

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ –  
СОФИЯ**

**КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ**

---

**Д-р Георги Стойчев Радевски**

**КЛИНИКО-ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ  
ВЪРХУ ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР**

**Научна  
специалност**

**030119 Неврология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

*НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА НАУЧНА И  
ОБРАЗОВАТЕЛНА СТЕПЕН „ДОКТОР ПО МЕДИЦИНА“*

**Научен ръководител:**

**Акад. проф. д-р Иван Господинов Миланов, дмн**

**София,  
2015**

Дисертационният труд е написан на 272 машинописни страници текст, включващи 52 таблици и 27 фигури и 10 приложения. Библиографският списък съдържа 488 литературни източника, от които 18 на кирилица и 470 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедрата по неврология при Медицински университет – София на 19.05.2015

Публичната защита на дисертационният труд ще се състои на 27.10.2015 год. От 14.00 часа в аудитория на УМБАЛНП “Свети Наум”, съобразно заповед на ректора на МУ– София № РК 36-1090/12.06.2015 пред научно жури в състав:

1. Акад. проф. д-р Иван Миланов, дмн (становище)
2. Доц. д-р Десислава Богданова, дм (рецензия)
3. Доц. д-р Иво Райчев, дм (становище)
4. Проф. д-р Стефка Янчева, дмн (рецензия)
5. Проф. д-р Ара Капрелян, дм (становище)

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ – София и са на разположение на интересуващите се в библиотеката на УМБАЛНП “Св. Наум”, гр. София.

## СЪДЪРЖАНИЕ

<b>ВЪВЕДЕНИЕ</b> .....	10
<b>1. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ</b> .....	<b>83</b>
<b>2. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ, МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ</b> .....	<b>84</b>
2.1. Подбор на контингент и дизайн на проучването .....	84
2.2. Методи .....	90
2.2.1. Срезово проучване (cross-sectional).....	90
2.2.2 Проучване тип „случай-контрола“ .....	90
2.2.3 Документални методи .....	91
2.2.4 Анкетни методи .....	91
2.2.5 Анамнестични методи .....	92
2.2.6 Клинични методи .....	92
2.2.7 Скали за оценка на тежестта на ЕТ, емоционално неудобство и депресивност .....	93
2.2.7.1. The Essential Tremor Rating Assessment Scale (TETRAS v3.1-Bg).....	93
2.2.7.2. Essential Tremor Embarrassment Assessment (ETEA-Bg) .....	94
2.2.7.3. Beck Depression Inventory – BDI-II .....	94
2.2.8. Методология на лингвистичната адаптация и психометрична валидация на скалата за оценка на есенциален тремор и въпросника за емоционално неудобство - TETRAS v3.1 и ETEA .....	94
2.2.9. Функционални невроизобразяващи методи .....	95
2.2.10. Медикаментозни методи .....	96
2.2.11. Статистически методи .....	97
2.2.12. Електронна база данни за съхранение и анализ .....	98
2.2.13. Подбор на изследвания обект.....	98
2.2.14. Етични аспекти .....	99
<b>3. РЕЗУЛТАТИ</b> .....	<b>100</b>
3.1. Културална адаптация и ефективност на скриниращия инструмент .....	100
3.1.1. Резултати от етапите на превода.....	100
3.1.2. Ефективност на скриниращия инструмент .....	101
3.2. Културална адаптация на TETRAS v3.1 за българската популация.....	102
3.2.1. Лингвистична адаптация .....	102
3.2.2. Пилотно тестване .....	102
3.2.3. Приложение на окончателния вариант.....	103
3.2.4. Психометрична валидация .....	104
3.3. Културална адаптация на ETEA за българската популация .....	106
3.3.1. Лингвистична адаптация .....	106
3.3.2. Пилотно тестване .....	106
3.3.3. Приложение на окончателния вариант .....	106
3.3.4. Психометрична валидация .....	107
3.4. Болестност от ЕТ (prevalence).....	109
3.4.1. Изследване на документална извадка.....	109
3.4.2 Определяне на показателя периодна болестност .....	110
3.4.3. Болестност на базата на срезовото проучване на територията на град Стара Загора .....	111

3.4.3.1. Предварителни данни за хода на изследването и определяне на извадката.....	111
3.4.3.2. Определяне на показателя моментна болестност (point prevalence) .....	112
3.4.3.3. Специфична (аналитична) болестност - по пол и възрастови групи.....	113
3.5. Медико-биологични характеристики на болните от ЕТ.....	115
3.6. Клинична характеристика на болните по анамнестични данни .....	119
3.7. Клинична характеристика на болните от неврологичното изследване .....	124
3.8. Оценка на церебеларната функция чрез пробата „пета-пръсти“ .....	129
3.9. Оценка на някои немоторни белези в клиничната картина на ЕТ.....	131
3.10. Определяне вида и коморбидности при пациентите с ЕТ.....	137
3.11. Диагностика на ЕТ.....	139
3.12. Диференциална диагноза .....	140
3.13. Терапевтични интервенции.....	140
3.14. Резултати от приложението на TETRAS v3.1-Bg.....	142
3.15. Резултати от приложение на ETEA-Bg .....	146
3.16. Проучване на риска за възникване на ЕТ .....	149
3.16.1. Определяне на лицата за изследване и демографските, социално-икономически и професионални характеристики на „случаите“ и „контролите“.....	151
3.16.2. Оценка на влиянието на факторите на средата върху появата и развитието на ЕТ .....	153
3.16.3. Оценка на влиянието на наследствеността и развитието на ЕТ.....	156
3.16.4. Оценка на влиянието на коморбидността и развитието на ЕТ.....	157
3.16.5. Оценка на влиянието на някои поведенчески фактори върху появата и развитието на ЕТ .....	158
3.17. Проучване на ефекта от лечението с topiramate .....	165
3.18. Резултати от функционалните невроизобразяващи изследвания и обсъждане.....	168
<b>4. ОБСЪЖДАНЕ.....</b>	<b>169</b>
4.1. Валидизация на инструменти за изследване на тежестта на тремора и емоционално неудобство на български пациенти с ЕТ.....	169
4.2. Скринингово срезово изследване (Фаза I).....	171
4.3. Периодна и моментна болестност от ЕТ.....	174
4.4. Медико-биологични характеристики на ЕТ .....	179
4.5. Клиничната характеристика.....	181
4.6. Оценка на церебеларната функция .....	185
4.7. Немоторни белези в клиничната картина на ЕТ .....	186
4.8. Коморбидност при ЕТ .....	189
4.9. Диагностика на ЕТ.....	189
4.10. Лечение .....	190
4.11. Приложение на TETRAS v3.1-Bg.....	191
4.12. Приложение на ETEA-Bg.....	192
4.13. Аналитично проучване „случай“-„контрола“ .....	194
4.14. Проучването на лечението с Topiramate .....	199
<b>5. ИЗВОДИ.....</b>	<b>201</b>
<b>6. ПРИНОСИ.....</b>	<b>203</b>
<b>ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....</b>	<b>204</b>

## СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

АД – автозомно-доминантно  
 ГАМК – гама-амино-маслена киселина  
 ДМС – дълбока мозъчна стимулация  
 ЕМГ – електромиография  
 ЕТ – Есенциален тремор  
 МКБ – Международна класификация на болестите  
 МРТ – магнитно-резонансна томография  
 МРТР - 1-метил-4-фенил-1, 2, 3, 4, 5, 6-тетрахидропиридин  
 НЗОК - Националната Здравноосигурителна Каса  
 НСИ – Национален Статистически Институт  
 НЦЗИ - Национален център по Здравна Информация  
 ПБ – Паркинсонова болест  
 УМБАЛНП - Университетска Многопрофилна Болница за Активно Лечение по Неврология и Психиатрия  
 ЦНС – централна нервна система  
 BDI – Beck Depression Inventory  
 CI – confidence interval – доверителен интервал  
 ETEA - Essential Tremor Embarrassment Assessment  
 ETEA-Bg – българска версия на Essential Tremor Embarrassment Assessment  
 GABA -  $\gamma$ -Aminobutyric acid  
 m. – musculus  
 n. – nervus  
 OR – odds ratio  
 PET - Positron emission tomography  
 r – показател за корелации  
 RR – Relative risk  
 SD – standard deviation – стандартно отклонение  
 SE – standard error – стандартна грешка  
 СПЕКТ – еднофотонна емисионна компютърна томография  
 TETRAS - The Essential Tremor Rating Assessment Scale  
 TETRAS-Bg – българска версия на The Essential Tremor Rating Assessment Scale  
 TRIG - The Tremor Investigation Group  
 TRS - Fahn-Tolosa-Marín Tremor Rating Scale  
 UPDRS – Unified Parkinson`s Disease Rating Scale  
 UPSIT - University of Pennsylvania Smell Identification Test  
 VIM – nucleus ventralis intermedius  
 WHIGET - Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor  
 $\bar{X}$  – *средна* аритметична

"Ако Ви треперят ръцете преди изпит по калиграфия, тогава няма смисъл да се опитвате да копирате почерка на древните майстори - по-добре да се опитате да възприемете техния дух".

