

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

Д-р Стефка Георгиева Мантарова – Вълкова

КАРДИОВАСКУЛАРНИ АВТОНОМНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ
ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на научна и образователна степен
„Доктор по медицина”

Научна специалност 03.01.19 Неврология

Научен ръководител:

Доц. Д-р Ирена Велчева, дм

Рецензенти:

Проф. Д-р Стефка Янчева, дмн

Доц. Д-р Юлия Петрова, дм

София, 2013

Дисертационният труд е написан на 147 машинописни страници, включващи 47 фигури, 13 таблици и 2 приложения. Библиографският списък съдържа 264 литературни източника, от които 4 на кирилица и 260 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедрата по Неврология при Медицински университет - София.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 29.11.2013 г. от 14.00 ч., в Аудиторията на Клиниката по неврология - УМБАЛНП „Св. Наум”- София, съобразно заповед на ректора № РК 36-1484/18.07.2013 г. пред научно жури в състав:

1. Доц. Д-р Ирена Велчева, дм (становище)
2. Проф. Д-р Стефка Янчева, дмн (рецензия)
3. Доц. Юлия Петрова, дм (рецензия)
4. Проф. Захари Захариев, дмн (становище)
5. Проф. Иван Петров, дмн (становище)

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ-София и са на разположение на интересуващите се в Клиника по Пароксизмални заболявания на УМБАЛНП „Св. Наум”.

Забележка: Номерата на таблиците и фигурите в автореферата не съответсват на номерата в дисертационния труд.

Използвани съкращения

АН - артериално налягане

АНС - автономна нервна система

АФТ - автономни функционални тестове

ВСЧ - вариабилност на сърдечната честота

ГИН – гастроинтестинални нарушения

ДАН - диастолно артериално налягане

ДТЛ - Деменция с телца на Lewy

ЕКГ - електрокардиограма

КВН - кардиоваскуларни автономни нарушения

МСА - Мултисистемна атрофия

НМС - немоторни симптоми

ОХ - ортостатична хипотония

ПБ - Паркинсонова болест

САН – систолно артериално налягане

СрАН - средно артериално налягане

СЧе – средна сърдечна честота от ЕКГ

СЧ - сърдечна честота

ТРН - терморегулаторни нарушения

УРН - уринарни нарушения

Е/И отношение – expirium/inspirium отношение

Н&У - Hoehn and Yahr scale

HF - high frequency

LF - low frequency

LF/HF - отношението между ниско и високочестотните компоненти на спектъра

MIBG - 123I - metaiodobenzylguanidine

MMSE - Mini Mental State Examination

NTS - nucleus tractus solitarius

Ptotal – обща мощност на спектъра

SPECT – Single Photon Emission Tomography

PET – Positron Emission Tomography

SDNN - средно отклонение на RR интервала

SCOPA –AUT – The scales of outcomes in Parkinson's disease-autonomic

UPRDS - United Parkinson's disease rating scale

СЪДЪРЖАНИЕ

Въведение.....	5
Цел и задачи.....	7
Клиничен контингент и методи.....	8
I. Подбор на клиничен контингент.....	8
II. Методи на изследване.....	9
Резултати.....	15
I. Демографски и клинични характеристики на изследваните пациенти с Паркинсонова болест.....	15
II. Адаптация и валидизация на SCOPA –AUT (SCOPA –AUT-BG).....	16
III. Резултати от мониториране на артериалното налягане, сърдечната и дихателна честота при болни с ПБ и здрави лица в състояние на покой и при провокация.....	21
IV. Тест с контролирано дълбоко дишане (Е/І отношение).....	25
V. Вариабилност на сърдечната честота (ВСЧ).....	25
VI. Честота на ОХ и връзка с клиничните характеристики на болестта... 	32
VII. Кардиоваскуларна автономна функция и влияние на прилаганата антипаркинсонова терапия.....	33
Обсъждане.....	36
Изводи и приноси.....	43

ВЪВЕДЕНИЕ

Паркинсоновата болест (ПБ) в нейното класическо определение е мултисистемно невродегенеративно заболяване, чийто основни моторни симптоми - брадикинезия, тремор и мускулна ригидност се развиват в резултат на загуба на допаминергични неврони в substantia nigra pars compacta. Натрупват се все повече доказателства, че невропатологичния процес не засяга само нигростриарните структури, като невродегенерацията е много по-широкообхватна. В резултат на това до 90% от болните с ПБ имат немоторни прояви в хода на заболяването.

Едни от немоторните симптоми са автономните нарушения. Според засегнатата функционална система те могат да бъдат кардиоваскуларни, уринарни, гастроинтестинални, сексуални, зенични и терморегулаторни, с разнообразни клинични прояви. Автономните дисфункции повлияват неблагоприятно качеството на живот на пациентите с ПБ и са свързани с допълнителни финансови разходи.

При болни с различни екстрапирамидни заболявания е намерена повишена кардиоваскуларна смъртност. Допуска се, че кардиоваскуларните автономни нарушения (КВН) в немалка част може да бъдат отговорни за повишената смъртност при пациентите с ПБ.

Възможността за използване на нови, достъпни и сигурни методи за изследване на сърдечната автономна функция, като функционални невроизобразяващи методи (MIBG SPECT и 18F-dopa PET), както и автономни функционални тестове даде възможност този вид автономни нарушения да се разпознават все по-често при пациенти с ПБ още в ранните стадии на заболяването. Оценката на кардиоваскуларните рефлексии може да се използва за описание на характера и тежестта на автономната нервна дисфункция при ПБ.

Субклиничната изява на КВН в ранните стадии на ПБ ги прави потенцилен кандидат за скрининг на заболяването с цел ранна диагноза и навременно въвеждане на невропротективна терапия.

За съжаление повечето клинични проучвания оценяващи сърдечните автономни функции при ПБ използват отделни методи за оценка на кардиоваскуларната регулация. Получените резултати са противоречиви поради различните критерии при подбор на пациентите, използваните методи, избора на контролна група (особено разликата във възрастта), както и поради влиянието на прилаганата терапия.

Остава неясно дали появата на КВН е свързана с първоначална дисфункция на симпатиковата или парасимпатиковата АНС, или с паралелно участие и на двете системи. Противоречиви са и резултатите дали КВН корелират с тежестта и клиничната форма на заболяването.

Това определя необходимостта от провеждане на целенасочена количествена и качествена оценка на кардиоваскуларната функция при пациентите с ПБ, както и проучване на връзката между КВН и клиничната проява и тежест на заболяването.

ЦЕЛ

Да се изследва кардиоваскуларната автономна функция при болни с Паркинсонова болест чрез използването на неинвазивни автономни тестове и да се потърси връзка със субективните автономни симптоми на пациентите, тежестта и продължителността на заболяването и влиянието на прилаганата антипаркинсонова терапия.

ЗАДАЧИ

1. Чрез валидизиран въпросник на български език да се осъществи количествена оценка на честотата на субективните автономни симптоми.
2. Да се изследват основните хемодинамични показатели - сърдечна честота и артериално налягане и чрез компютъризирана система да се оцени ВСЧ при пациенти с ПБ в условие на покой и след прилагане на функционални автономни тестове.
3. Да се изследват хемодинамичните показатели и да се оцени ВСЧ при здрави пациенти в средна и напреднала възраст с цел определяне референтни стойности на изследваните параметри.
4. Да се определи влиянието на пола и възрастта върху кардиоваскуларната функция при здрави и пациенти с ПБ.
5. Да се определи честотата на ОХ, като основен симптом на кардиоваскуларно нарушение.
6. Да се потърси връзка между установените кардиоваскуларни автономни абнормности с продължителността, тежестта на заболяването и прилаганата терапия.

Клиничен контингент и методи

I. Подбор на клиничен контингент

Критерии за включване в изследването:

- Лица с **клинично сигурна диагноза** Паркинсонова болест спрямо критериите на UK Parkinson's disease Society Brain Bank
 - новодиагностицирани пациенти без провеждано до момента лечение;
 - пациенти с различна продължителност на заболяването и прием на антипаркинсонови медикаменти;
- Здрави лица на възраст между 40 и 75 години.
- Изследваните лица да са способни да разберат целта и начина на провеждане на изследването и да дадат писмено информирано съгласие.

Критерии за изключване:

- Анамнеза за хронични соматични заболявания на сърдечносъдова, дихателна, отделителна система или други заболявания засягащи първично или вторично автономната нервна система.
- Прием на други медикаменти освен антипаркинсоновата терапия, оказващи влияние върху функциите на автономната нервна система.

Подборът на лица с идиопатична ПБ подходящи за целите на изследването се осъществи при следния контингент: стационарни пациенти в Клиника по двигателни нарушения към МБАЛНП „Св. Наум”, амбулаторни пациенти преминали през стационара с диагноза ПБ (поканени за изследване чрез телефонно обаждане или по пощата) и малък брой пациенти, насочени от други диагностично-консултативни центрове в страната. След

предварителен преглед на История на заболяването на всеки пациент с диагноза ПБ бяха поканени общо 120 болни отговарящи документално на критериите. След целенасочена анамнеза при голяма част от тях се оказа, че имат придружаващо заболяване което е новопоявило се или не е било регистрирано в история на заболяването – артериална хипертония, ИБС, онкологично заболяване. Друга част след разясняване на изследването отказаха да вземат участие. При 1 пациентка се диагностицира оливопонтocereбеларна атрофия. От 120 пациенти поканени в проучването бяха изследвани **55 болни с Паркинсонова болест.**

Здравите лица бяха насочени на доброволни начала и от 59 изследвани здрави лица за целите на настоящето изследване бяха подбрани **40 здрави доброволци** отговарящи на възрастта на изследваните пациенти.

Следващият етап от изследването се осъществи в Кабинета за мониториране на автономната регулация към МБАЛНП ‘Св.Наум’.

На всички участници в изследването беше предоствена „Информация за пациента” и след подробно запознаване с дизайна на проучването всички дадоха писмено информирано съгласие за доброволно участие в изследването.

II. МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

I. Клиничен метод

I .1. Събиране на анамнеза по данни на пациента и наличната медицинска документация (история на заболяването, епикризи, етапни епикризи) за начало и продължителност на ПБ, проведени образни (КТ на ГМ и ЗЧЯ), електрокардиографски и параклинични изследвания, давност на терапията с леводопа; вид, дозировка, и давност на прилаганата в момента на изследването антипаркинсонова терапия.

I .2. Соматичен и неврологичен статус.

I.3. Определяне на клиничната форма и тежестта на заболяването с помощта на Българска аптация на скала за оценка на Паркинсонова болест включваща следните оценъчни скали: United Parkinson's disease rating scale (UPRDS), Hoehn and Yahr, Schwab and England и Mini Mental State Examination (MMSE). Формата на болестта беше определена като треморна, акинетично - ригидна и смесена съгласно Spiegel J et. al. Всички данни необходими за целите на изследването са нанесени в изработен за целта специализиран фиш.

II. Превод и валидизация на The scales for outcomes in Parkinson's disease-autonomic (SCOPA-AUT). Приложение на българския вариант на въпросника – SCOPA-AUT-BG при пациентите с ПБ и здравите контроли. Всички изследвани лица попълниха въпросника, като 32 от пациентите с ПБ го попълниха повторно през интервал от 7 дни.

