест и форма на МС) между болните с умора и без умора не бяха установени (Fisher exact test и Mann-Whithney U test, p<0,05) (табл. 19).

Табл.19. Демографски и клинични характеристики на пациентите с МС в зависимост от наличието или липса на синдром на умора

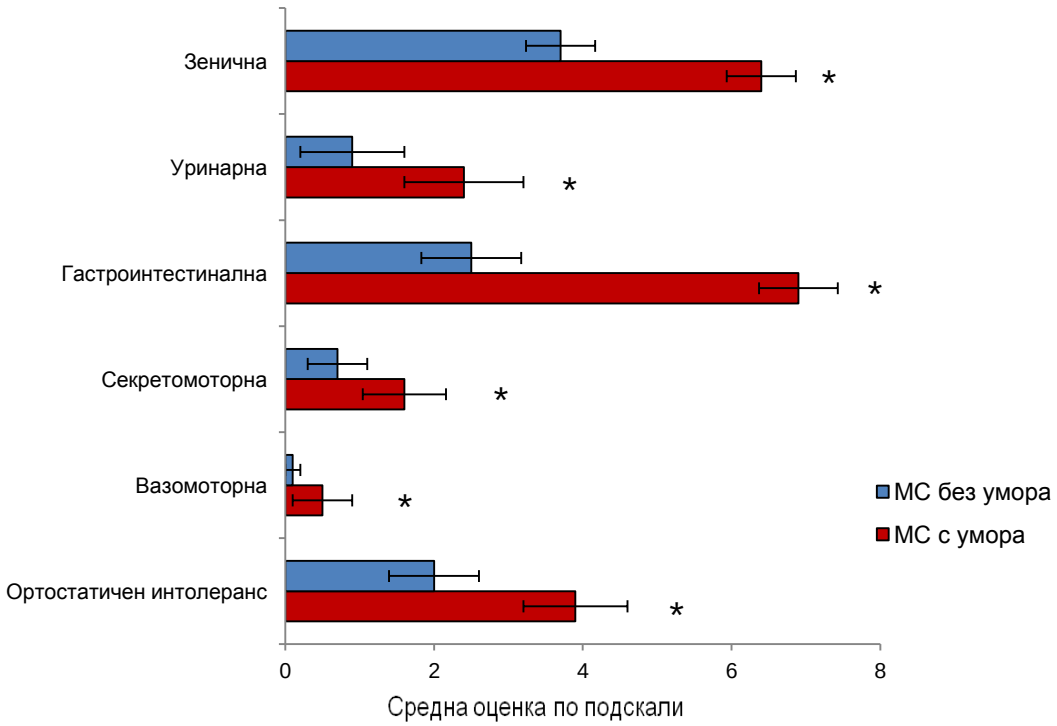
	МС с умора (n = 52)	**МС без умора (n = 30)**
Пол		
мъже (%)	13 (25)	9(30)
жени (%)	39(75)	21(70)
Възраст (години)	43,2±9,1	39,4±11,3
Продължителност на МС **(години)**	9,65±,1	9,67±8,01
EDSS	3,6±1,97	3,3±2,1
Форма		
ПРМС (%)	37(71)	21(69,6)
ВПМС (%)	15 (29)	9(31,4)
BDI (точки)	12,5±5,6	7,6±5,2*
FSS (точки)	5,36±0,81	2,42±0,93*

ПРМС – пристъпно-ремитентна МС;ВПМС – вторично-прогресираща МС, BDI2 – скала за депресия на Beck; FSS – скала за оценка на умората; * статистически значима разлика (Mann-Whithney U-test, p<0.05)

Болните със синдром на умора показаха значимо по-високи стойности на FSS и BDI в сравнение с тези без умора (Табл.1). Средната оценка на депресивност по BDI при всички пациенти с МС беше 10,84 точки. Само при 26% от болните с умора установихме лека

(20%) и умерено тежка депресия(6%), докато при групата без умора беше установена лека депресия само при 9% от болните.

Автономните оплаквания на 63 пациенти с МС бяха оценени с въпросника (COMPASS 31–BG) в зависимост от наличието на умора. Данни за средните оценки и стандартните отклонения по- подскали на въпросника са представени на Фиг. 31.



Фиг. 31. Средна оценка по подскали на COMPASS 31 –BG за пациентите с МС в зависимост от наличието на умора , * - статистически значими разлики между двете групи пациенти с умора и буз умора, Mann-Whithney U test, $p<0,05$

При болните със синдром на умора бяха наблюдават статистически значимо по-високи средните оценки във всички подскали на COMPASS 31 –BG (Фиг.31).

Средната оценка от подскала ортостатичен интолеранс на COMPASS 31-BG за пациентите с умора беше 3,9 ±2,9, докато при тези без умора беше значимо по-ниска (1,96±1,8). За тази подскала оценка >0 дадоха 76 % от МС с умора в сравнение с 42% при пациентите без умора.

Резултатите от мониторирането на СЧ, АН и проведените автономните кардиоваскуларни тестове при МС в зависимост от наличието на умора са представени в табл.20.

Табл. 20. Резултати от мониториране на СЧ, АН и автономните функционални тестове на пациенти МС в зависимост от наличието на умора и контроли

	МС с умора (n = 52)	**МС без умора (n = 30)**	**Контроли (n=38)**
СЧ уд/мин	73,5±8,63	70,27±6,48	69,8±11,8
САН (mmHg)	114,5±11,5	116,1±9,8	117,1±10,2
ДАН (mmHg)	73,3±9,3	76,6±8,7	77,05±7,6
Парасимпатикови			
Дълбоко дишане (E-I) (удари/мин,)	13,68±4,96	15,15±5,3	19,05±4,7#
Тест на Valsalva (индекс на Valsalva)	1,5±0,12	1,56±0,08	1,57±0,30
Промяна на СЧ при ортостатичен тест (30:15)	1,12±0,05	1,12±0,07	1,26±0,08#
Симпатикови			
Динамометрия (mmHg)	14,41±5,19	16,87±3,81 *	17,5±4,07^
Промяна на САН при ортостатичен тест (mmHg)	-2,91±6,87	-0,96±7,76 *	2,71±4,16#
Промяна на ДАН при ортостатичен тест (mmHg)	1,58±6,04	1,29±5,91 *	3,42±4,4#

статистически значими разлики при степен на значимост $p<0,05$, t-test: * между МС с и без умора ; # - между двете групи пациенти с МС и контроли и ^ - между пациенти с умора и контроли, САН- систолно артериално налягане, ДАН – диастолно артериално налягане, СЧ- сърдечна честота, RRI- R-R интервал, SDRR – стандартно отклонение на R-R

При болните с умора СЧ в покой е по-висока в сравнение с тези на групата без умора и здравите контроли, като израз на симпатиково доминиране. Парасимпатиковите

кардиоваскуларни тестове показват несигнификантна разлика между двете групи болни само при теста с дълбоко дишане (E-I разлика), докато при симпатиковите тестове (динамометрия и промяна на систолното АН и диастолното АН при ортостатизъм) различията между МС с умора и без умора са статистически значими (Mann-Whitney U test, $p<0,05$).

Бяха установени статистически значими разлики между двете групи пациенти и контролите при парасимпатиковите тестове – промяна на СЧ при дълбоко дишане (E-I) и при ортостатичен тест (30:15**)** и при симпатиковите **–** промяна на САН и ДАН на втората минута след изправяне (Табл.2). Между двете групи болни с МС (с и без умора) значими разлики бяха установени само при симпатиковите тестове - промяна на ДАН при динамометрия на 3-та минута и промяна на САН и ДАН при ортостатичен тест (Табл.20).

При 59 болни с МС беше оценена ВСЧ чрез спектрален анализ (FFT) на 5-минутни ЕКГ записи в покой и при ортостатична провокация. Резултатите от мониторирането на честотните параметри при болните с МС в зависимост от наличието на умора са представени на табл. 21.

Табл. 21. Честотните параметри в покой и след ортостатична провокация при болните с МС в зависимост от наличието на умора, представени със средни стойности и стандартни отклонения

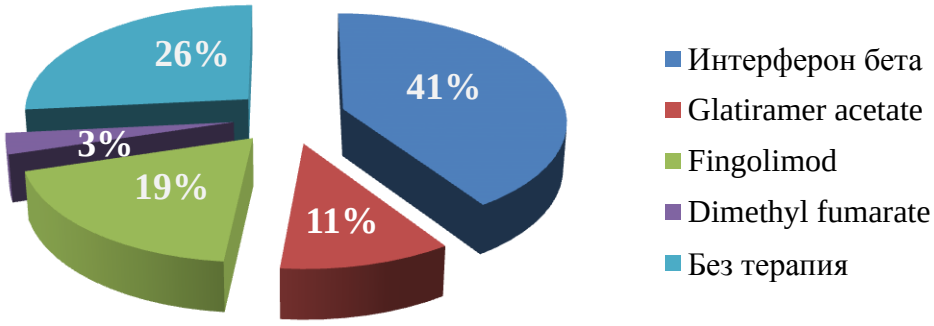
параметър	МС с умора (n = 34)	МС без умора (n = 25)
LFnu покой ортостатизъм	0,54±0,16 0,74±0,07	0,57±0,20 0,81±0,07
HFnu покой ортостатизъм	0,46±0,16 0,26±0,07	0,43±0,2 0,19±0,07
LF/HF покой ортостатизъм	1,67±1,44 3,17±1,25	2,64±1,83 5,24±2,69
TP (ms2) покой ортостатизъм	965,6±754,9 584,2±361,5	1442,3±1102,2 1023,6±916,3
SDRR покой ортостатизъм	82,7±38,4 71,7±26,8	98,724±45,1 73,66±40,9

LF- ниска мощност в нрмализирани единици, HF- висока мощност в нормализирани едници, TP – обща мощност

В покой не се установяват значими разлики между двете групи. Болните с умора са с намалена ВСЧ, оценена с по-ниски обща мощност на спектъра (TP) и средно отклонение на R-R интервалите (SDRR). При изправяне болните с умора показаха по- малко покачване на LF/HF: 1,6 на 3 спрямо 2,6 на 5,2 като израз на симпатикова хипофункция.

7. Кардиоваскуларна автономна дисфункция и имуномодулираща терапия

Общо 47 (73,4%) болни от изследваните болни с ПРМС бяха на лечение с модифициращи хода на заболяването медикаменти. В зависимост от провежданото лечение болните бяха разделени на 5 групи: Интерферон бета – 26 (41%) болни (Интерферон бета-1а – 16 болни, Интерферон бета-1в – 10 болни), Glatiramer acetate – 7 (11%) болни, Fingolimod – 12 (19%), Dimethyl fumarate – 2 (3%) болни. Без терапия бяха 17 (26%) болни с ПРМС (фиг.32).



Фиг.32. Разпределение на пациентите с пристъпно-ремитентна МС в зависимост от имуномодулиращата терапия

Болните с ВПМС нямаха имуномодулираща терапия. Поради малкия брой изследвани лица в отделните групи бе приложен непараметричен анализ. За оценка на влиянието на медикаментозното лечение върху параметрите характеризиращи автономните функции беше използван Kruskal-Wallis ANOVA непараметричен рангов

тест. Резултати от проведеното автономно изследване при болните в зависимост от прилаганата имуномодулираща терапия са представени на табл. 22.

Не се установят разлики в артериалното налягане, СЧ, средното отклонение на R-R интервала и симпатиковагалния баланс (LF/HF) в кардиоваскуларните тестове между болните с различни имуномодулиращи медикаменти.

Табл. 22. Средни стойности и стандартни отклонения от мониторирането на хемодинамичните показатели и честотните параметри в покой и след ортостатична провокация при болните с МС в зависимост от терапията.

параметър	Интерферон бета (n= 26)	Glatiramer acetate (n=7)	Fingolimod (n= 12)	Dimethyl fumarate (n= 2)	Без терапия (n=17)
САН(mmHg) покой	115,8±9,4	116,7±12,3	115,2±10,4	114±12,4	115,2±10,8
ДАН (mmHg)	75,2±9,8	74,8±12,2	74,2±11,2	76,5±10,4	75,8±9,2
СЧ покой (уд/мин)	75,8±8,72	76,2±8,72	75,2±10,42	74,6±8,4	75,4±6,6
СЧ ортостатизъм (уд/мин)	84,6±8,5	83,8±8,6	84,2±4,8	85,2±8,5	84,9±4,4
SDRR покой	89,2±44,8	87,0±50,6	88,2±46,3	85,4±52,8	87,2±48,4
LF/HF покой	2,10±1,48	2,12±1,2	2,13±1,38	2,14±1,42	2,12±1,6
LF/HF ортостатизъм	4,25±2,28	3,95±2,2	4,14±2,04	3,84±2,17	4,05±2,17

САН- систолно артериално налягане, ДАН – диастолно артериално налягане, СЧ- сърдечна честота, RRI- R-R интервал, SDRR – стандартно отклонение на R-R, отношение на ниската мощност към високата мощност

Резултатите от проведените парасимпатикови и симпатикови тестове при боните с МС в зависимост от имуномолуращата терапия не показаха съществени различия (Табл. 23.).

Табл. 23. Средни стойности и стандартни отклонения на резултатите от проведените симпатикови и парасимпатикови автономни тестове при МС в зависимост от терапията

АВТОНОМНИ ТЕСТОВЕ	Интерферон бета (n= 26)	Glatiramer acetate (n=7)	Fingolimod (n= 12)	Dimethyl fumarate (n= 2)	Без терапия (n=17)
Парасимпатикови					
Дълбоко дишане (E-I)(уд./мин.)	13,8±3,2	14,68±8,2	14,2±4,6	15,4±8,42	14,4±6,2
Тест на Valsalva (индекс на Valsalva)	1,48±0,18	1,51±0,22	1,56±0,14	1,53±0,2	1,52±0,11
Промяна на СЧ при ОТ (30:15)	1,12±0,08	1,09±0,1	1,14±0,06	1,08±0,08	1,10±0,06
Симпатикови					
Динамометрия (ДАН) (mmHg)	16,04±4,8	15,8±5,8	14,96±4,2	15,6±4,4	15,2±6,2
Промяна на САН при ОТ (mmHg)	-2,04±6,4	-1,9±2,6	-2,15±5,22	-1,98±4,86	-2,28±7,08
Промяна на ДАН при ОТ (mmHg)	1,28±4,9	1,52±7,4	1,42±6,2	1,58±2,9	1,46±6,2

САН – систолно артериално налягане, ДАН – диастолно артериално налягане, СЧ – сърдечна честота, ОТ – ортостатичен тест

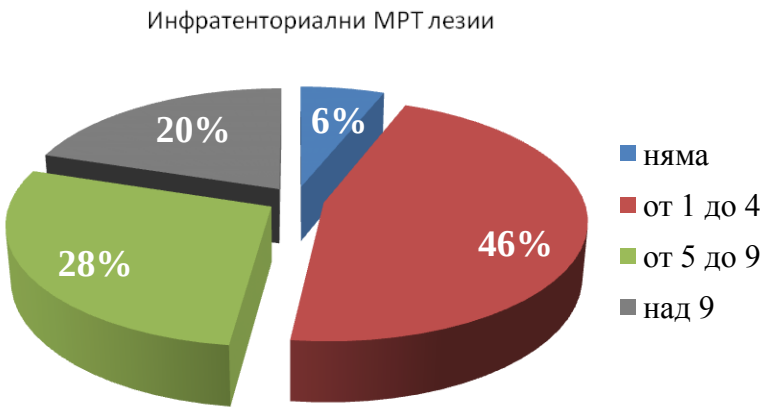
8. Кардиоваскуларни тестове и МРТ находка

За анализ на връзката на кардиоваскуларната дисфункция с патоморфологичните промени при МС бяха включени пациенти с МРТ до 3 месеца преди провеждане на автономното изследване, като през този период не са имали пристъп на заболяването. Броят и локализализацията на хиперинтезните Т2 лезии в МРТ бяха оценени от неврорентгенолог с опит в областта на МС. За практически цели бяха разделени хиперинетзните лезии според броя в 4 категории: категория 1 – няма, категория 2 – по-малко от 4 лезии, категория 3 – между 5 и 9 лезии и категория 4 - повече от 9 лезии. Локализацията на хиперинтезните лезии беше дефинирана, като: супратенториални и ифратенториални – включващи ствол и шиен миелон. Беше отбелязано наличието на мозъчна и инфратенториална (стволова и шиен миелон) атрофия.