С. Лец

## ВЪВЕДЕНИЕ

Треморът е двигателно нарушение, което се определя като неволеви периодични, повече или по-малко регулярни и ритмични, приблизително синусоидални осцилации на част от тялото, спрямо определена точка или план. Осцилациите се предизвикват от неволеви контракции на реципрочно инервираните мускули антагонисти.

Есенциалният тремор (ЕТ) е едно от най-често срещаните двигателни нарушения, а също така е и едно от най-честите неврологични заболявания при възрастни. Той е бавно и прогресиращо заболяване. Неговият най-характерен белег е кинетичен и/или постурален тремор, който може да обхване различни региони на тялото, най-често горните крайници с честота 4-12 Hz. Характеризира се с хетерогенност по отношение на етиологията, патогенезата, клиничната картина и лечението. Засяга 1-2% от общата популация и около 4,5% от пациентите над 65 годишна възраст. Наблюдава се при хора от всички възрасти и раси, но зачестява с нарастване на възрастта и засяга малко по-често мъжете. Точната оценка на разпространеността му е трудна, поради липса на регистри на болните с ЕТ, единни диагностични критерии, етиологична и клиничната хетерогенност на заболяването. Мнозинството от пациентите с есенциален тремор имат леки форми на тремор и не търсят медицинска помощ за състоянието си, поради това клинично базираните проучвания рефлектират върху много малка пропорция от случаи с ЕТ (около 1%). Техният избор е силно податлив на отклонение, което води до увеличаване на фамилните форми на заболяването и нарастването на случаите с начало в млада възраст.

При 17 до 100% от пациентите има фамилна анамнеза за тремор. Генетичните проучвания установяват три генни локуса при пациенти с автозомно-доминантно унаследяване – ЕТМ1 в хромозома 3q13, ЕТМ2 в хромозома 2p и ЕТМ3 в хромозома 6p23. По-нови проучвания показват връзка с LINGO1 (хромозома15q) и SLC1A2 гените, които обаче не са потвърдени. Както при много други хронично-прогресивни, неврологични заболявания, факторите на околната среда допринасят за етиологията на заболяването. Серия от проучвания тип случай-контрола разкриват връзка между високата честота на ЕТ при хора изложени на експозиция на харман, алкохол, тежки метали и/или пестициди. Част от проучванията показват тютюнопушенето като възможен протективен фактор.

Патогенезата и патоморфологията на заболяването не са известни. През последните години се води спор, относно невродегенеративния характер на заболяването. В полза на тази теза са данните, че заболяването има бавно начало, прогресивен ход, селективна увреда на група неврони, невронална загуба, повишена честота в късна възраст. Има предположения, че ЕТ е свързан с абнормна функция на инхибиторния невротрансмитер гама-амино-маслена киселина (ГАМК). Медикаменти, които повишават ГАМК-ергичната невротрансмисия, повлияват есенциалния тремор. Неврофизиологичните проучвания показват, че есенциалния тремор възниква в церебело-таламокортикалната мрежа.

Предполага се, че долната олива играе ролята на пейсмейкър. Ритмичните осцилации възникват в нея вследствие на активността на ниско праговите волтажно-зависими  $\text{Ca}^{2+}$  канали.

Клинично се характеризира с акционен тремор в горните крайници при 95% от пациентите. Двете ръце са относително симетрично засегнати, но може да има известна асиметрия. С напредване на заболяването честотата на тремора намалява, а се увеличава амплитудата. При 20% от пациентите може да се появи и тремор в покой в по-късните стадии на заболяването. При част от пациентите може да има и тремор на главата, гласа, лицето и долните крайници. Треморът на главата и гласа е много по-чест при жените. Съществуват различни субтипове на есенциален тремор, които се различават по локализация на тремора и появата на допълнителни немоторни белези. При част от пациентите са налице малкомозъчни симптоми като церебеларна атаксия, проявена с бавна походка, нарушена проба „пръсти-пета“ и нарушения в динамичния баланс. Налице са депресивни и когнитивни нарушения свързани с екзекутивните функции, работната памет и вербалната плавност.

Диагнозата се поставя клинично и се базира на изключване на алтернативни причини за акционен тремор. Диференциалната диагноза касае основно паркинсоновия тремор, дистония с тремор на главата, медикаментозно индуциран и усилен физиологичен тремор. В случаи на диагностично затруднение се препоръчва използването на еднофотонна емисионна компютърна томография (SPECT).

Лечението се провежда с неселективни бета-блокери (Propranolol 40-120 mg/дн.) или антиконвулсантите Primidone (30-500 mg/дн.) и/или Topiramate (200-400 mg/дн.). При рефрактерни на медикаментозно лечение пациенти може да се използва високочестотна дълбока мозъчна стимулация или лезионна хирургия.

Есенциалният тремор представлява сериозен медицински проблем, поради високата си честота, все още неизяснената етиология, трудностите при диагностицирането и недостатъчната ефективност на лечението. Засяга голям брой хора, причинявайки инвалидизация и емоционално неудобство, с което може да възпрепятства тяхната трудова реализация и социална вградимост. Поради тези причини, търсейки нови подходи за разрешаване на проблема, много изследователи се насочват към един съвременен дял на медицината – епидемиология на неинфекциозните заболявания. По този начин се получава възможност (чрез подходящи проучвания върху разпространението и аналитични изследвания, търсещи връзка между рискови фактори и възникване на заболяването) да се постигне напредък в усилията за изясняване етиологията на ЕТ и установяване на оптимални лечебно-профилактични мерки.

## **1. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ**

### **1.1. ЦЕЛИ НА ПРОУЧВАНЕТО**

Да се определи приблизителната честота на болните с есенциален тремор, да се предложат хипотези за влиянието на някои рискови фактори върху възникването на заболяването, да се даде детайлно описание на клиничните му характеристики, съчетано с валидиране на подходящи инструменти за оценка на неговата тежест и отчитането на ефект от нови терапевтични възможности.

### **1.2. ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО**

За постигане на поставените цели е необходимо изпълнението на следните задачи:

1. Да се организира и проведе двуетапно, срезово епидемиологично проучване върху репрезентативна извадка от популацията на град Стара Загора, позволяващо изучаване на честотата и разпределението по пол и възраст на болните с ЕТ.
2. Осъществяване на различни клинично-демографски, клинични и клинично-инструментални интерпретации, преглед на терапевтични интервенции.
3. Да се проучи въздействието на някои рискови фактори и наличието на немоторни белези, чрез аналитично изследване тип „случай-контрол“.
4. Културална адаптация на The Essential Tremor Rating Assessment Scale и Essential Tremor Embarrassment Assessment – инструменти за оценка на ЕТ.
5. Изследване и интерпретиране на ефектите от приложението на Topiramate.
6. Да се извърши статистическа обработка на получените данни със съвременни статистически методи.

## 2. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ, МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

### 2.1. ПОДБОР НА КОНТИНГЕНТ И ДИЗАЙН НА ПРОУЧВАНЕТО

Проведохме срезово епидемиологично проучване, последвано от персонално верифициране на диагнозата. Изследването се осъществи през периода 2011-2014 година на територията на град Стара Загора, с население  $\geq 20$  годишна възраст, съответно - 113342 души, по данни на Национален Статистически Институт (НСИ) към дата 01.02.2011г. Публикуваните данни от проучвания на големи контингенти в други държави, позволяват да се приеме очакван дял болни с ЕТ, равняващ се приблизително на 3% от съвкупността. Съобразно тези данни, за постигане на представителност на резултатите и очакван брой необхванати лица в настоящето проучване е определен изискуем обем на извадката от **4240 души**. Извадката е направена чрез непреднамерен (случаен) подбор от пациентските листи на 15 семейни лекари, практикуващи в гр. Стара Загора, след предварително отправена молба за съдействие. За получаване на случайна извадка използвахме софтуерната програма „Random Number Generator Pro“, версия 2,17. За обезпечаване на репрезентативността спазихме строго изискванията за непреднамерен подбор и стратификация на извадката, както и включване на достатъчен брой случаи. Проведоха се оперативни мероприятия с цел подготовка на лицата, които ще проведат наблюдението, уточняване на частта от популацията, която ще се изследва и кратки разяснения за целта на проучването и приложението на скринирация инструмент.

