

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ**

**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА**

**КАТЕДРА НЕВРОЛОГИЯ**

**Ръководител катедра: Проф. д-р Юлия Йорданова Петрова, д.м.н.**

---

**Д-р Галина Огнянова Стоянова-Пирот**

**ПРОУЧВАНИЯ НА БОЛКАТА ПРИ ИДИОПАТИЧНА  
ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ**

**АВТОРЕФЕРАТ  
НА  
ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД  
ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНАТА И НАУЧНА  
СТЕПЕН „ДОКТОР“**

**Научен ръководител: Акад. Проф. д-р Иван Миланов, д.м.н.**

**София, 2024**

Дисертационният труд е разработен върху 181 страници, онагледен с 19 фигури, 17 таблици и 5 приложения. Библиографията включва 533 източника, от които 8 на кирилица и 525 на латиница. Във връзка с дисертационния труд са реализирани 3 публикации и 1 участие в научни форуми.

Дисертационният труд е обсъден на заседание на научния съвет към Катедра по Неврология, Медицински Университет – София на 16.02.2024г. и е насочен за официална защита пред научно жури в състав:

Официални рецензенти:

1. Проф. д-р Юлия Йорданова Петрова, дмн - вътрешен член за МУ-София, Катедра по неврология на Медицински факултет при МУ-София;
2. Проф. д-р Красимир Розенов Генов, дмн – външен резервен член за МУ-София, пенсионер, който става редовен при отсъствие на титуляр – външен за МУ София член на журито;
3. Доц. д-р Мария Иванова Петрова, дмн - вътрешен член за МУ-София, Катедра по неврология на Медицински факултет при МУ-София;
4. Проф. д-р Стефка Тодорова Янчева, дмн - външен член за МУ-София, пенсиониран преподавател повече от пет години от академичния състав на Катедра по неврология на Медицински факултет при МУ-София;
5. Доц. д-р Олга Геннадиева Григорова, дм - външен член за МУ-София, пенсиониран преподавател повече от пет години от академичния състав на Катедра по неврология на Медицински факултет при МУ-София;

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 16.05.2024г. от 11.00 часа в аудиторията на МБАЛНП „Св. Наум“ гр. София, ул. “Любен Русев” №1.

Авторефератът, рецензиите и становищата на научното жури по дисертационния труд са на разположение на интернет страницата на Медицинския факултет при Медицинския университет– София.

\*Забележка: Броят и поредният номер на таблиците и фигурите в автореферата не съответства на тези в пълния текст на дисертацията.

## СЪДЪРЖАНИЕ

<b>СЪДЪРЖАНИЕ</b> .....	<b>2</b>
<b>ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ</b> .....	<b>4</b>
<b>II. Цел и задачи</b> .....	<b>9</b>
II.1. Цел .....	9
II.2. Задачи .....	9
<b>III. Клиничен контингент и методи</b> .....	<b>10</b>
III.1. Клиничен контингент .....	10
III.2. Методи.....	11
III.2.1. Клиничен метод.....	11
III.2.2. Документален метод .....	11
III.2.3. Неврофизиологични методики.....	12
III.2.3.1. Електромиография (ЕМГ) .....	12
III.2.3.2. QST .....	12
III.2.3.3. QSART .....	14
III.2.4. Скали и въпросници.....	15
III.2.4.1. Валидирана и специфично народностно адаптирана скала KPPS-BG и въпросник KPPQ-BG.....	15
III.2.4.2. BDI.....	15
III.2.4.3. MMSE .....	15
III.2.4.4. PDQ-39.....	15
III.2.4.5. NMSQ .....	16
III.2.5. Статистически методи .....	16
<b>IV. Резултати</b> .....	<b>18</b>
IV.1. Демографски показатели .....	18
IV.2. Валидиране и адаптация на оригиналната скала за болка KPPS на български език (KPPS-BG).....	21
IV.3. Зависимост на бала по домейни и общият скор на KPPS-BG от стойността на RIII компонентата на ноцицептивния флексорен рефлекс.....	29
IV.4. Локализация на мускулно-скелетните болки сред пациентите от българската популация.....	33
IV.5. Влияние на болката, оценена с KPPS-BG върху качеството на живот.....	33
IV.6. Лечение на болката при пациентите с ПБ в българската извадка .....	33
IV.7. Оценка на QST и QSART при пациенти с ПБ .....	34
IV.7.1. Подгрупи според MDS-UPDRS III “off”.....	37
IV.7.1.1. Сравнение на подгрупите .....	38

IV.7.1.2.	Подгрупа MDS-UPDRS III 45-	39
IV.7.1.3.	Подгрупа MDS-UPDRS III 45+	40
IV.7.2.	NMSQ	41
IV.7.3.	Влияние на леводопа върху НРТ и СРТ	42
<b>V.</b>	<b>Обсъждане</b>	<b>43</b>
V.1.	Демографски данни	43
V.2.	Превод и крос-културална адаптация на скалата за болка (KPPS-BG)	44
V.3.	Корелация между RIII прага и KPPS-BG - домейн и общ скор	48
V.4.	Локализация на мускулно-скелетните болки сред пациентите от българската популация	52
V.5.	Влияние на болката върху качеството на живот	52
V.6.	Корелационен анализ между QST и QSART в популацията немски пациенти	52
V.6.1.	Подгрупа MDS-UPDRS III 45-	54
V.6.2.	Подгрупа MDS-UPDRS III 45+	55
V.6.3.	NMSQ	56
V.7.	Терапевтични стратегии при ПБ-свързана болка	57
<b>VI.</b>	<b>Изводи</b>	<b>61</b>
<b>VII.</b>	<b>Приноси</b>	<b>62</b>
<b>VIII.</b>	<b>Публикации и участия в научни форуми, свързани с дисертационния труд</b>	<b>63</b>

## **ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ**

ГАМК - гама-аминомаслена киселина

ЛКИГ - леводопа/карбидопа интестинален гел

НФР - ноцицептивен флексорен рефлекс

НМС - немоторни симптоми

НСПВС - нестероидни противовъзпалителни средства

ПБ - Паркинсоновата болест

ПНС - периферна нервна система

УМБАЛНП - Университетска Многопрофилна Болница за Активно Лечение по Неврология и Психиатрия

ЦНС - централна нервна система

BDI - въпросник на Беck за депресия

BTX - ботулинов токсин

CDT - праг на усет към студ

CPT - праг на болка към студ

COMT - катехол-орто-метилтрансфераза

COX - циклооксигеназа

DBS - дълбока мозъчна стимулация

DST - динамичен потен тест

HPT - праг на болка към топлина

H&Y scale - Hoehn and Yahr scale

ICC - коефициент на вътрешнокласова корелация

IQR - интерквартилен диапазон

IRBD - идиопатично REM поведенческо разстройство на съня

KPPS - King's Parkinson's Disease Pain Scale

KPPQ - King's Parkinson's Disease Pain Quest

LEDD - леводопа еквивалентна дневна доза

MAO - моноаминооксидаза

MDS - Дружество по двигателни нарушения

MMSE - Mini-Mental State Exam

NMSQ - Non-motor Symptoms Questionnaire

NRS - цифрова скала за оценка

PDQ - Parkinson's Disease Questionnaire

PLM - периодични движения на крайниците

QSART - количествен судомоторен аксон рефлекс тест

QST - количествено сетивно тестване

REM - бързи очни движения

RLS - синдром на неспокойните крака

SD - стандартно отклонение

SSRI - селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина

UPDRS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale

WDT - праг на усет към топлина

## I. Въведение

Паркинсоновата болест (ПБ) е хронично, невродегенеративно заболяване с прогресиращ ход. Изявата на характерните двигателни симптоми - тремор в покой, мускулна ригидност, брадикинезия и постурална нестабилност е резултат от дегенерация на допаминергичните нигростриарни неврони. А, засягането на редица недопаминергични структури от невродегенеративния процес обуславя изявата на широк спектър от немоторни симптоми (НМС) като автономни, невропсихиатрични, сетивни и нарушения на съня.

Сетивните симптоми, сред които и болката са чести оплаквания в хода на болестта и засягат повече от две трети от пациентите. Болката е един от най-обезпокоителните НМС при пациенти както с ранна, така и с напреднала ПБ, и най-често докладваният начален НМС на болестта. При някои пациенти дори може да бъде доминиращ немоторен признак на заболяването.

Въпреки това, болката все още остава недостатъчно диагностицирана и лекувана. Основна причина за това се явява трудността в дефинирането и характеризирането ѝ, тъй като тя е хетерогенна, има мултифакторна етиология и не на последно място, представлява динамичен процес. Отчасти затруднението произтича и от факта, че точният механизъм на обработка на ноцицептивната информация и модулация при паркинсонизи все още е недостатъчно изяснен.

Болката при ПБ се дели най-общо на свързана и несвързана със заболяването. ПБ-свързаната болка може да бъде пряко свързана със заболяването или резултат от вторична патология, причинена от заболяването.

Според етиологията бива мускулно-скелетна, невропатна радикулерна, свързана с дистония болка, акатизия и първична централна паркинсонова болка. Болката може също да бъде категоризирана като ноцицептивна, невропатна и ноципластична.

Към централните механизми, отговорни за появата на болка при пациентите с ПБ се отнасят промени както в гръбначно-мозъчни, така и в много централно-мозъчни структури, сред които се откроява ролята на базалните ганглии. В нарушенията на ноцицепцията участват допаминергични и недопаминергични структури. Ролята на периферните механизми като периферна деаферентация остава по-скоро второстепенна.

Клиничната изява на болката при пациентите с ПБ варира значително по вид и тежест, като някои пациенти съобщават за липса на болка, а други изпитват няколко модалности на болката, вариращи от леки до умерени и тежки.

В резултатите на голяма част от наличните проучвания се откриват различия. Това донякъде е обяснимо, предвид трудността в оценката на болката, която произтича от липсата на единица за измерването ѝ. Болката е субективно преживяване и интерпретацията ѝ при всеки човек се различава въз основа на миналите преживявания и очаквания. Използването на унифицирани, валидирани скали би преодолело тези затруднения. Такава специфична болкова скала все още не е досъпна на български език. Ето защо ние се спряхме на единствената валидирана до този момент специфична болкова скала при пациенти с ПБ – King's Parkinson's Disease Pain Scale (KPPS).

Съгласно определението на Международна асоциация за изучаване на болката, болката трябва да се разглежда като мултидимензионално преживяване и трудно би могла да бъде обобщена с едноразмерна оценка. Препоръките в тази насока са за използване на мултидимензионални оценъчни скали в комбинация с инструментална методика.

Ключов подход при изследване на болката при ПБ е този, основан на експериментално провокирана болка, какъвто е заложен и в настоящия труд. Доказано е, че пациентите с ПБ имат по-нисък болков праг в сравнение със здравите лица. Остава обаче отворен въпросът за ролята на хипералгезията относно клиничната изява на специфичните за ПБ болкови синдроми.

Голямото разнообразие от болкови синдроми при ПБ, все още ограничените познания относно патофизиологичните механизми, както и липсата на стандартизирани обективни инструменти за оценяването им, създават трудности в избора на специфично лечение. Все пак, мултидисциплинарния подход остава съществен. Въпреки липсата на международно приет консенсус, оптимизирането на антипаркинсоновата терапия винаги трябва да бъде в основата на лечението.

Както по отношение на моторните и останалите НМС, така и по отношение на болката, ПБ се характеризира с индивидуално за всеки пациент протичане, представяне на симптомите и успех от лечението. Предвид същественото влияние, което болката оказва върху качеството на живот на пациентите, задължение на клинициста остава да търси целенасочено болкова симптоматика, както и да я оценява по отношение на целия спектър от моторни и немоторни симптоми.

Обект на настоящия труд е провеждането на проучване за оценка на честотата и клиничните характеристики на болковите синдроми при пациенти с ПБ сред българската популация, адаптирането на специфична за заболяването болкова скала, както и провеждането на неврофизиологични изследвания на ноцицепцията при пациенти с ПБ.

## **II. Цел и задачи**

### **II.1. Цел**

Целите на настоящото проучване са да се установят епидемиологичните и клинични характеристики на болковите синдроми при пациенти с ПБ за българската популация, да се проведе неврофизиологично изследване на ноцицепцията и да се определи влиянието на леводопа върху болковия праг.

### **II.2. Задачи**

За постигането на тези цели е необходимо да бъдат изпълнени следните задачи:

2.1 Проучване на честотата, видът и разпределението по пол, възраст, давност, форма, стадий, тежест на заболяването и други признаци, на болковите синдроми сред болните с ПБ;

2.2 Валидация и специфична народностна адаптация на KPPS;

2.3 Изследване на болковия праг, посредством ноцицептивен флексорен рефлекс и сравняване на резултатите от него сред паркинсонци и здрави контроли (електрофизиологични параметри);

2.4 Търсене на корелация между обективния болков праг и докладваната от пациента болкова симптоматика с KPPS-BG;

2.5 Изследване на ноцицепцията на периферно ниво - функционална оценка на А $\delta$ - и С-влакната (соматосензорни и автономни) посредством количествено сетивно тестване (QST) и количествен судомоторен аксон рефлекс тест (quantitative sudomotor axon reflex test - QSART);

2.6 Оценка на влиянието на леводопа върху болковия праг.

### **III. Клиничен контингент и методи**

#### **III.1. Клиничен контингент**

В настоящото проучване са включени само пациенти с клинично сигурна диагноза ПБ, според клиничните диагностичните критерии на United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank. Бяха изследвани 162-а стационарни и амбулаторни пациенти от Университетска многопрофилна болница за активно лечение по неврология и психиатрия (УМБАЛНП) "Св. Наум", София, за период от четири години (2015 – 2018 г.). От тях, 129 болни, отговарящи на включващите критерии, както и 40 здрави контроли взеха участие в проучването. Бяха изследвани и 18 пациента от Университетската неврологична клиника в гр. Фрайбург, Германия.

Преди провеждане на електромиографското изследване на болков праг чрез ноцицептивен флексорен рефлекс пациентите бяха запознати подробно с процедурата.

Всички пациенти и здрави лица са участвали доброволно и са дали писмено информирано съгласие за участие в настоящите проучвания, за което е получено разрешение от локалните етични комисии към УМБАЛНП "Св. Наум", София и Университета Albert-Ludwigs във Фрайбург, Германия.

Приети са и следните включващи критерии:

- Възраст от 18 до 80 години;
- Mini-Mental State Exam (MMSE)  $\geq 24$  (наличието на деменция би могло да повлияе на събирането на резултатите);
- Въпросник на Beck за депресия (Beck's depression inventory – BDI) (BDI > 16, наличието на депресия би могло да повиши болковата чувствителност);
- Един или повече положителни отговори на KPPS-BG.

Исключващи критерии:

- Атипични паркинсонови синдроми, лекарствено индуциран паркинсонизъм или несигурна диагноза ПБ;
- нежелание или невъзможност за предоставяне на информирано съгласие;
- придружаващи заболявания с болкова симптоматика, несвързана с ПБ (ортопедични или ревматологични заболявания, други увреждания на централната нервна система (ЦНС) и/или периферната нервна система (ПНС), наличие на малигнен процес).

## III.2. Методи

### III.2.1. Клиничен метод

Беше провеждан разговор с всеки от пациентите с цел снемане на социодемографски и клинични данни включващи пол, възраст, информация за настоящото и придружаващите заболявания, фамилна анамнеза (наследственост за ПБ), социално-икономически фактори (семейно положение, образование). Анамнестични данни бяха събрани и относно възрастта на пациента, в която се е проявила ПБ, давност на заболяването (в години). Специално внимание е обърнато на анамнестичните данни за наличие на болкова симптоматика, данни за синдром на замръзналото рамо в премоторната фаза.

Акцент при изследването на соматичния и подробен неврологичен статус е поставен, освен върху моторните и немоторни симптоми на болестта, още и върху наличието на болка като симптом на друго придружаващо заболяване.

За оценка на тежестта на моторните симптоми е използвана Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) скалата на Дружеството по двигателни нарушения (MDS) - MDS-UPDRS III (в "on" и "off" фаза), след получено писменото разрешение от страна на International Parkinson and Movement Disorder Society.

Стадият на болестта е определен според модифицираната Hoehn и Yahr скала, а формата на болестта – съгласно специализираните правила за добра медицинска практика (гайдлайн) за ПБ в България.