При провеждане на автономното изследване 50 пациента имаха актуален МРТ. Анализът на данните показа, че 5 пациента(10%) имат по-малко от 4 сутратенториални лезии, 5 (10%) имат между 5 и 9 лезии и 40 болни (80%) – повече от 9 лезии (фиг. 32).

Фиг. 33. Процентно разпределение на болните в зависимост от броя на супратенториалните МРТ лезии

Двадесет и трима (46%) пациента имат между 1 и 4 инфратенториални лезии, 14 (28%) имат между 5 и 9 лезии и 10 (20%) болни – повече от 9 лезии. При 3 болни (6%) не са установени инфратенториални лезии (фиг. 34).



Фиг. 34. Процентно разпределение на болните в зависимост от броя на инфратенториалните (стволови и шиен миелон) МРТ лезии

При 27 пациента (54%) беше установена мозъчна атрофия (фиг. 35) и при 17 (34%) – атрофия на ствола и на шийния миелон (фиг. 36).

Фиг. 35. Процентно разпределение на болните в зависимост от наличието на мозъчна атрофия

Фиг. 36. Процентно разпределение на болните в зависимост от налието на атрофия на мозъчен ствол и шиен миелон.

Броят на супратенториалните плаки на демиелинизация показаха корелация с давността на МС (r_s= 0,29), докато корелация между броя на стволовите лезии и клиничните показатели (форма на заболяването, продължителност и EDSS) не беше установена. Беше наблюдавана умерена корелация на супратенториалната мозъчна атрофия с формата на МС (r_s= 0,36). Намерена беше умерена корелация (r_s= 0,38) на атрофията на ствола и шиен миелон с продължителността на МС и слаба корелация (r_s= 0,28) с ЕДСС (Spearman correlation, $p<0,05$).

Автономните оплаквания на болните показаха много слаба корелация с МРТ находката. Общата оценка на COMPASS 31-BG не показа корелация както с броя на Т2 лезиите, така и с наличието на супра и инфратенториална атрофия. Резултатите показаха отсъствие на връзка между супратенториалните МРТ лезии и мозъчната атрофия и уринарните нарушения. Установихме слабо изразена корелация на уринарните симптоми с плаките и атрофията на ствола и шийния миелон (r_s= 0,25).

По отношение на кардиоваскуларните оплаквания на болните установихме, че ортостатичния интолеранс корелира умерено с броя на инфратенториалните демиелинизиращи лезии (r_s= 0,45) и с мозъчната атрофия (r_s= 0,33) (Табл. 24).

Табл. 24. Корелация на MRT находка с ортостатичен интолеранс и автономните тестове при МС пациенти (n=50) (Spearman correlation, p<0,05)

	Супратенториални плаки (брой)	Инфратенториални плаки (брой)	Мозъчна атрофия	Атрофия на ствол и шиен миелон
Ортостатичен интолеранс	0.19	**0,45**	**0,33**	0,1
Парасимпатикова оценка	**0,24**	0,13	0,09	0,14
Симпатикова оценка	0,07	0,12	0,09	0,18
Обща автономна оценка	0,19	0,13	0,08	**0,26**

Кардиоваскуларните тестове показаха много слаба корелация с находката от МРТ. Установихме слаба зависимост на парасимпатиковата оценка с броя на супратенториалните лезии (r_s= 0,24) и на общата автономна оценка от тестовете с атрофията на ствола и шийния миелон (r_s= 0,26).

Отношението LF/HF оценящо симпатиковагалния баланс не корелира с броя и локализацията на плаките, както и с наличието на атрофия.

Не установихме зависимост на синдрома на умора с МРТ находката.

ОБСЪЖДАНЕ

Откритата висока честота на автономни оплаквания подчертава значението на тяхната оценка в клиничната картина на МС. Ролята на автономното изследване е във възможността да се установи субклинична автономна кардиоваскуларна увреда и да се обективизира увреждането на АНС. Изследваният от нас клиничен контингент от пациенти с МС по своето разпределение по пол отговаря на установената епидемиологична честота на заболяването. Около 1/3 от изследваните пациенти са с продължителност на МС до 5 год., което ни позволява да оценим кардиоваскуларната функция в по-ранните етапи на заболяването. Включването в проучването на болни с вторично-прогресираща форма на МС (30%) ни дава възможност да определим въздействието на невродегенеративния процес върху автономната кардиоваскуларна функция.

1. Субективни автономни симптоми

Оценката на субективните автономни симптоми с помощта на българската версия на COMPASS 31 показа, че той е валиден, актуален, лесен за попълване и практичен въпросник за оценка на автономните функции при пациенти с МС. Установената от нас много висока честота (97%) на субективни автономни симптоми при болните, оценени като най-малко 1 абнормен отговор от всичките подскали на въпросника е сходна с резултатите от скорошно проучване на португалски пациенти с МС (289) с помощта на COMPASS 31. При придишни проучвания са установявани автономни оплаквания при МС с по-ниска честота - от 64 до 84% (79, 137, 192), като авторите са използвали собствени въпросници. COMPASS 31 е предназначен да осигури количествена оценка на автономните симптоми от клиницисти и изследователи от различни клинични области (257). Въпреки че, въпросникът не е предназначен специално за пациенти с МС, ние установихме, че за подскалите „ортостатичен интолеранс", „уринарна" и „секретомоторна" той е достоверен инструмент за установяване на автономна дисфункция при тази група болни. За тези подскали намерихме статистически висок процент на засегнати болни и значимо по-ниски балове в сравнение с контролите.

Различни клиничните проучвания показват наличие на ортостатична замаяност до 50% от изследваните пациенти с МС (20,99,291). Честотата на ортостичните оплаквания не е добре изяснена. В литературата липсват конкретни данни по отношение на тяхната

тежест. Честототата на ортостатичен интолеранс (57%) при нашите пациенти е много близка до тази, установена от Vieira и съавт. (289). Установихме преобладаване на леко изразени симптоми на ортостатичен интолеранс при половината от болните, докато изразен ортостатизъм имаха само 6% от пациентите, и то с предимно прогресираща МС. Установената, макар и слаба корелация на ортостатичния интолеранс с давността, формата и тежестта на заболяването е в съгласие с данните от други изследвания за връзка на ортостатичните оплаквания с тежестта на заболяването и вторично-прогресиращата форма на МС (79,137).

Уринарните нарушения нарушават ежедневните дейности на пациентите и имат съществена роля за степента на тяхната инвалидизация, като инфекциите на пикочните пътища, вследствие на автономни нарушения на пикочния мехур, са една от най-честите причини за влошаване на заболяването и смърт от вторични усложнения (69,93). Установената в нашето проучване висока честота (63%) на уринарни симптоми не се различава от тази, посочена от други автори (77,104,137,192). В изследване на North American Research Committee on Multiple Sclerosis при 9702 болни с МС е установено, че 65% от тях съобщават за поне един умерено или тежко проявен уринарен симптом: необходимост от спешно уриниране, често уриниране и незадръжка на урината (179). Нашите пациенти също най-често имаха симптоми на детрузорна хиперактивност (50%), често в комбинация със симптоми на детрузорно-сфинктерна диссинергия - непълна евакуация на урината, болезнено и затруднено уриниране. Корелационният анализ показа умерено изразена връзка на уринарните нарушния с формата, тежестта и продължителността на МС. Това е в подкрепа на установената зависимост на уринарните нарушения от тежеста на заболяването (42,198,179), от продължителността и вторично-прогресиращата форма на МС (192). Ние установихме умерено изразена корелация между уринарните и гастроинтестиналните оплаквания в съгласие с резултатите на други изследователи (58,122,206,228). Известно е, че контролът на пикочния мехур изисква координирано взаимодействие на автономната и соматичната нервна система, осъществявано от дълги рефлексни дъги, като уринарни симптоми при пациентите с МС обичайно настъпват в резултат на спинални лезии, прекъсващи низходящите пътища от понса към сакралната част на гръбначния мозък (42,104,138). Установихме макар и слабо изразена корелация на уринарните симптоми с плаките и атрофията на ствола и шийния миелон, докато корелация между супратенториалните МРТ лезии и мозъчната атрофия и уринарните нарушения липсваше.

Секретомоторни симптоми - проблеми с потенето на тялото, сухота в очите или сухота в устата имаха 50% от изследваните от нас болни, като тази честота е близка до честотата на нарушена температурна регулация, установена при около 40% от пациентите с МС от други автори (241).

Средният бал и процентът на засегнати болни и контроли за подскалите ”зенична”, ”гастроинтестинална” и ”вазомоторна” са много близки и без статистическа значимост и резултатите от тях трябва да се интерпретират внимателно, поради ниската специфичност на тези оплаквания. Зеничните нарушения бяха най-честите оплаквания при нашите пациенти – 85% от тях съобщиха за повишена чувствителност към ярка светлина или трудности при фокусиране на погледа. Въпросите, свързани с гастроинтестиналните оплаквания са най-много в COMPASS 31 и това може да обясни в известен смисъл и много високата честота на оплаквания от горния и долния гастроинтестинален тракт, каквито намерихме при нашите болни (76%). Най-честият гастроинтестинален симптом – запек, беше установен при около половината от пациентите, което е в подкрепа на други проучвания (28,166). Болните с МС най-рядко съобщаваха за вазомоторни симптоми (8%) - промени в цвета на кожата на ръцете и краката, което е очаквано, защото МС е свързана с увреждане на централните, а не на периферните автономни структури.

Нашите резултати потвърдиха установената в други проучвания (289) значимо по-голяма честота на субективни автономни симптоми при жените в сравнение с мъжете.

За разлика от резултатите от наскоро публикувано проучване (63) за липса на корелацията между COMPASS-31 и тежестта и давността на МС, за подскалите: „ортостатичен интолеранс”, „уринарна ”, и ”гастроинтестинална” ние установихме само умерена и слаба корелация с EDSS, формата и продължителността на заболяването, докато за общата оценка от въпросника и останалите подскали такава корелация липсваше. Изследваните с COMPASS-31 здрави лица показаха относително висока честота на автономни оплаквания, подобно на установената от Vieira и съавтори със същия въпросник (289).

2. Кардиоваскуларни автономни тестове

Подобно на резултатите на други автори (79,192,265) не намерихме корелационна зависимост между автономните симптоми оценени с COMPASS-31 и резултатите от кардиоваскуларните автономни тестове. Това предполага, че кардиоваскуларанта автономната дисфункция може да бъде недооценена чрез субективна оценка и прилагането на клинично автономно изследване може да бъде полезно за откриването на субклинични кардиоваскуларни нарушения. Провеждането на стандартизирани кардиоваскуларни тестове може да прецизира оплакванията свързани с увреда на кардиоваскуларната функция и да оцени обективно и количествено сърдечносъдовия автономен контрол при пациенти с МС. Кардиоваскуларната дисфункция се проявява клинично със сиптоми на ортостатичен интолеранс. Нашите резултати потвърждават хипотезата, че честотата на сърдечната автономна дисфункция при МС в повечето случай е асимптомна и с проведените автономни тестове се доказват основно субклинични кардиоваскуларни автономни нарушения (12,81,99,109,147,192,194,291). В подкрепа на това е и фактът, че само 3-ма от изследваните пациенти (3,6%) имаха клинично изявена ортостатична хипотония, докато болните с най-малко 1 абнормен кардиоваскуларен тест бяха с относително висока честота - 37,7 %.

Установената в настоящото проучване камбинирана автономна увреда с наличие както на парасимпатикови, така и на симпатикови кардиоваскуларни нарушения при използване на стандартизирани рефлексни кардиоваскуларни тестове (батерия на Ewing) е в съгласие с резултатите от повечето публикувани проучвания (12,109,111,147,158,192,194,210,221,222,240,252,291). Въпреки че открихме по-изразена сигнификантност за мониторираните кардиоваскуларни показатели при симпатиковите тестове в сравнение с контролите, ние установихме при МС значително по-висока честота на абнормните парасимпатикови (26,7%) спрямо симпатиковите (15,8%) тестове, което показва предоминиране на парасимпатиковата дисфункция.

Подобно на други изследователи (20,209,252,279,291) установихме, че реактивността на СЧ при дълбоко дишане (разликата E-I), като индекс на кардиовагалната функция, е най-честият абнормен парасимпатиков тест, чийто среден резултат беше значимо по-нисък от този на контролите. Тестът на Valsalva показа близка честота на абнормност без сигнификантна разлика с контролната група, което не противоречи на данните от други проучвания (92,109,111,213,252,279). Третият кардиовагален тест - промяната на СЧ при активно изправяне (индексът 30:15), показа

много ниска честотата на абнормост (4%), въпреки установената сигнификатност между болни и контроли. От трите приложени кардиовагални тестове тестът с дълбоко дишане, който е сравнително лесен за изпълнение е най-обективен и показателен за оценка на парасимпатиковия сърдечен контрол при болните с МС.

Спадането на АН при ортостатичния тест беше сигнификантно по-изразено при пациентите с МС спрямо контролната група, аналогично на данните на редица изследователи (12,20,99,111,213,240). Честота на абнормните резултати при пациентите с МС беше относително ниска, докато при контролите абнормни отговори не бяха установени. За разлика от ортостатичния, другият симпатиков тест - промяната на ДАН при динамометрията показа висока честота на абнормност (17%). Това е в подкрепа на редица изследователи, които също установяват изометричното мускулно съкращение като най-чест абнормен симпатиков тест (98,222,252,279,291). Динамометрията е относително трудна за провеждане и контролите също често имаха абнормни отговори - (6%), поради което считаме, че мониторирането на промяната на систолното и диастолното АН при ортостатизъм е по-специфичен тест за установяване на симпатикова вазомоторна дисфункция при пациентите с МС. Ортостатиченият тест се определя от De Seze и съавт. като най–значим тест на оценка на симпатиковата функция (77).

3. Зависимост на кардиоваскуларните тестове от продължителността, тежестта и формата на МС.

Основните клинични показатели продължителност, тежест и форма на нашите болни с МС корелираха положително с автономна оценка от проведените кардиоваскуларни тестове.

Резултатите от някои проучвания сочат към разпространена и ранна дисфункция на АНС при МС (209) със сърдечно-съдова дисрегулация и увредена судомоторна функция, открита дори при клинично изолиран синдром (240). Наличието на абнормни кардиоваскуларни тестове при нашите пациенти с малка продължителност на заболяването също говори за ранно засягане на кардиоваскуларните функции. Установихме трикратно по-висока честота на болни с повече от 1 абнормен КВТ при групата с продължителност на заболяването над 5 години, което показва, че с течение на времето автономната кардиоваскуларна дисфункция се засилва. Нашите резултати са в потвърждение на установената от други изследователи сигнификантна корелация на процентът на абнормните рефлексни тестове с продължителността на заболяването

(13,180). При разпространението на МС във времето и пространството може да се наруши симпатиковия и парасимпатиковия контрол върху кардиоваскуларните рефлекси, предполагайки засягане от плаките на демиелинизация на вазомоторните центрове в главен мозък или на десцендиращите автономни кардиоваскуларни проекции(12,291). По-голямата продължителност на заболяването може да доведе до широко разпространена демиелинизация в ЦНС и следователно до нарушен автономен контрол. Нашите резултати показват по-изразена парасимпатикова кардиоваскуларна дисфункция, като болните с по-голяма продължителност на заболяването имаха приблизително 5 пъти повече от 1 абнормен парасимпатиков тест и само 2 пъти повече от 1 абнормен симпатиков тест, в сравнение с групата с по-малка давност на МС. Резултатите от двегодишно лонгитудинално проучване на Flacheneker и съавт., показват влошаване на кардиовагалните тестове с прогресия във времето, докато симпатиковата вазомоторна функция остава почти непроменена, въпреки влошаването на неврологичния дефицит (97).