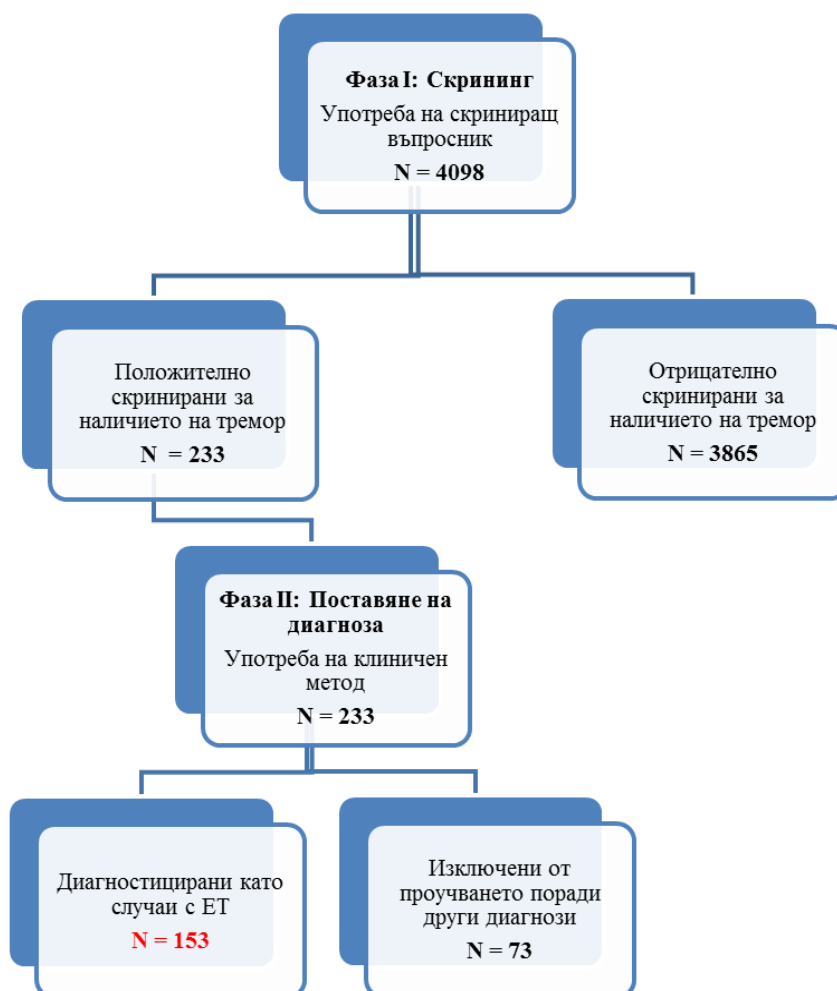
Изследването се проведе в две фази. През **фаза I (скрининг)**, която траеше 1 година (01.01.2012-31.12.2012 г.) се скринира предвидената популация с помощта на 15 ангажирани за целите проучването общо практикуващи лекари. Използва се специално адаптиран на български език скриниращ въпросник за установяване на евентуалните случаи с есенциален тремор. През този период бяха поканени 4240 лица в амбулаторните кабинети на колабориращите с нас лекари с писма и/или телефонно обаждане. Отзоваха се **4098 души** (96,65%) - 2022 мъже (49,34%) и 2076 жени (50,66%) на средна възраст  $53.5 \pm 18,5$  години (**таблица 1**). Необхванатите лица във фаза I възлизат на **142** лица (3,35%). От тях 118 (83,1%) са отказали да участват и 24 (16,9%) не са открити на предоставените адрес и телефон.

**Таблица 1.** Скринирани амбулаторни лица от населението на региона.

Възрастово разпределение	Популация (%)	Пол	
		Мъже (%)	Жени (%)
20-29	525 (12,81)	273 (6,66)	252 (6,15)
30-39	545 (13,30)	274 (6,69)	271 (6,61)
40-49	660 (16,11)	327 (7,98)	333 (8,13)
50-59	750 (18,30)	366 (8,93)	384 (9,37)
60-69	670 (16,35)	330 (8,05)	340 (8,30)
70-79	651 (15,89)	317 (7,74)	334 (8,15)
80-89	276 (6,73)	128 (3,12)	148 (3,61)
$\geq 90$	21 (0,51)	7 (0,17)	14 (0,34)

Общо	4098 (100)	2022 (49,34)	2076 (50,66)
------	---------------	-----------------	-----------------

Отзовалите се попълниха скриниращия въпросник или на място, или по телефона. От тях 3865 лица (94,31%) не дадоха положителен отговор на скриниращите въпроси, след попълване на въпросника и отпаднаха от проучването. Идентифицираха се **233** (5,69%) случаи отговорили положително на скриниращия инструмент (121 жени и 112 мъже). Всички те преминаха във **фаза II (поставяне на диагноза)** на проучването, която продължи 2 години (2013-2014 година). Положително скринираните бяха извиквани чрез писма и телефонни обаждания на определени дати в амбулаторните кабинети на личните лекари или бяха посетени на адрес. При някои случаи се наложиха многократни опити за осъществяване на контакт. Успяхме да осъществим персонални прегледи на всички положително скринирани. От преминалите във фазата на поставяне на диагноза се селектираха **153** (65,66%) пациенти с окончателна диагноза ЕТ (85 мъже и 68 жени) на базата на утвърдени диагностични критерии. Дизайнът на проучването е представен на **фигура 1**.



**Фигура. 1** Дизайн на проучването.

Болните с ЕТ бяха разпределени на три подгрупи съобразно анамнестичните данни за **спорадичен** (56 болни, без данни за фамилност и развитие преди 65 годишна възраст), **фамилен** (73 болни с данни за фамилна обремененост) или **сенилен** (24 болни с начало след 65 годишна възраст и липса на наследственост) тремор. Разпределението на болните по възраст и пол в отделните подгрупи е представено в **таблица 2**.

**Таблица 2:** Характеристика на включените групи ( $\pm$ SD).

Подгрупа Признаци	Фамилен (n=73)	Спорадичен (n=56)	Сенилен (n=24)
Възраст	60,2 $\pm$ 18,3	61,3 $\pm$ 12,7	74,89 $\pm$ 5,5
Пол М/Ж	40/33	32/24	13/11

За изясняване влиянието на определени рискови фактори и някои немоторни белези, посредством аналитично проучване тип „случай-контрола“ бяха изследвани **153** болни с ЕТ и **153** съответстващи им по пол и възраст здрави контроли. На всички участници в изследването беше предоставено „Информирано съгласие“ и след подробно запознаване с дизайна на проучването всички дадоха писмено информирано съгласие, а тези, които не можеха да пишат даваха устно съгласие за доброволно участие в изследването и попълването на свързани с проучването скали и въпросници.

#### **Критерии за положителен скрининг:**

- Лица отговорили положително на един от скриниращите въпроси.
- Възраст  $\geq$  20г.

#### **Критерии за включване в аналитичното проучване:**

- Лица с диагноза есенциален тремор спрямо консенсусното становище на Асоциацията по Двигателни Нарушения (Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor, 1998)
- Възраст  $\geq$  20г.
- Подписване или устно съгласие с „Информирано съгласие за участие“ след предварително запознаване с методиката на изследването.

#### **Критерии за изключване от проучването:**

- Абнормни неврологични белези, по-специално дистония и паркинсонизъм.
- Наличие на причини, които могат да предизвикат усилен физиологичен тремор (медикаменти, абстинентни синдроми и др.).
- История или клинични белези за психогенен тремор.
- Данни за остро начало или бързо стъпаловидно влошаване.
- Първичен ортостатичен тремор.
- Изолиран тремор на гласа.
- Изолиран тремор при изпълнение на определени активности.
- Изолиран тремор на езика или брадичката.
- Изолиран тремор на долни крайници.

- Тежки придружаващи заболявания от неврологичен, психиатричен или соматичен характер, които да оказват значително влияние върху ежедневното функциониране на пациента.
- Несъгласие на пациентите с „Информирано съгласие за участие“.

#### Критерии за включване в проучването на „контролите“

- Лица без ЕТ и други треморни синдроми.
- Възраст  $\geq 20$ г.
- Подписване на „Информирано съгласие за участие“ след запознаване с методиката на изследването.

#### Критерии за изключване от проучването на „контролите“

- Тежки придружаващи заболявания от неврологичен, психиатричен или соматичен характер, които да оказват значително влияние върху ежедневното функциониране на пациента.
- Несъгласие на пациентите с „Информирано съгласие за участие“.

След верификация на диагнозата, логистичен и технически контрол отпаднаха **73** лица (36,25%) от положително скринираните (**таблица 3**).