При всички пациенти на терапия е изчислена леводопа еквивалентна дневна доза (LEDD).

Числовата скала NRS от 0 до 10 е използвана за определяне тежестта на изпитваната от пациентите и здравите контроли болка, при изследване на ноцицептивния флексорен рефлекс.

### III.2.2. Документален метод

Извършен е взискателен анализ на данните от проведените или предоставени електромиографски и образни изследвания (рентгенография, компютърна томография, ядрено-магнитен резонанс) с оглед изключването на съпътстваща патология като причина за болкова симптоматика.

### III.2.3. Неврофизиологични методики

#### III.2.3.1. Електромиография (ЕМГ)

Флексорният рефлекс е използван с цел да се определи прага на болка при 35 пациента с ПБ и 40 здрави контроли.

За изследване на RIII компонентата на флексорния рефлекс е използван метода на Willer чрез стимулиране на n. suralis с биполярен повърхностен електрод в областта на външния малеол и отвеждане на рефлексен отговор от късата глава на m. biceps femoris с междуелектродно разстояние 3 cm. Пациентите и здравите лица са изследвани в легнало положение по гръб и в пълна мускулна релаксация, в тиха стая с оптимална температура на въздуха 20-22°C. Изследването е проведено в кабинет към лабораторията по клинична неврофизиология в УМБАЛНП „Свети Наум“, между 07:00 и 08:30 часа. Изборът на този часови диапазон е с цел постигане на минимум 12-часов интервал от късния следобед на предходния ден без антипаркинсонова терапия - "off" фаза (за пациентите). За целта на изследването е използван електромиографски апарат Keurpoint Dantec.

Техника на изследването: Преди поставянето на електродите, кожата в латералната ретромалеоларна област и над късата глава на двуглавия бедрен мускул на 5 cm проксимално от задколянната ямка в латералната задна бедрена повърхност се обработва със 70% етилов спирт и фин ексфолиращ гел. Използва се серия от 5 правоъгълни електроимпулса с честота 200 Hz, продължителност на отделния импулс 1 ms и продължителност на цялата серия 50 ms. Прагът на RIII рефлекса се определя от интензитета на електростимулация по метода „staircase (up-down)”. Изчислява се средна стойност от три стойности на поява и три на изчезване на рефлексния отговор, съответстваща на субективния болков праг.

#### III.2.3.2. QST

QST намира приложение за определяне на температурните прагове за усет и болка. В настоящия труд методът е използван сред немскоговорящите пациенти. Стандартната термостимулация отчита праговете на усет към студ и топлина (cold detection threshold - CDT, warm detection threshold - WDT) и праговете на болка при студова и топлинна стимулация (cold pain threshold - CPT, heat pain threshold - HPT) на дорзалната повърхност на ръката и на ходилото. За целите на настоящото изследване е използван апарат MSA Thermotest Somedic, CITY, Швеция, който има приложение в рутинната клинична

практика. Пациентите с ПБ са тествани само върху по-засегнатата от заболяването страна.

Всички прагове са отчетени с нарастващи или намаляващи стимули от 1 °C/секунда при базова температура 32 °C. Стимулацията е прекъсната, когато изследваното лица натисне бутон веднага след като усети топлина или студ, или съответно в първия момент при усета на болка от приложени температурен стимул. Използван е стимулиращ термод с контактна площ 12.5 cm, поставен на едната ръка или ходило. Съответно с другата ръка, пациентът придържа бутона. Cut-off температурите, при които стимулацията автоматично се преустановява са съответно 5 °C (при студова стимулация) и 50 °C (при топлинна стимулация). Изчислен е средният праг на три последователни измервания и стойността е сравнена с референтните за лабораторията стойности (Таблица 1).

Таблица 1. QST - референтни стойности, получени със същия апарат при здрави, съответстващи по възраст и пол контроли. Стойностите на праговете за усет са представени като разлика от базовите стойност, а тези за болка - като абсолютна стойност.

	<b>ЖЕНИ</b>				<b>МЪЖЕ</b>			
	<40 години		>40 години		<40 години		>40 години	
	дорзална повърхност на ръката							
WDT	0,6	4,2	0,8	5,2	0,6	4,6	0,7	6,0
CDT	-0,4	-3,2	-0,5	-4,0	-0,4	-3,1	-0,4	-4,6
HPT	36,0	49,1	37,5	50,0	38,7	49,6	40,2	50,0
CPT	2,5	30,2	0,0	27,1	0,0	29,5	0,0	21,8
	дорзална повърхност на ходилото							
WDT	1,6	9,3	1,7	10,9	1,7	12,2	2,3	16,8
CDT	-0,6	-6,0	-0,8	-8,3	-0,8	-7,7	-0,9	-14,2
HPT	38,3	49,3	39,8	50,0	40,5	49,8	42,8	50,0
CPT	0,0	31,1	0,0	39,6	0,0	27,7	0,0	25,2

### III.2.3.3. QSART

QSART се използва за селективна оценка на постганглионарния симпатиков рефлекс на судомоторния аксон. Посредством транскутанна йонофореза с 10% ацетилхолин и хигрометрично измерване се регистрират обема и латентността на потната секреция от четири анатомични области (двустранно от дисталната част на предмишницата и дисталната част на подбедрицата).

Настоящото изследване е проведено с QSART-апарат, разработен в университетска неврологична клиника Фрайбург, с приложение в рутинната клинична практика. Получените стойности за обем (амплитуда на рефлексния отговор) са сравнени с референтните за неврофизиологичната лаборатория стойности, получени със същата апаратура при здрави контроли, съответстващи по възрастта и пол (Таблица 2). Тестът се приема за абнормен, когато поне една стойност е извън референтните граници. Нарушенията в амплитудата на рефлексния отговор отразяват дисфункция в постганглионарната автономна инервация и конкретно в холинергичната инервация на постганглионарните симпатикови С-влакна.

Участниците са предварително информирани да не консумират кофеинови напитки, както и да преустановят тютюнопушенето четири часа преди изследването. Освен това, за да не се повлияе на резултата, приемът на всички аналгетици, антихистаминови препарати, диуретици и лекарства с антихолинергичен ефект е прекратен 24-48 часа преди изследването.

Таблица 2. QSART- референтни стойности (обем в  $\mu\text{l}/\text{cm}^2$  за амплитуда) по пол

	ЖЕНИ		МЪЖЕ	
	Горни крайници	Долни крайници	Горни крайници	Долни крайници
Амплитуда	>0,08	>0,15	>0,08	>0,33
Латенция	<175s	<160s	<175s	<160s

Двете изследвания - QST и QSART са проведени в сутрешните часове на деня по време на "off" фаза (най-малко 12 часа след приложението на последния допаминергичен медикамент).

### III.2.4. Скали и въпросници

#### III.2.4.1. Валидирана и специфично народностно адаптирана скала KPPS-BG и въпросник KPPQ-BG.

По наше проучване в България липсва специфичен инструмент за оценка на болката при пациенти с ПБ. Поради тази причина, ние се спряхме на единствената създадена и валидирана до този момент специфична скала за болка при ПБ – KPPS, която беше валидирана на български език в хода на настоящото проучване като са спазени всички стандартни статистически процедури по валидация.

За използването на оригиналната английска версия с цел специфична народностна адаптация за българската популация е взето писмено разрешение от проф. Ray Chaudhuri и двама съавтори - Alexandra Rizos и проф. Pablo Martinez-Martin. Получихме от авторския колектив, както оригиналната версия на KPPS и KPPQ (King's Parkinson's Disease Pain Quest), така и наръчник за провеждане на народностна адаптация на скала, който е в съответствие с приетите в литературата препоръки.

#### III.2.4.2. BDI

Като скринингов инструмент за оценка на нивото на депресия на изследваните пациенти с ПБ беше използвана адаптираната българска версия на създадената от Аарон Бек през 1961 г. BDI скала. Скалата включва 21 въпроса, като всеки от тях е с 4-степенен формат на отговорите. По-високият резултат съответства на по-високо ниво на депресивност. За немскоговорящите пациенти беше използвана немската версия на BDI.

#### III.2.4.3. MMSE

За скрининг на възможни когнитивни нарушения е използвана българската версия на MMSE за българската група пациенти и съответно немска версия за немскоговорящите пациенти. Скалата съдържа 30 задачи с възможен максимален брой точки 30.

#### III.2.4.4. PDQ-39

За оценка на качеството на живот сред българските пациентите с ПБ е използвана българската версия на Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ)-39. За изследване на немскоговорящите пациенти е използвана немската версия. Въпросникът съдържа 39 твърдения, групирани в 8 подскали - двигателна дейност, всекидневни задължения,

емоционално благополучие, неудобство, социална подкрепа, познавателни способности, общуване и телесен дискомфорт. Високите стойности на общия резултат съответстват на по-ниско качество на живот.

#### III.2.4.5. NMSQ

Въпросникът позволява цялостна оценка на немоторните симптоми при ПБ. Състои се от 30 въпроса, на които пациентът отговаря с „да“ или „не“.

Групата немски пациенти беше оценявана за субективни оплаквания от болка (въпрос 10) и нарушения в изпотяването (въпрос 28) с помощта на Non-motor Symptoms Questionnaire (NMSQ), версия на немски език.

#### III.2.5. Статистически методи

Дискриптивна статистика - средна аритметична, медиана, стандартно отклонение (SD - standard deviation) при изчисляване основни показатели на социодемографските и клинични данни, както и на данните от KPPS-BG.

За оценка на статистическа достоверност на разликите в оценяваните показатели между групите изследвани лица с параметрични и непараметрични статистически методи, като: Т-тестът (Independent Sample T-test) - за сравняване на две независими групи, когато изследваната променлива има нормално разпределение, Тест на Mann-Whitney – за независими извадки и Тест на Wilcoxon за свързани извадки, Тест на Kruskal-Wallis – за сравнение на три и повече независими извадки, Точен тест на Фишер (Fisher's exact test) - за търсене на зависимост между две категорийни променливи.

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.

При валидиране на скалата KPPS-BG и въпросника KPPQ-BG беше използван стандартизиран статистически подход за определяне на надеждност, съгласуваност и валидност на скалата и въпросника. Бяха използвани:

- Item-total correlation (CI-TC) - Отношението на корелацията на отделните въпроси към общия скор на скалата, характеризираща силата на връзката между индивидуалните въпроси и всички останали въпроси. Стойността на CI-TC = 0.20 е приета като гранична точка, под която елементите могат да бъдат отхвърлени.

- Коефициент Алфа на Кронбах (Cronbach's Alpha) - характеризира вътрешната съгласуваност на скалата KPPS-BG. Алфа коефициентът на Кронбах се използва и за оценка на надеждност, където Cronbach's Alpha > 0.7 (критерий на Nunnally) се приема за достатъчно надежден.

- Рангова корелация на Spearman (стойности < 0.25 се считат за слаба, докато тези равни на или по-големи от 0.76 за силна връзка).

За да има скалата добра надеждност на повторното изследване (Тест-ретест надеждност) 95% от разликите между тест и ретест резултатът трябва да са разположени  $\pm 2$  SD от нулевата разлика на резултата.

Тест-ретест надеждността беше оценена чрез изчисляване на коефициента на вътрешнокласова корелация (intraclass correlation coefficient – ICC), като се използват двуфакторни модели със смесен ефект, съгласно класификацията на Shrout и Fleiss.

Надеждността беше оценена чрез предложена от Slick (2006) класификация, според която: ICC  $\geq$  0.90 - много висока, ICC = 0.80–0.89 - висока, ICC = 0.70–0.79 - достатъчна, ICC = 0.60–0.69 - гранична и ICCs < 0.60 - ниска.

Конвергентна конструктивна и дискриминантна валидност:

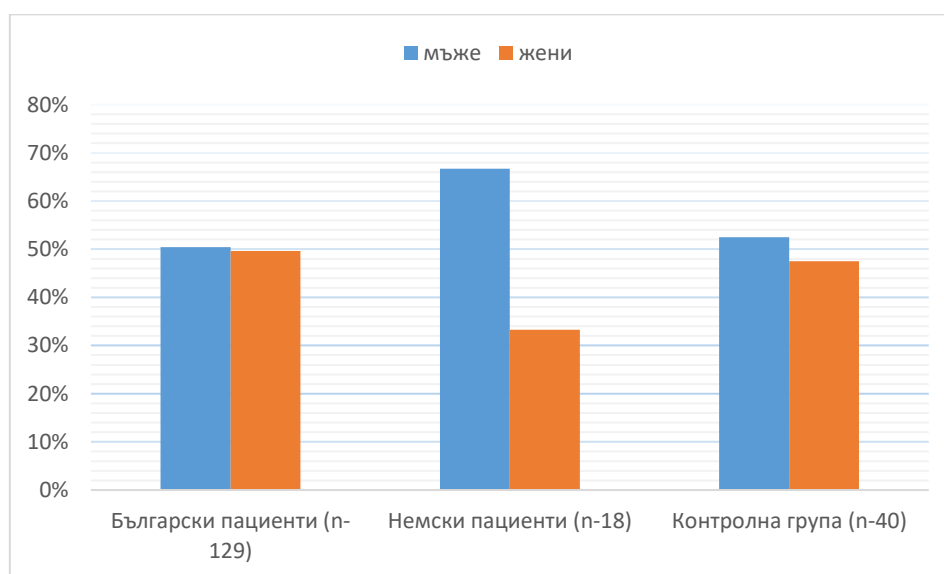
Конвергентна конструктивна валидност на българската версия на KPPS беше тествана с оценка на корелацията между общия резултат KPPS-BG с други инструменти, отразяващи стадий и тежест на ПБ, като модифицирана Hoehn and Yahr (H&Y) скала и MDS-UPDRS III. Дискриминантната валидност е оценена използвайки Kruskal-Wallis ANOVA.

Описаните анализи са извършени с компютърен софтуер Statistica 8.0 за Windows (Stat Soft Inc. USA). При анализа за статистическа значимост на резултатите е прието ниво на вероятност  $p < 0.05$  (95% вероятност).

## IV. Резултати

### IV.1. Демографски показатели

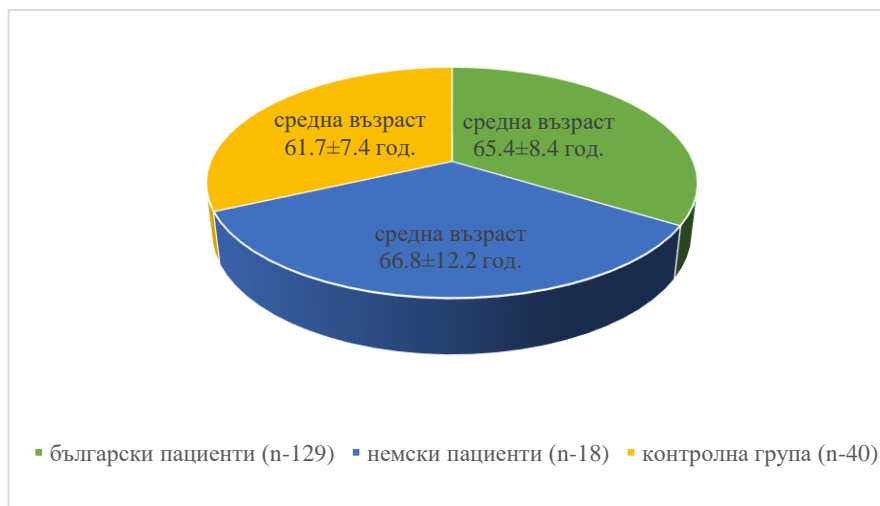
На фиг. 1 е представено разпределението по пол на всички изследвани лица. Както се вижда от фигурата в групата на българските пациенти с ПБ и контролната група от здрави лица двата пола са почти еднакво представени (български пациенти мъже 50.4% и здрави контроли мъже 52.5%), докато в групата на немските пациенти с ПБ мъжете доминират (мъже 66.7%) (фиг. 1).



Фигура 1. Полово разпределение на трите изследвани групи (български пациенти, немски пациенти, здрави лица)

Средната възраст на пациентите от българската популация е  $65.4 \pm 8.4$ , а на немскоговорящите пациенти -  $66.8 \pm 12.2$ . Средната възраст на двете групи пациенти и здрави контроли не се различава статистически значимо ( $p > 0.05$ ) (фиг.2).