III. Изследване на кардиоваскуларната автономна функция

Изследването се осъществи в кабинет за автономно мониториране в сутрешните часове на деня, в тиха обстановка и нормална температура на помещението. Преди заемане на легнало положение на всеки участник бяха поставени по 3 ЕКГ - електрода (по един във външната част на всяка субклавикуларна област и един в лявата коремна област) за отвеждане на 3 -канална електрокардиограма чрез MP 100 system (Biopac system Inc,USA), автоматичен маншет за кръвно налягане и сензор за тонометрия на радиалната артерия (и двете свързани към Colin 7000, Medical Instruments Group, USA - за продължително мониториране на систолно и диастолно артериално налягане и сърдечна честота в реално време). Маншетът за кръвно налягане е поставен на стандартно място над лакътя, а сензорът върху мястото с най- добре отчетлива пулсова вълна на радиалната артерия в областта на китката. За отчитане на дихателна честота се използва гръден колан с трансдюсер (MP 100 system, Biopac Inc.,USA). Всяко изследвано лице зае легнало положение с отпуснати крака на моторизирана повдигаща маса за период от 10 минути без зрителни и слухови стимули. След нормализиране на сърдечната честота и артериалното

налягане (три последователни измервания без значими разлики) се осъществи следния протокол:

1. Изследване в покой: Регистриране стойностите на артериалното налягане и сърдечната честота на всяка минута в рамките на 10 мин и постоянен 5 минутен запис на ЕКГ и дихателна честота.
2. Тест с контролирано дълбоко дишане с честота 0,1 Hz – 6 цикъла в минута (5 сек вдишване и 5 сек издишване) за 3 минути с подаване на команди „вдишай”- „издишай” от изследвания и мониториране на пулса, артериалното налягане и 5 минутен запис на ЕКГ и дихателна активност.
3. От 10 до 15 минути покой без стимули за нормализиране на показателите.
4. Тест с пасивно повдигане на тялото (ортостатизъм) на 60° чрез моторизирана маса с продължителност 10 минути или до поява на субективни оплаквания от страна на пациента. Регистриране на стойностите на артериалното налягане и сърдечната честота на всяка минута и 5 минутен запис на ЕКГ и дихателна активност.
5. Връщане на изследваното лице в хоризонтално положение (клиностатизъм) Сваляне на масата с мониториране на сърдечната честота и артериалното налягане и 5 минутен запис на ЕКГ и дихателна активност.

Записите на ЕКГ и дихателна активност са дигитализирани чрез аналогово - цифров преобразувател (MP 100, Biopac system Inc,USA) на 250 Hz и архивирани в хард диска на използвания персонален компютър.

Средното артериално налягане бе изчислено чрез универсалната формула $CrAN = [(CAN + 2 \times DAN) / 3]$

IV. Количествен анализ на ЕКГ активността.

Анализ на вариабилността на сърдечната честота (ВСЧ).

Всички регистрирани ЕКГ записи бяха мануално прегледани за екстрасистоли, аритмия или артефакти. Записи с повече от 3 ектопични огнища или множество артефакти

не бяха подложени на последващ анализ. От ЕКГ записите при тест с контролирано дишане чрез определяне на най-късия и най - дългия RR интервал се изчисли съотношението на издишване/вдишване на RR интервала (Е/І отношение). Чрез софтуерна програма Биона Кардио Мини на Биотроника ООД възоснова на продължителността на RR интервалите се изчислиха средната сърдечна честота, параметрите във времевата област – среден RR интервал, средно отклонение на RR интервала (SDNN). Мощностните спектрални данни: обща мощност на спектъра (Ptotal), нискочестотни (LF) и високочестотни компоненти (HF) на спектъра и тяхното съотношение (LF/HF) са изчислени със спектрален анализ чрез бързи трансформации на Фурие. За отстраняване на интериндивидуалните (вътрегрупови) разлики в спектралните характеристики се приложи нормиране на ниско- и високочестотните компоненти на спектъра по следните формули: $LF=LF/(LF+HF)$ и $HF=HF/((LF+HF))$ и представянето им като относителни стойности в проценти спрямо общата спектрална мощност.

V. Статистически методи:

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

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

3. При валидиране на на въпросника SCOPA-AUT-BG е използван утвърден статистически подход за оценка на надеждност, съгласуваност и валидност на теста, като бяха изчислени и анализирани: Коефициент Алфа на Кронбах (Cronbach's Alpha) отразяващ вътрешната

съгласуваност на резултатите на група или един признак (вътрешната устойчивост), коефициент на корелация на Spearman свързан с определяне на конвергентна и дискриминантна валидност, вътрегрупови корелации и др.

4. За оценка на статистически достоверните разлики в клиничните показатели между групирани по съответен признак пациенти, както и между пациенти и контролна група от здрави лица бяха използвани непараметрични методи за анализ, тъй като вида на разпределението на почти всички изследвани показатели беше различен от нормалното Гаусово разпределение (Shapiro-Wilk тест). Бяха използвани: непараметричен еднофакторен дисперсионен анализ (Kruskal-Wallis ANOVA), Man-Whitney U-test за сравнение на независими извадки, тест на Wilcoxon за зависими извадки.

При анализа за статистическа значимост на резултатите е прието ниво на вероятност $p < 0.05$ (95% вероятност).

Статистическият анализ на данните от настоящото проучване е направен с програмния продукт за статистическа обработка Statistica 7.0 (Stat Soft Inc., USA, 2004).

РЕЗУЛТАТИ

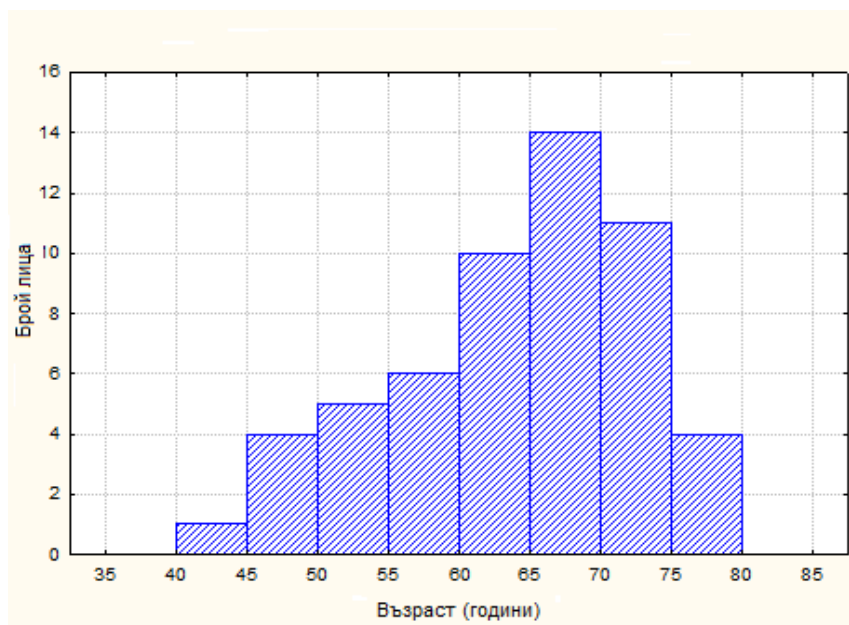
I. Демографски и клинични характеристики на изследваните пациенти с ПБ.

1. Демографски показатели

В проучването взеха участие общо 55 пациенти с ПБ (32 мъже и 23 жени) и 40 клинично здрави лица на средна възраст 58.47 ± 9.41 .

Разпределението на пациентите по пол показва, че двата пола са относително равномерно представени. Съотношението мъже/ жени е 1.4:1.

Средната възраст на всички изследвани пациенти е 64.4 ± 8.85 . Разпределението на пациентите по години е показано на фиг.1. То ни дава основание да разделим изследваните пациенти в две възрастови групи I-ва група до 65 години и II-ра група над 65 години.



Фигура 1. Разпределение на пациентите по възраст

2. Клинична характеристика на изследвания контингент

2.1. Начало на заболяването (появата на първите оплаквания свързани с двигателната активност)

Само 5% от пациентите са с ранно начало на ПБ - преди 40 годишна възраст, а при останалите началото на заболяването е след 40 годишна възраст. Най – голям е процентът на пациентите с начало на заболяването между 55 и 65 години (53%). Не са установени статистически достоверни различия по отношение на показателя начало на заболяването между двата пола.

2.2 Клиничната форма и тежестта на заболяването е определена със стандартизирани оценъчни скали за Паркинсонова болест: United Parkinson's disease rating scale (UPRDS) и Hoehn and Yahr (H&Y).

Всички пациенти участващи в проучването са в първи до трети стадий на ПБ по Н&Y, средната обща оценка по UPDRS е 31.23 ± 10.47 . В първи стадий по Н&Y са 27 от пациентите (49.1%), във втори стадий са 17 (30.9%), а в трети стадии -11 (20%) пациенти. От приложената скринингова скала за когнитивна функция всички пациентите са без изразен когнитивен дефицит (среден MMSE- 27.29 ± 2.5).

2.3. Продължителност на заболяването

Средната продължителност на заболяването е 5.12 год. Най-голям е броят на пациентите с продължителност на заболяването до 2 години (30%). Пациентите с продължителност на заболяването между 2 и 3 години са 20% от всички изследвани лица. В настоящото проучване в зависимост от продължителността на заболяването пациентите са равномерно разпределени в две групи: с давност на заболяването до 3 год. (28 пациента) и над 3 год. (27 пациента).

Пациентите с продължителност на заболяването до 3 год. са на средна възраст 64.85 ± 8.2 , всички са с късно начало на болестта и оценка по Н&Y 2.29 ± 0.6 , обща оценка по UPDRS 24.66 ± 11.45 и с MMSE 27.7 ± 2.5 . Пациентите с продължителност на заболяването над 3 год. са на средна възраст 64.0 ± 9.39 и оценка по Н&Y 2.06 ± 0.75 , обща оценка по UPDRS 37.82 ± 13.69 и MMSE 26.82 ± 2.4 . Двете групи пациенти статистически значимо се различават единствено по отношение на общата оценка по UPDRS ($p < 0,05$).

2.4. Форма на заболяването: С треморна форма са 12 (22%) от пациентите, с акинетично ригидна са 24 (43%), а със смесена форма 19 (35%) пациенти.

2.5. Провеждана антипаркинсонова терапия.

Само 6 (10%) от пациентите са изследвани преди започване на каквото и да било лечение за Паркинсонова болест. 7 (12%) провеждат лечение с MAO-B инхибитори, глутаматни антагонисти, допаминови агонисти и антихолинергични медикаменти в различни комбинации. 13 болни не провеждат терапия с леводопа.

С леводопа терапия с различна продължителност на прием от 1 седмица до над 10 години при средна дневна доза 440 mg са 42 (78%) от изследваните пациенти. 7 от тях са на монотерапия с леводопа. Останалите болни с ПБ провеждат комбинирано лечение с леводопа и **а)** MAO-B инхибитор – девет пациенти; **б)** с амантадин сулфат – осем; **в)** с допаминов агонист (ДА) – шест; **г)** с допаминов агонист и MAO-B инхибитор – шест; **д)** с допаминов агонист и амантадин сулфат- двама, **е)** с антихолинергични медикаменти - трима и един пациент е на терапия с леводопа и ентакапон.

II. Адаптация и валидизация на SCOPA –AUT (SCOPA –AUT-BG)

Със съгласието и спрямо изискванията на авторите оригиналната английска версия на SCOPA-AUT въпросника е преведена на български език от двама невролози с много добри познания по английски език и опит в адаптацията на клинични тестове. Преводите са осъществени независимо един от друг и след обсъждане е изготвен вариант на въпросника, който е подложен на обратен превод от български на английски с помощта на лицензирани преводачи, нямащи достъп до оригиналната английска версия на въпросника. Получените резултати от двата превода бяха сравнени с оригинала и обсъдени от всички участващи в процедурата. Съществени различия между двата превода не бяха констатирани и след прецизиране на формулировката на твърденията (айтемите) беше конструиран окончателен вариант на SCOPA-AUT въпросника на български език (SCOPA-AUT-BG), който беше апробиран в настоящето проучване.

За всяко лице са изчислени баловете за подskalите и общия бал, като сбор от точките на отделните айтемни балове включени в съответните подskали и в целия въпросник. Максималният бал на въпросника е 69, като високите оценки съответстват на високи нива на автономна дисфункция.

В табл. 1 са представени основните показатели, отразяващи вътрешната устойчивост и съгласуваност на айтемите в четири от подskalите на SCOPA-AUT-BG (подскала “зенични функции” съдържа само 1 айтем, поради което е изключена от статистическия анализ).

Подскала	Алфа на Кронбах	Хомогенност на айтемите	Диапазон на вътрешна съгласуваност на айтемите (ITCC)	Айтеми с вътрегрупова корелация (ITCC)<0.4
Гастроинтестинална	0.72	0.31	0.36-0.69	Айтеми 7
Уринарна	0.72	0.36	0.31-0.59	12
Кардиоваскуларна	0.53	0.27	0.46-0.53	16
Терморегулаторна	0.6	0.36	0.44-0.58	20

Таблица 1. Параметри на вътрешната устойчивост и съгласуваност на айтемите от подskalите на SCOPA-AUT-BG.