Проведените проучвания дават противоречиви резултати относно съпоставката с EDSS скалата - от добра корелация с кардиоваскуларните автономните нарушения (12,99,116,192) до отсъствие на зависимост от тях (16,81,99,147,213). Използвайки за праг наличието на най-малко 1 абнормен кардиоваскуларен тест установихме наличие на корелация на кардиоваскуларна дисфункция с тежестта на МС. Нашите данни показаха, че процентът на абнормните и гранични парасимпатикови тестове сигнификатнтно се увеличава с увеличаване на тежестта на неврологичния дефицит, докато симпатиковата дисфункция няма сигнификантна корелация с EDSS, въпреки че нараства паралелно с неврологичната увреда. Това е в съгласие с резултатите на McDougall и съавт., които намират сигнификантна корелация само на парасимпатиковите тестове с тежестта на заболяването, оценена с EDSS (192). Липсата на ясна корелация на кардиоваскуларните нарушения с тежестта на неврологичната увреда може да се дължи на различни причини. В повечето случай кардиоваскуларната дисфункция при МС е асимптомна (192), докато общата оценка от скалата за отчитане на неврологичния дефицит е свързана основно с оценка на двигателната дисфункция. Плаки на демиелинизация, които не дават отражение върху оценяваните с EDSS функции, могат да засегнат анатомично широко пръснатите области на сърдечно-съдова регулация и да доведат до автономна кардиоваскуларна дисфункция.

Резултатите от проучването показват, че формата на МС има най-съществено влияние върху кардиоваскуларната дисфункция при МС. Установихме сигнификантно по-висок процент на абнормни симпатикови и парасимпатикови тестове при болните с

вторично-прогресираща МС в сравнение с тези с простъпно-ремитентен ход на заболяването, което потвърждава по-честата автономната дисфункция при прогресиращите форми на заболяването (вторично- и първично-прогресираща МС) (76,192,194). Вторично-прогресиращата МС, при която влошаването на неврологичния дефицит се дължи основно на невродетенерацията е свързана с изразена автономна дисфункция. Тъй като атрофията е маркер за аксонна увреда, автономните нарушения биха могли да се разглеждат като неблагоприятен прогностичен фактор при МС (79).

Базирайки се на изследване на диабетна автономна невропатия Ewing и съавт. дефинират автономна увреда при наличие на най-малко 2 абнормни кардиоваскуларни теста. Ние установихме много ниска честота на пациенти с МС с най-малко 2 абнормни теста (7,3%), което би могло да доведе до недооценяване на автономната дисфункция при използването на такъв праг. Намерихме относително висока честота (37,7 %) на пациенти с най-малко 1 абнормен симпатиков или парасимпатиков кардиоваскуларен тест. Този резултат се доближава до резултатите в наскоро проведен метаанализ върху публикувани проучвания при пациенти с МС с проведени най-малко 3 кардиоваскуларни автономни теста (230). В него Racosta и съавт. установяват честота на един абнормен автономен тест - 42,1% и близо 2 пъти по-ниска честота на 2 абнормни теста - 18,8% (230). В нашето проучване процентът на болните с повече от 1 абнормен тест се доближава до процента на болните със субективни кардиоваскуларни оплаквания установени чрез COMPASS-31, което ни дава основание да предположим, че използването на праг от повече от 1 абнормен тест е по-подходящ за оценка на наличието на кардиоваскуларна дисфункция при пациенти с МС.

Аналогично на други автори не установихме сигнификантни разлики в автономните кардиоваскуларни тестове в зависимост от пола на МС (99).

4. Оценка на сипматиковагалния баланс с изследване на ВСЧ

Резултатите от нашето изследване показват, че спектралният анализ на ВСЧ е ценен неинвазивен метод за оценка на кардиоваскуларната функция и симпатиковагалния баланс при МС и допълва изследването със стандартизирани автономни тестове.

Връзката между намалената ВСЧ и сърдечно-съдовия риск при МС не е добре изяснена, въпреки че има някои проучвания за по-висока сърдечносъдовата смъртност при МС в сравнение с общата популация (185). Установено е, че симпатиковагалният дисбаланс с повишен симпатиков и намален вагусов тонус, е свързан с по-лоша

прогноза при остри и хронични соматични и неврологични заболявания (95,268). Най-простият маркер показващ повишен симпатиков тонус е тахикардията в покой и това се асоциира с неблагоприятна прогноза при пациентите със сърдечносъдови заболявания (66). Установената от нас по-къса дължина на средния R-R интервал (по-висока СЧ) на болните с МС в сравнение с контролите в състояние на покой, говори за снижена парасимпатиковата функция и доминиране на симпатиковия тонус. Това е в съгласие с установената по-висока СЧ в покой при МС от други автори (125). В състояние на покой болните имаха незначимо по-ниски стойности на систолното и диастолното АН, подобно на други проучвания (124). ВСЧ се определя основно от влиянието на вагуса върху синусовия възел, особено в състояние на покой (37,38,124). Показателите - средно отклонение на R-R интервала (SDRR) и обща мощност на спектъра (ТР), отразяват общата вариабилност и тяхното снижение показва редукция на ВСЧ и е показател за намален вагусов тонус (274). Значимо по-ниските стойности на SDRR и ТР, както и по-снижени нискочестотни и високочестонтни области в спектъра при нашето проучване са в потвърждение на установената от други автори намалена ВСЧ при МС със сигнификантно по-ниски в сравнение с контролите времеви и честотни параметри (180,280) и сигнификантно снижение на ТР (50,60,109,170), както и на HF и LF в покой (170,50).

В достъпната литература липсват достатъчно данни за промени в спектралните параметри при тест с дълбоко дишане. Нашите резултати показват, нарастване на високите честоти HF, които са свързани с вагуса, и респективно увеличение на ТР и SDRR както при пациентите, така и при контролната група, като разликите установени в покой между двете групи се запазиха. Средното отклонение на R-R интервала и всички проследявани честотни параметри бяха снижени при групата с МС. Считаме, че спектралният анализ на ВСЧ при дълбоко дишане не носи допълнителна информация и може да не бъде включван в изследователския протокол.

Болните с МС имаха по-високи стойности на отношението LF/HF в сравнение с контролната група, както в покой така и при ортостатизъм, което покзва изместване на симпатиковагалния баланс към симпатиково доминиране (респективно парасимпатикова дисфункция). Други проучвания също установяват по-високо отношението LF/HF при МС в покой и ортостатизъм (125,265). Нашите резултати от спектралния анализ на ВСЧ са в подкрепа на проведените стандартизирани

кардиоваскуларни тестове, при които също наблюдавахме по-изразена парасимпатикова дисфункция при пациентите с МС.

Подобно на Studer и съавт. нашите данни не показаха сигнификантни разлики в симпатиковагалния баланс и честотните показатели на болните с МС в зависимост от пола (265).

Продължителността на заболяването сигнификантно повлиява симпатико-вагалния баланс. В покой пациентите по-голяма продължителност на МС имаха значимо по-високи LFnu и по-ниски HFnu (съответно по-високо отношение LF/ HF) в сравнение с контролите и пациентите с по-малка давност на заболяването. Това показва наличие на вагусова дисфункция и симпатиково доминаране при групата на пациентите с по-голяма давност на заболяването. При ортостатична провокация групата с по-голяма продължителност на МС не показа съществено нарастване на отношението LF/HF, като израз на симпатикова хипореактивност, за разлика от групата с по-малка давност на заболяването. Резултатите от спектралния анализ сочат за наличие на вагусова и симпатикова увреда при МС с по-голяма давност, което е в подкрепа и на установената от нас с помощта на кардиоваскуларните тестове комбинирана автономна увреда, корелираща с продължителността на заболяването. Нашите резултати потвърждават резултатите на Mahovic и съавт. (180), които установяват сигнификантна корелация на намалената ВСЧ в честотния спектър с продължителността на заболяването, но не и с тежеста на неврологичната увреда.

За разлика от резултатите в покой, където проследяваните спектрални показатели (HFnu, LFnu и LF/HF) не показаха съществени различия спрямо тежестта на неврологичната увреда между трите групи пациенти с МС, при ортостатизъм не се наблюдаваше нарастване на LFnu и отношението LF/HF само при групата пациенти с най-висока оценка по EDSS, което показва изразена симпатикова хипофункция при ортостатична провокация. Пациентите с най-висок EDSS обаче са с вторично-прогресиращ ход на заболяването, което ни дава основание да предположим, че променената автономна реактивност се дължи по-скоро на формата на заболяването, а не на тежестта на неврологичната увреда.

В свое проучване Flachenecker и съавт. предполагат, че парасимпатиковата дисфункция може да е последица от МС, докато увредената симпатикова функция може да играе патогенетична роля в развитието на заболяването (97) (Flachenecker 2001, 97). Данни от експерименталният автоимунен енцефаломиелит при плъхове показват, че активирането

на симпатиковата нервна система има имуносупресивен ефект, докато симпатиковата блокада може да засили имунния отговор (56, 57,157, 297). В покой болните с вторично-прогресираща МС имаха значимо по-високо отношение LF/HF в сравнение с контролите и пациентите с пристъпно-ремитентен ход, което показва изместване на симпатиковагалния баланс в посока на симпатиково доминиране при прогресираща МС. Нашите резултати са в подкрепа на резултатите от друго проучване, съобщаващо за преобладаване на симпатиковата активност в покой при болните с вторично-прогресиращ ход (265). Karaszewski и съавт. установяват повишени норадреналинови нива при хронично-прогресиращите МС пациенти (141), което говори за повишена симпатикова активност. Свързвайки повишеният симпатиков тонус с вероятен имуносупресивен и противовъзпалителен ефект ние предполагаме възможна връзка между симпатиковото доминиране в покой и клиничния ход на МС. Симпатиковата хиперактивност при вторично-прогресираща МС би могла да бъде предпазващ и протектиращ фактор за имунното възпаление с липсата или по-малко пристъпи.

Ние установихме намалено симпатиково активиране при ортостатична провокация при болните с МС с най-тежка неврологична увреда според EDSS. Възможно обяснение на този факт е липсата на физическа активност и обездвижването на тежко увредените лица с последващо отражение върху сърдечно-съдовата система. Хората, подложени на продължителни периоди на обездвижване имат тахикардия, намалена функционален капацитет и предразположение за ортостатичен интолеранс. Тези промени в сърдечно-съдовата функция вероятно се дължат на комбинация от фактори, включително промени в контрола на баланса на телесните течности или на сърдечните промени което води до неадекватно поддържане на сърдечен ударен обем, променена артериална или венозна съдова функция, промени в хипоталамо-хипофизарна-надбъчената система и хормоналния баланс и намалена автономна рефлексна функция.

5. Ортостатичен интолеранс и кардиоваскуларни нарушения

Проучванията по отношение на корелацията на ортостатичната замаяност с кардиоваскуларните тестове са изключително малко на брой. Мониторирането на АН при ортостатизъм показа симпатикова хипореактивност при болните с МС с понижение на САН, за разлика от контролната група при която установихме значимо покачване на този показател в сравнение с покой. При сравняване на групите с и без оплаквания от ортостатичен интолеранс намерихме намалена реактивност на

артериално налягане при симпатиковите кардиоваскуларни тестове – динамометрия и ортостатизъм и липса на съществени различия при кардиовагалните тестове в двете групи, което е свързано с нарушена симпатикова вазоконстрикция. Тези наши резултати са в подкрепа на установената от Flachenecker и съавт. симпатиковата вазомоторна хипофункция при болните с МС и ортостатична замаяност (99). С умерените разлики в симпатиковите тестове могат да бъдат бяснени и леките симптоми на ортостатична замаяност, които преобладаваха при нашите пациенти. Болните с оплаквания от ортостатичен интолеранс имаха по-малко абнормни парасимпатикови тестове и повече абнормни симпатикови тестове в сравнение с болните без ортостатични оплаквания. Вследствие на това МС с ортостачинен интореланс показаха незначимо по-висока обща автономна оценка.

Не беше установена съществена връзка между наличието на субективни оплаквания от ортостатичен интолеранс, както и корелация на общата оценка на COMPASS 31–BG и резултатите от кардиоваскуларните автономни тестове (Spearman correlations $r_s \leq 0,23$), което говори за предимно субклинични нарушения на ортостатичната реактивност. Патофизиологичният механизъм на ортостатичния интолеранс при пациентите с МС не е добре изяснен (169,213,221,291), като асимптомните нарушения на ортостатичната реактивност са много по-чести от симптоматичните (195). Подобно на Flachenecker и съавт., не намерихме корелация на формата, продължителността и тежестта на заболяването, както и на възрастта на пациентите с оплакванията от ортостатична замаяност (99). Нашите резултати обаче показват, че при болните с ВПМС броят на пациентите с оплаквания от ортостатичен интолеранс е два пъти повече отколкото на пациентите без такива оплаквания, за разлика от групата с ПРМС, където пациентите са равномерно разпределени.

На фона на относителни честите оплаквания от ортостатичен интолеранс, честотата на ортостатична хипотония при нашите пациенти беше много ниска (3,6 %), подобна на ниската честота на ортостатична хипотония при МС, намирана от други автори (от 3 до 14%) (20,99,111,169,192,264,291). Различията в честота на ортостатичната хипотония в тези проучвания може да се дължи отчасти на различните дефиниции на постурална хипотония (88,274) и на различната продължителност на ортостатичното изследване. В настоящото проучване болните с ортостатична хипотония (двама мъже и една жена) бяха с вторично-прогресираща форма на МС и тежка степен на инвалидност. Това е в съгласие с установената от други автори по-често срещана ортостатичната хипотония при първично- и вторично-прогресиращите форми на заболяването (76,192,243) и при

пациентите с по-тежка инвалидност по EDSS (192). Би могло да се предположи, че ортостатичната хипотония при МС с вторично-прогресираща форма и тежка инвалидизация, вероятно се дължи и на намаленото рефлекторно активиране на симпатиковата нервна система, което е свързано с намалената двигателна активност и обездвижването на пациентите с тежка неврологична дисфункция, предполагаща към ортостатичен интолеранс.

6. Кардиоваскуларна дисфункция и синдром на умора при МС

От направеното проучване беше установено, че умората е много често срещан симптом при болни с МС. Клинично значима умора (оценка по FSS ≥4) имаха 63% от пациентите, съизмеримо с резултатите получени при други проучвания (284). Средната оценка на изследваните от нас пациентите по FSS (4,42±1,53) не се отличава съществено от тази на редица автори от различни европейски страни: Швейцария (4,66±1.64) (284), Гърция (4,41±1,75) (27), Турция (4,81±1,46) (24).

Аналогично на Iriarte и съавт. и Kroencke и съавт. не установихме зависимост на синдрома на умора при МС с основните клинични характеристики на заболяването: форма, тежест и продължителност (131,151).

При изследваните пациенти средната оценка на депресивност по BDI беше относително ниска (10,84), подобна на установената от Backalidou и съавт. (12,96) (27). Ролята на депресията като важен предиктор на синдрома на умора при МС не е категорично потвърдена. Ние установихме сигнификантна връзка между умората и наличието на депресивност при изследваните пациенти, но предполагаме, че поради ниската честота на депресивност, синдрома на умора не може да бъде обяснен с наличието депресия. Асоциацията между умората и депресията при МС предполага наличието на общи патологични механизми като психологически фактори или мозъчни лезии в специфични области.

Субективните автономни оплаквания за всичките подскали на COMPASS 31-BG корелират с FSS, като болните с умора имаха 2 пъти по-висока средна оценка за подскалата ортостатичен интолеранс в сревнение с групата без умора, което е в подкрепа на данните на Cortez и съавт. за наличието на връзка между оплакванията от ортостатичен интолеранс и наличието на умора (63).

Изследваните болни с умора показаха съхранена кардиовагална функция и нарушен симпатиков кардиоваскуларен отговор, оценен с промяната на систолното артериалното

налягане при ортостатичен тест и динамометрия и по-слаба симпатикова реактивност при ортостатизъм.

Ортостатичната хипотония е основна характеристика на заболявания като мултисистемната дегенерация и първичната автономна недостатъчност (идиопатична ортостатична хипотония) които имат изразени автономни нарушения. При тези заболявания е установено, че ортостатичната хипотония е свързана с оплаквания от обща слабост, отпадналост и умора, наподобяващи асоциацията със симпатикова вазомоторна дисфункция (98). Ние установихме твърде близка честота на оплакванията от ортостатичен интолеранс (57%) с тази на клинично значима умора при болните с МС (63%), което предполага корелация на кардиоваскуларна автономна дисфункция със синдрома на умора при МС.