Най-голям е броят на лицата от 60 до 69 години за пациентите от българската популация и от 70 до 80 години за немската.



Фигура 2. Средна възраст на трите изследвани групи (български пациенти, немски пациенти, здрави лица)

В българската пациентска популация преобладават болните с давност на заболяването от 0 до 4 години. От всички 58 пациента в тази група 23-ма (17.8%) са новодиагностицирани и към момента на стартиране на проучването са без антипаркинсонова терапия (drug-naïve). Сред немската група пациенти най-висок е дялът на тези с давност на заболяването между 5 и 10 години, като само един пациент е без антипаркинсонова терапия. В таблица 3 са представени обобщени клинични данни на пациентите с ПБ и болка от българската и немската популация.

Таблица 3. Обобщени клинични данни на пациентите с ПБ и болка от двете популации

<b>Български пациенти (n=129)</b>			
<b>Клинични характеристики</b>	<b>Mean (SD)</b>	<b>Range</b>	<b>Median</b>
Давност на ПБ	6.6 (5.7)	0.4-26	5
Модифициран Н&У	2.5 (0.8)	1-4	2.0
MDS-UPDRS III	31.4 (11.1)	8-93	37
LEDD (mg)	621.9 (500.1)	0-1775	543
PDQ-39	53.6 (25.3)	1-96	58.0
MMSE	28.4 (1.5)	24-30	29
BDI	9.9 (3.7)	1-16	10
<b>Немски пациенти (n=18)</b>			
Давност на ПБ	10.8 (8.5)	1-30	9
Модифициран Н&У	2.7 (0.8)	2-4	2.5
MDS-UPDRS III	44.4 (13.5)	20-72	45
LEDD (mg)	584.6 (430.0)	0-1702	525
PDQ-39	52.5 (25.6)	7-95	56.5
MMSE	28.1 (2.4)	24-30	29
BDI	9.1 (4.5)	1-16	10

Според доминиращата двигателна симптоматика, пациентите и от двете популации са разделени на три групи. При 65 (50.4%) от българските пациенти е диагностицирана акинетично-ригидна форма на ПБ, при 59 (45.7%) - предимно треморна форма и само 5 (3.9%) пациента страдат от смесена форма на болестта. В немската извадка най-голям е дялът на болните с акинетично-ригидна форма (50.0%), а най-нисък - на пациентите със смесена форма на болестта (17.0%).

Посредством модифицираната скала на Hoehn и Yahr е определен стадият на заболяването за всеки от пациентите. Преобладаващият брой пациенти и за двете популации са в стадий 2 (Таблица 3). В настоящото проучване не са включени пациенти с напреднало заболяване (модифициран Н&У стадий 5).

За пациентите от българската популация, снемането на подробна анамнеза включваше и информацията относно семейния статус и степента на завършено образование. За немските пациенти такава информация не е налична.

Българските пациенти, участващи в проучването са разпределени в три подгрупи съобразно семеен статус – женени/омъжени, неженени/неомъжени и разведени, като най-голям е дялът на семейните пациенти (65.1%).

По отношение на фактора „образование”, най-голям е делът на пациентите със средно образование (68%) и най-малък с основно образование (5%). С висше образование са 27% от пациентите.

В немската извадка, за цялата пациентска група се потърси корелация между стойностите на QSART или QST и тези на MDS-UPDRS III, LEDD, Hoehn & Yahr стадия, давност на заболяването, както и с възрастта и пола на пациентите, тъй като последните две определят нормативните стойности. За целите на основната хипотеза, данните от QSART впоследствие са съпоставени с всяко от четирите QST-измервания.

Във вторият етап пациентите са разделени на две групи според техния MDS-UPDRS III резултат. С цел изключване на смущаващи фактори, двете групи първо са сравнени по възраст, давност на заболяването, LEDD, PDQ-39, MMSE и BDI-скор (Mann-Whitney-U), след което е направено сравнение и между стойностите на QSART и QST (Spearman's rho). Също така, QSART-стойностите на по-силно и по-слабо засегнатата от заболяването страна на тялото за ръката и за крака са сравнени в цялата група, и в подгрупите.

#### IV.2. Валидиране и адаптация на оригиналната скала за болка KPPS на български език (KPPS-BG)

Процесът на валидиране включва следните няколко стъпки:

*Първа стъпка.* Превод на скалата и въпросника от английски език (оригинален език) на български език (език на таргетната популация, местен език) от двама сертифицирани, независими преводачи. Първи преводач - с майчин език български, владеещ английски език на много добро говоримо и писмено ниво, с медицинско образование, запознат със спецификата на проблема, и втори преводач - също с български като майчин език, владеещ английски език на много добро писмено и говоримо ниво, немедицинско лице и незапознат със спецификата на изследвания проблем.

*Втора стъпка.* След обсъждане и уточняване на някои несъответствия, чрез консенсус се достигна до краен вариант на български език, който бе раздаден на 5-а медицински специалисти. Целта на това е представителните лица на таргетната група, които са предварително информирани за целта на проучването да идентифицират проблеми, свързани с инструкциите, разбираемата структура на въпросите или отговорите, залегнали във въпросника и скалата.

*Трета стъпка.* Обратен превод на скалата и въпросника от двама независими и непознати с оригиналната английска версия сертифицирани лингвисти за оригиналния и местния език.

*Четвърта стъпка.* След обсъждане и редактиране на някои малки различия в двата превода, както и уточняване на дребни противоречия в разбирането на понятия от текста се формира финална, обратно преведена версия на английски език (първа финална версия).

*Пета стъпка.* Тази обратно преведена версия на оригиналния език е подложена на сравнение с оригиналната английска версия от участващите в процеса преводачи, и впоследствие е изпратена на авторите за съпоставка. От своя страна, авторският колектив, разработил оригиналния въпросник и скала, извърши необходимата съпоставка относно еквивалентността на значението, смисъла и концептуалното съдържание на двете версии.

*Шеста стъпка.* След като бяха взети под внимание всички препоръки на авторите и след направените изменения по отношение на несъответствия в някои от споменатите по-горе аспекти, участващите в процеса преводачи и експерти по лингвистика синтезираха втора финална версия на оригиналния език, впоследствие одобрена и от авторите на скалата.

*Седма стъпка.* Тази втора финална версия - предварителна версия отново е преведена и предоставена за попълване на 40 пациента с ПБ (над 18 години). След попълване на въпросника от страна на пациентите, следва процедура, с която да се определи дали и до каква степен са разбираеми инструкциите, въпросите и значението на всеки от отговорите. За всеки пациент е изчислен общ резултат за домейните и скалата. Допълнително, втора финална версия - предварителна версия на въпросника и скалата са приложени и сред 10 здрави контроли, доброволци, предварително запознати с естеството на заболяването и целта на проучването. След предварителното тестване на въпросника и скалата са извършени допълнителни малки корекции, които не водят до промяна в смисъла на текста. Впоследствие са оформени окончателните български версии на KPPQ и KPPS: KPPQ-BG и KPPS-BG.

Известно затруднение при превода на въпросника за болка е отчетено по отношение на термина „aching pain“, тъй като на български език „aching“ има значение на „болезнен“, а „rain“ – на „болка“. Поради аналогичния смисъл на двата термина, след дискусия е взето решението да се запази думата „болка“.

За целите на настоящото проучване са изследвани 162-а български пациенти с ПБ (92 мъже, 70 жени) на възраст от 40 до 80 години (средна стойност  $65.0 \pm 8.6$ ). Всеки един от

пациентите дава отговор с “да” или “не” на 14 въпроса от самооценъчния въпросник KPPQ-BG за болка. Без значение дали с един или повече от един положителен отговор, 129 пациента са оценени с KPPS-BG-скалата.

При валидирането участваха 129 пациента (91.4% жени и 70.6% мъже), от УМБАЛНП “Св. Наум”, София, които са докладвали болкова симптоматика през последния месец, като са дали един или повече положителни отговора. Всички пациенти попълниха собственооръчно въпросника KPPQ-BG. Въз основа на предоставените отговори за всеки от 14-те въпроса, бяха измерени силата и честотата на болката, посредством които беше генерирана скалата KPPS-BG, като бяха изчислени баловете за 7-те домейна, както и общия резултат на KPPS-BG за всеки един от пациентите. Липсваща информация за въпросите, съответно домейните не беше наблюдавана.

Телефонно интервю е проведено при 20 от изследваните със KPPS-BG български пациенти, като повторно изследване.

Осем от пациентите (6.2%) изразиха затруднение (неяснота) по отношение на думите „абнормни“ и „неволеви“ във въпрос 5 от KPPQ-BG. Това наложи допълнителни разяснения, направени от интервюиращия медицински специалист. В единични случаи, допълнителни кратки обяснения бяха направени и във връзка с други въпроси от въпросника.

В таблица 4 са представени данни за разпределението на пациентите с положителни отговори на въпросите от KPPQ-BG (n=129) и оригиналния въпросник KPPQ (n=300) и сравнението им – по въпроси, а в таблица 5 – съответно относителният дял на пациентите с положителни отговори от KPPS и сравнението им между българската и английската популации.

За повечето от въпросите от KPPQ-BG, точният тест на Фишер (Fisher's exact test) не показва статистически значима разлика между разпределението на положителните отговори, дадени от българските пациенти и тези, дадени от пациентската популация, използваща оригиналната английска версия на KPPQ. Изключение правят само въпрос 4 (таблица 4) и домейн 4 (таблица 5), при които пациентите от българската популация отбелязват различни отговори със статистическа значимост ( $p < 0.05$ ).

Таблица 4. Относителен дял на пациентите с положителни отговори на KPPQ-BG (n=129), на оригиналния въпросник KPPQ (n=300) и сравнението им - по въпроси

Въпроси (айтеми)	KPPS-BG	KPPS английска версия	Fisher exact test
1. Болка около ставите (мускулно-скелетна)	83.7	81.3	0.46
2. Болка, свързана с конкретен вътрешен орган	20.2	21.0	0.81
3. Генерализирана, неспецифична болка в коремната област	13.9	17.7	0.11
4. Неспецифична болка дълбоко в тялото	12.4	31.7	<b>0.001</b>
5. Дискинетична болка	16.3	17.0	0.86
6. Болезнени мускулни схващания в конкретна област по време на "off" периодите	41.9	32.7	0.08
7. Генерализирана болка по време на "off" периодите	17.8	22.3	0.29
8. PLM или RLS-асоциирана болка	24.8	28.0	0.49
9. Болка, свързана с трудности при обръщане в леглото през нощта	47.3	47.7	0.94
10. Болка при дъвчене	4.7	6.7	0.43
11. Болка, свързана със скърцане на зъбите през нощта	5.1	5.7	0.25
12. Усещане за парене в устата	3.3	2.7	0.31
13. Пареща болка в крайниците	18.6	18.3	0.93
14. Стрелкаща болка/изтръпване по протежение на крайниците	43.4	41.7	0.74

PLM - периодични движения на крайниците; RLS - синдром на неспокойните крака

Таблица 5. Относителен дял на пациентите с положителни отговори на KPPS-BG (n=129) и сравнение с оригиналната скала KPPS (n=300) - по домейни

Домейни	KPPS-BG	KPPS английска версия	Fisher exact test
1. Мускулно-скелетна болка	83.7	81.3	0.46
2. Хронична болка	31.0	40.0	0.08
3. Болка, свързана с флукуация	50.1	44.0	0.37
4. Нощна болка	55.0	66.0	<b>0.03</b>
5. Оро-фациална болка	14.3	13.3	0.78
6. Промяна в цвета, оток/подуване	27.1	30.3	0.69
7. Коренчева болка	43.4	41.7	0.74

Вътрешната съгласуваност на ниво елемент от KPPS-BG е изчислена на базата на резултатите, получени при първия преглед. Тя е измерена с помощта на Cronbach`s Alpha коефициента (средната корелация между баловете на всички елементи в скалата) и чрез корелации между точките за отделен елемент и общия бал (общ скор) при българските пациенти (n=129). Стойността на Cronbach`s Alpha за цялата скала KPPS-BG е 0.75, което показва добра вътрешна съгласуваност.

Корелацията между точки на въпрос към общия скор на скалата е 0.21 или по-голяма за 13 въпроса, варираща от 0.21 (въпрос 3) до 0.72 (въпрос 14). Въпрос 12: „Усещане за парене в устата” показва стойност на корелацията въпрос-общ скор < 0.20, което го определя като слабо информативен и дава основание да бъде изключен от последващия статистически анализ (Таблица 6).

Таблица 6. Надеждност на вътрешната съгласуваност на KPPS-BG

Въпроси от KPPS-BG	Корелация въпрос-общ скор (n=129)	Cronbach's $\alpha$ при изтрит елемент
1. Болка около ставите (мускулно-скелетна)	0.46	0.75
2. Болка, свързана с конкретен вътрешен орган	0.31	0.72
3. Генерализирана, неспецифична болка в коремната област	0.21	0.74
4. Неспецифична болка дълбоко в тялото	0.38	0.75
5. Дискинетична болка	0.68	0.73
6. Болезнени мускулни схващания в конкретна област по време на "off" периодите	0.41	0.73
7. Генерализирана болка по време на "off" периодите	0.49	0.79
8. PLM или RLS-асоциирана болка	0.52	0.77
9. Болка, свързана с трудности при обръщане в леглото през нощта	0.71	0.73
10. Болка при дъвчене	0.64	0.71
11. Болка, свързана със скърцане на зъбите през нощта	0.46	0.75
12. Усещане за парене в устата	<b>0.15</b>	0.74
13. Пареща болка в крайниците	0.66	0.73
14. Стрелкаща болка/изтръпване по протежение на крайниците	0.72	0.71

Тест-ретест надеждността на KPPS-BG е висока и вътрешнокласовият коефициент на корелация (ICC) е 0.92 (доверителен интервал (CI)=0.82–0.98). Всички въпроси показват високи положителни корелации между първото и второто изследване (диапазон от 0.78 до 0.98), което надхвърля препоръчителната стойност от 0.75 (Nunnally) и доказва, че въпросите, съдържащи се в KPPS-BG имат добра повтораемост (Таблица 7).

Таблица 7. Тест-ретест надеждност (коефициенти на вътрешнокласова корелация и 95% доверителни интервали) на KPPS-BG

<b>Въпроси от KPPS-BG</b>	<b>ICCs (CI) (n=43)</b>
1. Болка около ставите (мускулно-скелетна)	0.84 (0.67-0.90)
2. Болка, свързана с конкретен вътрешен орган	0.78 (0.62-0.88)
3. Генерализирана, неспецифична болка в коремната област	0.84 (0.66-0.89)
4. Неспецифична болка дълбоко в тялото	0.97 (0.92-0.99)
5. Дискинетична болка	1 (1-1)
6. Болезнени мускулни схващания в конкретна област по време на “off” периодите	0.94 (0.85-0.91)
7. Генерализирана болка по време на “off” периодите	0.85 (0.72-0.91)
8. PLM или RLS-асоциирана болка	0.97 (0.87-0.99)
9. Болка, свързана с трудности при обръщане в леглото през нощта	0.95 (0.91-0.98)
10. Болка при дъвчене	1 (1-1)
11. Болка, свързана със скърцане на зъбите през нощта	0.98 (0.96-0.99)
12. Усещане за парене в устата	0.80 (0.61-0.87)
13. Пареща болка в крайниците	0.98 (0.93-0.99)
14. Стрелкаща болка/изтръпване по протежение на крайниците	0.97 (0.91-0.99)

Конвергентна валидност на домейните и общия скор от KPPS-BG е оценена чрез прилагане на Spearman коефициента на рангова корелация с H&Y модифицирана скала, с MDS-UPDRS III и с LEDD. Статистически значими положителни корелации са установени между общия бал на KPPS-BG и трите скали - модифицираната H&Y скала, MDS-UPDRS III и LEDD (Таблица 8).