**Таблица 3.** Брой, относителен дял и диагноза на изключените от втора фаза лица (неотговарящи на критериите за ЕТ).

Състояния неотговарящи на критериите за ЕТ	Брой	%
Паркинсонизъм	29	39,73
Медикаментозен тремор	14	19,18
Тиреотоксикоза	7	9,59
Психогенен тремор	5	6,85
Множествена склероза	4	5,48
Цервикална дистония	3	4,11
Краниална дистония	3	4,11
Дистония на горен крайник	2	2,74
Болест на Wilson	2	2,74
Феохромоцитом	2	2,74
Хорея	1	1,37
Ортостатичен тремор	1	1,37
Общо	73	100

## 2.2. МЕТОДИ

Бяха извършени две специализирани епидемиологични проучвания.

### 2.2.1. Срезово проучване (cross-sectional)

Избрахме крос-секционния метод на настоящето клинично-епидемиологично изследване поради това, че той е бърз и икономичен за осъществяване. Методът е подходящ и за идентифициране на някои рискови фактори, представляващи индивидуални характеристики, социално-икономически статус, фактори на професионалната и околната среда и поведенчески фактори.

### 2.2.2. Проучване тип „случай-контрол“

В проучването бяха включени 306 лица. От тях 153 души с клинична сигурна диагноза ЕТ като „случаи“ и 153 души без ЕТ като „контроли“. Характеристиките им са представени в **таблица 4**. Спряхме се на този метод като на съвременен епидемиологичен подход, даващ възможност за оценка на ролята на някои рискови фактори и немоторни белези, както при заболялите от ЕТ, така и на контролна група от здрави (по отношение на ЕТ, други двигателни нарушения и психиатрични заболявания), съответстващи по пол, възраст и местоживееене на болните от ЕТ. За събиране на необходимите данни бяха използвани едни и същи анкетни карти за случаите и контролите. Извърши се и персонално интервюиране на контролите – лично от провеждащия изследването, а не посредством изпращане на анкетни карти по пощата или ангажиране на немотивирани към целите на проучването лица. Осъществено бе и подбиране на контролите (matching) по възраст и пол, което повишава стойността на изследването.

**Таблица 4.** Характеристика на „случаите“ и „контролите“ по възраст и местоживееене.

Характеристики	Контроли (без ЕТ)		Случаи (с ЕТ)		P
	Брой	%	Брой	%	
<b>Общ брой</b>	153	50	153	50	
<b>Пол</b>					-
• мъже	85	55,6	85	55,6	
• жени	68	44,4	68	44,4	
<b>Местоживееене</b>					<b>0,39</b>
• град	108	70,6	101	66	
• село	45	29,4	52	34	
<b>Възrastови групи</b>					<b>0,87</b>
<b>20-29</b>	7	4,6	5	3,3	
<b>30-39</b>	10	6,5	8	5,2	
<b>40-49</b>	11	7,2	12	7,8	
<b>50-59</b>	24	15,7	26	17	
<b>60-69</b>	34	22,2	33	21,6	
<b>70-79</b>	46	30,1	43	28,1	
<b>80-89</b>	19	12,4	24	15,7	
<b>≥90</b>	2	1,3	2	1,3	
<b>Средна възраст</b>	<b>60,3±14,3</b>		<b>62,9±15,7</b>		<b>0,21</b>

### **2.2.3. Документални методи**

През м. януари 2011 г. беше направено официално запитване до Националния център по Здравна Информация (НЦЗИ) за честотата на болните с есенциален тремор в България и разпределението им по пол, възраст и местоживееене. През 2011 и 2012 г. беше направено запитване до Националната Здравноосигурителна Каса (НЗОК) за броя на регистрираните болни в страната с диагноза есенциален тремор в рамките на една календарна година – съответно 2011 и 2012 г.

### **2.2.4. Анкетни методи**

За установяване на случаите с ЕТ при всички 4098 участници във фаза I, чрез анкетиране, е попълнен специализиран въпросник, предварително адаптиран за целите на проучването, включващ 12 скриниращи въпроса за наличие на тремор. Скрининговият инструмент се счита за положителен, ако в него фигурира положителен отговор на поне един въпрос. Извърши се и анкетиране на лицата определени като „случаи“ и „контроли“ със специално изготвена от нас работна карта за целите на проучването.

### **2.2.5. Анамнестични методи**

При анамнезата на болните се обърна специално внимание на давността на заболяването, локализацията на първите симптоми, прогресията по време, локализация и вид, наличието на наследственост, повлияването от алкохол, доминантен крайник, употреба на медикаменти и наличие на придружаващи заболявания. За изясняване на някои немоторни белези на заболяването бяха задавани някои допълнителни въпроси. За оценка на обонянието, пациентите бяха питани дали усещат добре различни миризми. За оценка на слуха дали имат нарушение на слуха. За оценка на констипация - дали страдат от запек (по-малко от 3 изхождания в рамките на 1 седмица, за повече от 6 месеца).

### **2.2.6. Клинични методи**

При клиничния преглед се определи анатомичната локализация на тремора в крайниците и области извън тях. Треморът се изследваше клинично във всички положения: при отпуснати крайници, който не са под влияние на гравитацията (статичен), при протегнати пред тялото ръце в пронация за 10 секунди (постурален), по време на движение на ръката към носа при носопоказалечната проба (кинетилен), при достигане на ръката до носа (интенционен) по 3 пъти за всяка ръка. За долните крайници, постуралният тремор се изследваше при флексирани в тазобедрената и коленната става на 90° крака, а акционният тремор чрез коленно-петната проба по 3 пъти за всеки крак. Допълнително изследвахме разпространението на тремора в различни стави на ръцете (проксимални - китки и дистални - метакарпални и фаланги). При изследване на постуралния тремор наблюдавахме дали той предизвиква предимно флексия-екстензия или пронация-супинация на китката. Използвахме моторната част от Унифицираната скала за оценка на Паркинсонова болест (UPDRS), за установяване на белези на паркинсонизъм и други двигателни нарушения.

Търсиха се белези на церебеларни нарушения с оценка на пробата „пръсти-пета“ (tandem gait) - пациентите бяха помолени да вървят 10 метра по предварително начертана права линия, като поставят петата на захождащия крак пред пръстите на опорния, след което да се обърнат и да се върнат в изходна позиция. Всеки пациент извърши изследването 3 пъти. Отчете се броя на погрешните стъпки (missteps). За погрешна стъпка се считаше всяка, при която захождащия крак не се поставяше пред и в близък контакт с пръстите на опорния крак. Пациентите бяха оценени като имащи нормална или

абнормна проба пета-пръсти в зависимост от това дали имаха две, или повече погрешни стъпки, при най-малко два от опитите.

### **2.2.7. Скали за оценка на тежестта на ЕТ, емоционално неудобство и депресивност.**

**2.2.7.1.** За оценка на способността за справяне с ежедневните дейности, както и за оценка на тежестта на заболяването беше използвана българската адаптация на скалата за оценка на есенциален тремор - The Essential Tremor Rating Assessment Scale (TETRAS v3.1-Bg). Скалата беше приложена на 153 болни с верифицирана диагноза ЕТ. Състои се от две части - подскала за оценка на справянето с ежедневните дейности, попълвана от самия пациент и двигателна подскала, базирана на оценката на екзаминатора. Оценката на ежедневните дейности обхваща 12 активности като говор, хранене с лъжица, пиене от чаша, лична хигиена, обличане, наливане, носене на чиния, използване на ключове, писане, работа, социално влияние. Оценяването е от 0 до 4, в зависимост от степента на нарушението в ежедневните активности. Максималният сбор точки е 48. Субскалата за двигателна дейност измерва наличието и тежестта на есенциалния тремор в различни анатомични региони на тялото, проявата му при писане, рисуване на Архимедова спирала и задържане на писалка над дадена точка. Оценката по нея варира от 0 (липсва тремор) до 4 (тежък тремор). Максималният сбор точки от тази подскала е 64. Общият сбор от двете субскали е 112 точки. Колкото по-висок е резултатът, толкова по-тежко е засягането.

**2.2.7.2.** За оценка на емоционалното неудобство вследствие на тремора беше приложена българската адаптация на въпросника - Essential Tremor Embarrassment Assessment (ETEA-Bg). Въпросникът беше приложен на 153 болни с верифицирана диагноза ЕТ. Инструментът се състои от 14 твърдения за различни социални ситуации и как те се възприемат от болните. Пациентът по собствена преценка оценява всяко твърдение и първо отбелязва дали е съгласен, или не. При съгласие с даденото твърдение, отбелязва до каква степен е съгласен с от 0 до 5 по стандартна 6 - степенна скала на Ликерт (0 - „не съм съгласен“ до 5 - „напълно съм съгласен“). Изчислява се съответно сбор А (0 - 14) от броя на отговорите „съгласен“ и сбор В сумата от степента на съгласие с дадено твърдение (0 - 70). Максималният бал на въпросника е 70, високите оценки съответстват на високи нива на социално неудобство.