Коефициент Алфа на Кронбах = 0.79 беше установен за обобщената оценка на SCOPA-AUT-BG. Най-ниска стойност на коефициента Алфа на Кронбах е 0.53, отчетена за подскала “Кардиоваскуларна”, което определя и по-слаба надеждност на оценките. Най-висока надеждност на оценките наблюдаваме в подskalите “Гастроинтестинална” и “Уринарна” (Алфа на Кронбах = 0.72).

Установена бе нехомогенност на айтемите единствено за подскалата “кардиоваскуларни функции”, където айтемите корелират позитивно помежду си, но средната стойност на корелационите коефициенти е <30.

SCOPA-AUT-BG показва високата тест - ретест надеждност на отговорите, свързани с дисфункцията на гастроинтестиналните, уринарните, терморегулаторните и зенични автономни реакции.

На табл.2 са представени зависимостите на баловете на подskalите на SCOPA-AUT-BG на пациентите с ПБ с оценките от скалите за двигателна активност при ПБ: оценка на

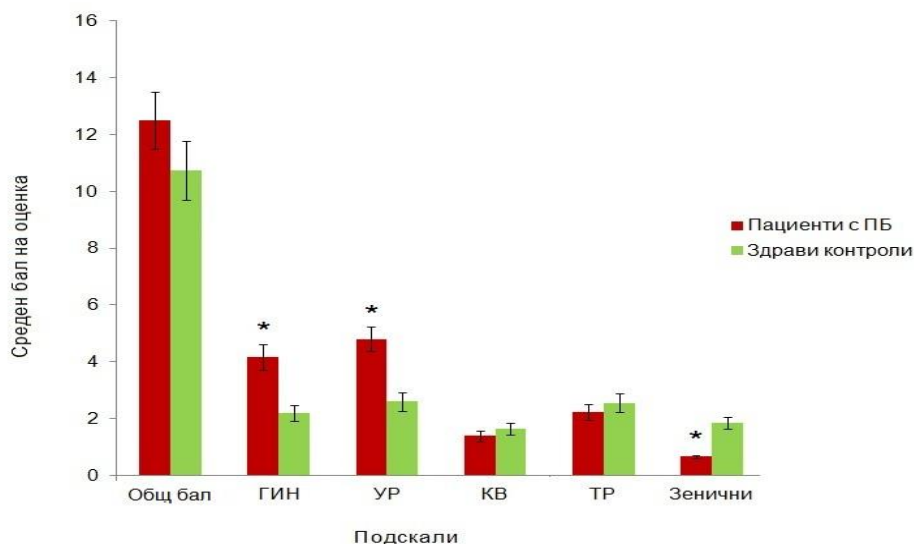
двигателната активност (III част на UPDRS), общите оценка от UPDRS и H&Y (стадии 1-3).

Подскала	Двигателна активност	Обща оценка UPDRS	H&Y
Гастроинтестинална	0.61 **	0.63**	0.32*
Уринарна	0.28 *	0.3 *	0.14 NS
Кардиоваскуларна	-0.03 NS	0.17 NS	0.19 NS
Терморегулаторна	0.19 NS	0.2 *	0.25*
Зенични нарушения	-0.04 NS	0.02 NS	0.02 NS
SCOPA-AUT-BG обща оценка	0.43 **	0.46 **	0.19 NS

Таблица 2. Корелационни коефициенти на баловите на подскалите на SCOPA-AUT-BG на пациентите с ПБ и други скали характеризиращи ПБ (III част на UPDRS, общи оценки от UPDRS и H&Y (* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$).

Преобладават зависимостите на гастроинтестиналните реакции при ПБ. Наблюдава се значимо по-висока корелация на резултатите от SCOPA-AUT-BG с оценката от UPDRS, в сравнение с H&Y. Конструктивната валидност на SCOPA-AUT-BG с изключение на подскалите “Кардиоваскуларни” и “Зенични ” реакции е висока, което определя добра надеждност на резултатите отнасящи се до гастроинтестинални, уринарни и терморегулаторни автономни дисфункции.

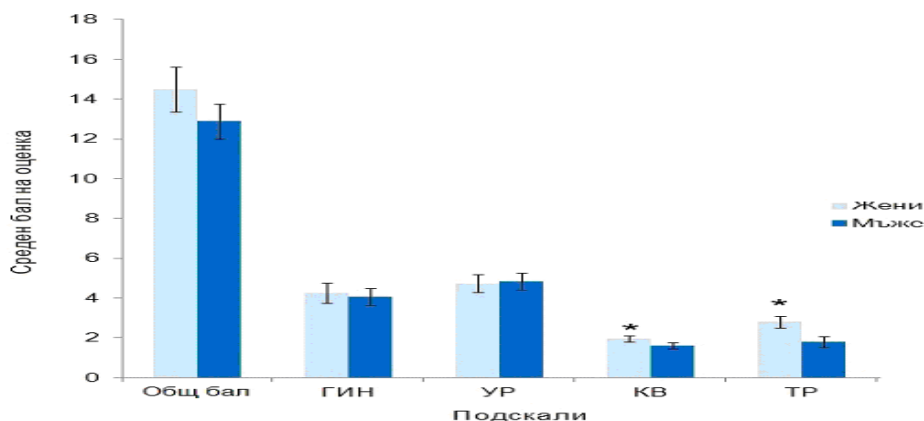
Установени са статистически достоверни различия в баловите на пациентите с ПБ и здравите контроли в подскалите за гастроинтестинални, уринарни и зенични дисфункции, което определя тези подскали като подходящи за използване при разграничаване на автономна симптоматика на ПБ от автономни реакции при здрави лица. Общата оценка от SCOPA-AUT-BG не диференцира заболяването (Фиг.2).



Фигура 2. Средни оценки на отговорите за пет подскали на SCOPA-AUT-BG при пациенти с ПБ и здрави контроли(ГИН –гастроинтестинална, УР-уринарна, КВ –кардиоваскуларна, ТР –терморегулаторна скала) (* - $p < 0.05$).

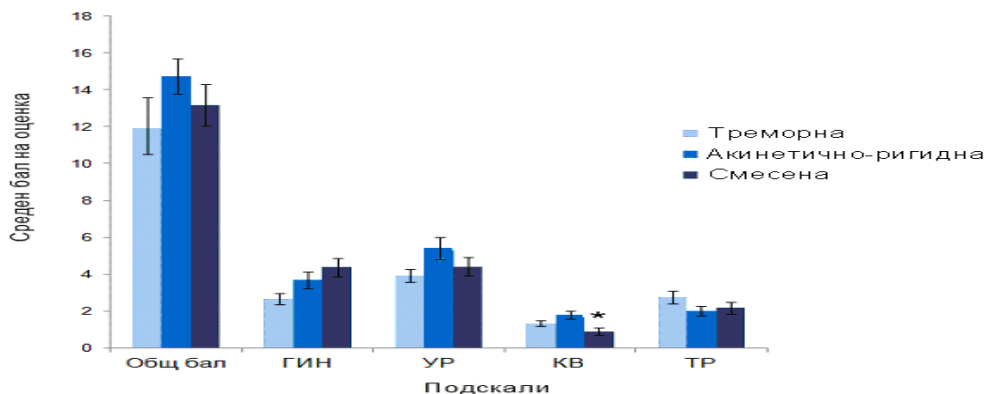
Не се установяват статистически достоверни различия в средния бал на SCOPA-AUT-BG , както и за отделните подскали в зависимост от възрастта на пациентите - под и над 65 години. Липсва корелация между нарастването на възрастта и общата оценка от SCOPA-AUT-BG, както при болните с ПБ, така и при здравите контроли (r е в границите 0.01 – 0.16).

Баловите от подскалите за кардиоваскуларни и терморегулаторни функции на SCOPA-AUT-BG при жените с ПБ са значимо по-високи от тези при мъжете с ПБ (Фиг.3).



Фигура 3. Средни оценки на отговорите за четири подскали на SCOPA-AUT-BG за пациенти с ПБ разпределени по пол (* $p < 0.05$).

Пациентите с акинетично-ригидна форма на ПБ имат статистически значимо по-висок бал на кардиоваскуларни нарушения в сравнение с пациентите със смесена форма на заболяването (фиг.4).



Фигура 4. Средни оценки на отговорите на SCOPA-AUT-BG за пациенти с ПБ разпределени в зависимост от формата на заболяването (* p<0.05).

Не се откриват значими различия в баловете на SCOPA-AUT-BG между пациентите с и без терапия с леводопа.

III. Резултати от мониториране на артериалното налягане, сърдечната и дихателна честота при болни с ПБ и здрави лица в състояние на покой и при провокация

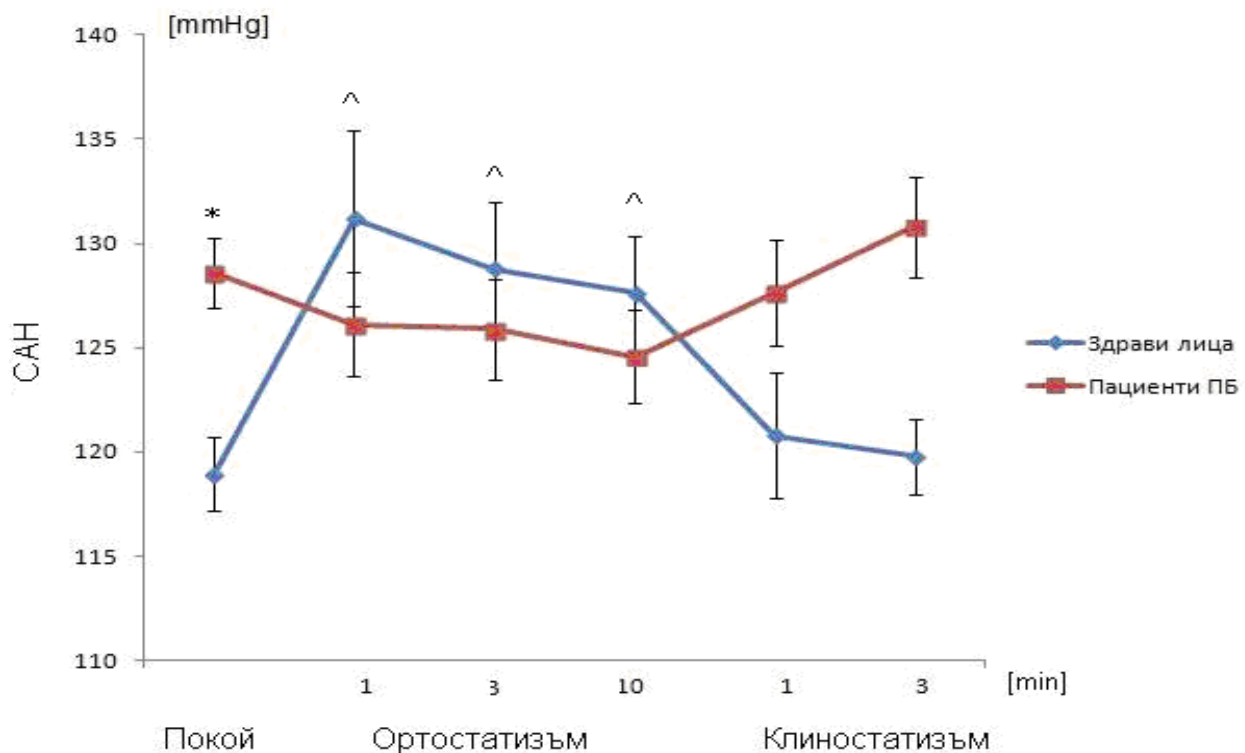
I. Артериално налягане

I. 1. Систолно артериално налягане (САН)

Стойностите на средното систолно налягане са статистически значимо по-високи при пациентите с ПБ в сравнение със здравите контроли в състояние на покой (фиг.5)

При здравите контроли средното систолно налягане нараства статистически значимо при ортостатизъм в сравнение с налягането, регистрирано в състояние на покой