Таблица 8. Средна величина на точките по домейни и общият скор на KPPS-BG и корелацията им с модифицирана H&Y скала, MDS-UPDRS III, LEDD

KPPS-BG скор	Средна стойност (SD)	Медиана	Диапазон	Модифицирана H&Y скала	MDS-UPDRS III	LEDD
1. Мускулно-скелетна болка	5.13 (3.59)	6	0-12	<b>0.24*</b>	<b>0.26*</b>	0.13
2. Хронична болка	1.57 (3.13)	0	0-18	0.05	0.03	0.02
3. Болка, свързана с флукуация	4.46 (6.51)	1	0-36	<b>0.61*</b>	<b>0.54*</b>	<b>0.57*</b>
4. Нощна болка	5.35 (6.33)	0	0-24	<b>0.27*</b>	0.2	0.2
5. Оро-фациална болка	0.88 (3.03)	0	0-12	<b>0.31*</b>	<b>0.24*</b>	0.2
6. Промяна в цвета, оток/подуване	1.41 (2.72)	0	0-12	0.13	0.11	0.05
7. Коренчева болка	2.17 (3.28)	0	0-12	0.13	0.04	0.07
<b>Общ резултат</b>	21.11 (17.32)	17	1-90	<b>0.47*</b>	<b>0.42*</b>	<b>0.39*</b>

Дискриминантна конструктивна валидност отразява разликата в общия скор на KPPS-BG и двигателния субтип (предимно треморна, акинетично-ригидна и смесена форма). За определянето ѝ е използван еднопосочен дисперсионен анализ Kruskal-Wallis ANOVA. Наблюдава се значителен ефект на двигателния подтип на ПБ върху общия резултат на KPPS-BG ( $H(2,129) = 26.26, p < 0.001$ ). Post hoc анализа с прилагане на Mann-Whitney U тест показва статистически значима разлика в общите резултати на KPPS-BG само между пациенти с предимно-треморна форма и тези с акинетично-ригидна форма ( $p < 0.001$ ) (Таблица 9). Този резултат показва добра дискриминантна валидност на KPPS-BG.

Таблица 9. Средна стойност и медиана за трите двигателни субтипа при ПБ

Моторен субтип на ПБ	Средна стойност (SD)	Медиана
Предимно-треморна форма	13.5 ± 2.5	7
Акинетично-ригидна форма	28.3 ± 19.1	23
Смесена форма	15.4 ± 7.1	16

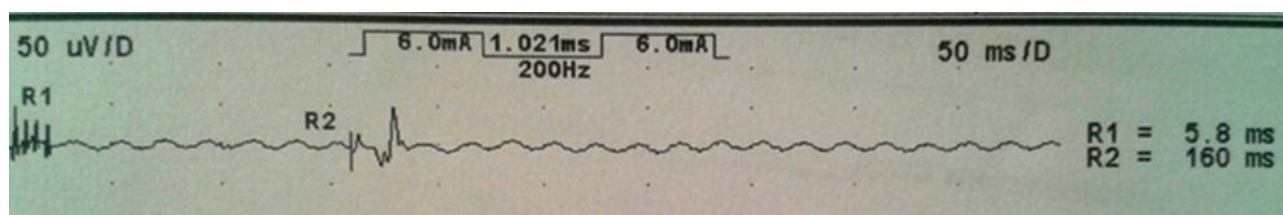
Беше установено, че двадесет и пет от всички 129 пациента (19.38 %) се оплакват от един вид болка, 23 (17.83 %) от два вида и 80 (62.02 %) - от три или повече вида болкова симптоматика.

Сред изследваните пациенти преобладават тези с BDI<14 - 104 (80.6 %), спрямо лицата с лека депресивна симптоматика - BDI≥14 - 25 (19.4 %). В първата група - пациенти с BDI<14, средният KPPS-BG общ скор е изчислен 16.3±12, медиана 13.5, а във втората (BDI≥14) е по-висок - KPPS-BG - 40.7±21.7, медиана 37.

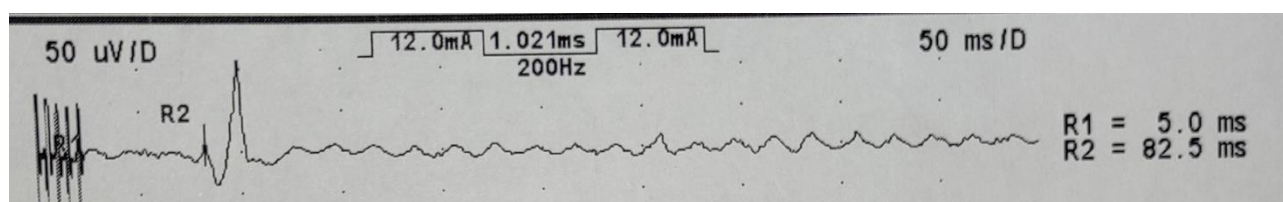
#### IV.3. Зависимост на бала по домейни и общият скор на KPPS-BG от стойността на RIII компонентата на ноцицептивния флексорен рефлекс

Прагът на RIII компонентата на ноцицептивния флексорен рефлекс (НФР) е изследван при 35 пациента с ПБ (60.0 % мъже, 40.0 % жени) (Фигура 3) и 40 здрави контроли (52.5 % мъже, 47.5 % жени) (Фигура 4).

Фигура 3. RIII отговор на НФР при пациент с ПБ



Фигура 4. RIII отговор на НФР при здраво лице



Средната възраст на пациентите  $62.5 \pm 7.9$  (медиана 62.0) и на контролите  $61.7 \pm 7.5$  (медиана 62.0) не се различаваше статистически значимо. Към момента на провеждане на проучването 34% от всички пациенти не са започнали допаминергично лечение, при 57% LEDD е  $<1000$  mg, а при 9% -  $LEDD > 1000$  mg. Клиничните данни на всички пациенти с ПБ са представени в таблица 10.

Таблица 10. Клинични характеристики и балове по домейни и общ скор на KPPS-BG на пациентите с ПБ (n=35), при които е изследван НФР

<b>Пациенти с ПБ</b>		
<b>Клинични характеристики</b>	<b>Средна стойност</b>	<b>SD</b>
Давност на ПБ, в години	3.9	2.8
Възраст на начало на ПБ, в години	58.7	9.1
Модифицирана H&Y	2.1	0.7
MDS-UPDRS III	24.63	10.8
MMSE	28.86	1.38
BDI	4.81	2.82
KPPS-BG общ скор	18.31	12.4
Домейн 1: Мускулно-скелетна болка	4.71	3.6
Домейн 2: Хронична болка	1.54	2.9
Домейн 3: Болка, свързана с флукуация	3.68	4.5
Домейн 4: Нощна болка	4.91	5.4
Домейн 5: Оро-фациална болка	1.12	3.1
Домейн 6: Промяна в цвета, оток/подуване	0.71	1.85
Домейн 7: Коренчева болка	1.62	2.5

Наблюдава се умерена негативна корелация между прага на RIII и MDS-UPDRS III ( $r_s = -0.37$ ,  $p < 0.05$ ), както и между RIII прага и модифицирания H&Y стадий ( $r_s = -0.35$ ,  $p < 0.05$ ).

Интензитетът на болката по време на изследването, докладван от пациентите и здравите лица, показва сходни стойности (за пациенти средната стойност на  $NRS = 4.03 \pm 1.61$ , а за здрави контроли –  $NRS = 4.01 \pm 1.36$ ).

Не се установява статистически значима разлика в RIII прага между лявата и дясната телесна половина при здравите лица. За групата на паркинсонците, прагът на RIII компонентата на доминантната за заболяването страна на тялото е значително по-

нисък от този на недоминантната (Wilcoxon,  $p < 0.001$ ). Значимо по-нисък праг на RIII е установен и за недоминантната страна при пациентите, в сравнение със здравите лица (U-тест на Mann-Whitney,  $p < 0.001$ ) (Таблица 11).

Таблица 11. RIII праг при пациенти (доминантна и недоминантна за заболяването страна на тялото) и здрави контроли

<b>RIII праг</b>	<b>N</b>	<b>Median</b>	<b>IQR, (25-ти,75-ти перцентил)</b>
Доминантна страна – пациенти	35	6.0	1.7 (5.1, 6.8)
Недоминантна страна – пациенти	35	6.8	2.1 (5.8, 7.9)
Здрави лица	40	10.2	11.1 (8.9, 11.1)

IQR, interquartile range (25-и,75-и перцентил)

В таблица 12 са представени Spearman-корелациите между всеки от въпросите в KPPQ-BG и RIII прага на доминантната страна при пациентската популация. Отчита се умерена отрицателна корелация между въпрос 4 (Болка дълбоко в тялото) и прага на RIII. Слаба отрицателна корелация е констатирана за други четири елемента: въпрос 5 (Дискинетична болка), въпрос 6 (Болезнени мускулни схващания в конкретна област по време на “off” периодите), въпрос 9 (Болка, свързана с трудности при обръщане в леглото през нощта) и въпрос 14 (Стрелкаща болка/изтръпване по протежение на крайниците). За болката, свързана с конкретен вътрешен орган (въпрос 2), както и за генерализираната, неспецифична болка в коремната област (въпрос 3) е установена положителна корелация.

Проведеният корелационен анализ показва статистически значима умерена отрицателна корелация между прага на RIII за доминантната страна и домейн 3 “Болка, свързана с флукуация”. Домейн 4 „Нощна болка” показва слаба отрицателна корелация. Общият резултат на KPPS-BG корелира също слабо с прага на RIII. Незначителна позитивна корелация се открива за домейн 6 “Промяна в цвета, оток/подуване” (Таблица 13).

Таблица 12. Величина на Spearman корелации между RPI прага на доминантната страна и въпросите в KPPQ-BG за пациентите с ПБ (n=35)

<b>KPPQ-BG въпроси</b>	<b>RPI доминантна страна</b>
1. Болка около ставите (мускулно-скелетна)	0.02
2. Болка, свързана с конкретен вътрешен орган	<b>0.28</b>
3. Генерализирана, неспецифична болка в коремната област	<b>0.30</b>
4. Неспецифична болка дълбоко в тялото	<b>-0.37 (p&lt;0.05)</b>
5. Дискинетична болка	<b>-0.27</b>
6. Болезнени мускулни схващания в конкретна област по време на “off” периодите	<b>-0.20</b>
7. Генерализирана болка по време на “off” периодите	-0.07
8. PLM или RLS-асоциирана болка	-0.09
9. Болка, свързана с трудности при обръщане в леглото през нощта	<b>-0.16</b>
10. Болка при дъвчене	-0.07
11. Болка, свързана със скърцане на зъбите през нощта	-0.09
12. Усещане за парене в устата	-0.08
13. Пареща болка в крайниците	-0.08
14. Стрелкаща болка/изтръпване по протежение на крайниците	<b>-0.12</b>

Таблица 13. Величина на Spearman корелациите между RPI прага на доминантната страна и бала на домейните и общ скор на KPPS-BG за пациентите с ПБ (n=35)

<b>KPPS-BG домейн и общ скор</b>	<b>RPI доминантна страна</b>
Домейн 1: Мускулно-скелетна болка	-0.017
Домейн 2: Хронична болка	-0.02
Домейн 3: Болка, свързана с флукуация	<b>-0.31 (p&lt;0.05)</b>
Домейн 4: Нощна болка	<b>-0.21</b>
Домейн 5: Оро-фациална болка	-0.09
Домейн 6: Промяна в цвета, оток/подуване	<b>0.12</b>
Домейн 7: Радикулерна болка	0.07
Общ резултат	<b>-0.21</b>

#### IV.4. Локализация на мускулно-скелетните болки сред пациентите от българската популация

На фигура 5 е представено разпределението в проценти на мускулно-скелетната болка при пациентите с ПБ, спрямо локализацията. Най-висок е дялът на болката в долните крайници (36.04%), а най-нисък - на болката във врата (8.64%).

При 10.9 % от изследваните пациенти е установен синдром на замръзналото рамо преди поставяне на диагнозата ПБ.



Фигура 5. Локализация на мускулно-скелетните болки (в %) в групата български пациенти (n=129)

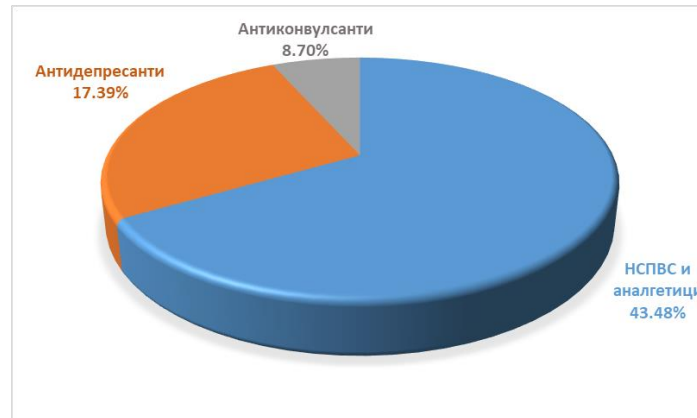
#### IV.5. Влияние на болката, оценена с KPPS-BG върху качеството на живот

Пациентите (91.5%) със слабо изразена болкова симптоматика (KPPS-BG общ скор от 1 до 45) са с по-ниски средни оценки на българската версия на PDQ-39 ( $44.8 \pm 21.8$ ) в сравнение с пациентите (8.5%), докладвали по-изразена болкова симптоматика (KPPS-BG общ скор от 46 до 90) - PDQ-39 ( $63.6 \pm 21.3$ ).

#### IV.6. Лечение на болката при пациентите с ПБ в българската извадка

На фигура 6 са представени честотните разпределения на групите медикаменти, прилагани за повлияване на болката при пациентите с ПБ от българската група. Вижда се, че най-често приложение намират нестероидни противовъзпалителни средства

(НСПВС) и аналгетици, сред които преобладават diclofenac, ibuprofen и metamizol. Най-слабо представена е групата на антиконвулсантите. От тях най-често приложение за лечение на невропатна болка намира gabapentin. Най-често прилаган от антидепресантите е mirtazapine.



Фигура 6. Разпределение на медикаментите по групи, използвани за лечение на болката при пациентите с ПБ от българската популация

#### IV.7. Оценка на QST и QSART при пациенти с ПБ

Тези изследвания са направени в клиниката по неврология и неврофизиология към Albert-Ludwigs университета във Фрайбург, Германия и включват популацията немски пациенти.

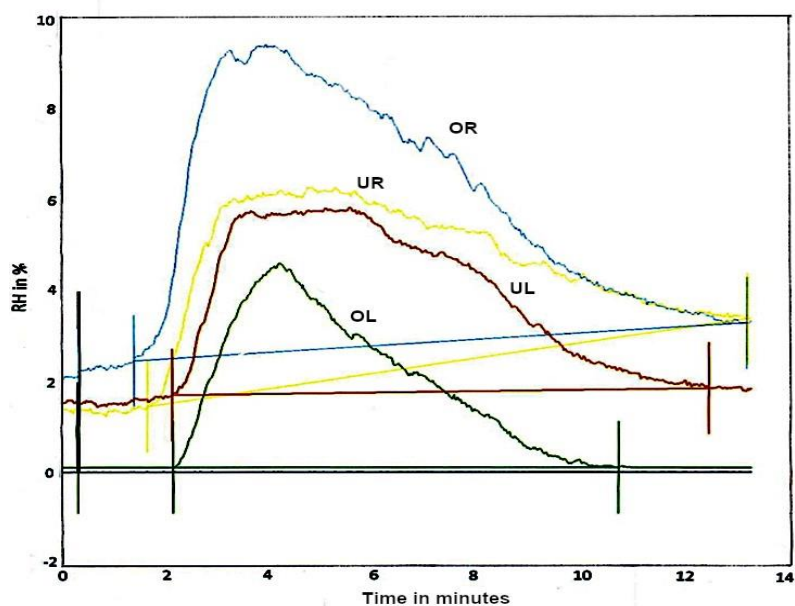
Данните, получени от QST (фигура 7) и QSART (фигура 8) са анализирани при всички 18 изследвани в „off” период пациенти. Фигура 8 “А” демонстрира QSART-графиката, а “Б” – цифровите стойности (обем и латенция) на съответната крива.