**2.2.7.3.** За изследване на депресията се използва въпросника на Бек за депресия (Beck Depression Inventory – BDI-II), приложен при случаите и контролите. Той се използва както за скриниращ и диагностичен тест за депресия, така и като тест за определяне на тежестта на депресивните симптоми. Понастоящем е един от най-използваните въпросници за оценка на депресията не само в общата популация, но и при болни с двигателни нарушения. Състои се от 21 въпроса, всеки от който отразява специфичен симптом за хората в депресия. Всеки въпроса има 4 възможни отговора, ранжирани по тежестта на депресията, по-високите резултати показват по-тежки депресивни симптоми (0-9 - норма; 10-19 - лека депресия, 20-29 - умерена депресия, 30-36 - тежка депресия). Въпросникът беше приложен на 153 болни с верифицирана диагноза ЕТ и на 153 съответстващи им контроли.

### **2.2.8. Методология на лингвистичната адаптация и психометрична валидация на скалата за оценка на есенциален тремор и въпросника за емоционално неудобство - TETRAS v3.1 и ETEA**

Езиковата адаптация на посочените инструменти се осъществи според международно приетите етапи и критерии, като основно сме се придържали към препоръките на Gulellemín, Beaton и съавтори (163), включващи прав и обратен превод, както и пилотно тестване сред таргетна популация.

Психометричната валидация се извърши посредством изследване на основните психометрични характеристики - надеждност и валидност. Валидирането на инструментите се проведе в УМБАЛНП „Св. Наум“ – гр. София. Участие взеха 40 пациента със сигурна диагноза ЕТ спрямо консенсусното становище на Асоциацията по Двигателни Нарушения.

До момента за България тези два инструмента нямат официален превод и не са валидирани. За ползването на оригинала за целите на културалната адаптация на TETRAS v3.1 - скалата за българска популация, бе взето писмено разрешение от един от авторите - Roger Elble чрез електронна поща с уговорка, че скалата ще бъде използвана единствено с научни цели без каквито и да било търговски елементи.

За ползването на оригинала за целите на културалната адаптация на ETEA - скалата за българска популация беше взето писмено съгласие от един от авторите – Rebbeca Traub чрез електронна поща.

### **2.2.9. Функционални невроизобразяващи методи**

При 7 пациента с ЕТ и наличие на статичен тремор с оглед изключване на Паркинсонова болест се проведе SPECT. Пациентите бяха 3 мъже и 4 жени на възраст 47 до 70 години (средна възраст 59,14±8,11 г.) и с давност на заболяването 12,7±2,06 г. Изследването се извършваше след венозно инжектиране на <sup>123</sup>I-Ioflupane (DATSCAN) в доза 185 MBq на пациент и скениране след третия до шестия час. Нуклеорно-медицинското изследване е осъществено в УМБАЛНП „Св. Наум“ на SPECT гама-камера Philips Meridian, при следните параметри: матрица на детектора 128x128, 120 проекции по 30 секунди, въртене на детектора на 360 градуса и zoom factor 1.30 при 3,4 мм дебелина на срезозете и Low Pass филтър. Всички пациенти попълниха информирано съгласие.

### **2.2.10. Медикаментозни методи**

Целта на настоящото пилотно, открито, неконтролирано, едноцентрово проучване е да се оцени ефективността и поносимостта от пероралното приложение на Topiramate при болни с ЕТ.

#### **Критерии за включване в проучването на медикамента Topiramate:**

- Лица с клинична сигурна диагноза есенциален тремор спрямо консенсусното становище на Асоциацията по Двигателни Нарушения.
- Подписване или устно съгласие с „Информирано съгласие за участие“ след запознаване с методиката на изследването.
- Нелекувани за ЕТ до момента.
- Лекувани за ЕТ, но спрели лечението преди  $\geq$  от 1 месец, поради неефективност.

#### **Исключващи критерии:**

- Свърхчувствителност към Topiramate или някое от помощните вещества.
- Бременност и лактация.

- Бъбречни заболявания.
- Тежки придружаващи заболявания от неврологичен, психиатричен или соматичен характер, които да оказват значително влияние върху ежедневното функциониране на пациента.
- Несъгласие на пациентите с „Информирано съгласие за участие“.

Проучването се проведе в УМБАЛНП „Св. Наум“. Изследвани бяха 35 болни с ЕТ – 19 жени и 16 мъже на възраст  $60,4 \pm 14,83$  г. с давност на заболяването  $8,4 \pm 4,27$  г. При две от пациентките треморът е локализиран в главата. Останалите пациенти имаха тремор в горни крайници.

Таблетките Topiramate се прилагат като монотерапия, перорално. Схемата на приложение включваше титриране на дозата с 50 mg седмично до 200 mg/дн. в два равни приема и прилагане на тази доза в продължение на 21 дни. Първоначалната единична доза беше прилагана вечер с оглед избягване на странични реакции.

За оценка на тремора бе използвана „The Essential Tremor Rating Assessment Scale“ (TETRAS-Bg). Скалата беше приложена преди започване на лечението и след прилагане на таргетната доза Topiramate - 200mg/дневно в продължение на 21 дни. В края на лечебния курс се извършваше комплексна оценка на ефективността от проведеното лечение, според мнението на пациентите по 5 степенна скала: много добра, добра, задоволителна, слаба и липсваща. Анамнестично беше установено и наличието на странични ефекти от лечението, тяхната изразеност и продължителност.

#### **2.2.11. Статистически методи.**

Избраното ниво на статистическа значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза е  $p < 0,05$ . Данните са обработени със статистическия пакет SPSS 13.0 и Microsoft Office 2013.

#### **Приложени са следните статистически методи:**

1. **Дескриптивен анализ** - в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.
2. **Вариационен анализ** - за оценка на характеристиките на централната тенденция и разсейване на данните – средна аритметична ( $\bar{X}$ ), стандартно отклонение (SD), стандартна грешка (SE).
3. **Графичен анализ** – за визуализация на получените резултати.
4. **Кростабулация** – за търсене на връзка между категорийни признаци (Хи-квадрат тест и точен тест на Фишер)
5. **Тестове на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk**- за проверка на разпределенията за нормалност.
6. **Дисперсионен анализ (ANOVA)** – за проверка на хипотези при сравняване на повече от две независими извадки при нормално разпределение.
7. **Параметричен тест (t-тест)** - за проверка на хипотези за различие между две независими извадки при нормално разпределение.
8. **Непараметричен тест на Kruscal-Wallis** - за проверка на хипотези при сравняване на повече от две независими извадки, когато разпределението е различно от нормалното.
9. **Непараметричен тест на Mann-Whitney** - за проверка на хипотези за различие между две независими извадки при разпределение различно от нормалното.

10. **Корелационен коефициент на Pearson** – за проверка на хипотези при изследване на връзката между две количествени променливи.
11. **Тест за надеждност** - изчисляване на коефициента алфа на Cronbach (Cronbach`s  $\alpha$ )
12. **Бинарна логистична регресия** за количествена оценка на влиянието на изследваните фактори върху настъпването на изследваното събитие.
13. **Методи за статистическо оценяване** – интервали на доверителност 95% за средни величини и относителни дялове.
14. **Критерий за факторно влияние OR (Odds ratio)** за изучаване на причинно-следствената връзка при качествени алтернативни признаци.

#### **2.2.12. Електронна база данни за съхранение и анализ на информация**

С оглед улесняване въвеждането на събраната чрез протоколите информация в компютризирана система за последваща обработка и съхранение, за целите на проучването е използвано таблично въвеждане на данните в Microsoft Excel 2013. В базата са въведени и кодирани под формата на променливи всички елементи от протоколите и скалите, което позволява бързо и удобно боравене с данните.

#### **2.2.13. Подбор на изследвания обект**

Стара Загора е един от основните икономически центрове в България, също така е един от най големите промишлени средища в страната. Тук са съсредоточени водещи компании в областта на енергетиката, черната металургия, химическата, текстилната и хранително-вкусовата промишленост. Големи предприятия в града са: Промислено-енергийният комплекс „Марица Изток“; Завод за чугунени отливки „Прогрес“; Завод за текстилни влакна „Янтра“; Завод за инструментално и нестандартно съоразение; Завод за технологично оборудване „Марица“; Завод за метални конструкции; Ковашко-пресов завод „Пресков“; Завод за машини за хранително-вкусовата промишленост „Хранмашкомплект“; Завод за трикотаж „Наталия“; Завод за млекопреработване „ОМК“ - Стара Загора; Зърнофуражен комбинат; Тютюнев комбинат „Слънце - БТ“; мелница „Загоре“; Завод за слънчогледово масло „Бисер олива“; Завод за химическа индустрия "Агробиохим"; Оловно-цинков завод „Харст“, който е вторият по големина в страната. Градът разполага с голям брой земеделски територии – 631 338 дка. В Стара Загора има условия за експозиция на всички коментирани във връзка с ЕТ рискови фактори, поради високата степен на урбанизация и индустриализация на града. Градът е с компактно население и стабилни демографски показатели, поради което е подходящ за епидемиологично проучване.