Freeman и съавт. допускат връзка между автономна дисфункция и наличието на хронична умора, като се базират на изследване на кардиоваскуларната вариабилност при синдром на хронична умора (СХУ) и излагат хипотезата за наличието на повишена симпатикова активност в покой и намалена реактивност при провокиращи стимули (107). В настоящото проучване при болни с МС и умора установихме по-висока СЧ в покой, като израз на симпатиково доминиране. При автономна провокация и изследване с комплекс от симпатикови и парасимпатикови тестове ние установихме съществени различия между групите с умора и без умора. Резултатите от проведените кардиоваскуларни тестове показаха, че умората при МС може да се свърже с хипоадренергичен ортостатичен отговор поради симпатиковата вазомоторна дисфункция. При симпатиковите тестове (динамометрия и ортостатизъм) показаха сигнификантни различия между двете групи различията между групите бяха статистически значими, което е в подкрепа на резултатите на други автори (98,163,194). В същото време от парасимпатиковите тестове само при дълбокото дишане установихме несигнификантна разлика между групите, което показва относително съхранен вагусов контрол върху сърдечната честота. Резултатите от проведените стандартизирани кардиоваскуларни тестове се подкрепят и от данните на спектралния анализ. По-малкото покачване на ниските честоти (LF) и на отношението LF/HF при ортостатизъм при болните с умора спрямо тези без умора, също показва симпатикова хипофункция. По-ниски стойности на оношението LF/HF като индекс на симпатико-вагалния баланс при ортостатизъм се установява при пациентите с умора и от други автори (98,143). Резултатите от проучването показват връзка на синдрома на умора при МС с наличието на автономна дисфункция. Умората при МС може да се свърже с

нарушена симпатикова кардиоваскуларна функция. Можем да предположим, че провеждане на лечение на ортостатичния интелеранс и на ортостатичната хипотония - като повишен прием на течности или симпатикомиметици, може да подобри умората, свързана с МС.

7. Кардиоваскуларна автономна функция и влияние на имуномодулиращата терапия

Ние не установихме влияние на прилаганата имуномодулираща терапия върху кардиоваскуларните функции при МС и че прилагането й е свързана с дългострочни неблагоприятни ефекти върху сърдечно-съдовата автономна реактивност. Болните с ПРМС, които бяха на имуномодулираща терапия не показаха съществени различия с тези които бяха без терапия, както по отношение на хемодинамичните и спектралните показатели, така и по отношение на симпатиковите и парасимпатиковите автономни кардиоваскуларни тестове. В 2-годишно лонгитудинално проучване Flachenecker и съавт. не намира статистически значими разлики в оценката на кардиоваскуларните тестове между пациентите с МС, лекувани с интерферон-b и тези приемащи плацебо (97). Установени са повишена парасимпатикова модулация и барорефлексна чувствителност при пациенти, започнали лечение с fingolimod, но няма данни за дългосрочните ефекти върху автономните кардиоваскуларни функции (125). Не установихме разлика в кардиоваскуларните показатели при пациентите на терапия с fingolimod, макар и малко на брой, с останалите пациенти. За определяне влиянието на медикаментозната терапия върху вариабилността на сърдечната честота е необходимо провеждането на лонгитудинални проучвания.

8. Автономни нарушения и МРТ промени

Редица изследвания са опитвали да свържат автономната дисфункция при МС с демиелинизиращи лезии в специфични региони на ЦНС. Проведените изследвания обаче не показват убедителни резултати и естеството на патофизиологичната връзка между автомна дисфункция и демиелинизиращите лезии при МС остава неясна. Нашите резултати показаха, че демиелинизиращите лезии в централната нервна система при МС не са свързани с резултатите от кардиоваскуларните автономни тестове или с вариабилността на сърдечната честота. Тези данни са в съответствие с

повечето проучвания (20,60,79,109), които не намират връзка между броя или локализацията на лезиите и абнормните кардиоваскуларни тестове.

Предвид засягането на множество автономни функции, може де се преположи, че плаките на демиелинизация са разположение в каудалната част на мозъчния ствол и шийния миелон (12,221,264,291). В редица други проучвания не се потвърждава наличието на връзка между стволови демиелинизиращи лезии и кардиоваскуларната автономната увреда (20,92,99,109,210,213). De Seze и съавт. намират корелация между клиничната автономна увреда и резултатите от лабораторните кардиоваскуларни тестове с намалена площ на напречното сечение на гръбначния мозък, без да се установява връзка с броя или локализацията на демиелинизиращите лезии (79). Нашите данни не подкрепят тази хипотеза, предвид отсъствие на корелация на атрофията на ствола и шийния миелон с изследваните кардиоваскуларни показатели.

Нашите резултати не са изненадващи, тъй като слабата корелацита между Т2 лезиите и неврологичния дефицит при МС (клинико-радиологичен парадокс) е добре известна (32,197). Причина за него може да бъде фактът, че не се взема в предвид аксонната увреда при МС и невинаги се провежда МРТ на гръбначен мозък. Нормално изглеждащото бяло вещество често има намалена плътност на миелина, аксонна загуба и микроглиална активация (15).

В заключение можем да кажем че, множествената склероза води до дисфункция на автономната нервна система и нарушена сърдечносъдова регулация. Кардиоваскуларните автономни симптоми свързани с ортостатичен интолеранс са често срещани, но те нямат изразена връзка с резултатите от автономни тестове. Това предполага, че кардиоваскуларната автономна дисфункция може да бъде недооценена чрез субективна оценка и прилагането на клинично автономно изследване ще допринесе за откриването на субклинични кардиоваскуларни нарушения. При болните с МС кардиоваскуларния автономен контрол е нарушен и автономното изследване показва комбинирана автономна увреда, но с предоминиране на парасимпатиковата кардиоваскуларна дисфункция.

ИЗВОДИ

1. Множествената склероза води до дисфункция на автономната нервна система с намалена вариабилност на сърдечната честота и намалена реактивност на артериалното налягане, което определя наличието на нарушен сърдечносъдов автономен контрол.
2. Кардиоваскуларната дисфункция е предимно субклинична и няма съществена връзка между наличието на автономни симптоми и резултатите от кардиоваскуларните тестове. Честотата на клинично изявената ортостатична хипотония е много ниска.
3. Установява се комбинирана кардиоваскуларна увреда, с предоминиране на парасимпатиковата дисфункция.
4. Тестът с дълбоко дишане е обективен и показателен за оценка на парасимпатиковия сърдечен контрол, а реактивността на артериалното налягане при ортастатизъм е много специфичен тест за установяване на симпатиковата вазомоторна дисфункция при МС.
5. Няма съществена разлика в автономната дисфункция по отношение на пола на болните.
6. Тежестта и продължителността на МС повлиява кардивоскуларните автономни функции, изразено в по-голяма степен за парасимпатиковия сърдечен контрол.
7. Формата на заболяването повлиява сигнификантно вариабилността на сърдечната честота и симпатико-вагалния баланс. Специфичен маркер на вторично-прогресиращата МС е симпатиковото предоминиране в покой и липсата на симпатикова реактивност при ортостатизъм.
8. Синдромът на умора при МС може да се свърже с нарушена симпатикова кардиоваскуларна функция.
9. Изследването на кардиоваскуларните функции при МС чрез стандартизирани автономни тестове е обективен и информативен метод. Той се допълва от изследването на вариабилност на сърдечната честота със спектрален анализ, който прецизира връзката на симпатико-вагалния баланс с основните клинични показатели на заболяването.
10. Не се установява зависимост на автономните нарушения от прилаганата имуномодулираща терапия.
11. Не се установява корелация между кардиоваскуларната дисфункция при МС и МРТ находката.

ПРИНОСИ

Научно- теоретични приноси

1. За първи път в България се изследват автономните и кардиоваскуларните нарушения при болни с МС.
2. За първи път в България се извършва комплексна оценка на кардиоваскуларната функция с използване на стандартизирани автономни тестове и изследване на вариабилност на сърдечната честота със спектрален анализ.

Приноси с приложен характер

3. Валидиран е въпросник за автономни нарушения при МС на български език (COMPASS 31-BG).

Приноси с потвърдителен характер

4. Потвърждава се наличието на комбинирана парасимпатикова и симпатикова кардиоваскуларна автономна дисфункция при болните с МС.
5. Потвърждава се връзката на синдрома на умора при МС с нарушената симпатикова кардиоваскуларна функция.

VI. ЛИТЕРАТУРА

1. Богданова, Д., Миланов, И. Лечение на умората с PK-Merz, Cephalgia, 2005, 7,1, 39-43.
2. Велчева, И. Автономна нервна система. В: Неврология. Миланов, И. под ред., Медицина и Физкултура, София, 2012, 171-192.
3. Велчева, И. Изследване на автономната нервна система. В: Неврология. Миланов, И. под ред., Медицина и Физкултура, София, 2012, 397-401.
4. Велчева, И., Димитров, Н. Дос., Мантарова, С., Дамянов, П., Димитров, Н.Д., Запрянова Л. Изследване на автономния баланс при някои неврологични заболявания чрез анализ на вариабилността на сърдечната честота. Българска неврология, 2009, 9, 4, 149-154.
5. Георгиев, Д., Топалов, Н. Множествена склероза и микционни нарушения. Българска неврология, 2003, 3, 2, 92-94.
6. Донков, И., Иванова, С. Лечение на сексуалната дисфункция при жени с множествена склероза. Двигателни нарушения, 2015,12,1, 22-27.
7. Мантарова, С., Димитров, Н., Велчева, И. Вариабилност на сърдечната честота: метод за оценка на сърдечната автономна регулация при неврологични заболявания. Българска неврология, 2009, 9, 1, 30-32.
8. Миланов, И. Умора и астения. В: Неврология. Миланов, И. под ред., Медицина и Физкултура, София, 2012, 994-1000.
9. Миланов, И. Множествена склероза и автоимунни демиелинизиращи заболявания на централната нервна система. София, Медицина и физкултура, 2014, 319 стр.
10. Миланов, И., Лечение на множествена склероза. Двигателни нарушения, 2015, 12,1, 5-21.
11. Решкова, В., Рашков, Р. Фибромиалгия. София, Медицина и физкултура, 2014, 142 стр.
12. Acevedo, A.R., Nava, C., Arriada N. Cardiovascular dysfunction in multiple sclerosis. Acta. Neurol. Scand., 2000, 101, 85-88.
13. Adamec, I., Bach, I., Barusic, A.K., Mismas, A., Habek, M. Assessment of prevalence and pathological response to orthostatic provocation in patients with multiple sclerosis. J. Neurol. Sci., 2013, 324, 80-83.

14. Adamec, I., Habek, M. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. Clin. Neurol. Neurosurg., 2013, 115, 73–78.
15. Allen, I.V., McQuaid, S., Mirakhur, M., Nevin, G. Pathological abnormalities in the normal-appearing white matter in multiple sclerosis. Neurol. Sci., 2001, 22, 141–144.
16. Amarenco, G., Raibaut, P., Hubeaux, K., Jousse, M., Sheikh Ismael, S., Lapeyre, E. Autonomic nervous system alteration in multiple sclerosis patients with urinary symptoms. Clinical, urodynamic and cardiovascular study. Prog. Urol., 2013, 23, 1505–1510.
17. Amat, J., Baratta, M.V., Paul, E., Bland, S.T., Watkins, L.R., Maier, S.F. Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. Nat. Neurosci., 2005, 8,365–371.
18. Amodio, D.M., Frith, C.D. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. Nat. Rev. Neurosci., 2006,7, 268–277.
19. Andersen, E.B., Nordenbo, A.M. Sympathetic vasoconstrictor responses in multiple sclerosis with thermo-regulatory dysfunction. Clin. Auton. Res., 1997, 7, 13-16.
20. Anema, J.R., Heijenbrok, M.W., Faes, T.J. Cardiovascular autonomic function in multiple sclerosis. J. Neurol. Sci., 1991, 104, 129-134.
21. Anlar, B., Karaszewski, J.W., Reder, A.T., Arnason, B.G. Increased muscarinic cholinergic receptor density on CD4+ lymphocytes in progressive multiple sclerosis. J. Neuroimmunol., 1992, 36,171-177.
22. Appelhans, B.M., Luecken, L.J. Heart rate variability as an index of regulated emotional responding. Rev. Gen. Psychol., 2006, 10, 229–240.
23. Araki, I., Matsui, M., Ozawa, K. Relationship between urinary symptoms and disease-related parameters in multiple sclerosis. J. Neurol., 2002, 249, 1010-1015.
24. Armutlu, K., Korkmaz, N.C., Keser, I., Sumbuloglu, V., Akbiyik, D.I., Guney, Z., Karabudac, R. The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. Int. J. Rehabil., 2008, 30,81–85.
25. Awad, R.A. Neurogenic bowel dysfunction in patients with spinal cord indjuryq myelomeningocele, multiple sclerosis and Parkinson disease. World. J. Gastroenterol., 2011, 17, 4650, 35-48.
26. Awad, S.A., Gajewski, J.B., Sogbein, S.K. Relationship between neurological and urological status in patients with multiple sclerosis. J. Urol., 1984,132, 499-502.

27. Bakalidou, D., Skordilis, E., Giannopoulos, S., Stamboulis, E., Voumvourakis, K. Validity and reliability of the FSS in Greek MS patients. SpringerPlus, 2013, 2:304.
28. Bakke, A., Myhr, K.M., Gronning, M., Nyland, H. Bladder, bowel and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis-A cohort study. Scand. J. Urol. Nephrol., 1996, 179, 61-66.
29. Bakshi, R., Czarnecki, D., Shaikh, Z. A., Priore, R. L., Janardhan, V., Kaliszky, Z. Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis. Neuroreport: For Rapid Communication of Neuroscience Research, 2000, 11, 6, 1153–1158.
30. Bakshi, R., Miletich, R. S., Henschel, K., Shaikh, Z. A., Janardhan, V.,Wasay, M. Fatigue in multiple sclerosis: Cross-sectional correlation with brain MRI findings in 71 patients. Neurology, 1999, 53, 1151–1153.
31. Bakshi, R., Shaikh, Z. A., Miletich, R. S., Czarnecki, D., Dmochowski, J., Henschel, K. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. Multiple Sclerosis, 2000, 6, 181–185.
32. Barkhof, F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. Curr. Opin. Neurol., 2002, 15, 239–245.
33. Barkhof, F., van Walderveen, M. Characterization of tissue damage in multiple sclerosis by nuclear magnetic resonance. Phil. Trans. R. Soc. Lond.,1999, 354, 1675–1686.
34. Barron, K.D., Chokroverty, S. Anatomy of autonomic nervous system: Brain and braistem; in Low PA (ed), Clinical Autonomic Disorders, Boston, Little Brown, 1993, 3-15.
35. Beck, A.T., Steer, R.A., Ball, R., Ranieri, W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. Journal of Personality Assessment, 1996, 67,588–597
36. Benarroch, E.E.. The central autonomic network: functional organization, dysfunction and perspective. Mayo Clin. Proc., 1993, 68, 988–1001.
37. Benarroch, E. Central autonomic network. In: Autonomic Neurology. Mayo Fondation for Medical Education and Research, 2014, Oxford, 3- 14.

38. Benarroch, E. Anatomy and function of the peripheral autonomic system. In: Autonomic Neurology. Mayo Fondation for Medical Education and Research, 2014, Oxford, 15- 29.

39. Benarroch, E. Focal disorders of the spinal cord In: Autonomic Neurology. Mayo Fondation for Medical Education and Research, 2014, Oxford, 252- 264.

40. Bernardi, L., Bianchini, B., Spadacini, G., Leuzzi, S., Valle, F., Marchesi, E. Demonstrable cardiac reinnervation after human heart transplantation by carotid baroreflex modulation of RR interval. Circulation, 1995, 92, 2895–2903.

41. Bernardi, L., Wdowczyk-Szulc, J., Valenti, C. Effects of Controlled Breathing Mental Activity and Mental Stress With or Without Verbalization on Heart Rate Variability. J. Am. Coll. Cardiol., 2000, 35, 6, 1462-69.

42. Betts, C.D., Mellow, M.T., Fowler, C.J. Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry., 1993, 56, 3, 245-250.

43. Betts, C.D., Jones, S.J., Fowler, C.G., Fowler, C.J. Erectile dysfunction in multiple sclerosis. Associated neurological and neurophysiological deficits, and treatment of the condition. Brain, 1994, 117, 6, 1303-1310.