Zusammenfassung:														
Model/ Type	Testort	Start (°C)	Stimuli	Heat (°C)				Cool (°C)						
				Slope	Avg	SD	Norm	SDDiff	Slope	Avg	SD	Norm	SDDiff	
MoL/ PercThr	Gesicht/Wange - Left	32.3	4	1.0	33.2/0.9	0.3		1.0	/					
MoL/ PercThr	Gesicht/Wange - Left	32.3	4	1.0	/			1.0	31.7/0.6	0.1				
MoL/ PainThr	Gesicht/Wange - Left	32.3	3	1.0	41.9/9.6	1.7		1.0	/					
MoL/ PainThr	Gesicht/Wange - Left	32.1	3	1.0	/			1.0	14.1/18.0	2.4				
MoL/ PercThr	Handrücken - Left	32.4	4	1.0	35.3/2.9	0.3		1.0	/					
MoL/ PercThr	Handrücken - Left	32.4	4	1.0	/			1.0	31.4/1.0	0.1				
MoL/ PainThr	Handrücken - Left	32.4	3	1.0	40.3/7.9	1.1		1.0	/					
MoL/ PainThr	Handrücken - Left	32.4	3	1.0	/			1.0	14.3/18.1	1.6				
MoL/ PercThr	Fußrücken - Left	32.4	4	1.0	35.9/3.5	0.7		1.0	/					
MoL/ PercThr	Fußrücken - Left	32.4	4	1.0	/			1.0	31.1/1.3	0.3				
MoL/ PainThr	Fußrücken - Left	32.4	3	1.0	44.2/11.8	1.6		1.0	/					
MoL/ PainThr	Fußrücken - Left	32.3	3	1.0	/			1.0	6.4/25.9	1.0				

Beurteilung:

Фигура 7. QST резултат при пациент с ПБ

(А)

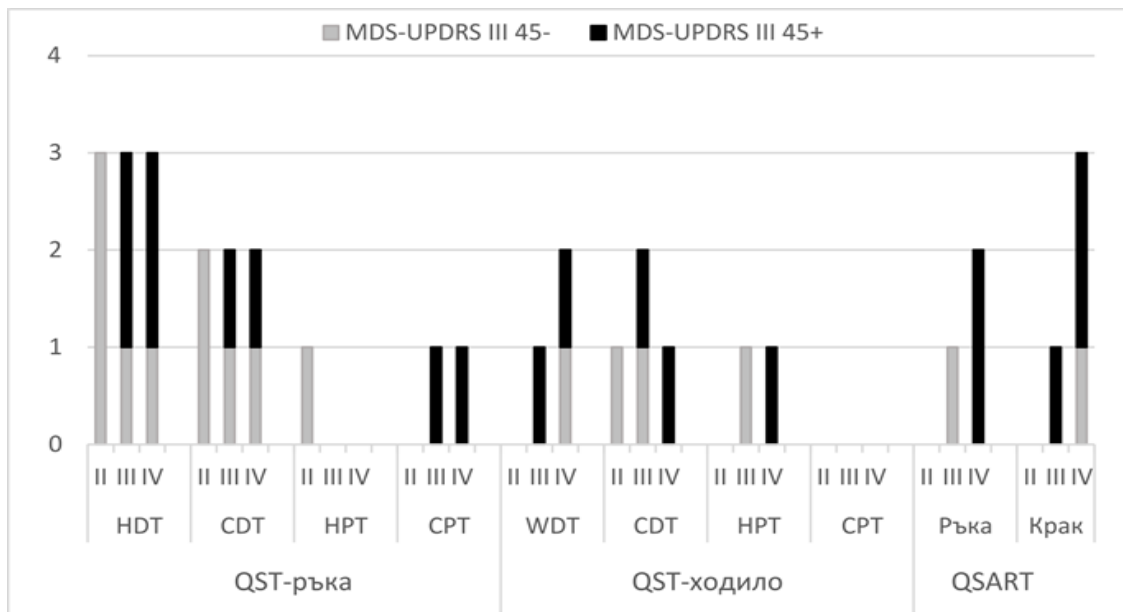


(Б)

Количествен судомоторен аксон рефлекс тест на горни и долни крайници				
	Дясна подбедрица	Лява подбедрица	Дясна предмишница	Лява предмишница
Индуциран обем на потта ( $\mu\text{l}/\text{cm}^2$ )	1.37	1.26	0.82	0.62
Латенция (сек)	71	92	149	139

Фигура 8. QSART резултат при пациент с ПБ (А и Б). OR - горен десен крайник, OL - горен ляв крайник, UR – долен десен крайник, UL – долен ляв крайник. Абсцисна ос – време в минути, ординатна ос – относителна влажност в %

Патологичните стойности за QST и QSART на горни и долни крайници, според референтните стойности за лабораторията, в която са проведени изследванията, са показани на фигура 9. Представени са различните стадии по модифицираната Н&У скала, както и двете подгрупи на MDS-UPDRS III. Прави впечатление, че преобладават QST-патологичните стойности и в двете подгрупи: MDS-UPDRS III 45- и MDS-UPDRS III 45+. В сравнение, при QSART абнормни стойности се отчитат предимно във втората подгрупа.



Фигура 9. Брой пациенти (n=18) (ординатна ос) с патологични QST и QSART стойности, абсцисна ос - стадий по Hoehn & Yahr, QST и QSART. Нюансът на сивото показва индивидуалния MDS-UPDRS III над или под 45 в “off” фазата. QST: Quantitative sensory testing. WDT: Warm detection threshold. CDT: Cold detection threshold. HPT: Heat pain threshold. CPT: Cold pain threshold. QSART: Quantitative sudomotor axon reflex test

В цялата група пациенти (n=18) не се откриват значими корелации между стойностите на QST или QSART (както за ръката, така и за крака) и възрастта, MDS-UPDRS III „off”, давност на заболяването (Spearman’s rho) и пола (Mann-Whitney-U тест). Тестът на Kruskal-Wallis за QSART и QST за различните Hoehn & Yahr стадии не показва сигнификантни резултати.

Както би могло да се очаква, силна корелация (Spearman’s rs) е установена между стойностите на MDS-UPDRS III “off” и LEDD (rho= 0.689, p=0.002).

Не се установяват значими корелации между QSART и стойностите на QST както за ръката, така и за крака (Spearman’s rs).

Статистическият анализ не показва разлика между стойностите на QSART за доминантната и по-слабо засегнатата от заболяването страна на тялото.

Не се установява значима връзка между патологичните стойности на QST или QSART и субективните оплаквания от болка или изпотяване, изследвани чрез въпросника NMSQ. От всички 6 пациента, които дават отрицателен отговор на въпрос 28 (нарушения в изпотяването) от NMSQ, само един е с патологичен QSART-тест. Положителни отговори дават трима пациенти, един с патологични и двама с нормални стойности на QSART. Шест пациента с нормални и двама с патологични QST стойности дават

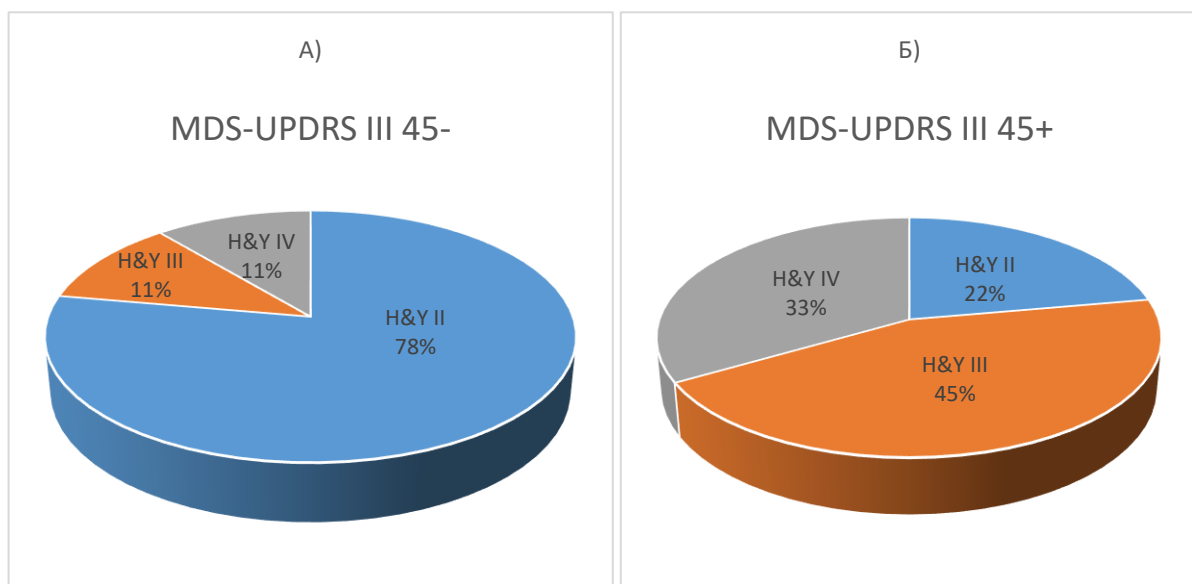
положителен отговор на въпрос 10 (болка) от NMSQ. Отрицателен отговор дават 8 пациента с нормални и само двама с патологични стойности на QST.

#### IV.7.1. Подгрупи според MDS-UPDRS III “off”

Пациентите бяха разделени на две подгрупи според резултата от MDS-UPDRS III. Средната стойност на MDS-UPDRS III за всички пациенти е  $44.38 \pm 13.36$ . Пациентите с резултат под 45 бяха групирани в подгрупа MDS-UPDRS III 45-, а тези с по-висока стойност - в подгрупа MDS-UPDRS III 45+.

LEDD в подгрупа 45- беше  $293.33 \text{ mg}$  (SD:  $217.6 \text{ mg}$ , медиана:  $400 \text{ mg}$ , диапазон:  $0-640 \text{ mg}$ ). В подгрупа MDS-UPDRS III 45+, средната LEDD беше  $875.86 \text{ mg/ден}$  (SD:  $393.9 \text{ mg}$ , медиана:  $782.5 \text{ mg}$ , диапазон:  $300-1702 \text{ mg}$ ). Беше установена значима разлика между групите (Mann-Whitney-U тест,  $p=0.03$ ). Към датата на провеждане на изследването двама от пациентите все още не бяха стартирали допаминергичен медикамент.

На фигура 10 (А и Б) е представено разпределението на пациентите по H&Y стадии в двете подгрупи.



Фигура 10. Разпределение на пациентите по H&Y стадий в подгрупа MDS-UPDRS III 45- (А) и MDS-UPDRS III 45+ (Б)

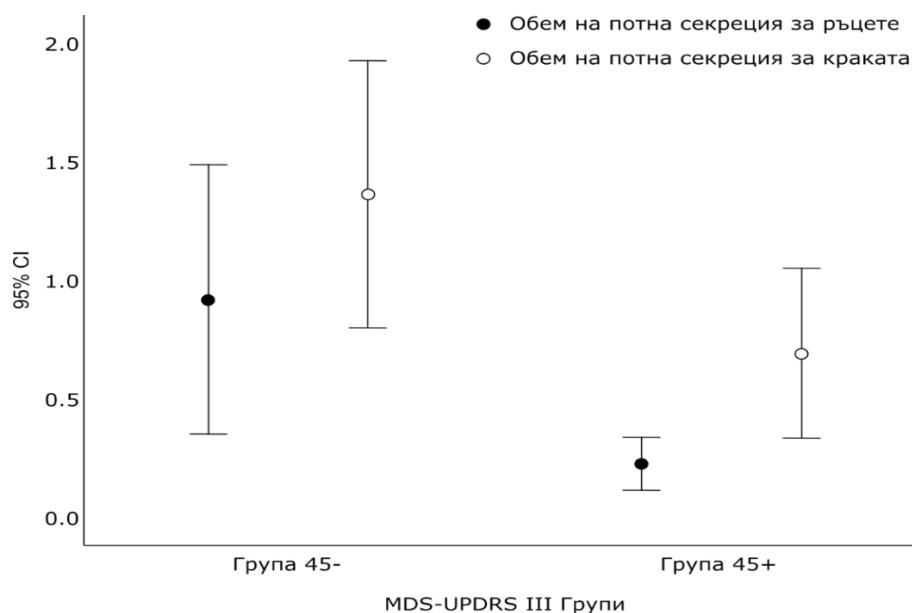
#### IV.7.1.1. Сравнение на подгрупите

В таблица 14 е представен сравнителен анализ между подгрупите и основни клинични характеристики (възраст, давност на заболяването, MMSE, BDI и PDQ-39).

Двете подгрупи не показват значима разлика по отношение на показателите възраст, давност на заболяването, PDQ-39, MMSE и BDI (таблица 14). Не се установяват значителни разлики между подгрупите и за стойностите на QST. Противоположно на това, значителна разлика между MDS-UPDRS III 45- и MDS-UPDRS III 45+ беше установена за QSART-стойностите, както за ръката, така и за крака (Mann-Whitney-U, за ръката  $U=16.00$ ,  $p=0.03$ , за крака  $U=17.00$ ,  $p=0.04$ ) (Фигура 11).

Таблица 14. Сравнение между подгрупите (Mann-Whitney) по показателите възраст, давност на заболяването, MMSE, BDI и PDQ-39

<b>Клинични показатели</b>	<b>Mann-Whitney test</b>	<b>P</b>
Възраст	-1.324	0.203
	34.500	0.412
Давност на заболяването	-0.944	0.359
	26.000	0.130
MMSE	-0.515	0.613
	42.000	0.830
BDI	0.549	0.590
	50.500	0.682
PDQ-39	-0.538	0.598
	38.000	0.595



Фигура 11. Диаграма, показваща значителни разлики между групите MDS-UPDRS III 45- и 45+ в показателите QSART (обем)

#### IV.7.1.2. Подгрупа MDS-UPDRS III 45-

В рамките на тази подгрупа не са установени статистически значими корелации между стойностите на QSART и QST както за ръката, така и за крака (Spearman's  $r_s$ ).

Значителни положителни корелации бяха установени между възрастта и праговете на болка за ръката както за НРТ ( $r_s=0.681$ ,  $p=0.044$ ), така и за СРТ ( $r_s=0.664$ ,  $p=0.049$ ). Беше установено, че пациентите с по-високи температурни прагове за топлинна болка имат по-ниски температурни прагове за студова болка (таблица 15). За ходилото също беше открита значима положителна корелация между възрастта и НРТ ( $r_s=0.820$ ,  $p=0.007$ ).

С изключение на един пациент с незначително повишен НРТ за ръката ( $51.2^{\circ}\text{C}$ ) и друг за крака ( $50.6^{\circ}\text{C}$ ), всички останали стойности за НРТ и СРТ в тази подгрупа са в референтните граници.

Таблица 15. Корелационна зависимост на СРТ за ръката и НРТ за ръката от възрастта  
Spearman Correlation ▼

Възраст		
WDT-ръка	Spearman`s rs	0.718*
	p-value	0.029
CDT-ръка	Spearman`s rs	-0.887**
	p-value	0.001
НРТ-ръка	Spearman`s rs	0.681*
	p-value	0.044
СРТ-ръка	Spearman`s rs	-0.664
	p-value	0.049
WDT-ходило	Spearman`s rs	0.736*
	p-value	0.024
CDT- ходило	Spearman`s rs	-0.920***
	p-value	< .001
НРТ- ходило	Spearman`s rs	0.820**
	p-value	0.007
СРТ- ходило	Spearman`s rs	-0.675*
	p-value	0.046

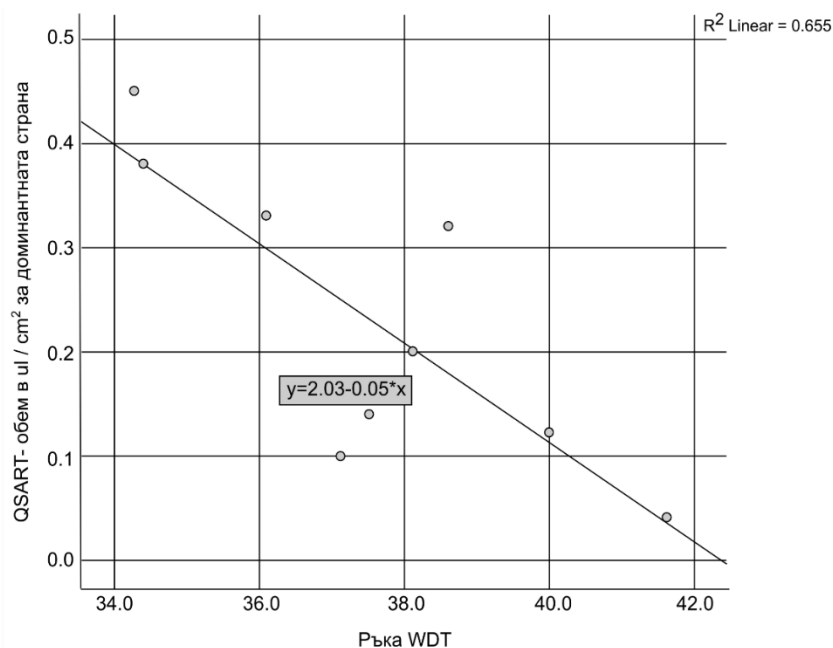
\*p< 0.05, \*\* p< 0.01, \*\*\*p< 0.001

#### IV.7.1.3. Подгрупа MDS-UPDRS III 45+

При сравняване на резултатите от QSART с QST в подгрупа MDS-UPDRS III 45+, не бяха открити корелации между QSART-амплитудите и праговете на болка (НРТ и СРТ) или CDT (Spearman`s rs).