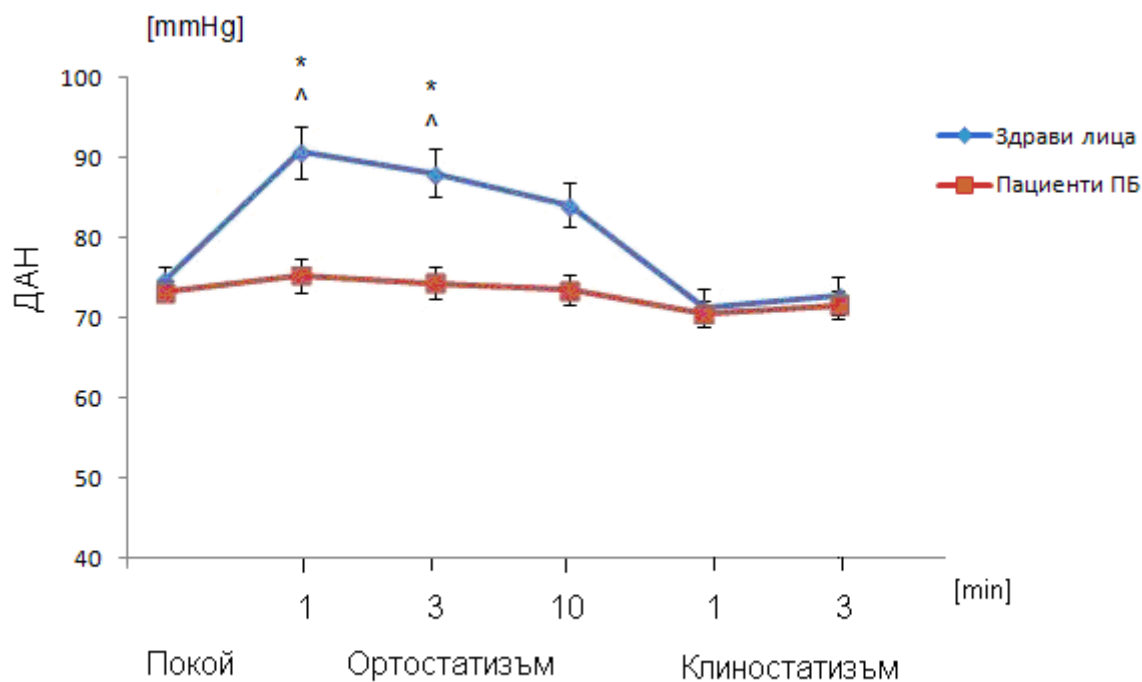
При пациентите с ПБ се наблюдава противоположна тенденция - намаляване на средното САН в условие на ортостатизъм, като достоверни различия не бяха установени (фиг.5).



Фигура 5. Средни стойности на систолното артериално налягане (САН) на пациенти с ПБ и здрави контроли при покой и пасивен ортостатичен тест (* - статистически значима разлика между пациенти и здрави лица, ^ - между състояние на покой и ортостатизъм, $p < 0.05$)

I. 2. Диастолно артериално налягане (ДАН)

В състояние на покой не се установяват разликите между стойностите на средното диастолно налягане на пациентите с ПБ и здравите контроли (фиг.6). За разлика от болните с ПБ при ортостатичния тест средното диастолно налягане на здравите контроли се покачва значимо до третата минута на теста в сравнение с регистрираното налягане в състояние на покой. То достоверно се различава от средното диастолно налягане при болните с ПБ при ортостатизъм (фиг.6).



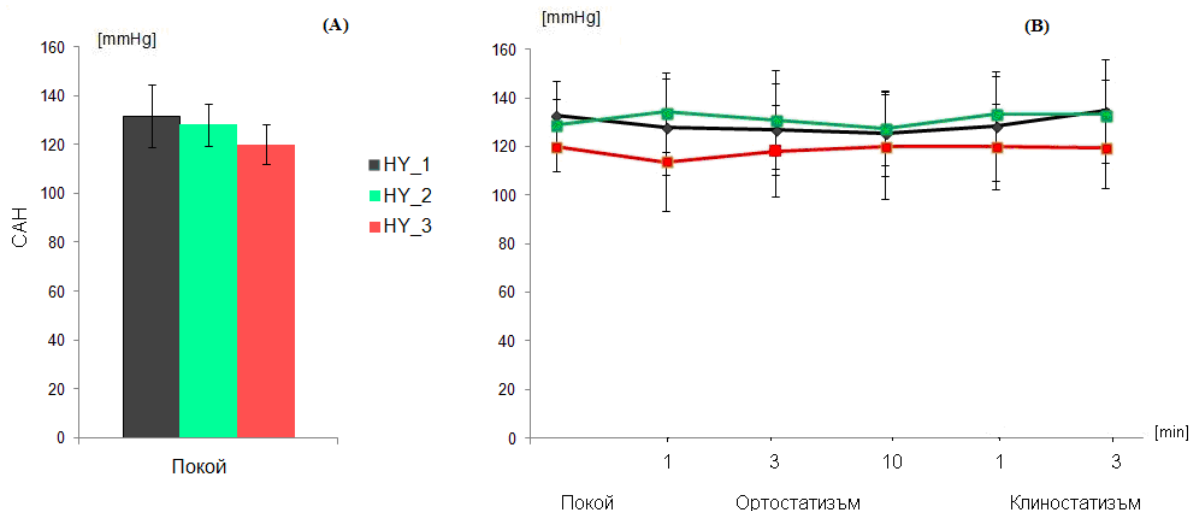
Фигура 6. Средни стойности на диастолното артериално налягане (ДАН) на пациенти с ПБ и здрави контроли в покой и при ортостатичен пасивен тест (* - статистически значима разлика между пациенти и здрави лица, ^ - разлика между състояние на покой и след изправяне, $p < 0.05$).

1.2. Средно артериално налягане (СрАН)

Средното артериално налягане (СрАН) на здравите лица значимо нараства при пасивно повдигане на тялото, докато при пациентите с ПБ не се отчита такава динамика.

Приложения двуфакторен дисперсионен анализ (ANOVA) с фактори: „заболяване” с поднива „здрави” и „ПБ” и „възраст” с поднива: „<65 години” и „> 65 години”, показва, че възрастта не оказва значим ефект върху параметрите САН, ДАН и СрАН в покой.

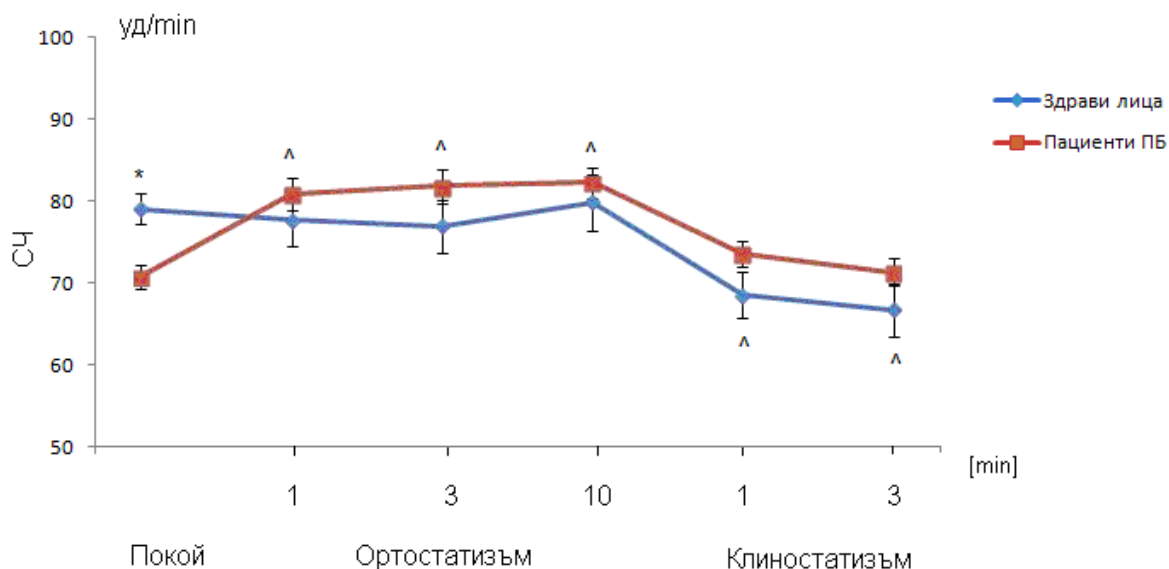
Не се установяват значими различия за САН, ДАН и СрАН при пациентите с ПБ в покой и в условие на провокация в зависимост от стадия на заболяване по Н&У. Систолното артериално налягане при болни с ПБ в трети стадий на заболяването по Н&У е по-ниско в сравнение с останалите в покой и при промяна положението на тялото (фиг.7).



Фигура 7. Средни стойности на систолното артериално налягане (САН) на пациенти с ПБ в покой (А), при ортостатизъм и клиностатизъм (В) в зависимост от стадия на заболяване по Н&У.

II. Сърдечна честота регистрирана чрез тонометрия на радиалната артерия

Установено бе статистично значимо по - ниска средна сърдечна честота при пациентите с ПБ (70.2 ± 8.27) в сравнение със здравите контроли (76.6 ± 11.2) в състояние на покой (фиг.8). За разлика от здравите лица при които ортостатичния тест не оказва съществено влияние върху сърдечната честота, при ПБ се наблюдава статистически значимо нарастване на сърдечната честота средно с 12% (фиг.8). Установено бе, че при условие на клиностатизъм при здравите лица средната сърдечна честота намалява с около 13% в сравнение със състоянието на покой, докато при пациентите с ПБ такава динамика не се наблюдава (фиг.8).



Фигура 8. Средни стойности на сърдечната честота (СЧ) на пациенти с ПБ и здрави контроли в покой и пасивен ортостатичен тест (* - статистически значима разлика между пациенти и здрави лица, ^ - разлика между състояние на покой и ортостатизъм, $p < 0.05$).

Не се установяват влияние на възрастта и стадия на заболяване по Н&У върху сърдечната честота в покой и при провокации.

II .Дихателна честота

Средната честота на дишане на пациентите с ПБ в покой и в условия на ортостатизъм и клиностатизъм не се различава от тази на здравите контроли. И за двете групи изследвани лица се наблюдават еднакви промени в дихателната честота, като статистически значими различия между състояние на покой и провокации не бяха установени.

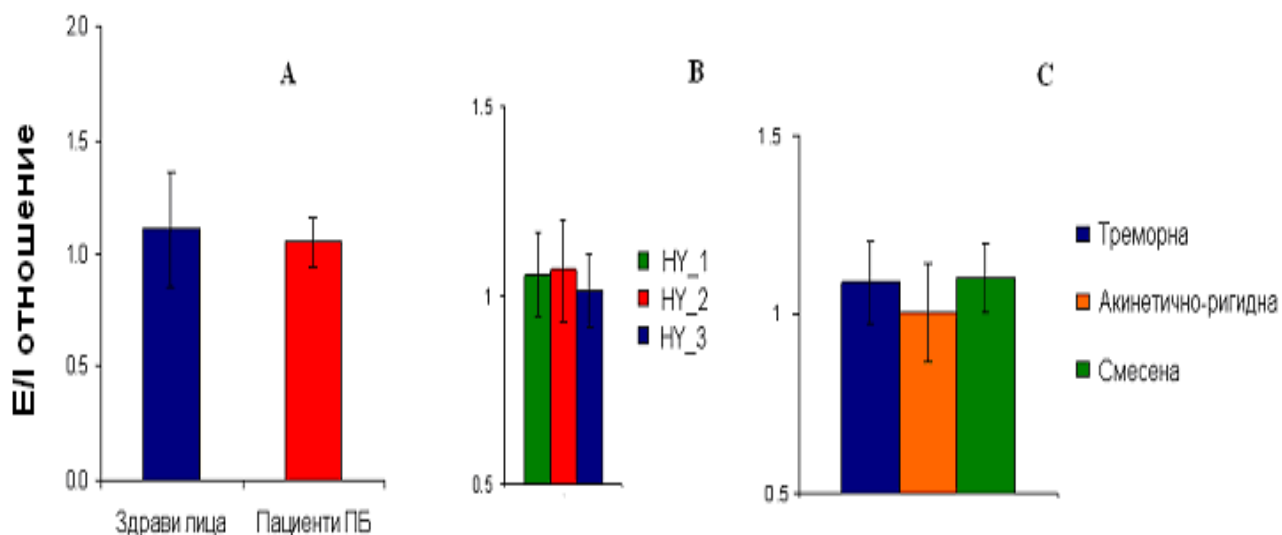
Средната дихателна честота не показва разлики в зависимост от пола и в зависимост от възрастта при пациентите с ПБ и здравите контроли.