44. Blomqvist, C.G., Nixon, J.V., Johnson, R.L., Mitchell, J.H. Early cardiovascular adaptation to zero gravity simulated by head-down tilt. Acta. Astronaut., 1980, 7, 543–553.

45. Boksem, M.A., Meijman, T.F., Lorist, M.M. Mental fatigue, motivation and action monitoring. Biol. Psychol., 2006, 72, 123–132.

46. Bol, Y., Duits, A.A., Hupperts, R.M., Vlaeyen, J.W., Verhey, F.R. The psychology of fatigue in patients with multiple sclerosis: a review. J. Psychosom. Res., 2009, 66, 3–11.

47. Borst, C., Wieling, W., Brederode, J., De Rijk, L., Hond, A., Dunning, A. Mechanisms of initial heart rate response to postural change. Am. J. Physiol., 1982, 243, 676–681.

48. Braley, T.J., Chervin, R.D. Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. Sleep, 2010, 33, 1061–1067.

49. Branas, P., Jordan, R., Fry-Smith, A., Burls, A., Hyde, C. Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. Health. Technol. Assess., 2000, 4, 1–61.

50. Brezinova, M., Goldenberg, Z., Kucera, P. Autonomic nervous system dysfunction in multiple sclerosis patients. Bratisl. Lek. Lysti., 2004, 105, 12, 404-407.

51. Brown, C., Hecht, M., Weih, A., Neundorfer, B. And Hilz, M. Effects of age on the cardiac and vascular limbs of the arterial baroreflex. Eur. J. Clin. Invest., 2003, 33, 10–16.

52. Butler, E.A., Wilhelm, F.H., Gross, J.J. Respiratory sinus arrhythmia, emotion, and emotion regulation during social interaction. Psychophysiology, 2006, 43, 612–622.

53. Cartlidge. N.E. Autonomic function in multiple sclerosis. Brain, 1972, 95, 661-664.

54. Celik, D.B., Poyraz, E.C., Bingol, A., Idiman, E., Ozakbas, S., Kaya, D. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: Gender differences. J. Neurol. Sci., 2013, 324, 17-20.

55. Chagnac, Y., Martinovits, G., Tadmor, R., et al. Paroxysmal atrial fibrillation associated with an attack of multiple sclerosis. Postgrad Med. J., 1986,62, 385-387.

56. Chelmicka Schorr, E., Arnason, B.G. Nervous system-immune system interactions and their role in multiple sclerosis. Ann. Neurol., 1994, 36, 29–32.

57. Chelmicka-Schorr, E., Checinski, M., Arnason, B.G. Chemical sympathectomy augments the severity of experimental allergic encephalomyelitis. J. Neuroimmunol., 1988, 17, 347–350.

58. Chia, Y.W., Fowler, C.J., Kamm, M.A., et al. Prevalence of bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis and bladder dysfunction. J. Neurol., 1995, 242, 105-108.

59. Choi, J.B., Hong, S., Nelesen, R. et al. Age and ethnicity differences in short-term heart-rate variability. Psychosom. Med., 2006, 68, 3, 421-426.

60. Çiftci, O., Kesesr, I., Kurne, A., et al. Involvement of Autonomic Nervous System and its Relationship With Cranial and Cervical Spinal MRI Findings In Patients With Multiple Sclerosis. J. Neurol. Sci (Tur.), 2012, 29, 2, 181-191.

61. Codella, M., Rocca, M.A., Colombo, B., Martinelli-Boneschi, F., Comi, G., Filippi, M. Cerebral grey matter pathology and fatigue in patients with multiple sclerosis:Apreliminary study. Journal of the Neurological Sciences, 2002, 194, 71–74.

62. Colosimo, C., Millefiorini, E., Grasso, M. G., Vinci, F., Fiorelli, M., Koudriavtseva, T., et al. (1995). Fatigue in MS is associated with specific clinical features. Acta Neurologica Scandanivica, 1995, 92, 353–355.

63. Cortez, M.M., Nagi Reddy, S.K., Goodman, B., Carter, J.L., Wingerchuk, D.M. Autonomic symptom burden is associated with MS-related fatigue and quality of life. Mult. Scler. Relat. Disord., 2015, 4, 258–263.

64. Crasset, V., Mezzetti, S., Antoine, M. et al. Effects of Aging and Cardiac Denervation on Heart Rate Variability During Sleep. Circulation, 2001, 103, 1, 84–88.

65. Critchley, H.D., Mathias, C.J., Josephs, O., O'Doherty, J., Zanini, S., Dewar, B.K., Cipolotti, L., Shallice, T., Dolan, R.J. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. Brain, 2003, 126, 2139–2152.

66. Cygankiewicz, I., Zareba, W. Heart rate variability. In: Handbook of clinical neurology,117, Autonomic nervous system, 2013, Elsevier, 379-393.

67. Dampney, R.A., Coleman, M.J., Fontes, M.A., Hirooka, Y., Horiuchi, J., Li, Y.W., Polson, J.W., Potts, P.D., Tagawa, T. Central mechanisms underlying short- and long-term regulation of the cardiovascular system. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 2002, 29, 261–268.

68. Dampney, R., Horiuchi, J. Functional organization of central cardiovascular pathways: studies using c-fos gene expression. Prog. Neurobiol., 2003, 71, 5, 359-384.

69. DasGupta, R., Fowler, C.J., 2002. Sexual and urological dysfunction in multiple sclerosis: better understanding and improved therapies. Curr. Opin. Neurol., 2002, 15, 271-278.

70. Davidson, R.J. Cognitive neuroscience needs affective neuroscience (and vice versa). Brain Cogn., 2000, 42, 89–92.

71. Davis, F.A. Axonal conduction studies based on some considerations of temperature effects in multiple sclerosis. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 1970, 28, 281-286.

72. Davis, S.L., Wilson, T.E., White, A.T., Frohman, E.M. Thermoregulation in multiple sclerosis. J. Appl. Physiol., 2010, 109, 1531-1537.

73. Delgado, M.R., Nearing, K.I., Ledoux, J.E., Phelps, E.A. Neural circuitry underly-ing the regulation of conditioned fear and its relation to extinction. Neuron, 2008, 59, 829–838.

74. Demirkiran, M., Sarica, Y., Uguz, S., Yerdelen, D., Aslan, K. Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: Are there any differences? Mult. Scler., 2006, 12, 209-214.

75. de Ridder, D., Fournier, M., Bensing, J. Does optimism affect symptom report in chronic disease? What are its consequences for self-care behaviour and physical functioning? J. Psychosom. Res., 2004, 56, 341–350.

76. De Seze, J., Arndt, C., Stojkovic, T., Ayachi, M., Gauvrit, J.Y., Bughin, M., Saint Michel, T., Pruvo, J.P., Hache, J.C., Vermersch, P. Pupillary disturbances in multiple sclerosis: Correlation with MRI findings. J. Neurol. Sci., 2001, 188, 37-41.

77. de Sèze, J., Ruffion, A., Denys, P., Joseph, P.A., Perrouin-Verbe, B. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. Multiple Sclerosis, 2007, 13, 7, 915–928.

78. de Seze, J., Stojkovic, T., Gauvrit, J.Y., et al. Cardiac repolarization abnormalities in multiple sclerosis: spinal cord MRI correlates. Muscle & Nerve, 2000, 23,1284-1286.

79. de Seze, J., Stojkovic, T., Gauvrit, J.Y., et al. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: cervical spinal cord atrophy correlates. J. Neurol., 2001, 248, 297-303.

80. Diamond, B.J., Kim, H., De Luca, J., Cordero, D.L. Cardiovascular regulation in multiple sclerosis. Mult. Scler., 1995, 1, 156-162.

81. Drory, V.E., Nisipeanu, P.F., Kroczyn, A.D. Tests of autonomic dysfunction in patients with multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand., 1995, 92, 356-360.

82. Drouin, E., Nataf, S., Lande, G., & Louboutin, J. P. (1998). Abnormalities of cardiac repolarization in multiple sclerosis: Relationship with a model of allergic encephalomyelitis in rat. Muscle and Nerve, 21, 940–942

83. Druschky, A., Spitzer, A., Platsch, G., Claus, D., Feistel, H., Druschky, K., Hilz, M.J., Neundorfer, B. Cardiac sympathetic denervation in early stages of amyotrophic lateral sclerosis demonstrated by 123I-MIBG-SPECT. Acta Neurol. Scand., 1999, 99, 308-314.

84. Eardley, I., Nagendran, K., Lecky, B., et al. Neurophysiology of the striated urethral sphincter in multiple sclerosis. Br. J. Urol., 1991, 68, 81-88.

85. Ebert, T.J., Cowley, A.W. Jr. Baroreflex modulation of sympathetic outflow during physiological increases of vasopressin in humans. Am. J. Physiol., 1992, 262, 1372–1378.

86. Eckberg, D.L., Sleight, P. Human Baroreflexes in Health and Disease. Oxford, New York: Oxford University Press 1992.

87. Egg, R., Hogl, B., Glatzl, S., Beer, R., Berger, T. Autonomic instability, as measured by pupillary unrest, is not associated with multiple sclerosis fatigue severity. Mult. Scler., 2002, 8, 256-260.

88. Ewing, D.J., Clarke, B.F. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. Br. Med. J., 1982, 285, 916-918.

89. Ewing, D.J., Clarke, B.F. Autonomic neuropathy: its diagnosis and prognosis. Clin. Endocrinol. Metab., 1986, 15, 855–888.

90. Ewing, D.J., Martyn, C.N., Young, R.J., Clarke, B.F. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. Diabetes Care, 1985, 8, 491-498.

91. Feldman, J., Mitchell, G., Nattie, E. Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. Annu. Rev. Neurosc., 2003, 26, 239-266.

92. Ferini-Strambi, L., Rovaris, M., Oldani, A., Martinelli, V., Filippi, M., Smirne, S., Zucconi, M., Comi, G. Cardiac autonomic function during sleep and wakefulness in multiple sclerosis. J. Neurol., 1995, 242, 639-643.

93. Fernandez, O. Mechanisms and current treatments of urogenital dysfunction in multiple sclerosis. J. Neurol., 2002, 249, 1-8.

94. Filippi, M., Rocca, M.A., Colombo, B., Falini, A., Codella, M., Scotti, G., et al. Functional magnetic resonance imagine correlates of fatigue in multiple sclerosis. NeuroImage, 2002, 15, 559–567.

95. Fisher, J.P., Young, C.N., Fadel, P.J. Central sympathetic overactivity: maladies and mechanisms. Auton. Neurosci., 2009, 148, 5-15.

96. Flachenecker, P., Reiners, K. Abnormal baroreflex responses in multiple sclerosis. Clin. Auton. Res., 2005, 15,4-19.

97. Flachenecker, P., Reiners, K., Krauser, M., Wolf, A., Toyka, K.V. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis is related to disease activity and progression of disability. Mult. Scler., 2001, 7, 327-334.

98. Flachenecker, P., Rufer, A., Bihler, I., et al. Fatigue in MS is related to sympathetic vasomotor dysfunction. Neurology, 2003, 61, 851-853.

99. Flachenecker, P., Wolf, A., Krauser, M., Hartung, H.P., Reiners, K. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis: correlation with orthostatic intolerance. J. Neurol., 1999, 246, 578-586.

100. Fluckiger, L., Boivin, J., Quilliot, D., Jeandel, C., Zannad, F. Differential effects of aging on heart rate variability and blood pressure variability. J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci., 1999, 54, 219–224.

101. Forbes, A., While, A., Mathes, L., Griffiths, P. Health problems and healthrelated quality of life in people with multiple sclerosis. Clin. Rehabil., 2006, 20, 67–68.

102. Ford, H., Trigwell, P., Johnson, M. The nature of fatigue in multiple sclerosis. J. Psychosom. Res., 1998, 45, 33–38.

103. Fowler, C.J., Panicker, J.N., Drake, M., Harris, C., Harrison, S.C., Kirby, M., Lucas, M., Macleod, N., Mangnall, J., North, A., Porter, B., Reid, S., Russell, N., Watkiss, K., Wells, M. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. Postgrad. Med. J., 2009, 85, 552-559.

104. Fowler, C.J., van Kerrebroeck, P.E., Nordenbo, A., et al. Treatment of lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. Committee of the European Study Group of SUDIMS (Sexual and Urological Disorders in Multiple Sclerosis). J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry., 1992, 55, 986-989.

105. Freal, J.E., Kraft, G.H., Coryell, J.K. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. Arch. Phys. Med. Rehabil., 1984, 65, 135–138.

106. Freeman, J.V., Dewey, F.E., Hadley, D.M., Myers, J., Froelicher, V.F. Autonomic nervoussystem interaction with the cardiovascular system during exercise. Prog. Cardiovasc. Dis., 2006, 48, 342–362.

107. Freeman, R., Komaroff, A.L. Does the chronic fatigue syndrome involve the autonomic nervous system? Am. J. Med., 1997, 102, 357-364.

108. Frohman, E.M., Frohman, T.C., Zee, D.S., McColl, R., Galetta, S. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. Lancet Neurol., 2005, 4, 111-121.

109. Frontoni, M., Fiorini, M., Strano, S., Cerutti, S., Giubilei, F., Urani, C., Bastianello, S., Pozzilli, C. Power spectrum analysis contribution to the detection of cardiovascular dysautonomia in multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand., 1996, 93, 241–245.

110. Furby, J., Hayton, T., Anderson, V., Altmann, D., Brenner, R., Chataway, J., Hughes, R., Smith, K., Miller, D., Kapoor, R. Magnetic resonance imaging measures of brain and spinal cord atrophy correlate with clinical impairment in secondary progressive multiple sclerosis. Mult. Scler., 2008, 14, 1068–1075.

111. Gallai, V., Sarchielli, P., Firenze, C., Trequattrini, A., Paciaroni, M., Usai, F., Franceschini, M., Palumbo, R. Neuropeptide Y plasma levels and serum dopamine-beta-hydroxylase activity in MS patients with and without abnormal cardiovascular reflexes. Acta Neurol. Belg., 1994, 94, 1, 44-52.

112. Geny, C., Pradat, P.F., Yulis, J., et al. Hypothermia, Wernicke encephalopathy and multiple sclerosis. Acta. Neurol. Scand.,1992, 86, 632-634.

113. Goebel, M.U., Baase, J., Pithan, V., et al. Acute interferon beta-1b administration alters hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, plasma cytokines and leukocyte distribution in healthy subjects. Psychoneuroendocrinology, 2002, 27, 881-892.

114. Goldstein, D.S. The autonomic nervous system in health and disease. New York: Marcel Dekker, 2001.

115. Goldstein, D. S., et al. Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system. Ann. Intern. Med., 2002, 137, 753-763.

116. Gunal, D.I., Afsar, N., Tanridag, T., Aktan, S. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: correlation with disease-related parameters. Eur. Neurol., 2002, 48, 1–5.

117. Guthrie, T.C., Nelson, D.A. Influence of temperature changes on multiple sclerosis: Critical review of mechanisms and research potential. J. Neurol. Sci., 1995, 129, 1-8.

118. Gutrecht, J.A., Suarez, G.A., Denny, B.E. Sympathetic skin response in multiple sclerosis. J. Neurol. Sci., 1993, 118, 88-91.

119. Haensch, C.A., Jorg, J. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. J. Neurol, 2006, 253, Suppl. 1, 3-9.

120. Hale, L.A., Nukada, H., Du Plessis, L.J., Peebles, K.C. Clinical Screening of Autonomic Dysfunction in Multiple Sclerosis. Physiother. Res. Int., 2009, 14, 42-55.

121. Hanken, K., Eling, P., Hildebrandt, H. The representation of inflammatory sig-nals in the brain – a model for subjective fatigue in multiple sclerosis. Front. Neurol., 2014, 5,264.

122. Hinds, J.P., Eidelman, B.H., Wald, A. Prevalence of bowel dysfunction in multiple sclerosis. A population survey. Gastroenterology, 1990, 98, 1538-1542.

123. Hilz, M.J. Quantitative autonomic functional testing in clinical trials. In: Brown R, Bolton C, Aminoff M, editors. Neuromuscular Function and Disease. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2002, p. 1899-1929.