За стойностите на ръката беше установена силна корелация между QSART и WDT ( $r_s = -.767$ ,  $p = 0.016$ ), като по-високите прагове на WDT корелират с по-ниските амплитуди (негативна корелация) (Фигура 12).

При всички пациенти, с изключение на един, при който се установи хипералгезия за ходилото (42.1°C), НРТ беше в референтните граници. По-нисък СРТ се установи при 6 от пациентите.



Фигура 12. Корелация между QSART-ръка и WDT-ръка

В тази подгрупа, за разлика от подгрупата MDS-UPDRS III 45-, не се наблюдава значима корелация с възрастта.

Сравненията по пол в двете подгрупи не бяха възможни поради малкия брой пациенти.

Както в цялата група, така и в подгрупите значими разлики в стойностите на QSART за ръката и крака между по-силно и по-слабо засегнатата от болестта страна не са намерени (тест на Wilcoxon).

#### IV.7.2. NMSQ

Груповите сравнения (две групи пациенти: отговорили с “да” и с “не”) по отношение на NMSQ въпрос 10 (скринингов въпрос за болка) и въпрос 28 (скринингов въпрос, относно промени в изпотяването) показаха, че двете групи не се различават значимо по възраст, MMSE, BDI, PDQ39, давност на заболяването (в години), MDS-UPDRS III “off” или H&Y стадий.

Субективно отчетената болка (въпрос 10) корелира с CPT ( $p=0.018$ ) и CDT ( $p=0.005$ ).

Не са открити значителни групови различия по отношение на въпрос 28 и резултатите от QSART (Mann-Whitney U test,  $p > 0.05$ ).

#### IV.7.3. Влияние на леводопа върху НРТ и СРТ

При пациентите ( $n=7$ ), при които QST показва понижен СРТ (хипералгезия към студов болков стимул) за ръката и понижен НРТ (хипералгезия към топлинен болков стимул) за ходилото, е проведено повторно изследване в “on” фаза, за да се оцени ефекта на медикамента.

Анализът показва тенденция към повишаване (нормализиране) на болковия праг в “on” (СРТ “on”  $24.3 \pm 2.8$ ) спрямо “off” (СРТ “off”  $26.7 \pm 3.04$ ), но въпреки това стойностите не достигат референтните граници.

За НРТ, след приложението на леводопа са получени стойности в референтните граници - “off” ( $42.1^\circ\text{C}$ ) спрямо “on” ( $44.2^\circ\text{C}$ ).

## V. Обсъждане

### V.1. Демографски данни

Средната възраст на пациентите за българската (65.4 години) и немската (66.8 години) извадка са в съответствие с данните от редица проучвания, в чиито дизайн е заложено изследване на болката.

Средната възраст на начало на заболяването (в години) при българските пациенти ( $n=129$ ) е 58.7 ( $SD\pm 10.2$ ). Сходни са и резултатите за немската извадка ( $n=18$ ) - (в години) 56.1 ( $SD\pm 12.4$ ). Подобни средни стойности са публикувани и от други автори.

И в двете извадки преобладава незначително мъжкия пол, като за българската група пациенти този прегес е по-слаб. Известно е, че заболяването засяга 1.5 пъти по-често мъжете. Но същевременно, аналогично на автори като Zella и Skogar в настоящото изследване се констатира, че пациентите от женски пол малко по-често съобщават за болка.

Средната продължителност на заболяването при българските пациенти е  $6.6\pm 5.7$  години, докато при немските е по-висока ( $10.8\pm 8.5$ ). И двете стойности са в рамките на докладваната в литературата средна продължителност на болестта сред изследваните паркинсониси с болка.

По отношение на фактора „семеино положение“, българският контингент не се различава от други проучвания за валидност и надеждност на скалата, в които с най-висок процент са представени пациентите, които са женени/омъжени. Определянето на семейния статус е важно, тъй като, както е известно от проучването на Rana и съавтори, сред женените пациенти с ПБ честотата на депресия и болка е по-ниска в сравнение с необвързаните пациенти или тези, които живеят сами.

Диапазонът на LEDD е сходен за двете популации (mean: 621.9 mg и 584.6 mg). В международното, многоцентрово, отворено проучване за валидиране на оригиналната скала участват пациенти със средна LEDD малко по-ниска (539.49 mg) от българските. В литературните източници се срещат дори по-ниски, както и по-високи средни дози на LEDD, което се обяснява съответно с по-ниската или по-висока средна продължителност на заболяването.

Българската и немска група пациенти не се различават съществено и по форма на заболяването, определена според доминиращата двигателна симптоматика. И в двете групи по-голям е делът на пациентите с акинетично-ригидна форма, а най-нисък този на пациентите със смесена форма. Аналогични резултати са публикувани за мексиканската

популация. Известно е, че пациентите с акинетично-ригидна форма по-често имат оплаквания от болка и депресия.

От получените резултати става ясно, че и в двете пациентски популации най-голям е броят на болните във втори стадий, определен по модифицираната скала на Hoehn и Yahr. Данните от настоящото изследване се припокриват с тези от предходни проучвания. В българската извадка отсъстват пациенти в пети стадий на заболяването, което се дължи на особеностите на изключващите критерии. В някои проучвания броят на тези пациенти е също недостатъчно представен, както е например в пациентската група взела участие при валидирането на оригиналната английска версия. В нея Chaudhuri и съавтори включват само 1 пациент в пети стадий. Сред немските пациенти отсъстват и такива в стадий 1, което вероятно се дължи на факта, че са рекрутирани предимно стационарни в университетска клиника пациенти, където постъпват с вече поставена диагноза. Друг фактор е и големината на извадката.

Изискването пациентите да разбират съдържанието и смисъла на въпросите от KPPQ-BG и да могат самостоятелно да отговорят, наложи оценка на глобалната когнитивна функция. Подобно на други автори, ние приехме като изключващ критерий стойност на MMSE<24, което е индикатор за деменция.

Предвид установената силна правопрпорционална връзка между депресията и болката при болни от ПБ, подобно на други проучвания от настоящия труд са изключени пациентите с изразена депресивна симптоматика (BDI>16).

## V.2. Превод и крос-културална адаптация на скалата за болка (KPPS-BG)

Процесът на крос-културална адаптация на скалата за болка е проведен сред група от 129 пациента. Това са пациентите, отговорили с поне един положителен отговор при изследване с въпросника KPPQ-BG. Става ясно, че почти 80% от българските пациенти съобщават за един или повече видове болка.

В наскоро публикувано проучване тип cross-sectional, авторите съобщават за честота на болката от 88.6% сред група от 341 изследвани пациента. От тях 18.2% съобщават за 1 вид болка, 24.2% се оплакват от два и 57.6% - от три или повече вида болка. Резултатите, получени в настоящото изследване са съпоставими с тези на Rodríguez-Violante и съавтори, тъй като в изследваната извадка преобладават пациентите с три или повече видове болка (62.02%).

Проведеното през 2018-а година голямо клинично проучване в Обединеното кралство, изследващо потенциалните фактори допринесли за развитие на болка при пациенти с ранна/умерена ПБ намира, че 85% от участниците изпитват болка. Изследването е проведено сред 1957 паркинсоника.

Малко по-ниска честота е открита в бразилска кохорта от 54 пациента, страдащи от ПБ (70.3%). В проучването вземат участие само амбулаторни пациенти.

По-ниска болкова честота се съобщава в индийска кохорта пациенти (52.1%), въпреки че средната продължителност на заболяването и Н&У стадия са подобни на българската извадка. Behari и съавтори намират и по-нисък среден общ резултат на скалата ( $16.02 \pm 10.57$ ), което вероятно отразява разлики в пациентските популации.

По-ниска честота на ПБ-свързаната болка от средната, докладвана в литературата констатира Гao и съавтори. Екипът изследва 200 пациента с ПБ посредством китайската версия на KPPS и намира, че 44.5% от изследваните лица се оплакват от болка. Тази съществена разлика е свързана с липсата на обективни методи за измерване на болката, различия в пациентските групи и в методите за събиране на данни.

Докато цитираните до тук проучвания са получили резултатите си, базирайки се на KPPS, едно немско проучване, в което авторите прилагат мултидименсионален въпросник, който не е специално разработен да регистрира ПБ-болка, разкрива до 95% честота на болка при пациентите с ПБ. Въпросникът е базиран на биопсихосоциалния модел на болката.

Резултатите от настоящото изследване показват, че най-често срещаният вид болка сред пациентите с ПБ е мускулно-скелетната (83.7%). Това е в съответствие с данните от някои предишни проучвания, но честотата е по-висока от тази, докладвана в други. От направената литературна справка се отчита факта, че независимо от използването на специфични или неспецифични за ПБ инструменти за оценка на болката, това е най-често докладваният тип болка (честотен диапазон: 40–90%).

Съществени разлики между българската и други пациентски популации се откриват по отношение на въпрос 4 от KPPQ-BG и домейн 4 – “Нощна болка” от KPPS-BG.

Болка, дълбоко в тялото (въпрос 4) представлява централна болка. Дванадесет процента от българските пациенти съобщават за този тип болка. Тази стойност съответства на резултатите, публикувани в обзорна статия през 2012-а година от Wasner и Deuschl. В нея авторите посочват, че от централна болка страдат до около 10% от пациентите с ПБ. Същевременно обаче, този процент е значително по-нисък от

резултатите извлечени чрез прилагане на KPPS от други авторски колективи. Това вероятно се дължи на различия в пациентските популации и социокултурни особености.

От нощна болка страдат 55.0% от изследваните пациенти. Този домейн показва голяма вариабилност в различните проучвания. Така например, Rodríguez-Violante и съавтори описват 48.1%, а други изследователи като Martinez-Martin и съавтор - малко по-висока честота от данните, получени за българската популация.

Третият по честота тип болка в настоящото проучване е болката, свързана с флукуация (50.1%), последвана от радикулерна болка (43.4%) и хронична болка (31.0%). За промяна в цвета, оток/подуване съобщават 27.1%, а за орофациална болка - съответно 14.3% от пациентите. Подобно на нашите резултати, тези две категории болка са най-рядко срещани и според редица други автори.

С изключение на един, средните резултати на всички домейни от KPPS-BG са подобни на описаните в оригиналната английска версия при първоначалното валидиране на скалата. Средният резултат на домейн 2 (Хронична болка) в оригиналната скала е значително по-висок ( $3.37 \pm 5.53$ ), в сравнение с резултата на българската извадка ( $1.57 \pm 3.13$ ).

Средният общ резултат на KPPS-BG е  $21.1 \pm 17.3$  (медиана 17), което е в рамките на отчетените от други автори средни стойности. В наскоро публикувана статия, представяща резултатите от валидирането на скалата за индийската популация, Behari и съавтори намират малко по-нисък среден общ резултат, а именно  $16.02 \pm 10.57$ .

Въпрос 12 от KPPQ-BG – “Усещане за парене в устата” демонстрира стойност на корелацията въпрос-общ скор под 0.20, което дава основание да се определи като слабо информативен и ненадежден за българската пациентска популация. Както е представено и в глава “Резултати”, той е изключен от статистическия анализ.

Установена е статистическа корелация между стadiите на болестта по модифицираната H&Y скала и общия скор KPPS-BG. Както е посочено в таблица 8, наблюдаваната положителна корелация отразява доминирането на мускулно-скелетната, свързаната с флукуация, нощната и орофациална болка в общия резултат. Такава корелация е открита и между MDS-UPDRS III и общия скор KPPS-BG, където доминират мускулно-скелетната, свързаната с флукуация и орофациална болка (вж. таблица 8).

Резултатите от настоящото изследване се аналогични на тези докладвани в литературата, въпреки че се откриват и противоположни данни. Например, Silverdale и съавтори не установяват корелация между UPDRS III и повечето домейни в KPPS, което би могло да се дължи на различните клинични характеристики в извадките като по-кратка

средна продължителност на заболяването. Авторите посочват, че някои видове болка (мускулно-скелетна, радикулерна и болка, свързана с флукуация) слабо корелират с UPDRS IV, но тази подскала отчита само малък брой пациенти, страдащи от усложненията на терапията.

De Mattos и съавтори изследват само 38 пациента, също с по-кратка средна продължителност на заболяването и по-нисък UPDRS III общ скор и не съобщават за значима корелация между UPDRS III и KPPS общ резултат.

Направеният статистически анализ разкрива значима разлика в общите резултати на KPPS-BG между пациенти с различни форми на заболяването, според доминиращите двигателни симптоми. Подобно на настоящите резултати, най-ниски стойности са отчетени за пациентите с предимно треморна форма сред мексиканското население.

Направена е съпоставка между степента на депресивна симптоматика и скалата, при което е установено, че по-високият резултат на BDI корелира с по-висок общ резултат на KPPS-BG. Депресията е признат рисков фактор за развитие на болка при ПБ.

В процеса на валидиране на скалата участват както пациенти с доказана вече ПБ, така и новодиагностицирани. Това позволява да се използва KPPS-BG и за оценка на болката като начален симптом на болестта, което е случаят при 5.43% от изследваните пациенти. По наши данни, това е първият доклад за определяне на болката като начален симптом на ПБ с помощта на скалата.

По отношение на разбиране структурата на съдържанието на въпросите, 6.2% от участниците отчитат необходимост от допълнително разяснение на думите „абнормни“ и „неволеви“ във въпрос 5 от KPPQ-BG. В някои случаи допълнителни разяснения са дадени за други елементи от въпросника, което позволява да предложим използване на KPPQ-BG и KPPS-BG от медицински специалист запознат със специфичната таксономия на болката при ПБ.

Резултатите от проведеното валидиране показват, че KPPS-BG има добра надеждност и валидност. Алфа коефициентът на Кронбах (Cronbach's Alpha) за цялата скала е 0.75, което показва добро ниво на вътрешна съгласуваност, подобно на докладваната в оригиналната публикация (0.78), от Rodríguez-Violante и съавтори (0.74) и от Souyer и съавтори (0.827). Taghizadeh и съавтори намират Cronbach's Alpha 0.88.

Оттук следва да се обобщи, че KPPS-BG представлява полезен инструмент за оценка на честотата и тежестта на болката, свързана с ПБ. Също така, скалата може да бъде от полза при мониториране на лечението на ПБ-свързаната болка. Проведеното от

настоящия екип проучване подкрепя използването на KPPS като межкултурно съпоставим инструмент за оценка на болката сред пациенти с ПБ.

### V.3. Корелация между RIII прага и KPPS-BG - домейн и общ скор

Подобно на данните от минали проучвания, настоящите резултати показват статистически значим по-нисък праг на болка в кохортата от изследвани 35 пациенти с ПБ в сравнение с контролната група. Тази разлика е значителна дори при сравняване на болковия праг от недоминантната страна на тялото на пациентите с прага на здрави лица (Таблица 11). Priebe и съавтори обаче намират нормален праг на НФР сред изследваните 23 паркинсоника. Тези резултати авторите обясняват с интактната десцендираща болкова инхибиция.

Силата на корелация между обективния болков праг и различните видове ПБ-специфична болка, заложи в KPPS-BG е определена според стандарта на Cohen. Проведеният анализ не показва връзка между намаления болков праг и домейните 1 - Мускулно-скелетна болка, 2 - Хронична болка, 5 - Орофациална болка и 7 - Радикулерна болка.

Редица проучвания сочат, че мускулно-скелетната болка е най-честата болка съобщавана от пациенти с ПБ. Прилагайки различен от нашия протокол на изследване, Tinazzi и съавтори предполагат, че мускулната болка при пациенти с ПБ е резултат от нарушена обработка на ноцицептивната аферентация. Липсата на корелация между намаления ноцицептивен праг и домейн 1 в настоящото изследване показва, че нарушената ноцицепция не е достатъчен фактор за клиничната изява на този тип болка и вероятно комбинацията между хипералгезия с други фактори е от значение.