Не се установяват статистически достоверни различия в честотата на дишане на пациентите с ПБ в различен стадий на заболяване по Н&У, както и в зависимост от формата на ПБ.

III. Тест с контролирано дълбоко дишане (Е/І отношение).

Стойностите на Е/І отношението (отношение между най-дългия RR интервал по време на експириум и най - късия RR интервал по време на инспириум) не се различават значимо между двете групи изследвани лица - здрави и пациенти с ПБ (фиг. 9А). Полът на изследваните лица не оказва влияние върху този показател.

Не се установяват разлики за стойностите на Е/І отношението в зависимост от стадия и от формата на заболяването (Фиг.9 В,С).



Фигура 9. Средни стойности на Е/І отношение при здрави лица и пациенти с ПБ в покой (А) и при пациентите с ПБ в зависимост от стадия на заболяването по Н&У (В) и формата на заболяването (С).

V. Вариабилност на сърдечната честота (ВСЧ)

1. Времеви показатели за ВСЧ

Показател		Среден RR интервал (s) (SD)	СЧе(уд/min) (SD)	SDNN (ms) (SD)
Покой	Контроли	0.98 (0.18)	78.02 (11.97)	99.1 (37.62)
	ПБ	0.85 (0.12)*	71.87 (9.74) *	75.7 (50.73) *
Дълбоко дишане	Контроли	0.75 (0.16)^	75.22 (10.0)	129.09 (49.39)
	ПБ	0.84 (0.12)	72.52 (9.7)	74.08 (43.28)
Ортостатизъм	Контроли	0.72 (0.1)^	85.22 (10.9)	126.87 (57.9)
	ПБ	0.77 (0.13)	80.08 (13.61)	56.98 (24.74)
Клиностатизъм	Контроли	0.96 (0.16)	63.85 (11.62)	64.98 (20.18)
	ПБ	0.85 (0.13)	71.97 (10.48)	63.75 (29.89)

Таблица 3. Времеви показатели на ВСЧ при здрави лица и пациенти с ПБ в покой и след провокация. Среден RR интервал - средна продължителност на RR интервала, СЧе – средна сърдечна честота от ЕКГ, SDNN-средно отклонение на RR интервала(*-статистически достоверни разлики между пациенти с ПБ и здрави контроли, ^ - статистически значима разлика между състояние на покой и в условие на провокация $p < 0.05$).

При пациентите с ПБ средния RR интервал, средната сърдечна честота и средното отклонение на RR интервала в покой са значимо снижени в сравнение с контролните лица (таб.3).

При здравите контроли теста с дълбокото дишане и ортостатизма водят до значимо снижение на средния RR интервал в сравнение със състоянието на покой. Провокациите – дълбоко дишане, ортостатизъм и клиностатизъм не променят достоверно продължителността на RR интервала при пациентите с ПБ (таб.3).

На таблица 4 са представени времевите показатели на ВСЧ при здрави лица и пациенти с ПБ в покой и след провокации разпределени по пол.

При здравите лица и при пациентите с ПБ не се установяват статистически достоверни междуполови различия в продължителността на RR интервала при покой и в условия на провокация (таб.4).

За разлика от здравите лица, при които се установи значим ефект само на фактора ”Провокация” ($F_{3,59}= 11.58$, $p<0.05$), върху продължителността на RR интервала, при пациентите с ПБ се наблюдава взаимодействие между факторите ”Провокация” и ”Пол” ($F_{3,53}= 3.51$, $p<0.05$). Само при пациентите мъже продължителността на RR интервала се скъсява значимо в условие на ортостатизъм в сравнение със състоянието на покой (Таб.4 а).

Показател		Среден RR интервал (s) (SD)	СЧе (уд/min) (SD)	SDNN (ms) (SD)
Покой	Контроли			
	Жени	0.99(0.17)a	76.78 (11.78)	98.27 (39.94)
	Мъже	0.92 (0.2)a	81.64 (12.22)c	101.53 (31.02)
	ПБ			
Дълбоко Дишане	Жени	0.83(0.12)	73.04 (10.45)	59.74 (35.41)a
	Мъже	0.85 (0.12)a	72.22 (9.4)	83.27 (59.18)a
	Контроли			
	Жени	0.75(0.16) b	75.29 (10.29)	130.06 (51.12)
Ортостатизъм	Мъже	0.73 (0.14) b	75.05 (9.45)	126.32 (45.74)
	ПБ			
	Жени	0.83(0.13)	72.51 (10.46)	84.89 (36.07)
	Мъже	0.83 (0.12)	73.54 (9.16)	70.1 (48.61)
Клиностатизъм	Контроли			
	Жени	0.72(0.11) a	84.33 (11.12)	126.96 (39.94)
	Мъже	0.69 (0.1)a	87.99 (10.11)	126.62 (56.51)
	ПБ			
Клиностатизъм	Жени	0.9(0.16)	66.7 (13.87)	84.63 (17.79)a
	Мъже	0.74 (0.1)a	82.68 (13.15)	58.29(29.02)a *
	Контроли			
	Жени	0.93(0.15)	65.61 (11.07)	67.71 (19.72)
Клиностатизъм	Мъже	1.2 (0.1)	59.76 (10.2)c	63.16 (17.04)
	ПБ			
	Жени	0.85(0.14)	70.3 (11.67)	58.99 (18.99)
	Мъже	0.85 (0.12)	71.77 (9.85)	70.18 (36.61)

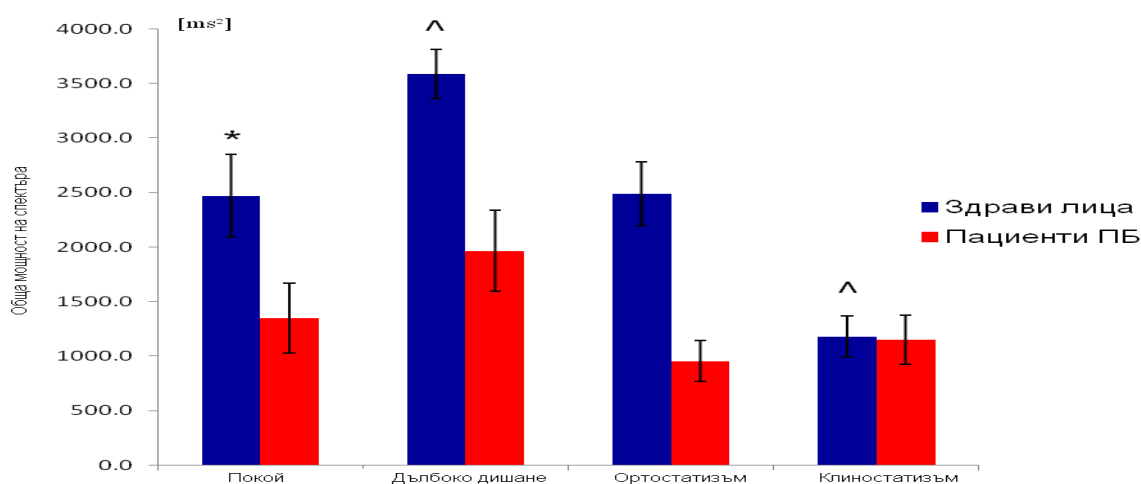
Таблица 4. Времени показатели на ВСЧ при здрави лица и пациенти с ПБ в покой и след провокация разпределени по пол. Среден RR интервал - средна продължителност на RR интервала, СЧе – средна сърдечна честота от ЕКГ, SDNN-средно отклонение на RR интервала (статистически достоверни различия между: - а покой и ортостатизъм, **b** -покой и дълбоко дишане, **c** - покой и клиностатизъм * - различия между мъже и жени; $p<0.05$).

Установява се противоположен ефект на провокациите между мъже и жени страдащи от ПБ в сравнение със състоянието на покой - при жените се наблюдава тенденция към нарастване на отклонението на RR интервала при ортостатизъм, докато при мъжете се наблюдава намаляване и при трите условия – дълбоко дишане, ортостатизъм и клиностатизъм ,като при ортостатичния тест намалението на RR интервала за мъжете е статистически значимо в сравнение със състоянието на покой (Табл.4а).

Не се установяват статистически значими разлики в продължителността на RR интервала, средната сърдечна честота и средното отклонение на RR интервала в зависимост от тежестта и формата на ПБ.

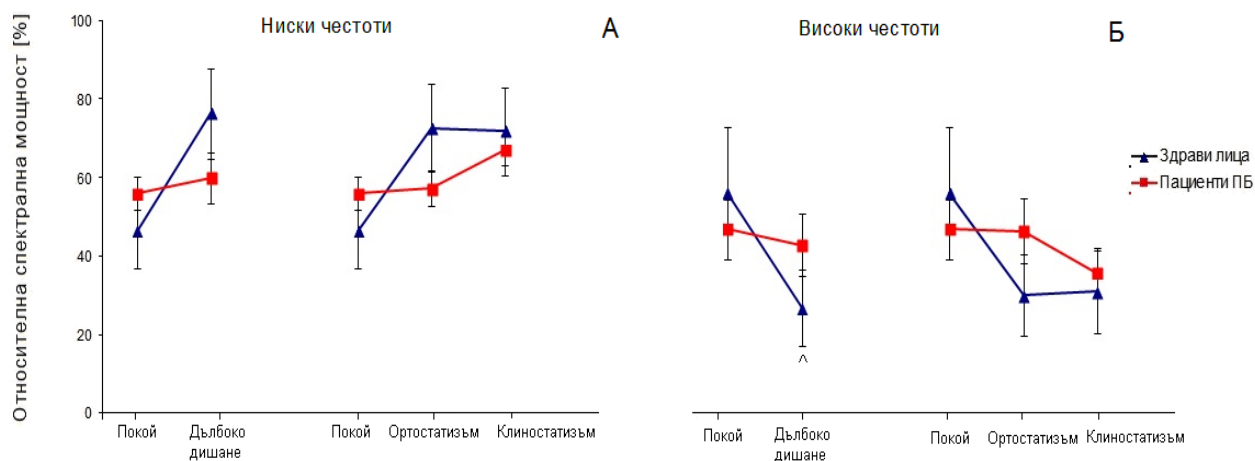
2. Честотни показатели за ВСЧ

Общата мощност на спектъра (P_{total}) в покой е значимо по - ниска при пациентите с ПБ спрямо здравите контроли (фиг.10). Значими разлики бяха установени между общата мощност на спектъра в покой и по време на дълбоко дишане и клиностатизъм при здравите контроли, като при дълбоко дишане общата спектрална мощност нараства, докато при клиностатизъм значимо намалява. При пациентите с ПБ достоверни различия за P_{total} между състоянието на покой и функционални автономни тестове не се установяват (Фиг.10).



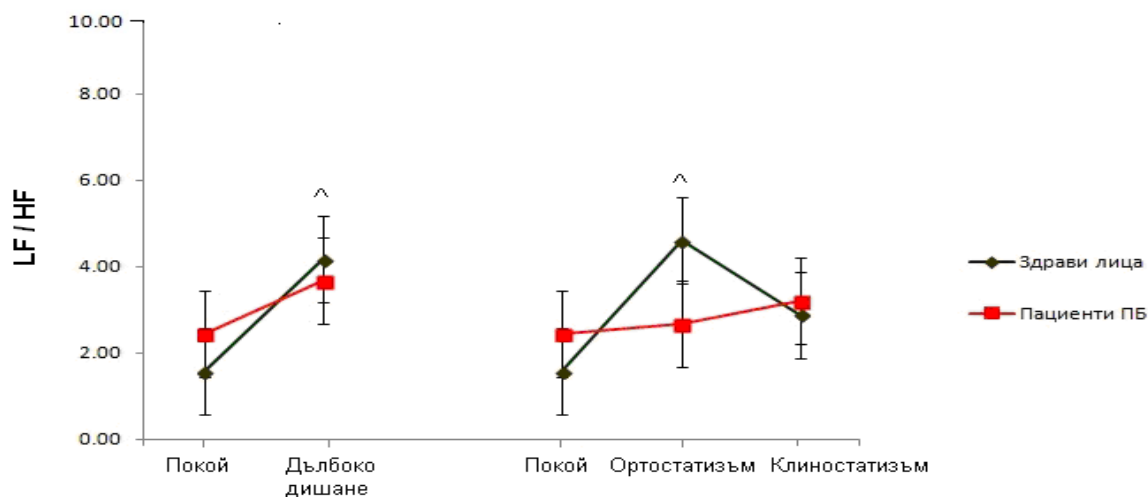
Фигура 10. Средни стойности на обща мощност на спектъра при здрави лица и пациенти с ПБ при покой и след провокации (* - статистически достоверни различия между здрави и ПБ, ^ - между покой и провокация, $p < 0.05$).