124. Hilz, M.J., Dutsch, M. Quantitative studies of autonomic function. Muscle Nerve, 2006, 33, 6-20.

125. Hilz, M., Intravooth, T., Moeller, S., Wang, R., Lee, D., Koehn, J. et al. Central autonomic dysfunction delays recovery of fingolimod-induced heart rate slowing, 2015, journal.pone.0132139.

126. Hilz, M.J., Platsch, G., Druschky, K., Pauli, E., Kuwert, T., Stefan, H., Neundorfer, B., Druschky, A. Outcome of epilepsy surgery correlates with sympathetic modulation and neuroimaging of the heart. J. Neurol. Sci., 2003, 216, 153-162.

127. Hengstman, G., Kusters, B. Sudden cardiac death in multiple sclerosis caused by active demyelination of the medulla oblongata. Mult. Scler., 2011, 17, 1146–1148.

128. Hojgaard, M.V., Holstein-Rathlou, N.H., Agner, E., Kanters, J.K. Dynamics of spectral components of heart rate variability during changes in autonomic balance. Am. J. Physiol., 1998, 275, 213–219.

129. Horowitz, A.L., Kaplan, R.D., Grewe, G., White, R.T., Salberg, L.M. The ovoid lesion: a new MR observation in patients with multiple sclerosis. Am. J. Neuroradiol., 1989, 10, 303– 305.

130. Iriarte, J., Carreno, M., de Castro, P. Fatigue and functional system involvement in multiple sclerosis. Neurologia, 1996, 11, 210–215.

131. Iriarte, J., Subira, M. L., de Castro, P. Modalities of fatigue in multiple sclerosis: Correlation with clinical and biological factors. Multiple Sclerosis, 2000, 6, 124–130.

132. Jakobsen, J. Pupillary function in multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand., 1990, 82, 392-395.

133. Janardhan, V., Bakshi, R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. J. Neurol. Sci., 2002, 205, 51–58.

134. Jean, A. The nucleus tractus solitaries: neuroanatomic, neurochemical and functional aspects. Arch. Int. Physiol. Biochem. Biophys., 1991, 99, 5, 3-52.

135. Jones, S.E. Imaging for autonomic dysfunction. Cleve Clin. J. Med., 2011, Suppl. 1, 69-74.

136. Jose, A.D., Collison, D. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. Cardiovasc. Res., 1970, 4, 160–167.

137. Kale, N., Magana, S., Agaoglu, J., Tanik, O. Assessment of autonomic nervous system dysfunction in multiple sclerosis and association with clinical disability. Neurol. Int., 2009, 1, 5.

138. Kalsi, V., Gonzales, G., Popat, R., et al. Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis. Ann. Neurol., 2007,62, 452-457.

139. Kamath, M.V., Fallen, E.L. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. Crit. Rev. Biomed. Eng., 1993, 21, 245–311.

140. Kanjwal, K., Karabin, B., Kanjwal, Y., Grubb, B.P. Autonomic dysfunction presenting as postural orthostatic tachycardia syndrome in patients with multiple sclerosis. Int. J. Med. Sci., 2010, 7, 62–67.

141. Karaszewski, J.W., Reder, A.T., Anlar, B., Arnason, G.W. Increased high affinity P-adrenergic receptor densities and cyclic AMP responses of CD8 cells in multiple sclerosis. J. Neuroimmunol., 1993, 43, 1-7.

142. Khandoker, A.H., Jelinek, H.F., Palaniswami, M. Identifying diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy by heart rate complexity analysis. Biomed. Eng. Online.,2009, 8, 1- 3.

143. Keselbrener, L., Akselrod, S., Ahiron, A., et al. Is fatigue in patients with multiple sclerosis related to autonomic dysfunction? Clin. Auton. Res., 2000,10, 169-175.

144. Kim, Y.H., Goodman, C., Omessi, E., et al. The correlation of urodynamic findings with cranial magnetic resonance imaging findings in multiple sclerosis. J. Urol., 1998, 159, 972-976.

145. Kleiger, R., Stein , P., Bigger, J. Heart rate variability measurement and clinical utility. Ann. Noninvasive Electrocardiol., 2005, 10, 88-101.

146. Kocer, A., Karakaya, O., Kargin, R., et al. P wave duration and dispersion in multiple sclerosis. Clin. Auton. Res., 2005, 15, 382-386.

147. Kodounis, A., Stamboulis, E., Constantinidis, T.S., et al. Measure ment of autonomic dysregulation in multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand., 2005, l, 12, 403-408.

148.Koldewijn, E.L., Hommes, O.R., Lemmens, W.A., et al. Relationship between lower urinary tract abnormalities and disease- related parameters in mulft'ple sclerosis. J. Urol., 1995,154,169-173.

149.Kos, D., Kerckhofs, E., Nagels, G., D'Hooghe, M. B., Ilsbroukx, S. Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature. Neurorehabil. Neural. Repair., 2008, 22, 91–100.

150.Koski, L., Paus, T. Functional connectivity of the anterior cingulate cortex within the human frontal lobe: a brain-mapping meta-analysis. Exp. Brain. Res., 2000, 133, 55–65.

151.Kroencke, D. C., Lynch, S. G., Denney, R. Fatigue in multiple sclerosis: Relationship to depression, disability, and disease pattern. Multiple Sclerosis, 2000, 6, 131–136.

152.Krupp, L.B. Fatigue, Philadelphia, Elsevier Science,2003.

153.Krupp, L. Fatigue is intrinsic to multiple sclerosis (MS) and is the most commonly reported symptom of the disease. Mult. Scler., 2006, 12, 367–368.

154.Krupp, L.B., Alvarez, L.A., LaRocca, N.G., Scheinberg, L.C. Fatigue in multiple sclerosis. Arch Neurol, 1988, 45, 435–437.

155.Krupp, L.B., LaRocca, N.G., Muir-Nash, J., Steinberg, A.D. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch. Neurol., 1989, 46, 1121–1123.

156.Kuo, T.B., Lin, T., Yang,C.C. et al. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. Am. J. Physiol.,1999, 277, 6, 2, 2233–2239.

157.Kuroda ,Y., Mori, T., Hori, T. Restraint stress suppresses experimental allergic encephalomyelitis in Lewis rats. Brain Res. Bull., 1994, 34, 15–17.

158.Labuz-Rozak, B., Pierzchala, K. Difficulties in diagnosis of autonomic dysfunction in multiple sclerosis. Clin. Auton. Res., 2001, 17, 375-377.

159.Lahrmann, H., Cortelli, P., Hilz, M., Mathias, C.J., Struhal, W., Tassinari, M. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. Eur. J. Neurol., 2006, 13, 930–936.

160.Lammens, M., Lissoir, F., Tarton, H. Hypothermia in three patients with multiple sclerosis. Clin. Neurol. Neurosurg., 1989, 91, 117-121.

161.Lane, R.D., McRae, K., Reiman, E.M., Chen, K., Ahern, G.L., Thayer, J.F. Neural correlates of heart rate variability during emotion. Neuroimage., 2009,44, 1, 213-222.

162. La Rovere, M.T., Pinna, G.D., Raczak, G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. Ann. Noninvasive Electrocardiol., 2008, 13, 191–207.

163. Lebre, A.T., Mendes, M.F., Tilbery, C.P., Almeida, A.L., Scatolini, Neto A. Relation between fatigue and autonomic disturbances in multiple sclerosis. Arq. Neuropsiquiatr.,2007, 65, 663–668.

164. Lensh, E., Jost, W.H. Autonomic disorders in multiple sclerosis. Autoimmune Dis., 2011, 803-841.

165. Lerdal, A., Celius, E.G., Krupp, L., Dahl, A.A. A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. Eur. J. Neurol., 2007, 14, 1338–1343.

166. Levinthal, D.J., Rahman, A., Nusrat, S., O'Leary, M., Heyman, R., Bielefeldt, K. Adding to the burden: Gastrointestinal symptoms and syndromes in multiple sclerosis. Mult. Scler. Int., 2013, 319201.

167. Lew-Starowicz, M., Rola, R. Prevalence of sexual dysfunctions among women with multiple sclerosis. Sex. Disabil., 2013, 31, 141-153.

168. Lilius, H.G., Valtonen, E.J., Wikstrom, J. Sexual problems in patients suffering from multiple sclerosis. Scand. J. Social Med., 1976, 4, 41-44.

169. Linden, D., Diehl, R.R., Berlit, P. Subclinical autonomic disturbances in multiple sclerosis. J. Neurol., 1995, 242, 374-378.

170. Linden, D., Diehl, R.R., Kretzschmar, A., Berlit, P. Autonomic evaluation by means of standard tests and power spectral analysis in multiple sclerosis. Muscle and Nerve, 1997, 20, 809-814.

171. Litwiller, S.E., Frohman, E.M., Zimmern, P.E. Multiple sclerosis and the urologist. J. Urol., 1999, 161, 743-757.

172. Lombardi, F., Sandrone, G., Pernpruner, S. et al, Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after myocardial infarction. Am. J. Cardiol., 1987, 60, 1239-1245.

173. Low, P.A. Testing the autonomic nervous system. Semin. Neurol., 2003, 23,407-421.

174. Low, P.A. Evaluation of sudomotor function. Clin. Neurophysiol., 2004, 115, 1506-1513

175. Low, P.A., Denq, J.C., Opfer-Gehrking, T.L., Dyck, P.J., O'Brien, P.C., Slezak, J.M. Effect of age and gender on sudomotor and cardiovagal function and blood pressure response to tilt in normal subjects. Muscle and Nerve, 1997, 20, 1561–1568.

176. Lundberg, P.O. Sexual dysfunction in female patients with multiple sclerosis. Int. Rehabil. Med., 1981, 3, 32-34.

177. Lycklama, G., Thompson, A., Filippi, M., et al. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis. Lancet Neurol., 2003, 2, 555-562.

178. Magnano, A. R., Holleran, S., Ramakrishnan, R., Reiffel, J. A., Bloomfield, D. M. Autonomic nervous system influences on QT interval in normal subjects. Journal of the American College of Cardiology, 2002, 39, 1820–1826.

179. Mahajan, S.T., Patel, P.B., Marrie, R.A. Under treatment of overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: An ancillary analysis of the narcoms patient registry. J. Urol., 2010, 183, 1432-1437.

180. Mahovic, D., Lakusic, N. Progressive impairment of autonomic control of heart rate in patients with multiple sclerosis. Arch. Med. Res., 2007, 38, 322-325.

181. Malik, M., Farell, T., Cripps, T. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. Eur. Heart J., 1989, 10, 1060-1074.

182. Malliani, A., Lombardi, F., Pagani, M., Cerutti, S. Power spectral analysis of cardiovascular variability in patients at risk for sudden cardiac death. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 1994, 5, 274–286.

183. Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F., Cerutti, S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. Circulation, 1991, 84, 482–492.

184. Malpas, S.C., Maling, T.J.B. Heart rate variability and cardiac autonomic function in diabetes, Diabetes, 1990, 39, 1177-1181.

185. Manouchehrinia, A., Tanasescu, R., Tench, C. R., Constantinescu, C. S. Mortality in multiple sclerosis: Meta-analysis of standardized mortality ratios. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2016, 87, 324–331.

186. Marrie, R.A., Cutter, G., Tyry, T., Hadjimichael, O., Campagnolo, D., et al. Validation of the NARCOMS registry: fatigue assessment. Mult. Scler., 2005, 11, 583–584.

187. Marthol, H., Brown, C.M., Zikeli, U., Ziegler, D., Dimitrov, N., Baltadzhieva, R., Hilz, M.J. Altered cerebral regulation in type 2 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. Diabetologia, 2006, 49, 2481-2487.

188. Marthol, H., Zikeli, U., Brown, C.M., Tutaj, M., Hilz, M.J. Cardiovascular and cerebrovascular responses to lower body negative pressure in type 2 diabetic patients. J. Neurol. Sci., 2007, 252, 99-105.

189. Mathias, C.J. Autonomic diseases: clinical features and laboratory evaluation. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2003,74,,3, 31–41.

190. Mathias, C., Bannister, R. Investigations of autonomic disorders. In: R B, editor. Autonomic Failure. Oxford: Oxford medical publications, 1993, p 255-290.

191. Mathias, C. J., Bannister, R. Autonomic failure A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System. Oxford Univ., 2013.

192. McDougall, A.J., McLeod, J.G. Autonomic nervous system function in multiple sclerosis. J. Neurol. Sci., 2003, 215, 79–85.

193. Merico, A., Piccione, F., Levedianos, G., Giorgio Vescovo, G.,Tonin, P. Autonomic and Cardiac Testing in Multiple Sclerosis Patients Complaining Fatigue During Rehabilitative Treatment , Basic Appl. Myol., 2005, 15,2,87-92.

194. Merkelbach, S., Dillmann, U., Kolmel, C. Cardiovascular autonomic dysregulation and fatigue in multiple sclerosis. Mult. Scler., 2001, 7, 320-326.

195. Merkelbach, S., Haensch, C.A., Hemmer, B., Koehler, J., Konig, N.H., Ziemssen, T. Multiple sclerosis and the autonomic nervous system. J. Neurol., 2006, 253, 21–25.

196. Milad, M.R., Wright, C.I., Orr, S.P., Pitman, R.K., Quirk, G.J., Rauch, S.L. Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert. Biol. Psychiatry, 2007, 62, 446–454.

197. Miller, D.H., Grossman, R.I., Reingold, S.C., McFarland, H.F. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. Brain, 1998, 121, 3–24.

198. Miller, H., Simpson, C.A., Yeates, W.K. Bladder dysfunction in multiple sclerosis. Br. Med. 71965, 1, 1265-1269.

199. Mills, R.J., Young, C.A., Nicolas, R.S., Pallant, J.F., Tennant, A. Rasch analysis of the Fatigue Severity Scale in multiple sclerosis. Mult. Scler., 2009, 15,81–87.

200. Minden, S.L., Feinstein, A., Kalb, R.C., Miller, D., Mohr, D.C.,Patten, S.B., et al: Evidence based guideline: assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2014, 82, 174–181.

201. Mizuno, K., Tanaka, M., Tanabe, H.C., Sadato, N., Watanabe, Y. The neural substrates associated with attentional resources and difficulty of concurrent processing of the two verbal tasks. Neuropsychologia, 2012, 50, 1998–2009.

202. Monge-Argiles, J.A., Palacios-Ortega, F., Vila-Sobrino, J.A., Matias-Guiu, J. Heart rate variability in multiple sclerosis during a stable phase. Acta Neurol. Scand., 1998, 97, 2,86-92.

203. Montano, N., Porta, A., Cogliati, C., et al. Heart rate variability explored in the frequency domain:A tool to investigate the link between heart and behaviour. Neuroscie. Biobehav. Rev., 2009, 33, 2, 71–80.

204. Moolgard, H., Christensen, P.D., Sorensen, K.E., et al., Aassotiation of 24-h cardiac parasympathetic activity and degree of neuropathy in IDDM patients. Diabetes, 1992, 41, 812-817.

205. Munteis, E., Andreu, M., Martinez-Rodriguez, J., Ois, A., Bory, F., Roquer, J. Manometric correlations of anorectal dysfunction and biofeedback outcome in patients with multiple sclerosis. Mult. Scler., 2008, 14, 237-242.

206. Munteis, E., Andreu, M., Tellez, M.J., Mon, D., Ois, A., Roquer, J. Anorectal dysfunction in multiple sclerosis. Mult. Scler., 2006, 12, 215-218.

207. Nakipoglu, G.F., Kaya, A.Z., Orhan, G., Tezen, O., Tunc, H., Ozgirgin, N., Ak, F. Urinary dysfunction in multiple sclerosis. J. Clin. Neurosci., 2009, 16, 1321-1324.

208. Namerow, N.S. Temperature effect on critical flicker fusion in multiple sclerosis. Arch. Neurol., 1971, 25, 269-275.

209. Nasseri, K., TenVoorde, B.J., Ader, H.J., et al. Longitudinal follow up of cardiovascular reflex tests in multiple sclerosis. J. Neurol. Sci., 1998,155, 50-54.

210. Nasseri, K., Uitdehaag, B.M., van Walderveen, M.A., et al. Cardiovascular autonomic function in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: a new surrogate marker of disease evolution? European J. Neurol., 1999, 6, 29-33.

211. Navikas, V., Link, H. Review: cytokines and the pathogenesis of multiple sclerosis. J. Neurosci. Res., 1996, 45, 322-333.