#### **2.2.14. Етични аспекти**

Осъществяването на проучването е съобразно националните и международни изисквания за провеждане на клинични проучвания, включително запазването на анонимността на участниците. Изготвянето на протоколите на проучванията е в съответствие с принципите залегнали в декларацията от Хелзинки, изискванията за добра клинична практика, както и съобразно действащото законодателство в България. Преди включването си в проучванията, всеки участник получи информирано съгласие относно естеството на проучването, неговите цели и задачи. Разрешение за осъществяване на изследването бе взето от директора на УМБАЛНП „Св.Наум“ и началниците на неврологичните отделения.

### **3. РЕЗУЛТАТИ**

#### **3.1. КУЛТУРАЛНА АДАПТАЦИЯ И ЕФЕКТИВНОСТ НА СКРИНИРАЩИЯ ИНСТРУМЕНТ – ESSENTIAL TREMOR SPECIFIC QUESTIONNAIRE**

##### **3.1.1. Резултати от етапите на превода**

Езиковата адаптация на въпросника беше осъществена по стандартната процедура на прав и обратен превод. Въпросите бяха преведени от оригиналния език - английски, на езика на таргетната популация - български, от преводач, българин, владеещ английски език на много добро говоримо и писмено ниво (сертифициран), с медицинско образование, запознат със спецификата на проблема (работещ в сферата на двигателните нарушения). Втори преводач, българин, владеещ английски на много добро писмено и говоримо ниво - немедицинско лице и незапознат със спецификата на изследвания проблем, направи собствен, независим превод. От двата превода, след обсъждане се синтезира краен вариант – трети превод. Той бе подложен на обратен превод и съпоставка с оригиналния документ от един професионален преводач – лингвист, със заключение, че преведеният текст отговаря смислово на оригинала. Постигна се „пилотна“ версия на превода, която беше тествана върху 20 лица - 5 с медицинско образование, 5 - доброволеца - здрави контроли и 10 - болни с есенциален тремор. Въпросите бяха оценени като разбираеми и лесни за отговаряне. По време на превода не се установиха думи или термини, които да се нуждаят от радикална трансформация поради несъвместимост с българския език и култура. Така се оформи финалната версия на въпросника използвана за идентифициране на случаите с ЕТ.

##### **3.1.2. Ефективност на скриниращия инструмент**

За оценка на ефективността на скриниращия инструмент определихме показателите чувствителност, специфичност и позитивна и негативна прогностична стойност. Сензитивността се дефинира като броя на реално позитивните случаи, вярно определени от теста, разделен на сбора от реално позитивните и фалшиво негативните, умножено по 100. Специфичността се дефинира като броя на реално негативните случаи, вярно определени от теста, разделен на сбора от реално негативните и фалшиво позитивните, умножено по 100. Позитивната прогностична стойност на даден скринингов инструмент се определя от съотношението на обектите на изследването, които са позитивни от въпросника и реално имат изследваното състояние (броя на реално позитивните случаи, разделен на сбора от реално и фалшиво позитивните, умножен по 100). Негативната прогностична стойност е отношението между обектите на изследването, които са негативни от въпросника и реално нямат изследваното състояние (броя на реално негативните, разделен на сбора от реално и фалшиво негативните, умножен по 100).

От **233** положително скринирани пациенти за наличие на тремор, **153** бяха действително диагностицирани като болни с ЕТ (реално позитивни), докато при **73** се установи друго заболяване (фалшиво позитивни). За оценка на ефективността на скриниращия инструмент, подбрахме произволно **120** души (3,1%) от отрицателно скринираните лица. Те бяха рескринирани и подложени на клинично изследване. Нито един от тях не покри диагностичните критерии за есенциален тремор, определящи

фалшиво негативните като 0 и съответно реално негативните като 120. Отделните категории бяха разпределени съответно: реално позитивни - 153, реално негативни - 120, фалшиво позитивни - 73 и фалшиво негативни - 0. На базата на тези данни бяха измерени показателите сензитивност, специфичност и позитивна и негативна прогностична стойност (**Таблица 5**).

**Таблица 5.** Стойности на критериите за ефективност на въпросника.

<b>Чувствителност</b>	<b>Специфичност</b>	<b>Положителна предиктивна стойност</b>	<b>Отрицателна предиктивна стойност</b>
<b>100 %</b>	<b>62.2 %</b>	<b>67.7 %</b>	<b>100 %</b>

На базата на тези резултати оценихме ефективността на скрининговия инструмент, който е достатъчно чувствителен (100%), за да не пропусне случай на болен с есенциален тремор и относително специфичен (62.2%), за да сведе броя на положителните до степен, позволяваща по-нататъшно изследване.

### **3.2. КУЛТУРАЛНА АДАПТАЦИЯ НА TETRAS v3.1 ЗА БЪЛГАРСКАТА ПОПУЛАЦИЯ**

#### **3.2.1. Лингвистична адаптация**

Адаптацията на TETRAS v3.1 на български език е извършена съобразно регламентираната методология на прав и обратен превод. Процедурата по превода на американската версия на скалата беше аналогична на тази приложена при скриниращия въпросник. Беше установено, че TETRAS-Bg има добра възприемчивост. Единствено затруднение се отчете при превеждането на субскалата за двигателна дейност в частта за тремор на главата и превода на термина „disfiguring tremor“. След известни дискусии се взе решение да се преведе като „загрозяващ тремор“, вместо „обезобразяващ тремор“.

#### **3.2.2. Пилотно тестване**

Предварителна версия на субскалата за двигателна дейност беше тествана върху 20 лица - 5 лекари, 5 доброволца - здрави контроли над 18 г. и 10 болни с есенциален тремор. Скалата беше отчетена като интересна, а въпросите като ясно и точно формулирани.

#### **3.2.3. Приложение на окончателния вариант**

След внасянето на последни корекции за апробиране и валидизиране на българския вариант на скалата в настоящото проучване изследвахме 40 болни с есенциален тремор със средна възраст  $63,5 \pm 16,1$  години и давност на заболяването средно  $10 \pm 7,3$  години. Техните клинични и демографски характеристики са представени в **таблица 6**.

**Таблица 6.** Демографски и клинични характеристики на пациентите с есенциален тремор участвали при валидирането на скалата (n=40).

Характеристики	Брой	Средна стойност	SD	Min	Max	%
<b>Възраст</b>	40	63.5	16.1	28	85	
<b>Давност на заболяването (год.)</b>	40	10.0	7.3	2	32	
<b>Възраст на поява на първите симптоми</b>	40	53,5	13,8	24	75	
<b>Пол</b>						
Мъже	22					55
Жени	18					45
<b>Семейно положение</b>						
Несемеен	4					10
Семеен	30					75
Вдовец	6					15
<b>Образование</b>						
Начално	0					0
Средно	18					45
Висше	22					55
<b>Тремор на главата</b>	6					15
<b>Тремор на гласа</b>	4					10
<b>Наличие на лечение</b>	3					7,5

Възможността за възприемане на скалата е оценена на базата на това, дали е отговорено на всички въпроси и дали са били необходими допълнителни пояснения. Всички изследвани пациенти съобщиха, че добре разбират скалата като цяло, както и всеки един от въпросите поотделно. Пациентите нямаха затруднение при отговарянето на въпросите и не се нуждаеха от допълнителни разяснения. Липсват въпроси, на които да не е отговорено.

### **3.2.4. Психометрична валидация**

При изследването на психометричните характеристики на българската версия кореспондирахме с професор Elble (САЩ), който е един от създателите на оригиналната версия. При всяко лице са изчислени баловите на подskalите като сбор от точки на отделните твърдения (айтеми) включени в съответните подскали. За определяне на надеждността на TETRAS v3.1-Bg изследвахме коефициента Cronbach`s alpha (таблица 7).

**Таблица 7.** Средни стойности на коефициентите Кронбах Алфа и вътрешна съгласуваност на айтемите за всяка от подskalите на TETRAS-Bg.

TETRAS-Bg - първо изследване	Кронбах Алфа	TETRAS-Bg - второ изследване	Кронбах Алфа
Активности в ежедневието	0,96	Активности в ежедневието	0,95
Двигателна дейност	0,93	Двигателна дейност	0,94

Високият коефициент Cronbach`s alpha за субскалата активности в ежедневието (0,96) и субскалата за двигателна дейност (0,93) е показател за добра надеждност на използваните субскали.