На Фигура 11А са представени относителните стойности на нискочестотните компоненти на спектъра при здравите лица и пациентите с ПБ в покой и при провокации, а на фиг. 11 Б – високочестотните компоненти на спектъра. На фигурата се вижда, че в състояние на покой стойностите на ниско и високочестотните компоненти не показват съществени разлики, както при здравите контроли, така и при пациентите с ПБ. При болните с ПБ автономните провокационни тестове не оказват значимо влияние върху спектралното разпределение и в двете честотни области, докато при здравите лица провокацията води до нарастване на ниските честоти (фиг.11А) и снижение на високите честоти (фиг.11 Б) в сравнение със състоянието на покой. Снижението на високите честоти при здравите лица е значимо при теста с дълбоко дишане (фиг.11 Б).



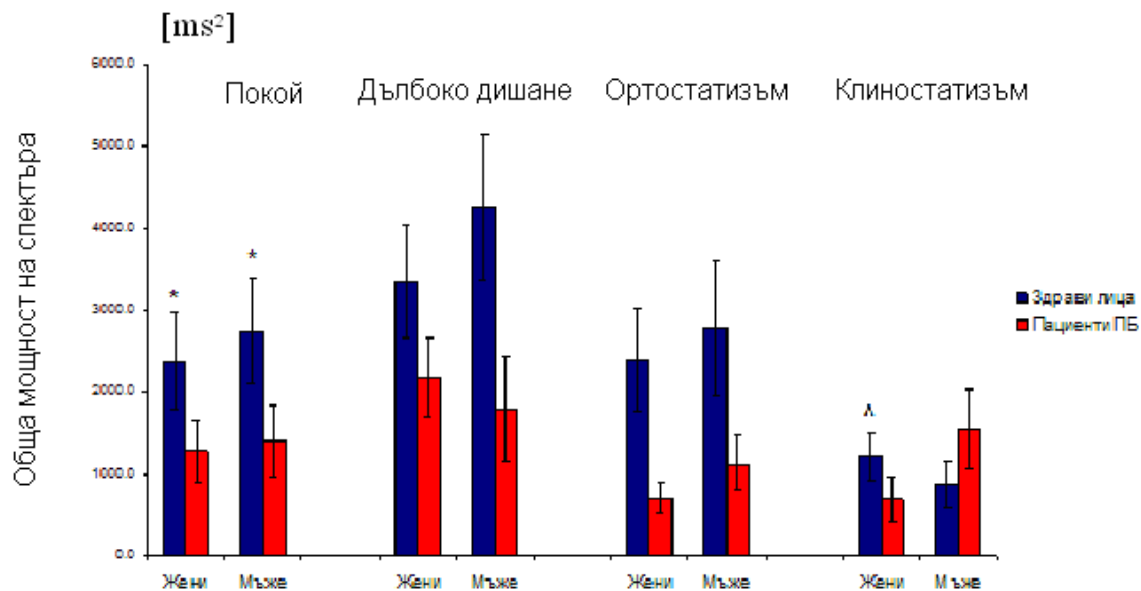
Фигура 11. Относителен дял на нискочестотните и височестотните компоненти на при здрави лица и пациенти с ПБ в покой и след провокации (^ -статистически достоверни различия между покой и дълбоко дишане $p < 0.05$).

За LF/HF отношението в състояние на покой не се наблюдава достоверна разлика между здравите лица и пациенти с ПБ. За разлика от болните с ПБ при които провокациите не оказват значимо влияние върху това отношение, при здравите контроли то значимо нараства при дълбоко дишане и ортостатизъм в сравнение със състоянието на покой (фиг. 12)



Фигура 12. Отношение на нискочестотните към високочестотните компоненти на спектъра (LF/HF) при здрави лица и пациенти с ПБ в покой и при провокации (^ - статистически достоверни различия между покой и провокация, $p < 0.05$).

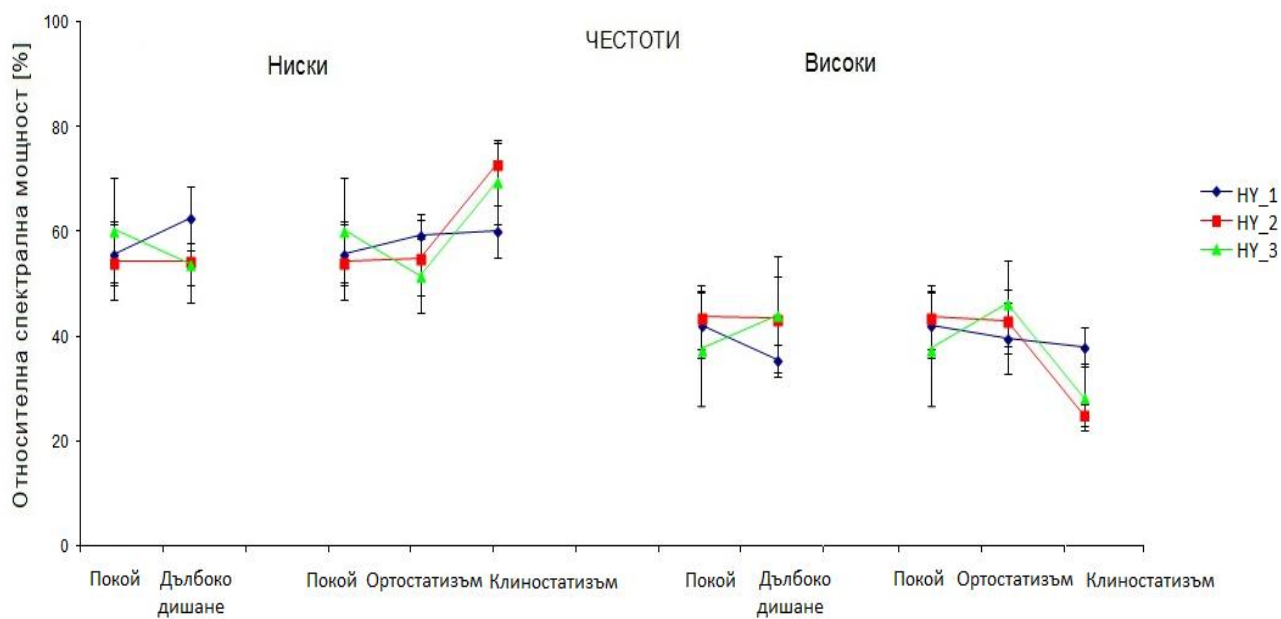
И за двата пола при пациентите с ПБ общата спектрална мощност в покой остава значимо по - ниска спрямо здравите контроли. Само при здравите жени в условие на клиностатизъм се отчита значим ефект на провокацията (фиг.13).



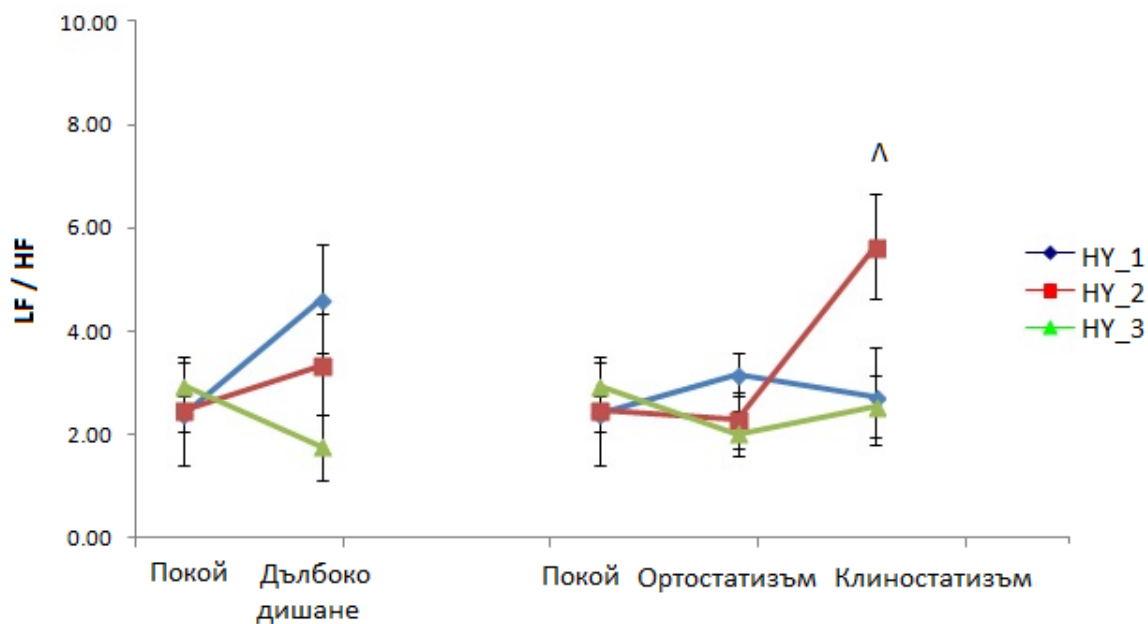
Фигура 13. Обща мощност на спектъра при здрави лица и пациенти с ПБ в покой и при провокации, разпределени по пол (* - статистически достоверни различия между здрави и ПБ, ^ - между покой и провокация, $p < 0.05$).

При покой общата мощност на спектъра при пациентите с ПБ е значитимо снижена спрямо здравите лица независимо от възрастта. Както при здравите контроли, така и при болните с ПБ тестът с дълбоко дишане води до значитимо нарастване на общата спектрална мощност в сравнение с покой и при двете възрастови групи (под и над 65 години).

Полът, както при здравите, така и при пациентите с ПБ не оказва влияние върху спектралните компоненти (LF, HF) и тяхното отношение. Не се установяват значими разлики за тези показатели в зависимост от стадия на заболяването по Н&У (фиг.14) и (фиг.15).



Фигура 14. Относителен дял на ниско и високочестотните компоненти на спектъра в покой и след провокации при пациенти с ПБ в зависимост от стадия на заболяването по Н&У.



Фигура 15. LF/HF отношение в покой и след провокации в зависимост от стадия на заболяването по Н&У(^ - статистическа значима разлика между клиностатизъм и покой, $p < 0,05$).

Разпределението на честотните компоненти на спектъра и тяхното отношение е независимо от формата на заболяването.

VI. Честота на ОХ и връзка с клиничните характеристики на болестта.

При изследваните от нас болни 14 от 55 (25%) покриха критериите за ОХ, като от тях само трима имаха симптоми свързани със снижение на артериалното налягане. От пациентите с ОХ двама са новодиагностицирани и не приемат медикаменти за лечение на ПБ. Останалите 12 болни с ОХ провеждат лечение с леводопа в различни комбинации с други антипаркинсонови медикаменти.

Между двете групи пациенти с и без ОХ не съществуват значими разлики по отношение на възрастта, продължителността на заболяването, и оценките по MMSE, Н&У и UPRDS (Таб.5).

Пациентите с ПБ и ОХ имат по- висок бал за подскала КВН от SCOPA – AUT – BG

спрямо болните без ОХ, както и по-висок общ бал спрямо здравите лица.(таб.5).