212. Nolan, R.P., Jong, P., Barry-Bianchi, S.M., et al. Effects of drug, biobehavioral and exercise therapies on heart rate variability in coronary artery disease: a systematic review. Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil., 2008, 15, 386-396.

213. Nordendo, A.M., Boesen, F., Andersen, E.B. Cardiovascular autonomic function in multiple sclerosis. J. Auton. Nerv. Syst., 1989, 26, 1, 77 –84.

214. Noronha, M.J., Vas, C.J., Aziz, H. Autonomic dysfunction (sweating responses) in multiple sclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1968, 31, 19-22.

215. Nortvedt, M.W., Riise, T., Frugård, J., Mohn, J., Bakke, A., et al. Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis. Mult. Scler., 2007, 13, 106-112.

216. Pagani, M. Heart rate variability and autonomic diabetic neuropathy. Diabetes Nutr. Metab., 2000, 13, 6, 341-346.

217. Pagani, M., Lombardi, F., Guzzetti, S., Rimoldi, O., Furlan, R., Pizzinelli, P., Sandrone, G., Malfatto, G., Dell'Orto, S., Piccaluga, E., et al. Power spectral analyses of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog. Circ. Res., 1986, 58, 178-193.

218. Pagani, M, Lucini, D. Chronic fatigue syndrome: a hypothesis focusing on the autonomic nervous system. Clin. Sci., 1999, 96, 117-25.

219. Paus, T., Castro-Alamancos, M.A., Petrides, M. Corticocortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. Eur. J. Neurosci., 2001, 14, 1405–1411.

220. Penner, I.K., Bechtel, N., Raselli, C., Stocklin, M., Opwis, K., et al. Fatigue in multiple sclerosis: relation to depression, physical impairment, personality and action control. Mult. Scler., 2007, 13, 1161–1167.

221. Pentlandt, B., Ewing, D.J. Cardiovascular reflexes inmultiple sclerosis. Eur. Neurol., 1987, 26, 46-50.

222. Pepin, EB., Hicks, R.W., Spencer ,M.K., Tran, Z.V., Jackson ,CGR. Pressor response to isometric exercise in patients with multiple sclerosis. Med. Sci. Sports Exerc., 1996, 28, 656-660.

223. Perini, R., Veicsteinas, A. Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. Eur. J. App Physiol., 2003, 90, 3-4, 317-325.

224. Petrides, M, Pandya, D.N. Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. Eur. J. Neurosci., 1999, 11, 1011–1036.

225. Porthan, K., Viitasalo, M., Jula, A., Reunanen, A., Rapola, J., Väänänen, H., Oikarinen, L. Predictive value of electrocardiographic QT interval and T-wave morphology parameters for all-cause and cardiovascular mortality in a general population sample. Heart Rhythm: the Official Journal of the Heart Rhythm Society, 2009, 6, 1202–1208

226. Postema, P. G., Wilde, A.M. The Measurement of the QT Interval. Current Cardiology Reviews,2014, 10, 287–294.

227. Pozzessere, G., Rossi, P., Valle, E., Froio, C.P., Petrucci, A.F., Morocutti, C. Autonomic involvement in multiple sclerosis: A pupillometric study. Clin. Auton. Res., 1997, 7, 315-319.

228. Preziosi, G., Raptis, D.A., Raeburn, A., Thiruppathy, K., Panicker, J., Emmanuel, A. Gut dysfunction in patients with multiple sclerosis and the role of spinal cord involvement in the disease. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2013, 25, 1044-1050.

229. Racosta, J.M., Kremenchutzky, M.The Role of Autonomic Dysregulation from Pathophysiology toTherapeutics of MultipleSclerosis: A Putative Novel TreatmentTarget? J. Neurol. Neurophysiol., 2014, 5, 212.

230. Racosta, J.M., Sposato, L.A., Morrow, S.A., Cipriano, L., Kimpiski, K., Kremenchutzky, M. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis: A meta-analysis. Mult. Scler. Relat. Disord., 2015, 4, 104-111.

231. Rasminsky, M. The effects of temperature on conduction in demyelinated single nerve fibers. Arch. Neurol., 1973, 28, 287-292.

232. Ravits, J.M. Autonomic nervous system testing. Muscle & Nerve, 1997, 20, 919-937.

233. Reardon, M., Malik, M. Changes in heart rate variability with age. Pacing Clin. Electrophysiol., 1996, 19,1863-1866.

234. Rees, P.M., Fowler, C.J., Maas, C.P. Sexual function in men and women with neurological disorders. Lancet, 2007, 369, 512-525.

235. Rietberg, M.B., Van Wegen, E.E., Kwakkel, G. Measurihg fatigue in patients with multiple sclerosis: reproducibility, responsiveness and concurrent validity of three Dutch self-report questionnaires. Disabil. Rehab., 2010, 32,1870–1876.

236. Riudavets, M. A., et al. Causes of Unexpected Death in Patients With Multiple Sclerosis. Am. J. Forensic Med. Pathol., 2005, 26, 244–249.

237. Rossi, S., Rocchi, C., Studer, V., Motta, C., Lauretti, B., Germani, G. et al. The autonomic balance predicts cardiac responses after the first dose of fingolimod. Mult. Scler., 2015, 21, 206–216.

238. Rowe, P.C., Calkins, H. Neurally mediated hypotension and chronic fatigue syndrome. Am. J. Med., 1998,105,3A,15-21.

239. Rowell, L.B.. Reflex control of regional circulations in humans. J. Auton. Nerv. Syst., 1984, 11, 101–114.

240. Saari, A., Tolonen, U., Paakko, E., et al. Cardiovascular autonomic dysfunction correlates with brain MRI lesion load in MS. Clin. Neurophysiol., 2004, l, 15, 1473-1478.

241. Saari, A., Tolonen, U., Paakko, E., Suominen, K., Jauhiainen, J., Sotaniemi, K.A., Myllyla, V.V. Sweating impairment in patients with multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand., 2009, 120, 358-363.

242. Saari, A., Tolonen, U., Paakko, E., Suominen, K., Pyhtinen, J., Sotaniemi, K.A., Jauhiainen, J., Myllyla, V.V. Sympathetic skin responses in multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand., 2008, 118, 226-231.

243. Sakakibara, R., Mori, M., Fukutake, T., et al. Orthostatic hypotension in a case with multiple sclerosis. Clin. Auton. Res., 1997,7, 163-165.

244. Sanya, E. O., et al. Abnormal heart rate and blood pressure responses to baroreflex stimulation in multiple sclerosis patients. Clin. Auton. Res., 2005, 15, 213–218.

245. Saper, C.B. The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation. Annu. Rev. Neurosci., 2002, 25, 433–469.

246. Saul, J.P., Berger, R.D., Albrecht, P., Stein, S.P., Chen, M.H., Cohen, R.J. Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. Am. J. Physiol., 1991, 261, 1231–1245.

247. Schiller, D., Levy, I., Niv, Y., LeDoux, J.E., Phelps, E.A. From fear to safety and back: reversal of fear in the human brain. J. Neurosci., 2008, 28, 11517–11525.

248. Schondorf, R., Benoit, J., Stein, R. Cerebral autoregulation in orthostatic intolerance. Ann. NY Acad. Sci., 2001, 940, 514–526.

249. Schroth, W.S., Tenner, S.M., Rappaport, B.A., et al. Multiple sclerosis as a cause of atrial fibrillation and electrocardiographic changes. Arch. Neurol., 1992, 49, 422-424.

250. Schwartz, C. E., Coulthard-Morris, L., & Zeng, Q. Psychosocial correlates of fatigue in multiple sclerosis. Archives of Physical and Medical Rehabilitation, 1996, 77, 165–170.

251. Shibasaki, M., Wilson, T.E., Crandall, C.G. Neural control and mechanisms of eccrine sweating during heat stress and exercise. J. Appl. Physiol., 2006, 100, 1692-1701.

252. Senaratne, M.P., Carroll, D., Warren, K.G., et al. Evidence for cardiovascular autonomic nerve dysfunction in multiple sclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1984,47, 947-952.

253. Siepmann, T., Ziemssen, T., Mueck-Weymann, M., Kirch, W.; Siepmann, M. The effects of venlafaxine on autonomic functions in healthy volunteers. J. Clin. Psychopharmacol., 2007, 27, 687-691.

254. Singer, W., Mauermann, L., Benarroch, E, . Evaluation of autonomic disorders In: Autonomic Neurology. Mayo Fondation for Medical Education and Research, 2014, Oxford, 49- 70.

255. Siscovick, D. S., Raghunathan, T. E., Rautaharju, P., Psaty, B. M., Cobb, L. A.,Wagner, E. H. Clinically silent electrocardiographic abnormalities and risk of primary cardiac arrest among hypertensive patients. Circulation, 1996,94, 1329–1333.

256. Sisto, S.A., Tapp, W., Drastal, S., Bergen, M., DeMasi, I., Cordero D.,et al: Vagal tone is reduced during paced breathing in patients with the chronic fatigue syndrome. Clinical Autonomic Research, 1995, 5, 139-143.

257. Sletten, D., Suarez, G., Low, P.A.,Mandrekar, J., Singer, W. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. Mayo Clin. Proc., 2012, 87, 1196-1201.

258. Sloan, R.P., Huang, M.H., McCreath, H. et al. Cardiac autonomic control and the effects og age, race and sex: the CARDIA study. Auton. Neurosci., 2008, 139, 1-2, 78–85.

259. Smedal, T., Beiske, A.G., Glad, S.B., Myhr, K.M., Aarseth, J.H., et al. Fatigue in multiple sclerosis: associations with health-related quality of life and physical performance. Eur. J. Neurol., 2011, 18, 114–120.

260. Smit, A.A., Halliwill, J.R., Low, P.A., Wieling, W. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. J. Physiol., 1999, 519, 1–10.

261. Smith, T.W., Cribbet, M.R., Nealey-Moore, J.B., Uchino, B.N., Williams, P.G., Mackenzie, J., Thayer, J.F. Matters of the variable heart: Respiratory sinus arrhythmia response to marital interaction and associations with marital qual-ity. Journal of Personality and Social Psychology, 2011, 100, 103–119.

262. Stankiewicz, J.M., Neema, M., Alsop, D.C., Healy, B.C., Arora, A., Buckle, G.J., Chitnis, T., Guttmann, C.R., Hackney, D., Bakshi, R. Spinal cord lesions and clinical status in multiple sclerosis: A 1.5 T and 3 T MRI study. J. Neurol. Sci., 2009, 279, 99–105.

263. Stein, P.K., Bosner, M.S., Kleiger, R.E., Conger, B.M.. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. Am. Heart. J., 1994, 127, 1376–1381.

264. Sterman, A.B., Coyle, P.K., Panasci, D.J., Grimson, R. Disseminated abnormalities of cardiovascular autonomic functions in multiple sclerosis. Neurology, 1985, 35,1665-1668.

265. Studer, V., Rocchi, C., Motta, C. et all. Heart rate variability is differentially altered in multiple sclerosis: implications for acute, worsening and progressive disability. Multiple Sclerosis Journal -Experimental, Translational and Clinical, 2017, 1-11

266. Suarez, G., Opfer-Gehrking, T., Offord, K., Atkinson, E., O'Brien, P., Low, P.A. The autonomic symptom profile: a new instrument to assess autonomic symptoms. Neurology, 1999, 52, 523-528.

267. Sullivan, F., Hutchinson, M., Bahandeka, S., et al. Chronic hypothermia in multiple sclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1987, 50, 813-815.

268. Suorsa, E., Korpelainen, J.T., Ansakorpi, H., et al. Heart rate dynamics in temporal lobe epilepsy -a long-term follow-up study. Epilepsy Res., 2011, 93, 80-83.

269. Surakka, J., Ruutiainen, J., Romberg, A., Puukka, P., Kronholm, E., Karanko, H. Pupillary function in early multiple sclerosis. Clin. Auton. Res., 2008, 18, 150-154.

270. Sztajzel, J. Heart rate variability: a noinvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. Swiss. med., 2004, 134, 514–522.

271. Tajima, S., Yamamoto, S., Tanaka, M., Kataoka, Y., Iwase, M., Yoshikawa, E., Okada, H., Onoe, H., Tsukada, H., Kuratsune, H., Ouchi, Y., Watanabe, Y. Medial orbitofrontal cortex is associated with fatigue sensation. Neurol. Res. Int., 2010, 671421.

272. Tanaka, M., Sadato, N., Okada, T., Mizuno, K., Sasabe, T., Tanabe, H.C., Saito, D.N., Onoe, H., Kuratsune, H., Watanabe, Y. Reduced responsiveness is an essential feature of chronic fatigue syndrome: a fMRI study. BMC Neurol, 2006, 6-9.

273. Tartaglino, L.M., Friedman, D.P., Flanders, A.E., Lublin, F.D., Knobler, R.L., Liem, M. Multiple sclerosis in the spinal cord: MR appearance and correlation with clinical parameters. Radiology, 1995, 195, 725–732.

274. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation, 1996, 93,1043-1065.

275. Thayer, J., Ahs, F., Fredrikson, M., Sollers, J., Wager, T. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2012, 36, 747–756.

276. Thayer, J.F., Lane, R.D. Claude Bernard and the heart–brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration. Neurosci. Biobehav. Rev., 2009, 33, 81–88.

277. Thayer, J.F., Loerbroks, A., Sternberg, E.M. Inflammation and cardiorespiratory control: The role of the vagus nerve. Respir. Physiol. Neurobiol., 2011, 178, 387–394.

278. Thayer, J.F., Sternberg, E. Beyond heart rate variability: vagal regulation of allostatic systems. Ann. N Y Acad. Sci., 2006, 1088, 361–372.

279. Thomaides, T.N., Zoukos, Y., Chaudhuri, K.R., Mathias, C.J. Physiological assessment of aspects of autonomic function in patients with secondary progressive multiple sclerosis. J. Neurol., 1993, 240, 139-143.

280. Tombul, T., Anlar, O., Tuncer, M., Huseyinoglu, N., Eryonucu, B. Impaired heart rate variability as a marker of cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis. Acta Neurol. Belg., 2011, 111, 116–120.

281. Travagli, R., Hermann, G., Browning, K., Rogers, R. Brainstem circuits regulating gastric function. Annu. Rev. Physiol., 2006, 68, 279- 305.

282. Trojan, D.A., Arnold, D., Collet, J.P., Shapiro, S., Bar-Or, A., et al. Fatigue in multiple sclerosis: association with disease-related, behavioural and psychosocial factors. Mult. Scler., 2007, 13: 985–995.

283. Ukkonen, M., Elovaara, I., Dastidar, P., et al. Urodynamic findings in primary progressive multiple sclerosis are associated with increased volumes of plaques and atrophy in the central nervous system. Acta Neurol. Scand., 2004,109,100-105.

284. Valko, P., Bassetti, C., Bloch, K., Held, U., Baumannn, C. Validation of the Fatigue Severity Scale in a Swiss Cohort. Sleep, 2008, 31, 1601–1607.

285. Van Diemen, H.A., van Dongen, M.M., Nauta, J.J., Lanting, P., Polman, C.H. Pupillary light reflex latency in patients with multiple sclerosis. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 1992, 82, 213-219.

286. Van der Werf, S. P., Jongen, P. J. H., Lycklama a Nijeholt, G. J., Barkhof, F., Hommes, O. R., Bleijenberg, G. Fatigue in multiple sclerosis: Interrelations between fatigue complaints, cerebral MRI abnormalities, and neurological disability. Journal of the Neurological Sciences,1998, 160, 164–170.

287. Vas, C.J. Sexual impotence and scfrne autonomic disturbances in men with multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand., 1969,45, 166-182.

288. Vercoulen, J. H. M. M., Hommes, O. R., Swanick, C. M. A., Jongen, P. J. H., Fennis, J. F. M., Galama, J. M. D., et al. The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis. Archives of Neurology, 1996, 53, 642–648.

289. Vieira, B., Costa A., Videira, G., José, M., Abreu, P. Prevalence of Autonomic Dysfunction in Patients with Multiple Sclerosis. Acta Med. Port., 2015, 28,1, 51-55.

290. Vinik, A., Erbas, T. Diabetic autonomic neuropathy. In Handbook of clinical neurology,117, Autonomic nervous system ,2013, Elsevier, 279-294.