За определяне на тест-ретест надеждността на TETRAS v3.1-Bg използвахме *t*-тест на Student, оценявайки корелациите между резултатите от двукратното приложение на двете субскали върху същите пациенти в интервал от 2 седмици (**таблица 8**).

**Таблица 8.** Средни оценки, стандартни отклонения (SD), минимална/ максимална оценка на сбора от отговорите в двете субскали и *t*-тест на Student при първо и повторно изследване.

Обща оценка	Брой	Средна стойност	Мин	Макс	SD	<i>t</i>	df	p
Активности в ежедневието първо попълване	40	24,6	8	38	7,9	-1,64	39	0,109
Активности в ежедневието второ попълване	40	24,8	8	38	7,8			
Двигателна дейност първо измерване	40	27,6	3	48,5	8,9	-1,04	39	0,306
Двигателна дейност второ измерване	40	27,8	3	48,6	9,3			

Не бяха намерени статистически значими различия между сборовете от двата теста ( $p > 0,05$ ). TETRASv3.1-Bg има много добра възприемчивост и липсват въпроси без отговор.

Изследвахме конструктивната валидност чрез корелиране на двете субскали. При сравняване на резултатите от двигателната субскала и субскалата за активности в ежедневието се установи висока, статистически значима корелация ( $r=0,69$ ,  $p < 0,001$ ). При повторното сравняване на резултатите от двете субскали, отново се намери висока статистически значима корелация ( $r=0,72$ ,  $p < 0,001$ ) (**таблица 9**). Тези данни показват, че TETRAS v3.1-Bg отразява тежестта на заболяването при болните с есенциален тремор.

**Таблица 9.** Конвергентна валидност на TETRASv3.1-Bg, оценена чрез коефициентите на корелация на Pearson между обобщените оценки на двете субскали.

СУБСКАЛИ	Активности в ежедневието
Двигателна дейност – първо измерване	0,69*
Двигателна дейност – второ измерване	0,72*

\*  $p < 0,001$

Скалата TETRAS v3.1 е нова, специално създадена за оценка тежестта на тремора при пациенти с ЕТ. Времетраенето за отговарянето на всички въпроси и извършването на определени задачи е около 15-20 минути. За провеждане на изследване със скалата не е необходим допълнителен инструментариум, единствено химикал и няколко листа хартия. Допълнителна помощ и разяснения не са били необходими, липсват пропуснати въпроси. Нашето проучване завърши със създаването на валидирана българска версия на TETRAS v3.1-Bg, която има специфични психометрични особености, подобни на оригиналната американска версия. Тази скала - специфична, надеждна и лесна за приложение, може да бъде използвана при клинични оценки на българските пациенти с есенциален тремор, при оптимизиране на тяхната терапия, както и при клинични проучвания свързани с болестта.

### 3.3. КУЛТУРАЛНА АДАПТАЦИЯ НА ЕТЕА ЗА БЪЛГАРСКАТА ПОПУЛЦИЯ

#### 3.3.1. Лингвистична адаптация

Преводът и адаптацията на въпросника ЕТЕА на български език беше по стандартната методология на прав и обратен превод. Между преводите нямаше съществени различия. Дискусията породила термина „embarrassment“, след обсъждане се прецени да се преведе описателно като „емоционално неудобство“, който по-точно дава отражение върху социалното функциониране на пациента.

#### 3.3.2. Пилотно тестване

Предварителна версия на въпросника за емоционално неудобство беше тествана върху 20 лица – 5 лекари, 5 доброволца – здрави контроли над 18 г. и 10 болни с есенциален тремор. Въпросникът беше отчетен като интересен, а въпросите като ясно и точно формулирани.

#### 3.3.3. Приложение на окончателния вариант

След внасянето на последни корекции за апробиране и валидизиране на българския вариант на въпросника в настоящото проучване изследвахме 40 болни с есенциален тремор със средна възраст  $63,5 \pm 16,1$  години и давност на заболяването средно  $10 \pm 7,3$  години. Техните клинични и демографски характеристики са представени в **таблица 6**. Всеки един е бил попитан за яснотата и разбираемостта на всеки един от въпросите. При попълването на теста болните не срещнаха проблеми в разбирането и отговарянето на въпросите.

#### 3.3.4. Психометрична валидация

При всяко лице са изчислени баловите от точките на отделните въпроси (айтеми) включени във въпросника. За определяне на надеждността на ЕТЕА-Vg изследвахме коефициента Cronbach's alpha за целия въпросник (**таблица 10**). Сравнихме тези стойности с тези на оригиналната версия на ЕТЕА [Traub, R и съавт., 2010].

**Таблица 10.** Средни стойности на коефициентите Кронбах Алфа и вътрешна съгласуваност на айтемите за целия въпросник, сравнени с американската версия.

Коефициенти	ЕТЕА-Vg първо изследване	ЕТЕА-Vg второ изследване	ЕТЕА - US
Кронбах Алфа	0,91	0,92	0,85

Високият коефициент Cronbach's alpha (0,91) представлява добра вътрешна съгласуваност (internal consistency) на въпросника. Това е показателно за добра надеждност на използвания въпросник. При сравняване коефициента Cronbach's alpha между българската версия на въпросника и американската, липсваше статистически значима разлика ( $r=0,017$ ,  $p<0,05$ ). За определяне на тест-ретест надеждността на ЕТЕА-Vg използвахме *t*-тест на Student, оценявайки корелациите между

резултатите от двукратното приложение на въпросника върху същите пациенти в интервал от 2 седмици (**таблица 11**).

**Таблица 11.** Средни оценки, стандартни отклонения (SD), минимална/ максимална оценка на сбора от отговорите на въпросите и *t*-тест на Student при първо и повторно попълване на въпросника.

ЕТЕА-Vg	Брой	Средна стойност	Мин	Макс	SD	t	df	p
Емоционално неудобство първо попълване	40	46,3	17	66	13,9	-0,403	39	<b>0,68</b>
Емоционално неудобство второ попълване	40	46,4	15	67	14,0			

Не бяха намерени статистически значими различия между сборовете от двукратното попълване на въпросника ( $p > 0,05$ ). Пациентите отчетоха въпросника като интересен с много добра възприемчивост и липсваха въпроси без отговор.

Изследвахме конвергентна валидност на ЕТЕА-Vg чрез оценка на степента му на корелация с двете субскали на TETRAS-v3.1-Vg (**таблица 12**). Беше установена статистически значима корелация между резултатите от въпросника и двигателна субскала ( $r = 0,66$ ,  $p < 0,001$ ). При сравняване на резултатите от субскалата за активности в ежедневието и ЕТЕА-Vg се установява висока, статистически значима корелация ( $r = 0,73$ ,  $p < 0,001$ ). Според получените резултати ЕТЕА-Vg е валиден инструмент за оценка на неудобството от ЕТ.

**Таблица 12.** Коефициенти на корелация на Pearson между общия брой точки от ЕТЕА - Vg и общите оценки поотделно на двете субскали на TETRAS v3.1-Vg.

ЕТЕА-Vg – сбор точки	Сбор точки от субскала за активности в ежедневието	Сбор точки от субскалата за двигателна дейност
Pearson	<b>0,73 *</b>	<b>0,74 *</b>

\*  $p < 0,001$

ЕТЕА-Vg се отличава с това, че е лесен за попълване и изчисляване на резултатите, като отнема не повече от 5-10 минути. Въпросите са зададени кратко и ясно. Областите, които се изследват са интересни и разнообразни. Въпросникът дава възможност за бързо изчисляване на един общ сбор от точки, който дава представа за емоционалното неудобство, което изпитват пациентите от своя тремор. Получените в настоящото проучване резултати за вътрешна съгласуваност и тест-ретест надеждност на българската версия са съпоставими с тези получени от авторите на оригиналната американска версия на въпросника. Изследването на конвергентната валидност показва, че ЕТЕА-Vg е валиден инструмент и въпросите му изследват това, за което са предназначени, тъй като корелират във висока степен със субскали от TETRAS v3.1-Vg изследващи тежестта на ЕТ. Установено бе, че при пациенти с изразена клинична картина, свързана с оценките от субскалите за активности в ежедневието и двигателна дейност има по-голяма степен на социално неудобство. Получените резултати от валидирането на ЕТЕА-Vg показват, че създадената българска версия на въпросника надеждно и достоверно оценява емоционалното неудобството от ЕТ.

### **3.4. БОЛЕСТНОСТ ОТ ЕТ (PREVALENCE)**

От епидемиологичните характеристики на ЕТ, болестността е най-често използван измерител на здравните проблеми, които тя поражда за общността в дългосрочен период. В съответствие с изискванията на съвременната епидемиология бяха определени показателите на болестността като:

- (1) моментна болестност към 31.12.2012 г.
- (2) периодна болестност за 2012 г.