Като важни рискови фактори са признати моторни (ригидност, скованост и намалена подвижност) и немоторни (депресия, тревожност) признаци на заболяването. Така например, намаляването на ригидността след дълбока мозъчна стимулация (DBS) на nucleus subthalamicus води до намаляване на мускулно-скелетната болка, връзка описана от Oshima и съавтори. Някои автори докладват и слаба корелация между мускулната болка и автономните симптоми.

В проучване от 2022-а година, Li и съавтори установяват връзка също между женския пол и LEDD с мускулно-скелетната болка при пациенти с ПБ. Въпреки това, същото проучване не намира ясна връзка между мускулно-скелетната болка и

двигателните симптоми. Авторите включват само пациенти с болка, която се подобрява от леводопа или движение.

Домейн 2 – “Хронична болка” включва ноцицептивна и невропатна болка. Post-hoc анализ на нашите резултати показва статистически значима ( $p < 0.05$ ) негативна корелация между въпрос 4 – “Болка дълбоко в тялото” и положителна корелация между въпрос 2 – “Болка, свързана с конкретен вътрешен орган” и обективния праг на болка. Двата въпроса изграждат споменатия домейн 2.

Нарушената кортикална обработка на ноцицептивните аферентни импулси е предложена по-рано от някои автори, като патофизиологичен механизъм, отговорен за развитие на хронична болка при ПБ. Наскоро е доказано, че абнормна ноцицептивно-моторна интеграция също участва в механизма на хроничната болка при ПБ. Въпреки че хроничната висцерална болка също се характеризира с по-нисък праг и съответно хипералгезия, съществуват разлики в патофизиологичните механизми между висцералната и соматичната хронична болка. Освен това, при пациенти с ПБ висцералната болка показва слаба връзка с тежестта на констипация и автономните симптоми. Въз основа на получените резултати, може да се хипотезира, че пациентите с тенденция към нормален или по-висок праг, по-често страдат от болка, свързана с вътрешен органи. Тъй като двата елемента са взаимно изключващи се, показващи положителна и отрицателна корелация с прага на болка, домейнът не демонстрира корелация.

Открихме също положителна корелация (0.12 корелационен коефициент на Spearman) за въпроса “Генерализирана, неспецифична болка в областта на стомаха”, включена в домейн 6 – “Обезцветяване; оток/подуване”. Вторият елемент, който изгражда този домейн – “Пареща болка в крайниците” отразява невропатна болка и не показва корелация с понижения праг. Крайният резултат е незначителна положителна корелация за домейн 6 – “Обезцветяване; оток/подуване”.

Домейн 5 – “Орофациална болка” включва въпросите: 10 - “Болка при дъвчене”, 11 – „Болка, свързана със скърцане на зъбите през нощта”, 12 - “Усещане за парене в устата”. Нито един от тези видове болка не показва връзка с хипералгезията.

Verhoeff и съавтори публикуват наскоро в European Journal of Pain обзорна статия, в която правят широк преглед на наличната литература, касаеща орофациалната болка и дисфункция при пациенти с ПБ. От обзора става ясно, че орофациалната болка е по-разпространена сред пациенти с ПБ, отколкото при здрави лица, както и, че честотата ѝ нараства със засилване на тежестта на заболяването. Авторите откриват връзка между

продължителността на заболяването и докладваните от пациентите затруднения при дъвчене, както и наличието на оплакване от парене в устата. Аналогична корелация между модифицираната Н&У скала, MDS-UPDRS III и орофациалната болка се установи по отношение и на българските пациенти.

Сред рисковите фактори, водещи до развитие на орофациална болка при ПБ трябва да се спомене патологията на тригеминалния нерв, проблеми с преглъщането и говора, както и ограничените и забавени движения на челюстта, които са по-често оплакване на болните от ПБ, отколкото на здравите лица. Докладвана е също връзка между орофациална болка и LEDD.

Счита се, че съществува връзка между дисфункцията на централната допаминергична система и развитието на бруксизъм. В наскоро публикувано пилотно проучване е намерена значителна връзка между бруксизма и ПБ, както и между орофациалната болка (предимно заболявания на темпоромандибуларната става) и ПБ. Болката при дъвчене е резултат от темпоромандибуларна дисфункция и в сравнение със здрави лица, пациентите с ПБ имат повече затруднения при дъвчене.

При пациенти с усещане за парене в устата следва да се изключи дефицит на кобаламин, особено с напредване на заболяването.

В допълнение към повишената болкова чувствителност, периферни фактори като постурални промени и костни аномалии, наблюдавани при ПБ, могат да влошат или дори да предизвикат радикуларна болка.

Наблюдава се умерена отрицателна корелация на Spearman между понижения спинален ноцицептивен праг и домейн 3: “Болка, свързана с флукуация”. Този домейн съчетава “off”-дистонната и дискинетичната болка.

Дискинезията и двигателните флукуации са основното усложнение на леводопатерапията. Тяхната честота и тежест са еднакви независимо от продължителността на лечението с леводопа. По-важни за развитието на дискинезия при ПБ са тежестта на заболяването и дозата леводопа. Двигателните усложнения (напр. дискинезия) са признати за един от предикторите за ПБ-болка. И обратно - болните от ПБ, които съобщават за болка, по-често страдат от двигателни флукуации. Пациентите с дискинезии имат повишена чувствителност към болка. Предполага се общ патофизиологичен механизъм между дискинезията и болката при ПБ.

В експериментално предизвикан чрез 6-хидроксидопамин модел на ПБ при плъхове, високата честота на леводопа дискинезии, съответства на намаления механичен и термичен ноцицептивен праг. Наскоро Sung и съавтори в своето базирано на

функционален ядрено-магнитен резонанс проучване, потвърждават повишената чувствителност към болка при паркинسونици с дискинезии. Това наблюдение може да се обясни с възникването на централна сенситизация на ноцицептивните пътища при дискинетичните пациенти. Счита се, че допаминергични и недопаминергични механизми са отговорни за тези промени. Също така се предполага и дисфункция на десцендиращата инхибиторна система, което би могло да доведе до повишена чувствителност към болка, наблюдавана при пациенти с ПБ и дискинезии.

Проспективни проучвания сочат по-висок болков интензитет при пациенти с ПБ в “off” периода и скоросен мета-анализ потвърждава свръхчувствителността към болка в “off” фазата при тези пациенти.

Въз основа също на резултатите от настоящото проучване може да се предположи, че при пациенти с ПБ и болка, свързана с флукуация, в допълнение към първичната хипералгезия, индуцирана от допаминергични и вероятно недопаминергични механизми, пластични промени, дължащи се на импулсната допаминергична стимулация в моторни (стриатум) и немоторни пътища се наслагват.

Наблюдаваната слаба отрицателна корелация за домейн 4 – “Нощна болка” в изследваната пациентска група, изразява връзката между нощната болка, свързана с трудности при обръщане в леглото и намаления праг на болка. Тази болка най-вероятно отразява нощна акинезия. От прегледа на литературата става ясно, че съществува връзка между болката и тежестта на двигателните симптоми и по-голямата продължителност на “off” периодите. Нощната акинезия може да доведе до нарушение на съня, а прекъсването на съня повишава чувствителността и уязвимостта към болка.

Допълнителни фактори, освен двигателните усложнения, могат да предизвикват или да допринесат за развитието на някои видове ПБ-болка. Женският пол, генетичните фактори, възрастта на начало на болестта, депресията и придружаващите заболявания, свързани с болезнени състояния, са предложени по-рано.

Проведеното от нашия екип проучване установи връзка между модифицираната Н&У скала и скорът от MDS-UPDRS III с намаления праг на болка. Тези резултати са в съответствие с предишни данни, сочещи, че тежестта на двигателните симптоми корелира както с понижените сетивни прагове, така и със спонтанната болка.

От изложените до тук резултати става ясно, че повишената чувствителност към болка е присъщ фактор на ПБ, но не е достатъчен, за да обясни клиничната проява на всички специфични за болестта видове болка. Тази хипотеза е застъпена и в най-новото

проучване на Vuhidma и съавтори, чиито резултати предполагат различна етиология за сетивната свръхчувствителност и спонтанната болка, свързана с ПБ.

#### V.4. Локализация на мускулно-скелетните болки сред пациентите от българската популация

Сред изследваните пациенти най-често срещаната локализация на мускулно-скелетна болка е в долните крайници, следвана от болката в кръста и горните крайници. След тях се нарежда болката в гърба и във врата (Фигура 5).

Ново проучване на китайски колектив докладва сходни резултати при голяма група пациенти. Ако обаче се разгледат болката във врата, гърба и кръста общо, то тогава това е най-честият вид болка сред българските пациенти. В скорошно голямо проучване базирано на въпросник с 2814 пациента с ПБ в Германия, болката, произхождаща от спинално-паравертебрални структури е най-честата форма, последвана от ставни и мускулно-скелетни болки.

Анамнестично, 2.33% от българските пациенти споделят за окципитално главоболие от типа “coat-hanger”. Първичните главоболия не са обект на настоящия дисертационен труд.

Анализът на събраните данни показва, че 10.9% от изследваните болни с ПБ са имали оплаквания от болки и скованост с ограничена подвижност в рамото (синдром на замръзналото рамо) преди поставяне на диагнозата, без подлежаща друга патология. Преобладават болките в доминантната за заболяването страна на тялото. Тези резултати са аналогични на публикуваните в международната литература.

#### V.5. Влияние на болката върху качеството на живот

Нашето проучване потвърди негативно влияние на болката върху качеството на живот на пациентите с ПБ, което е докладвано от редица други изследователи.

#### V.6. Корелационен анализ между QST и QSART в популацията немски пациенти

Като цяло, патологичните стойности от QST в изследваната пациентска популация са повече от патологичните QSART-стойности. Това не е изненадващо като се има предвид, че QSART предоставя информация само за целостта на периферната автономна нервна система, докато QST - за функционалното състояние на термоноцицептивната система

както на периферно, така и на централно ниво. Освен това, тези резултати вероятно отразяват различни степени на засягане на соматосензорната и автономна симпатикова нервна система.

Скалата H&Y се използва широко за оценка на тежестта на ПБ чрез стадиране. Екипът на настоящото изследване също наблюдава тенденция към увеличаване на патологичните стойности на QSART в по-високи H&Y стадии в цялата пациентска популация, въпреки че статистическа значимост не е достигната, вероятно поради малкия брой пациенти във всеки стадий.

В допълнение към скалата H&Y, нашият екип потърси корелация и между праговете на QST, QSART стойностите и клиничната проява на двигателните симптоми. MDS-UPDRS III е надежден инструмент за проследяване на лонгитудиналния ход на заболяването, като изразява по по-обективен начин (част III) прогресията (тежестта) на болестта.

Стойностите на QST не се различават между двете подгрупи MDS-UPDRS III (45- и 45+). Въпреки това, post-hoc анализ разкрива значителна разлика в НРТ и WDT между подгрупите. Като се имат предвид разликите в праговете за температурния усет между А $\delta$ - (46.9 $\pm$ 1.7) и С-влакната (39.8 $\pm$ 1.7), от получените данни става ясно, че всички стойности на WDT са под прага на А $\delta$ -влакната. Това предполага прогресивно засягане предимно на С-влакната с напредване на болестта. Обратно на нашите резултати, дисфункция на А $\delta$ -влакна, но не и на немиелинизираните С-влакна при пациенти с идиопатично REM (бързи очни движения) поведенческо разстройство на съня (IRBD) е открита от Koch и съавтори и предполага периферно соматосензорно увреждане в този продромален стадий на ПБ. Данните обаче не са потвърдени при пациенти с ПБ.

Xiong и съавтори изследват А $\beta$ -, А $\delta$ - и С-влакната със стимулатор със синусоидален постоянен ток (Neurometer<sup>®</sup>) и откриват селективна периферна невропатия на А $\delta$ - и С-влакната при пациенти с ПБ, проявена още в ранните стадии на болестта. Но друго проучване, използващо мултимодален диагностичен подход също установява интактна функция на периферните А $\delta$ -влакна, подобно на данните от нашето проучване. Тези различни резултати могат да се обяснят с методологични различия. Освен това, регенеративни/възстановителни процеси в първите години на заболяването могат да противодействат на нервната дисфункция, както отбелязват Nolano и съавтори. Все пак, MDS-UPDRS III резултатът сред нашата извадка е значително по-висок от този, докладван от Nolano и съавтори (продължителност на заболяването >8 години и UPDRS III >25). Освен това, за разлика от Nolano и съавтори, всички измервания в нашето

изследване са проведени в “off” фазата. Друга разлика е липсата на лонгитудинални данни, а само cross-sectional в настоящото проучване.

По отношение на болковия праг в цялата група преобладават пациентите с намален СРТ. Само 11% от пациентите (в подгрупа 45-) имат незначително повишен НРТ, какъвто е описан от Nolano и съавтори и интерпретиран като израз на кожна денервация. Значително по-нисък СРТ при пациенти с ПБ в “off” периода в сравнение със здрави контроли и значителното му повишаване след прилагане на леводопа е описан и от други автори. Сходни промени и за НРТ са докладвани от Priebe и съавтори, както и по-рано от Slaoui и съавтори. Според екипът, това доказва повишена чувствителност към болка поради дисфункция на допаминергичната система при ПБ. Понижаването на НРТ и СРТ в подгрупата 45+ може да се тълкува като променена централна обработка на сетивната информация. Според Vela и съавтори ролята на БГ в модуляцията и обработката на болката се подкрепя именно от понижаването на праговете на болка за механични и термични модалности (НРТ, СРТ).

Променената ноцицептивна обработка на централно ниво може да бъде предизвикана и от промени в ПНС. В подкрепа на тази хипотеза се докладва патологията на малките нервни влакна (периферна деаферентация), спомената по-горе, която е предложена като възможна присъща характеристика на ПБ от редица автори. Наскоро публикувани данни разкриват функционално-хистологична корелация между промени в QST и кожната денервация при пациенти с ПБ, но не и за модалностите термична (студова и топлинна) толерантност и болка.

#### V.6.1. Подгрупа MDS-UPDRS III 45-

В тази подгрупа се наблюдава значителна корелация между възрастта и праговете на болка както НРТ, така и СРТ за ръката, и НРТ за крака. Това вероятно отразява физиологично състояние, тъй като референтните стойности също зависят от възрастта и пола. Подобна корелация се докладва наскоро и от един немски колектив.

Патологични QST стойности (термична хипестезия за WDT, CDT) се установяват при 55.6% от пациентите. По-високи WDTs и CDTs са описани от автори като Maguo и съавтори през 2011-а година, Kaiserova и съавтори и др. Двама от пациентите в тази подгрупа са с абнормни НРТ стойности.

Не се откриват абнормни QSART стойности в пациентската подгрупа MDS-UPDRS III 45-. Вегетативните немиелинизирани С-влакна често се засягат при невропатия на

малките влакна. Оттук следва, че нарушеното соматосензорно възприятие при запазена функция на автономните С-влакна в тази група не е пряко свързано с периферна дисфункция на малките влакна, а по-скоро отразява промяна в централната обработка на соматосензорната информация. Такава нарушена централна обработка на термична и ноцицептивна информация е описана по-рано от Zambito-Marsala и екип.

#### V.6.2. Подгрупа MDS-UPDRS III 45+

В подгрупата 45+ липсва връзка между възрастта и праговете на болка. От една страна, възрастовите разлики между пациентите в тази подгрупа са много по-малки отколкото в групата 45- и от друга, вероятно над физиологичната корелация преобладава дисфункция, дължаща се на прогресия на заболяването.

При 33.3% от пациентите с MDS-UPDRS III 45+ се установяват патологични QSART стойности. Също така, не са наблюдават разлики в QSART стойностите между двете телесни половини на изследваните лица и за двете подгрупи. Автори като Nolano описват нарушена постганглионарна судомоторна функция (оценена чрез динамичен потен тест - dynamic sweat test, DST), свързана с продължителността на заболяването, UPDRS III и H&Y стадия, също без значима разлика между двете телесни половини.