Показатели	ПБ с ОХ	ПБ без ОХ	Значимост на различията	Контроли (значимост на различията с ОХ/ без ОХ)
Възраст	61.28±9.85	64.66±8.9	NS	58.47±9.41
Възраст на начало на ПБ	85.7% късно начало	87.3% късно начало	NS	
Продължителност на ПБ	5.78±2.31	4.8±2.9	NS	
H&Y	1.64±0.84	1.65±0.78	NS	
MMSE	28.35±1.2	27.12±2.8	NS	29.04±0.84 NS/NS
UPRDS	34.07±17.02	29.12±13.45	NS	
UPRDS (моторна подскала)	31.46±19.36	27.16±13.59	NS	
SCOPA – AUT – BG				
Общ бал	16±9.05	13±5.95	NS	10.72±7.6 p<0.05 / NS
Кардиоваскуларна	1.71±0.77	1.25±0.34	P<0.05	1.63±1.49 NS / p<0.05
Гастроинтестинална	5.71±3.19	3.59±2.8	NS	2.18±2.01 p<0.05/ p<0.05
Уринарна	5.2 ±2.92	4.68±2.04	NS	2.59±2.36 p<0.05/ p<0.05
Терморегулаторна	2.64±1.79	2±1.69	NS	2.55±2.39 NS/NS

Таблица 5. Сравнение на пациентите с ПБ с и без ОХ в зависимост клиничната характеристика на заболяването и спрямо здравите контроли по отношение на субективните автономни нарушения.

ПБ с ОХ– Паркинсонова болест с ортостатична хипотония, ПБ без ОХ – Паркинсонова болест без ортостатична хипотония, H&Y - Hoehn and Yahr scale , UPRDS -United Parkinson’s disease rating scale ,MMSE - Mini Mental State Examination , (NS – без статистически значима разлика)

VII. Кардиоваскуларна автономна функция и влияние на прилаганата антипаркинсонова терапия

В зависимост от провежданото лечение пациентите с ПБ са разделени в шест групи. I група– без леводопа терапия (11 болни), II група – монотерапия с леводопа (7 болни), III група – комбинирана тройна терапия с леводопа ,допаминов агонист (ДА) и MAO-B инхибитор (6 болни), IV група – комбинирана терапия на леводопа с

допаминов агонист (6 болни), V група - комбинирана терапия на леводопа с MAO-B инхибитор (9 болни) и VI група – комбинирана терапия на леводопа с амантадин сулфат (8 болни).

Вътрегруповите различия бяха оценени с Duncan непараметричен рангов тест. Резултатите от анализа са представени на таб.б.

От таблицата се вижда, че пациентите провеждащи лечение с тройна комбинация (леводопа+ДА+MAO-B) и леводопа терапия с амантадин сулфат имат значимо по-ниски стойности на САН в покой в сравнение с пациентите без леводопа терапия. В условие на ортостатизъм се наблюдава тенденция за снижаване на САН при всички групи с комбинирана леводопа терапия, като САН е значимо по-ниско при пациентите с тройна комбинация и леводопа с MAO-B или амантадин сулфат. По отношение на сърдечната честота няма значими промени, единствено пациентите приемащи леводопа с амантадин сулфат имат по-ниска сърдечна честота в условие на ортостатизъм.

Болните провеждащи самостоятелна терапия с леводопа имат по - ниски стойности на LF и по - високи стойности на HF в покой спрямо останалите групи, като разликите са значими спрямо пациентите от трета и шеста група. В условие на ортостатизъм тази тенденция се запазва и разликите стават значими спрямо всички групи провеждащи комбинирана терапия (таб.б).

	I гр. Без леводопа (SD)	II гр. Леводопа монотерапия (SD)	III гр Леводопа +ДА+ MAO-B (SD)	IV гр. Леводопа + ДА (SD)	V гр. Леводопа + MAO-B (SD)	VI гр. Леводопа + амантадин сулфат (SD)
САН покой	136.364 (13.618)	131.000 (12.689)	121.286 * (7.111)	127.571 (11.998)	128.200 (11.193)	120.143 * (9.477)
ДАН покой	76.364 (10.092)	73.364 (5.988)	72.286 (8.056)	68.000 (8.813)	72.600 (4.993)	68.429 (5.855)
СрАН покой	96.091 (10.709)	92.545 (7.686)	88.714 (7.251)	87.857 (4.375)	91.300 (5.697)	85.571 * (6.579)
САН ортостатизъм	132.111 (17.280)	138.556 (19.398)	116.250 # (15.457)	124.000 (8.438)	123.000 # (23.521)	114.143 # (13.222)
ДАН ортостатизъм	78.000 (11.832)	75.000 (17.889)	69.250 (9.287)	74.333 (13.261)	76.556 (14.170)	64.714 (7.952)
СрАН ортостатизъм	96.000 (12.884)	96.222 (16.925)	85.000 (11.165)	91.000 (11.225)	92.000 (16.016)	81.429 # (9.217)
Среден RR интервал покой	0.886 (0.094)	0.797 (0.111)	0.825 (0.089)	0.875 (0.159)	0.849 (0.116)	0.880 (0.168)
Среден RR интервал ортостатизъм	0.786 (0.097)	0.768 (0.110)	0.658 (0.114)	0.700 (0.075)	0.743 (0.104)	0.860 (0.217)
СЧе покой	68.336 (7.031)	76.410 (9.317)	73.148 (5.559)	70.523 (7.547)	71.993 (9.068)	70.178 (12.734)
СЧе ортостатизъм	77.330 (10.292)	79.693 (12.353)	93.638 (18.225)	86.313 (8.757)	82.205 (11.489)	73.338 # (17.924)
LF п.и покой	0.589 (0.145)	0.369 (0.177)	0.683 # (0.121)	0.560 (0.262)	0.612 (0.249)	0.675 # (0.222)
LF п.и. ортостатизъм	0.663 (0.169)	0.262 * (0.162)	0.610 # (0.185)	0.615 # (0.351)	0.762 # (0.180)	0.631 # (0.162)
HF п.и. покой	0.411 (0.145)	0.631 (0.177)	0.317 # (0.121)	0.440 (0.262)	0.387 (0.249)	0.325 # (0.222)
HF п.и. ортостатизъм	0.337 (0.169)	0.738 (0.162)	0.390 # (0.185)	0.385 # (0.351)	0.274 # (0.169)	0.369 # (0.162)
LF/HF покой	1.830 (1.365)	1.687 (0.432)	2.520 (1.297)	2.288 (2.455)	3.035 (2.793)	4.453 # (4.669)
LF/HF ортостатизъм	2.736 (1.956)	1.408 (0.345)	1.945 (1.112)	4.498 (4.810)	4.948 (3.137)	2.265 (1.640)

Таблица 6. Хемодинамични показатели, времеви и честотни параметри на ВСЧ при пациенти с ПБ , разпределени в групи в зависимост от прилаганото лечение в състояние на покой и в условие на ортостатизъм. ДА- допаминов агонист, MAO-B - MAO-B инхибитор, п.и- нормализирани единици. SD – стандартно отклонение. (* - статистически значима разлика между лечение без леводопа и комбинирано лечение с леводопа и други медикаменти; #– само леводопа и комбинирано лечение с леводопа и други медикаменти; p<0.05)

ОБСЪЖДАНЕ

Изследвания от нас клиничен контингент от пациенти с ПБ по своето разпределение по пол отговаря на установените епидемиологични честоти за България. Включените в проучването лица, както болните, така и контролите са в сравнително висок възрастов диапазон, което налага внимателно интерпретиране на резултатите, поради възможността възрастта да влияе като допълнителен фактор за появата на търсените КВН. Съгласно използваните от нас критерии за подбор на пациенти, всички участници са до трети стадий на заболяването по Н α У, като най-голям брой пациенти са в първи стадий, което дава възможност за оценка на КВН още в началното развитие на болестта.

Резултатите от настоящото проучване показват, че така изготвения български вариант на SCOPA-AUT добре дефинира въпросите, включени в отделните подскали (алфа на Cronbach е ~ 0.8). Въпросникът е надежден инструмент за характеризирание на автономните дисфункции при пациенти с ПБ. Доминираща роля имат подскалите за гастроинтестинални и уринарни функции, при които алфа на Cronbach е > 0.7 .

Намерената по-слаба надежност на резултатите по отношение на кардиоваскуларните функции в SCOPA-AUT подсказва, че при българската популация тази подскала трябва да се интерпретира внимателно. Поради липсата на други валидирани въпросници, свързани с откриване на кардиоваскуларни дисфункции при пациенти с ПБ са необходими целенасочена анамнеза и по възможност използване на допълнителни скринингови изследвания.

Установената статистически значима корелация между общата двигателна оценка от UPRDS и в частност третата част на скалата с общата оценка на SCOPA-AUT-BG показва, че SCOPA-AUT-BG може да бъде използван за оценка на състоянието на автономните функции при пациенти с ПБ и за тяхното проследяване в хода на болестта едновременно с други утвърдени скали.

В ранните стадии на заболяването регистрираните кардиоваскуларни оплаквания от въпросника не се различават значимо от здравите контроли. Обяснение за това може да бъде включване на допълнителни компенсаторни механизми на организма за преодоляване на невроциркулаторната недостатъчност за определен период.

Липсата на корелация между възрастта и регистрираните автономни симптоми (в частност КВН), както при пациентите, така и при здравите контроли, не подкрепя възможността тя да бъде значим фактор за появата на автономни симптоми.

При изследваните от нас пациенти се открива, че баловите на КВН и ТРН при жените с ПБ са по - високи от мъжете. Няма данни други автори да установяват подобни междуполови различия при използване на SCOPA –AUT. Известно е, че женския пол е свързан по- често с оплаквания от ортостатична замаяност и макар че такава тенденция не се установява при здравите контроли, то при жените с ПБ най- вероятно тази зависимост е в резултат на два допълващи се фактора – пол и заболяване.

Интерес представлява фактът, че пациентите с акинетично- ригидна форма имат по – изразени КВН от SCOPA –AUT-BG. Приема се, че треморната и акинетичната форма имат различни невропатологични механизми. Те показват различни патерни на увреда при FP-CIT SPECT. При пациентите с акинетична форма на ПБ е налице по - бърза прогресия на заболяването, по- изразена сърдечна денервация, както и натрупване на големи количества телца на Lewy в неокортекса. Тези различия е възможно да водят и до различна фенотипна изява на автономните симптоми.

Резултатите от SCOPA-AUT-BG при нашите пациенти с ПБ, показват че оценката на КВН чрез въпросници е несигурна и недостатъчна. Основни дефиниращи автономни симптоми остават гастроинтестиналните и уринарните, докато изявата на останалите е слабо изразена. Анализът на субективните автономни симптоми посочва женския пол при ПБ и акинетично - ригидната форма на заболяването като свързани с по - голям риск от развитие на КВН.

Оценката на хемодинамичните показатели и ВСЧ в различни физиологични условия показва, че при пациентите с ПБ в състояние на покой се установяват значимо по- високи стойности на систолното артериално налягане и по- ниска сърдечна честота в сравнение със здравите контроли. Запазването на тенденцията за по - високо систолно артериално налягане и след клиностатичния тест показва, че вазомоторната автономна регулация е променена и е налице автономен дисбаланс. Установява се, че за неговата изява възрастта на пациентите не оказва значим ефект, а само фактора заболяване. Повишените стойности на АН в хоризонтално положение могат да бъдат свързвани с развитие на хипертензия, чията поява е в резултат на постсинаптична рецепторна свръхчувствителност и загуба на барорефлексна инхибиция . Най- вероятно това са причините за по - високите стойности на САН при изследваните от нас лица. Би могло да се обсъжда и повишена симпатикова еферентна активност, но данните за ранна сърдечна денервация, установена с функционални невроизобразяващи методи, липсата на значими промени в АН при прилагане на гравитационен стимул, както и регистрирани от други автори снижени стойности на норепинефрина при изправяне не са в подкрепа на тази възможност. Също така би трябвало да се очаква тези пациенти да имат тахикардия в покой. Те не само че имат нормални стойности на СЧ, но същите са значимо по - ниски спрямо здравите контроли и до момента подобни промени не са описани от други автори. Тези резултати насочват към съществуването на автономен дисбаланс на синоатриално ниво. Има няколко възможни обяснения на този феномен: 1) първично повишена парасимпатикова функция 2) изместване на автономния баланс за сметка на намалена симпатикова активност при все още съхранена парасимпатикова или 3) наличие на парасимпатикова дисфункция, чието снижение се маскира от по- напредналата сърдечна денервация.