291. Vita, G., Fazio, M.C., Milone, S., et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis is likely related to brainstem lesions. J. Neurol. Sci., 1993,120,82-86.

292. Vogt, B.A., Pandya, D.N. Cingulate cortex of the rhesus monkey: II. Cortical afferents. J. Comp. Neurol., 1987, 262, 271–289.

293. Wang, J., Irnaten, M., Neff, R.A., Venkatesan, P., Evans, C., Loewy, A.D., Mettenleiter, T.C., Mendelowitz, D. Synaptic and neurotransmitter activation of cardiac vagal neurons in the nucleus ambiguus. Ann. NY. Acad. Sci., 2001, 940, 237–246.

294. Watkins, L.R., Maier, S.F. Immune regulation of central nervous system functions: from sickness responses to pathological pain. J. Intern. Med., 2005, 257, 139-155.

295. Wehrwein, E., Joyner, M. Regulation of blood pressure by the arterial baroreflex and autonomic nervous system. In Handbook of clinical neurology,117, Autonomic nervous system, 2013, Elsevier, 89-102.

296. Wheeler, T., Watkins, P.J. Cardiac denervation in diabetes. Br. Med. J., 1973, 4, 584–586.

297. Wiegmann, K., Muthyala, S., Kim, D.H., Arnason, B.G., Chelmicka Schorr, E. Beta-adrenergic agonists suppress chronic/relapsing experimental allergic encephalomyelitis (CREAE) in Lewis rats. J. Uroimmunol., 1995, 56, 201– 206.

298. Wieling, W., Smit, A.A., de Jong, V., van Steenwijk, C.C., van Lieshout, J.J., Karemaker, J.M.. Pathophysiological mechanisms underlying vasovagal syncope in young subjects. Pacing Clin. Electrophysiol., 1997, 20, 2034–2038.

299. Wieling, W., van Brederode, J.F., de Rijk, L.G., Borst, C., Dunning, A.J. Reflex control of heart rate in normal subjects in relation to age: a database for cardiac vagal neuropathy. Diabetologia, 1982, 22,163-166.

300. Wieling, W., van Lieshout, J.J. Investigation and treatment of autonomic circulatory failure. Curr. Opin. Neurol. Neurosurg., 1993, 6, 537–543.

301. Wiesel, P.H.; Norton, C.; Glickman, S.; Kamm, M.A. Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2001, 13, 441-448.

302. Yu, F., Bilberg, A., Stenager, E., Rabotti, C., Zhang, B., Mischi, M. A wireless body measurement system to study fatigue in multiple sclerosis. Physiol. Meas., 2012, 33, 2033–2048.

303. Zivadinov, R., Zorzon, M., Bosco, A., Bragadin, L.M., Moretti, R., Bonfigli, L., Iona, L.G., Cazzato, G. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: II. Correlation analysis. Mult. Scler., 1999, 5, 428-431.

304. Zorzon, M., Zivadinov, R., Bosco, A., Bragadin, L.M., Moretti, R., Bonfigli, L., Morassi, P., Iona, L.G., Cazzato, G. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: A case-control study. I. Frequency and comparison of groups. Mult. Scler., 1999, 5, 418-427.

305. Zorzon, M., Zivadinov, R., Monti Bragadin, L., Moretti, R., de Masi, R., Nasuelli, D., Cazzato, G. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: A 2-year follow-up study. J. Neurol. Sci., 2001, 187, 1-5.

Публикации и научни съобщения по темата на дисертационния труд

Публикации в списания

1. Дамянов, П., Миланов, И. Кардиоваскуларна автономна дисфункция при множествена склероза. Двигателни нарушения, 2018, 15, 1, 14-23.
2. Дамянов, П., Миланов, И., Иванова, С. Стамболиева, К. Превод, адаптация и валидиране на COMPASS 31 на български език за използване при пациенти с множествена склероза. Двигателни нарушения, 2018, 15, 2, 9-14.
3. Дамянов, П., Миланов, И., Стамболиева, К. Кардиоваскуларната автономна дисфункция и синдром на умора при множествена склероза. Двигателни нарушения, 2018, 15, 2, 23-29.
4. Велчева, И., Димитров, Н., Дамянов, П. Кардиоваскуларни автономни нарушения при множествена склероза. Мозъчносъдови заболявания, 12, 2005,1, 36-39.
5. Велчева, И., Димитров, Н. Дос., Мантарова, С., Дамянов, П., Димитров, Н. Дим., Запрянова, Л. Изследване на автономния баланс при някои неврологични заболявания чрез анализ на вариабилността на сърдечната честота. Българска неврология, 9,2009, 30-32.
6. Velcheva, I., Damianov, P., Mantarova, S., Antonova, N. Hemorheology and heart rate variability in patients with diabetes mellitus type 2. Clinical Hemorheology and Microcirculation 49, 2011, 1–4, 513-518 .(IF =2.838, индивидуален IF= 0,709)

Научни съобщения

1. XVII Национален конгрес по неврология с международно участие 17-20 май 2018 г., к.к. Златни пясъци. Дамянов, П., Миланов, И., Стамболиева, К. Синдром на умора при множествена склероза – корелация със кардиоваскуларната автономна дисфункция. Резюме. Българска неврология, 2018, 19, 2, 45.
2. XIV Национален конгрес по неврология с международно участие 7-10 май 2015 г., к.к. Златни пясъци. Дамянов, П., Велчева, И., Стамболиева, К. Кардиоваскуларна автономна дисфункция при множествена склероза – корелация със синдром на умора. Резюме. Българска неврология, 2015, 16, 1, 82.
3. XIV Национален конгрес по неврология с международно участие 7-10 май 2015 г., к.к. Златни пясъци. Дамянов, П., Велчева, И., Стамболиева, К. Кардиоваскуларни автономни нарушения при множествена склероза. Резюме. Българска неврология, 2015, 16, 1, 82-83.
4. Първи национален конгрес на БАНМХ с международно участие, 2-4 октовмри 2015 г., София. Damianov, P., Stambolieva, K., Velcheva, I. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Multiple Sclerosis. Abstract. Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, 2015, 11, 2, 114.

Приложение 1

ИМЕНА: ……

Дата……..

АВТОНОМНИ СИМПТОМИ

К1	През последния месец, имали ли сте замаяност, чувство на обща слабост, замъглено зрение или пребледняване след изправяне от седнало или легнало положение на тялото?	□ Не □ Понякога □Често
К2	През последния месец, при продължително стоене прав, имали ли сте замайване, неясно виждане или чувство, че ще загубите съзнание?	□ Не □ Понякога □Често
К3	През последния месец, имали ли сте замайване и прилошаване след по-обилно нахранване?	□ Не □ Понякога □Често
К4	През последния месец, имали ли сте замайване и прилошаване след къпане с топла или гореща вода?	□ Не □ Понякога □Често
К5	През последния месец, имали ли сте замайване и прилошаване след физическо усилие?	□ Не □ Понякога □Често

K6	Получавал ли сте припадък (прилошаване) през последните 6 месеца?	□ Не □ Понякога □Често
T7	През последния месец имали ли сте усещане за затопляне или студенина в крайниците?	□ Не □ Понякога □Често
T8	През последния месец имали ли сте проблеми да понасяте студено?	□ Не □ Понякога □Често
T9	През последния месец имали ли сте проблеми да понасяте топло?	□ Не □ Понякога □Често
T10	През последния месец имали ли сте прекомерно изпотяване през деня?	□ Не □ Понякога □Често
T11	През последния месец имали ли сте прекомерно изпотяване през нощта?	□ Не □ Понякога □Често
G12	През последния месец, имали ли сте гадене или повръщане след хранене?	□ Не □ Понякога □Често
G13	През последния месец, имали ли сте подуване на корема или дискомфорт след хранене?	□ Не □ Понякога □Често

G14	През последния месец, имали ли сте диария?	□ Не □ Понякога □Често
G15	През последния месец, имали ли сте запек? */ Запекът е забавено изпразване на червата, при което човек има изхождане два пъти в седмицата и по-рядко/*	□ Не □ Понякога □Често
G16	През последния месец имали ли сте неволево изпускане на изпражнения?	□ Не □ Понякога □Често
U17	През последния месец, имали ли сте затруднения да задържате урина?	□ Не □ Понякога □Често
U18	През последния месец, имали ли сте спешни позиви за уриниране?	□ Не □ Понякога □Често
U19	През последния месец имали ли сте чувство за непълно изпразване на пикочния мехур след уриниране?	□ Не □ Понякога □Често
U20	През последния месец налагало ли Ви се е да уринирате отново до два часа след предишно уриниране ?	□ Не □ Понякога □Често
Se21	През последния месец имали ли сте трудности при достигане на оргазъм?	□ Не □ Понякога □Често

S22	Следващите 2 въпроса са само за мъже: През последния един месец забелязали ли сте проблеми с еякулацията?	□ Не □ Понякога □Често
S23	През последния месец имали ли сте случаи невъзможност за осъществяване или подържане на ерекция)?	□ Не □ Понякога □Често
S24	Следващият въпрос е само за жени: През последния месец имали ли сте снижена вагинална секреция /сухота на влагалището при секс/?	□ Не □ Понякога □Често

K подскала	T подскала	G подскала	U подскала	S подскала	Общ резултат

Резултати:

K- кардиоваскуларни

T- терморегулаторни

G - гастроинтестинални

U – уринарни

S - сексуални

Приложение 2

ИМЕНА:……

……. ……. год ……

Диагноза:……

Дата……

ИНСТРУКЦИЯ: Целта на този въпросник е да оцени честотата на някой симптоми на Вашето заболяване. Отговорете на въпросите като оградите отговора, който най – добре описва Вашето състояние.

COMPASS 31-BG

1. През последната година имали ли сте слабост, замаяност, замъгленост на съзнанието или мисленето непосредствено след изправяне от седнало или легнало положение?
    1. Да
    2. Не (ако сте маркирали Не, моля, преминете към въпрос 5)

2. Когато се изправите, колко често имате тези усещания или симптоми?

    1. Рядко
    2. Понякога
    3. Често
    4. Почти винаги

3. Как бихте оценили степента на тези усещания или симптоми?

    1. Лека
    2. Умерана
    3. Тежка

4. През последната година тези усещания или симптоми:

    1. Влошили са се значително
    2. Влошили са се леко
    3. Останали са почти непроменени
    4. Подобрили са се леко
    5. Подобрили са се значително
    6. Изчезнали са напълно

5. През последната година забелязвали ли сте промени в цвета на кожата си, като: зачервяване, побеляване или посиняване?

    1. Да
    2. Не (ако сте маркирали Не, моля, преминете към въпрос 8)

6. Кои части на тялото Ви са засегнати от тези промени в цвета? (отбележете всичко, което е валидно)

1. Ръце
2. Крака

7. Промените в цвета на кожата Ви:

1. Влошили са се значително
2. Влошили са се леко
3. Останали са почти непроменени
4. Подобрили са се леко
5. Подобрили са се значително
6. Изчезнали са напълно

8. През последните 5 години какви промени (ако има такива), са настъпили в потенето на тялото Ви?

1. Потя се много повече от преди
2. Потя се малко повече от преди
3. Не съм забелязал промени в потенето
4. Потя се малко по-малко от преди
5. Потя се много по-малко от преди

9. Чувствате ли прекалена сухота в очите си?

1. Да

2. Не

10. Чувствате ли прекалена сухота в устата си?

1. Да

2. Не

11. За симптомът „сухота в очите" или „сухота в устата", който сте имали за най-продължителен период от време е валидно:

1. Не съм имал никой от тези симптоми
2. Влошава се значително
3. Влошава се леко
4. Остава почти непроменен
5. Подобрява се леко
6. Подобрява се значително
7. Напълно изчезна

12. През последната година забелязвали ли сте промяна в бързината на засищането Ви при хранене?

1. Засищам се много по-бързо от преди
2. Засищам се по-бързо от преди
3. Не съм забелязал никаква промяна
4. Засищам се по-бавно от преди
5. Засищам се много по-бавно от преди

13. През последната година имали ли сте изразено или продължително подуване на корема (усещане за пълнота) след хранене?

1. Никога

2. Понякога

3. Често

14. През последната година повръщали ли сте след хранене?

1. Никога

2. Понякога

3. Често

15. През последната година имали ли сте коремни спазми или коликообразна болка?

1. Никога

2. Понякога

3. Често

16. През последната година имали ли сте пристъпи на диария?

1. Да
2. Не (ако сте маркирали Не, моля, преминете към въпрос 20)

17. Колко често се появяват те?

1. Рядко
2. Понякога
3. Често, ... пъти месечно
4. Постоянно

18. Колко тежки са тези пристъпи на диария?

1. Леки
2. Умерени
3. Тежки

19. Тези пристъпи на диария:

1. Влошили са се значително
2. Влошили са се леко
3. Останали са почти непроменени
4. Подобрили са се леко
5. Подобрили са се значително
6. Изчезнали са напълно

20. През последната година имали ли сте запек?

1. Да
2. Не (ако сте маркирали Не, моля, преминете към въпрос 24)

21. Колко често имате запек?

1. Рядко
2. Понякога
3. Често, ... пъти месечно
4. Постоянно

22. Колко тежки са тези епизоди на запек?

1. Леки
2. Умерени
3. Тежки

23. Пристъпите Ви на запек:

1. Влошили са се значително
2. Влошили са се леко
3. Останали са почти непроменени
4. Подобрили са се леко
5. Подобрили са се значително
6. Изчезнали са напълно

24. През последната година имали ли сте затруднения да задържате урина?

1. Никога
2. Понякога
3. Често, ... пъти месечно
4. Постоянно

25. През последната година имали ли сте затруднено уриниране?

1. Никога
2. Понякога
3. Често, ... пъти месечно
4. Постоянно

26. През последната година имали ли сте проблем с напълното изпразване на пикочния си мехур?

1. Никога
2. Понякога
3. Често, ... пъти месечно
4. Постоянно

27. През последната година, ако сте без слънчеви или тъмни очила, ярката светлина дразни ли очите Ви?

1. Никога (ако сте маркирали Никога, моля преминете към въпрос 29)
2. Понякога
3. Често
4. Постоянно

28. Колко изразена е чувствителността Ви към ярка светлина?

1. Лека
2. Умерена
3. Тежка

29. През последната година имали ли сте затруднения с фокусиране на погледа ?

1. Никога (ако сте маркирали Никога, моля преминете към въпрос 31)
2. Понякога
3. Често
4. Постоянно

30. Колко изразен е проблемът с фокусирането?

1. Лек
2. Умерен
3. Тежък

31. За най-проблемният симтом с очите Ви (напр. чувствителност към ярка светлина или проблеми с фокусирането) е валидно следното:

1. Не съм имал никой от тези симптоми
2. Влошава се значително
3. Влошава се леко
4. Остава почти непроменен
5. Подобрява се леко
6. Подобрява се значително
7. Изчезна напълно

Приложение 3

СКАЛА ЗА УМОРА (FSS)

Дата……
Име…….....……

Моля заградете цифра от 1 до 7, която най- добре отговаря на Вашето състояние. Тези въпроси се отнасят до Вашето ежедневие през последната седмица. Цифрата 1 отговаря на „изключително невярно или несъгласен“, а 7 - „съгласен съм в най-голяма степен“.

Прочети и загради цифра	несъгласен ⟷ съгласен						
1. Мотивацията ми е ниска, когато съм уморен.	1	2	3	4	5	6	7
2. Физическите упражнения предизвикват умора.	1	2	3	4	5	6	7
3. Лесно се уморявам.	1	2	3	4	5	6	7
4. Умората повлиява моята физическа активност.	1	2	3	4	5	6	7
5. Умората често ми създава проблеми.	1	2	3	4	5	6	7
6. Умората ми пречи за продължителна физическа дейност.	1	2	3	4	5	6	7
7. Умората пречи на изпълнението на различни задължения и отговорности.	1	2	3	4	5	6	7
8. Умората е сред моите три най-инвалидизиращи симптоми.	1	2	3	4	5	6	7
9. Умората повлиява моята работа, семейство или социален живот.	1	2	3	4	5	6	7

ВИЗУАЛНА АНАЛОГОВА СКАЛА

Моля маркирайте с “X“ цифрата, която най- добре отговаря на състоянието Ви на умора в момента, имайки предвид, че 0 е най- лошото състояние, а 10 е нормалното състояние.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10