Една изследователска група съобщава през 1991-а година за абнормни резултати от QSART при 37/40% (предмишница/крак) от изследваните пациенти с ПБ и автономни дисфункции. По-нови резултати също показват намален судомоторен аксон рефлекс тест при пациенти с ПБ, като степента на автономна дисфункция корелира положително с високия стадий на H&Y.

Нашите резултати се припокриват с данни от предходни проучвания, които показват, че постганглионарната судомоторна симпатикова дисфункция е по-изразена в напредналите стадии на болестта. В ранните етапи преобладават централните и преганглионарните механизми на засягане. Има данни, че холинергичните симптоми са свързани с отлагането на  $\alpha$ -синуклеин в инервираните от симпатиковата холинергична нервна система потни жлези. Calzetti и съавтори предполагат, че автономните малки влакна в *m. arrector pili* и потните жлези остават незасегнати до по-напреднали стадии.

Някои автори намират намален обем на потната секреция повече в долните крайници, докато други откриват нарушена судомоторна функция, използвайки SudoScan повече в ръцете. Вероятно поради малката пациентска популация, не се наблюдава

статистически значима разлика между патологичните QSART стойности в горните и долните крайници в нашата извадка.

Изглежда, че корелацията между засягане на ноцицептивните С-влакна и постганглионарната симпатикова дисфункция става значима с прогресия на заболяването. Това може да е признак за възможно центрифугално разпространение на патологичния процес от ЦНС към периферията, главно по вегетативните и сетивните нерви, както е публикувано по-рано. Ето защо, някои части на автономната нервна система остават със запазена функция до по-напреднали стадии на заболяването.

Въпреки че патофизиологичният механизъм на засягане на малките нервни влакна при ПБ и потенциалната връзка с патологичните отлагания на  $\alpha$ -синуклеин все още са обект на обсъждане, се предполага, че патологичният процес е различен от невропатията на големите нервни влакна. Тежестта на последната е свързана с кумулативната доза леводопа и промени в нивата на хомоцистеин. Подобна връзка не е доказана за невропатията на малките влакна.

### V.6.3. NMSQ

Една част от пациентите съобщават за болка и нарушения в изпотяването (въпрос 10 и въпрос 28 от NMSQ), въпреки нормалните QST и QSART стойности. Болката при ПБ е многофакторна, а нормалният QSART при тези пациенти вероятно е израз на централна и/или преганглионарна дисфункция.

По отношение на фактора качество на живот, нашият екип отчете значителна корелация между PDQ-39 и MMSE, като и BDI, но липса на корелация между PDQ-39 и MDS-UPDRS III "off". С това се потвърждават резултатите от други проучвания, че НМС имат потенциално по-голямо въздействие върху качеството на живот, отколкото двигателните симптоми.

В проведеното проучване тип cross-sectional екипът сравни функционалния интегритет на автономните симпатикови и сетивни малки нервни влакна при пациенти с ПБ и анализира наблюдаваните промени в контекста на лонгитудиналния ход на заболяването и двигателната дисфункция. Резултатите показват значителна корелация между степента на двигателно увреждане и дисфункцията на С-влакната (автономни и сетивни). Нарушената функция на А $\delta$ -влакната не следва ясно двигателната прогресия (и не корелира с постганглионарната симпатикова дисфункция). Наблюдаваното сензорно-автономно засягане на малките влакна (немиелинизирани) е с прогресиращ ход.

Настоящото проучване демонстрира, че вероятно както централни, така и периферни механизми са отговорни за термично-ноцицептивната и судомоторна дисфункция при болни с ПБ, като ролята на всеки от тях варира с прогресията на заболяването.

#### V.7. Терапевтични стратегии при ПБ-свързана болка

Поради липсата на консенсус за диагностика и лечение на болката при ПБ, тя все още не получава достатъчно внимание в рутинната клинична практика. В настоящото проучване, това ясно се вижда от получените резултати, а именно, че 79.63% от българските участници съобщават за един или повече видове болка, но по анамнестични данни само 10.85% от тях са приемали някакъв вид болкоуспокояващи или медикамент за облекчаване на болката. В международните литературни данни този процент достига до 50%.

Подобно на публикациите от други автори, НСПВС *ibuprofen* и *diclofenac* са най-често докладваните медикаменти за лечение на ПБ-болка от българските пациенти.

Ефикасността на допаминергичната терапия в лечението на хроничните болки при ПБ се доказва от по-изразената болкова симптоматика по време на “off” периодите, за която съобщават много от пациентите. Въпреки малката пациентска извадка, получените резултати в настоящото проучване показват тенденция към повишаване на СРТ, измерен с QST след приложение на леводопа, но без достигане на статистическа значимост. По литературни данни ролята на допаминергичното лечение в модулирането на ноцицептивните прагове е противоречива. Откриват се данни, които отчитат повишаване на праговете или липса на промяна след прилагане на леводопа или *aromorphine*. Донякъде тези различия вероятно произтичат от хетерогенността на пациентските извадки, поради включването на пациенти с различни специфични, доминантни НМС-фенотипове. *Sauerbier* и съавтори дефинират през 2016-а година *Park Pain* тип пациенти, който е важен немоторен подтип. Освен това, както *Zheng* и съавтори смятат, при някои пациенти с ПБ болката се повлиява от леводопа, а при други не и този различен отговор се дължи на разлика в механизмите на възникване на двата вида болка. От друга страна, QST не предоставя директна информация дали патологичните стойности са в резултат на централни или периферни механизми. Във втория случай леводопа не би оказала влияние. Метаанализ на *Thompson* и съавтори (2017) установява, че намаленият болков праг при пациенти с ПБ в “off” не се нормализира напълно след проложение на допаминергичен медикамент. Тези данни, както и получените от настоящото изследване

резултати предполагат участието и на недопаминергични невротрансмитери в променената ноцицепция при ПБ.

Въпреки това, оптимизиране на антипаркинсоновата терапия е стратегия, с която може да се постигне облекчаване на болката, дължаща се на недостатъчен допаминергичен ефект като акинезия и/или ригидност, също и на болката, дължаща се на допаминергично свръхснабдяване като дискинезия и/или дистония, или на централната болка, която е допамин-чувствителна. Докладвано е, че тази стратегия е ефективна при около 30% от пациентите с ПБ. Стандартният леводопа тест може да бъде полезен, за да се прецени дали болката е допамин-чувствителна или не, но от съществено значение остава дългосрочната оценка, за която са необходими няколко седмици.

Нощната акинезия, която често води до болка и нарушение на съня, също изисква правилен подход. Ефективни са нощният прием на леводопа, приложението на допаминови агонисти с удължено действие или удължаване на ефекта на леводопа с катехол-орто-метилтрансфераза (COMT)-инхибитор.

Когато болезнената дистония възниква през "off" фазите, лечението следва да е насочено върху стратегии за увеличаване на времето в "on". Оптимизирането на терапията цели постигане на стабилни допаминергични плазмени нива. Това може да се постигне чрез повишаване честота на леводопа приемите или използване на леводопа с удължено освобождаване, добавяне на MAO-B инхибитор, допаминов агонист или entacapone. Бързодействащият инжекционен допаминов агонист apomorphine също може да се използва, както и леводопа/карбидопа интестинален гел (ЛКИГ) и DBS, които подобряват "off" дистонията.

Когато болезнената дистония е "on" феномен се прави опит за намаляване на леводопа, въпреки че това често влошава паркинсоновата симптоматика. Поради антидискинетичния си ефект, amantadine може да бъде включен към терапията при тези пациенти. Все още няма одобрени перорални медикаменти срещу дистония, но се съобщава, че baclofen, бензодиазепини и антихолинергични препарати успешно повлияват някои случаи както на "on", така и на "off" дистония. Когато медикаментозната терапия няма успех, инжектирането на ботулинов токсин (BTX) под електромиографски или ултразвуков контрол при болезнена, фокална дистония на крайниците е много добър вариант.

При оптимизиране на допаминергичното лечение е важно да се има предвид, че съпътстващи психиатрични симптоми могат да затруднят лечението на болката.

Препоръките за лечение на ноцицептивна (мускулно-скелетна и висцерална) болка се основават на насоките на Световната здравна организация за лечение на болка, които първоначално са разработени за болка при туморни заболявания. Когато антипаркинсоновата терапия е оптимизирана, първи избор на лечение са болкоуспокояващи като НСПВС *ibuprofen* и *diclofenac*, *metamizol* или циклооксигеназа (COX)-2 инхибитори. Комбинацията *oxycodone/naloxone* също би могла да бъде приложена. Полезен ефект може да се очаква и от физиотерапия, йога, инжектиране на ВТХ в тригерни точки с или без предварителна експериментална инфилтрация с локален анестетик.

В публикуваните през 2019-а година обновени препоръки за лечение на НМС при ПБ, *International Parkinson and Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee* посочва, че само две проучвания предоставят клас I доказателства за лечение на болката при ПБ. Това са *oxycodone/naloxone* и *rotigotine* трансдермален пластир. В България *oxycodone hydrochloride/naloxone hydrochloride* се предлагат с търговско име *Targin®* (продукт на фармацевтичната компания *Mundipharma Gesellschaft m.b.H.*). *Rotigotine* е познат в България под името *Neupro®* (на фирма *Schwarz Pharma Ltd.*), но понастоящем не се маркетира в страната.

### Централна болка

Особени затруднения съществуват в изготвянето на препоръки за лечение на централната болка при ПБ, поради неясната все още дефиниция и патофизиология на този тип болка, а също липсата на клинични данни. Вероятно в бъдеще в страните с разрешена употреба, ролята на канабиноидите в лечението ѝ може да нарастне, тъй като ендоканабиноидната система и разпределението на канабиноидни рецептори в структури на БГ, участващи в обработката на болката предполагат потенциален аналгетичен ефект.

При хронична и силна болка, включително централна, комбинацията от *oxycodone/naloxone* с удължено освобождаване е опция, която може да бъде ефективна. Позитивен ефект върху централната болка може да се очаква и от активиращите йонните канали антиконвулсанти *gabapentin* и *pregabalin*. Други медикаменти с потенциален ефект върху централната болка са *duloxetine*, трициклични антидепресанти и *rotigotine*. Поради споменатите странични ефекти на трицикличните антидепресанти, при условие, че приложението им е необходимо, за предпочитане са ниски дози с вечерен прием. Също и нефармакологични подходи като акупунктура и DBS на *n. subthalamicus* могат да бъдат изпробвани, въпреки че клинични данни все още липсват. Може да се обсъди с пациента

и включването на психотерапия. НСПВС и обикновените или опиоидни аналгетици обикновено не са препоръчителни.

При периферна невропатна болка могат да се приложат локални терапии с лидокаинови пластири или capsaicin.

RLS се повлиява от повишаване на дозата или превключване към допаминергични препарати с контролирано освобождаване. При ПБ се предпочитат неерголиновите производни pramipexol, ropinirol и rotigotin. Тъй като rotigotin има положителни ефекти върху ПБ-свързаната болката, може да се използва с предимство и при комбинацията RLS и болка при пациенти с ПБ. Като втора линия медикаменти могат да се приложат някои антиконвулсанти (gabapentin, pregabalin), бензодиазепини или опиоиди. Необходимо е да се отбележи, че лекарства, които потенциално засилват RLS като mirtazapine, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) или невротептици следва да се избягват. Carbamazepin и валпроева киселина не се препоръчват при ПБ, поради потенциални странични ефекти.

Систематичен преглед и метаанализ, включващ бази данни от януари 2014 г. до февруари 2018 г. изследва ефикасността на различни нови, комплементарни и конвенционални терапии за болка при ПБ. Най-значимо намаляване на болката е установено при прием на safinamid, последвано от канабиноиди и опиоиди, участие на мултидисциплинарен екип в лечението, СОМТ-инхибитори, електротерапия и терапии от китайската медицина, докато най-слаби ефекти показват допаминовите агонисти и други терапии.

### Специфични болкови синдроми при ПБ

Както стана ясно, ортостатичната хипотония може да причини главоболие или болка във врата. Ако е необходимо, съпътстващата антихипертензивна терапия трябва да се коригира и да се предприемат допълнителни мерки като физически упражнения, (богат на сол) прием на течности, носене на компресионни чорапи втори клас. Препоръчват се още midodrin, fludrocortison или в тежки случаи L-threo-3,4-дихидроксифенилсерин (L - DOPS).

Камптокормията често е придружена от болка, но преди започване на терапия причината трябва да се диференцира. Тъй като до този момент няма специфично лекарство, фокусът може да бъде насочен към използването на болкоуспокояващи и физиотерапия.

## VI. Изводи

1. Болката е чест НМС сред пациентите с ПБ, като 79.6% съобщават за един или повече видове болка.
2. Най-често срещаният вид болка сред пациентите с ПБ е мускулно-скелетната, с честота от 83.7%.
3. С прогресията на заболяването и засилването на двигателния дефицит се наблюдава увеличаване на болковата симптоматика, по-конкретно на мускулно-скелетната, свързаната с флукуация и орофациалната болка.
4. Болните с акинетично-ригидна форма на ПБ по-често страдат от болка, в сравнение с пациентите с предимно треморна или смесена форма.
5. Наличието на депресия е рисков фактор за развитие на болкова симптоматика сред пациентите с ПБ.
6. KPPS-BG е надежден и валиден инструмент за оценка на ПБ-свързаната болка в българската популация.
7. Болните с ПБ имат по-нисък болков праг от здравите лица.
8. Хипералгезията е присъщ фактор на ПБ, но не е достатъчен, за да обясни клиничната проява на всички специфични за болестта видове болки.
9. Както централни, така и периферни механизми са отговорни за термично-ноцицептивната и судомоторна дисфункция при болни с ПБ, като ролята на всеки от тях варира в хода на заболяването. Открива се зависимост, между степента на двигателно увреждане и дисфункцията на С-влакната (автономни и сетивни). Нарушената функция на А $\delta$ -влакната не корелира с постганглионарната симпатикова дисфункция.
10. Болката повлиява негативно качеството на живот при пациентите с ПБ.
11. Леводопа има частичен ефект върху болковия праг и може да облекчи някои видове ПБ-специфична болка. Ето защо, оптимизирането на антипаркинсоновата терапия следва да бъде първа стъпка в лечението.

## **VII. Приноси**

### **Научно-теоретични:**

1. За първи път в България се изследва честотата на болката сред пациенти с ПБ.
2. За първи път у нас се прави анализ на демографските и клинични характеристики на ПБ-специфичната болка.
3. За първи път в страната се представя класификация на болката при ПБ.
4. За първи път в България се изследва връзката между обективния болков праг и клинично изявената болкова симптоматика при болни с ПБ.
5. За първи път у нас се представят данни от изследването на А $\delta$ -, С- и автономните симпатикови постганглионарни влакна с цел проучване влиянието на периферните механизми (периферна деаферентация) за възникването на болка при ПБ.
6. Извършен е подробен анализ на медикаментозните и немедикаментозни методи за повлияване на болката при пациентите с ПБ.

### **Научно-приложни:**

7. Осъществи се езикова адаптация и психометрична валидация на King's Parkinson's Disease Pain Scale за оценка на ПБ-свързаната болка в българската популация.

### **Методични приноси:**

8. Осъществи се електромиографско изследване и анализ на RIII компонентата на ноцицептивния флексорен рефлекс при пациенти с ПБ.

### **VIII. Публикации и участия в научни форуми, свързани с дисертационния труд**

1. Миланов, И., Стоянова, Г. Флексорен рефлекс. Първи национален конгрес по ЕМГ, ЕП и ТМС-Пловдив. Сборник доклади. 2016, 1-4.
2. Стоянова, Г., Стамболиева, К., Миланов И. Пилотно проучване на RIII компонентата на ноцицептивния флексорен рефлекс при пациенти с Паркинсонова болест. XV Национален конгрес по неврология. Златни пясъци, Резюмета в: Българска Неврология, 2016, 17, 1, 90 – Постерна презентация.
3. Стоянова-Пирот, Г., Миланов, И. Съвременен поглед върху лечението на болката при пациенти с Паркинсонова болест. Двигателни нарушения, 2023, 20, 1, 3-9.
4. Stoyanova-Piroth, G., Milanov, I., Stambolieva, K. Translation, adaptation and validation of the Bulgarian version of the King's Parkinson's Disease Pain Scale. BMC Neurol. 2021 Sep 15;21(1):357. doi: 10.1186/s12883-021-02392-5.