При изследваните от нас лица в покой се наблюдава силно снижена вариабилност на СЧ в сравнение със здравите лица: значително скъсена продължителност на RR интервала,

значимо по - ниски стойности на SDNN, двукратно снижена обща вариабилност. Снижената ВСЧ в покой е показател за парасимпатикова дисфункция.

При прилагане на теста с дълбоко дишане се установява липса на значима разлика в стойностите на E/I отношението между здрави лица и болни с ПБ. Това би могло да се дължи на неочакваната симпатикова активация по време на теста в резултат на приложените вербални стимули. Независимо от това все пак при здравите лица общата мощност на спектъра значимо нараства в резултат на дихателния стимул, докато при болните тази тенденция е слабо изразена. При болните с ПБ липсва и установената при здравите лица динамика в LF, HF, LF/HF отношение.

При теста с пасивно изправяне на тялото се установява тенденция за понижаване на САН и липса на промяна в ДАН и СрАН при пациентите с ПБ, докато при здравите лица САН, ДАН и СрАН значимо се покачват. Успоредно с описаните промени в артериалното налягане сърдечната честота значимо се покачва още в първата минута от теста при пациентите с ПБ, докато покачването ѝ при здравите контроли се наблюдава след втората минута и е по- слабо изразено.

Както при болните, така и при здравите лица след пасивно изправяне се наблюдава покачване на СЧ, което е в границите на нормата (до 15/мин). Получените от нас резултати при паркинсоново болни, обаче не съвпадат с резултатите на други автори, които съобщават за липса на промени в СЧ или за сниженото ѝ покачване при ортостатизъм. При повдигане на тялото първоначалните промени в СЧ са в резултат от намаляване на парасимпатиковата активност на синоатриално ниво с последващо активиране на симпатикуса и преобладаването му при стабилизиране на ортостатичната позиция. При условие, че при нашите болни парасимпатиковия тонус е първоначално снижен в покой, то тази констелация се проявява по- силно след неговото намаляване в резултат на гравитационния стимул, поради което последния води до по - бърза изява и доминиране на симпатиковата активност.

Липсата на промяна в продължителността на RR интервала при болните с ПБ при ортостатизъм показва, че автономната реактивност при тях е силно снижена в сравнение със здравите контроли и гравитационния стимул не предизвиква очакваната симпатикова активация. Ниско и високочестотните спектрални компоненти, както и тяхното отношение не се променят при провокация за разлика от здравите лица, което е показател за симпатикова и парасимпатикова дисфункция.

Във връзка с проведените автономни функционални тестове в нашето проучване се изключва възможността честотата на дишане да повлиява резултатите от изследването на ВСЧ. Изследванията, свързани с евентуално влияние на възрастта и пола върху кардиоваскуларните автономни нарушения показват, че при здравите контроли в условие на покой не се установяват значими различия в отделните групи, разпределени по възраст по отношение на всички показатели: САН, ДАН, СрАН, времевите и честотните параметри от ВСЧ. Не се откриват и междуполови различия за параметрите на ВСЧ. Следователно може да се приеме, че кардиоваскуларната дисфункция при пациентите с ПБ не е свързана с промени настъпващи в хода на стареенето, а основен фактор за нейната изява е заболяването ПБ.

Докато при здравите контроли независимо от пола ортостатичния тест и дълбокото дишане водят до скъсяване на RR интервала, то само при пациентите с ПБ от женски пол този показател не се променя при никоя от приложените провокации. Предвид , че жените с ПБ имат повече КВН установени чрез SCOPA-AUT-BG тези резултати са в подкрепа на възможността при лицата от женски пол с ПБ може да се очаква по-често развитие на кардиоваскуларни нарушения.

Липсата на значима разлика, както и на промени в повечето изследвани автономни параметри в зависимост от изявеността на двигателните симптоми ни дават основание да подкрепим тезата, че тяхното развитие е независимо от тежестта на заболяването, оценена по Н α У. Очевидно проявите на кардиоваскуларната дисфункция не зависят и от формата

на заболяването. Не установихме определен патерн на изява на двигателните симптоми свързан с нарушение на ВСЧ.

При изследваните от нас болни само 14 от 55 (25%) покриват критериите за ОХ, като от тях само трима имат симптоми свързани със снижение на АН (симптоматична ОХ). Така описаната честота е съпоставима с данните на други автори. Болните с ОХ имат висок бал на КВН от SCOPA –AUT - BG спрямо тези без ОХ. Възможно е те да имат симптоми, които обаче да не се проявяват в момента на провеждане на изследването, а само при определени ситуации. Нашите резултати са в подкрепа на предишни твърдения, че не съществува връзка между ОХ и възрастта на пациентите, началото на заболяването, когнитивните функции, както и с тежестта на моторните симптоми.

И при двете групи пациенти (със и без ОХ) ГИН и УРН от SCOPA –AUT - BG подskalите остават ясно дефинирани от заболяването независимо от съществуването на ортостатична хипотония. Възможно е тези два вида нарушения да имат различни от КВН патогенетични механизми.

Въпросът дали антипаркинсоновата терапия води до поява на ОХ остава труден за отговор. При изследваните от нас пациенти само двама с ОХ, които са асимптомни по време на ортостатизма не приемат медикаменти, а всички останали приемат леводопа в различни комбинации. Приемът на самостоятелна леводопа терапия не води до значими промени в артериалното налягане. Намерените от нас по-ниски стойности на АН в покой и неговото снижение при изправяне при пациентите с комбинирана терапия са в подкрепа на други проучвания, които установяват същите ефекти върху артериалното налягане след започване на терапия с допаминови агонисти или MAO – В инхибитори.

Нашите резултати, макар и ограничени от малкия брой лица в отделните групи показват, че прилагането на самостоятелна леводопа терапия не е свързана с неблагоприятни ефекти върху сърдечната автономна реактивност. Приемът ѝ в комбинация с допаминови агонисти, Мао-В инхибитори и амантадин сулфат, обаче

води до значимо снижение на артериалното налягане в покой и при изправяне, което определя необходимостта от мониториране на артериалното налягане при започване на комбинирана антипаркинсонова терапия.

Заклучение: Кардиоваскуларния автономен контрол е нарушен в ранните стадии на ПБ. Наблюдават се значимо снижени времеви стойности при покой, докато при провокативните тестове се разкрива нарушена функция както на симпатиковата, така и на парасимпатиковата система, регулиращи сърдечния ритъм. Тези дисфункции са най-отчетливи при тест с пасивно повдигане на тялото, който е лесно изпълним и не изисква съдействие от страна на пациента. Това дава възможност този тест да бъде използван за скринингов в диагностиката на кардиоваскуларните автономни нарушения при ПБ.

Изводи

1. Въпросникът SCOPA-AUT-BG е валиден и надежден специализиран инструмент за оценка на автономните функции при пациенти с ПБ. Използването му дава възможност за по - пълна клинична оценка на пациентите, във всички стадии на ПБ и за определяне на необходимостта от специализирано изследване на автономните функции.
2. Пациентите с ПБ от женски пол и тези с акинетично – ригидна форма на заболяването могат да развият по- често субективни кардиоваскуларни автономни нарушения.
3. При пациентите с ПБ се наблюдават кардиоваскуларни нарушения в ранните стадии на заболяването. Те се проявяват основно със снижена ВСЧ.
4. Намалената вариабилност на СЧ не показва връзка с възрастта и пола на изследваните лица, както и с формата на заболяването и тежестта на ПБ оценена по Н&У.
5. Изследването на ВСЧ в покой и след прилагане на функционални автономни тестове е информативен метод за установяване на кардиоваскуларна дисфункция. Тестът с пасивно повдигане на тялото е по- чувствителен за разкриване на латентни автономни нарушения в сравнение с теста с дълбоко дишане.
6. Честотата на ОХ при ПБ е 25%, като в по- голяма част от пациентите ОХ е асимптомна.
7. Появата на КВН при ПБ не зависи от формата и тежестта на заболяването. Женският пол е допълнителен фактор за развитие на кардиоваскуларните нарушения.
8. Не се установява зависимост на субективните автономни нарушения от прилаганата антипаркинсонова терапия. Самостоятелната терапия с леводопа не оказва ефект върху регулацията на артериалното налягане, но комбинирането ѝ с други антипаркинсонови медикаменти е свързано с появата на хипотония, както в покой, така и при изправяне.

Приноси

Методични приноси:

1. Създаден и отработен е алгоритъм за оценка на кардиоваскуларната автономна функция при пациенти с двигателни нарушения, който е съобразен с възможностите им за съдействие спрямо двигателния дефицит.
2. Систематизирани са данните от здрави контроли на възраст над 45 год., което позволява последващото им използване от други изследователи при изследване на болни с неврологични заболявания.
3. Установена е по - висока информативност на ортостатичния тест за оценка на кардиоваскуларната автономна функция спрямо теста дълбоко дишане в ранните стадии на заболяването.

Научно-приложни приноси

1. Валидиран е въпросник за автономни нарушения при ПБ на български език SCOPA-AUT-BG.
2. При започване на комбинирана антипаркинсонова терапия е необходимо мониториране на АН, поради риск от допълнително влияние върху кардиоваскуларната дисфункция и поява на ОХ.

Научно- теоретични приноси

1. За първи път в България се осъществява комплексна оценка на кардиоваскуларните функции чрез ВСЧ при пациенти с ПБ.

Приноси с потвърдителен характер

1. Потвърждава се наличието на ранни кардиоваскуларни нарушения при ПБ.

Пубкации и научни съобщения във връзка с дисертационния труд

Публикации:

1. Велчева И, Димитров Н. Дос, Мантарова С и др. Изследване на автономния баланс при някои неврологични заболявания чрез анализ на вариабилността на сърдечната честота. Българска Неврология. 2009; 9(1): 30-32.
2. Мантарова С, Димитров Н. Дос., Велчева И. Вариабилност на сърдечната честота: Метод за оценка на сърдечната автономна регулация при неврологични заболявания. Българска Неврология. 2009; 9(4): 148-153.
3. Velcheva I, Damianov P, Mantarova S et al. Hemorheology and heart rate variability in patients with diabetes mellitus type 2. Clinical Hemorheology and Microcirculation. 2011; 49 (1-4): 513-518.(IF =2.838, индивидуален IF= 0,709)
4. Мантарова С, Велчева И, Георгиева С и др. Валидиране на българската версия на Scales for outcomes in Parkinson's disease –autonomic (SCOPA- AUT) Folia medica. (под печат)

Съобщения:

1. Велчева И, Димитров Н. Дос, Мантарова С и др. Изследване на автономния баланс при неврологични заболявания чрез анализ на вариабилността на сърдечната честота. 5-та Научна Конференция на Атланти-Евро-Средиземноморска Академия, София, България, Декември 13, София, 2008.
2. Mantarova SG, Dimitrov ND, Velcheva IV. Evaluation of the cardiovascular autonomic dysfunction in patients with Parkinson's disease. 14th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Geneva, Switzerland, September 25-28, 2010. Abstracts. European Journal of Neurology. 2010; 3(17): 554.
3. Мантарова С, Димитров Н, Велчева И. Кардиоваскуларна автономна дисфункция при Паркинсонова болест. Пета юбилейна среща с международно участие Българската асоциация по невросонография и мозъчна хемодинамика , София, Октомври 2-3, 2010, Резюмета, стр.13-14.
4. Мантарова С, Велчева И. Автономни нарушения при Паркинсонова болест. XII национален конгрес по неврология, 19-21 май 2011год., Боровец, Резюмета. Българска неврология, 2011; 11(2): 110. Първа награда за постер.
5. Mantarova S, Velcheva I. Cardiovascular autonomic dysfunction in Parkinson's disease: influence of type, duration, severity, cognitive status and levodopa treatment. 31st Balkan Medical Week, Nis, Serbia, 21-23 September 2012. Book of abstracts.

Участия в научи проекти свързани с темата на дисертационния труд:

Научен проект «Млад изследовател на» МУ София: „Изследване на мозъчната авторегулация при болни с Паркинсонова болест и връзката и с тежестта на заболяването и ефекта от лечението. 2007-2008.