При определяне на периодната болестност бяха използвани официалните данни за общия брой на населението, представени от НСИ. Беше извършен и структурен анализ, който позволи да се определят относителните дялове на болестността по пол и възраст.

#### **3.4.1. Изследване на документална извадка**

През м. януари 2011 г. беше направено официално запитване до НЦЗИ за честотата на болните с есенциален тремор в България и разпределението им по пол, възраст и местоживееене. Отговорът, получен от НЦЗИ е, че заболяването не се проследява и липсват регистри на болните с есенциален тремор в страната.

През 2011 и 2012 г. беше направено запитване до НЗОК за броя на регистрираните болни в страната с диагноза есенциален тремор в рамките на една календарна година – съответно 2011 и 2012 г. Задължително здравноосигурените лица с диагноза „есенциален тремор МКБ G25.0” не подлежат на диспансеризация, затова уточняваме, че НЗОК може да предостави справка за броя на лицата, на които е извършен преглед от изпълнители на медицинска помощ, с които НЗОК има сключени договори през 2011 и 2012 г. и на които е поставена диагноза „есенциален тремор МКБ G25.0”. В този смисъл, НЗОК не може да посочи брой на регистрирани болни в България с тази диагноза, тъй като е възможно такива болни да са прегледани от изпълнители на медицинска помощ, с които НЗОК не е сключила договори, също така един и същ пациент да е прегледан няколко пъти. Поради тези причини се спряхме само на данните за броя на хоспитализирани болни по МКБ G25.0. Според получената справка, за 2011г. общо **2027** болни в страната с диагноза есенциален тремор са хоспитализирани, т.е. са получили достъп до третична здравна помощ. През 2012 г. са хоспитализирани общо **2084** болни с диагноза есенциален тремор. НЗОК съобщи, че не разполага с данни за разпределението им по пол, възраст и местоживееене. В регистрите на НЗОК се проследява броя на хоспитализациите по съответната клинична пътека и диагноза по МКБ-10, поради това от получената справка не става ясно дали част от болните имат повторни хоспитализации в рамките на проверяваната година. Предвид, че ЕТ е бавно прогресиращо заболяване приемаме, че е малко вероятно един и същ пациент да има две хоспитализации в рамките на една календарна година. Така решихме да предоставим данни за периодната болестност (period prevalence) спрямо данните от болничната популация.

#### **4.2. Определяне на показателя периодна болестност**

За изчисляване на периодната болестност за страната за 2012 г. по данни от НЗОК, използвахме следната формула:

$$\text{Периодна болестност} = \frac{\text{Брой болни (новорегистрирани и стари) в определен момент}}{\text{Средна численост на лицата в риск от заболяване за същия период}} \times 1000$$

За средната численост на лицата в риск от заболяване за същия период използвахме населението на страната – 7364570 души (по данни на НСИ за последното преброяване на населението през 2011 г.)

Определихме периодна болестност от **0,28 на 1000 души**, на база единствено хоспитализираните пациенти с диагноза G25.0 по МКБ-10. Получената стойност е ниска, защото се основава на отчетна болнична документация.

### **3.4.3. Болестност на базата на срезовото проучване на територията на град Стара Загора**

#### **3.4.3.1. Предварителни данни за хода на изследването и определяне на извадката.**

Определянето на случаите стана след отправена от нашия екип молба за съдействие към 50 общопрактикуващи лекари на територията на град Стара Загора. Беше разяснено естеството на проучването и неговите научни цели. Отзоваха се безкористно 15 семейни лекари. С тях се проведеха оперативни мероприятия с цел подготовка на наблюдението, уточняване на частта от популацията (извадка), която ще се изследва и кратки разяснения за приложението на скриниращия инструмент. Сформирахме извадката чрез метода на т.н. непреднамерен подбор (probability sampling scheme) от пациентските листи на семейните лекари.

Колобориращите се с нас лекари подканваха отзовалите се лица за попълване на специално адаптиран на български език скриниращ въпросник. Идентифицираха се 233 (5,68%) случаи от скринираните лица (4098 души) дали положителен отговор на скриниращия инструмент. Положително скринираните бяха извиквани чрез писма и телефонни обаждания на определени дати. При някои случаи се наложиха многократни опити за осъществяване на контакт. Успяхме да осъществим персонални прегледи на всички положително скринирани в кабинетите на общопрактикуващите лекари, или чрез домашни посещения. Така установихме случаите, които отговарят на диагностичните критерии за ЕТ. Открихме **153** болни (3,73%) с диагноза есенциален тремор от **4098** скринирани лица (таблица 13).

**Таблица 13.** Разпределение на болните по пол и местоживееене към 31.12.2012 г.

Вид наблюдавани случаи		Брой	Пол		Местоживееене	
			Мъже	Жени	Град	Село
Общо наблюдавани случаи		153	85	68	101	52
От тях	Диагностицирани	14	5	9	11	3
	Недиагностицирани	139	72	67	62	77

#### **4.3.2. Определяне на показателя моментна болестност (point prevalence).**

Моментната болестност определихме като отношение на броя на случаите (новорегистрирани и стари) с дадено заболяване в определен момент от време и размера на популацията в същия момент.

$$\text{Моментна болестност} = \frac{\text{Брой болни (новорегистрирани и стари) в определен момент}}{\text{Брой на лицата в популацията в същия момент}} \times 1000$$

Определихме моментна болестност към 31.12.2012 година от **37,33 на 1000 души** (95% CI, 35,31 - 43,14). Определената стойност включва само болните със сигурна диагноза ЕТ на базата на утвърдени критерии и тя трябва да бъде основата, спрямо която да се сравняват промените през следващи години. Нашите резултати показват висока болестност и се доближават до проучвания от други страни използващи подобен дизайн на изследване [Dogu, O. и съавт., 2003; Khatter, A. и съавт., 1996; Louis, E. и съавт., 2000; Nijdeka, U. и съавт., 2012], а именно скринираща фаза, последвана от неврологичен преглед.

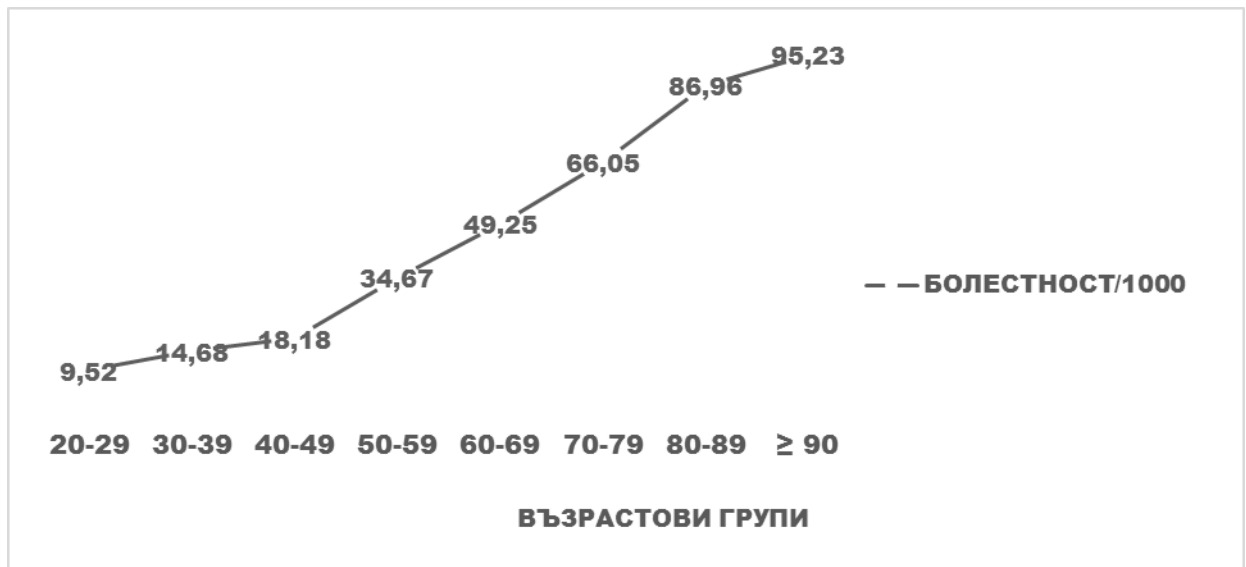
#### 4.3.3. Специфична (аналитична) болестност - по пол и възрастови групи.

Моментната болестност към 31.12.2012 г. определена общо и по възрастови групи е посочена в долната таблица.

**Таблица 14.** Моментна болестност от ЕТ към 31.12.2012 г. по възраст.

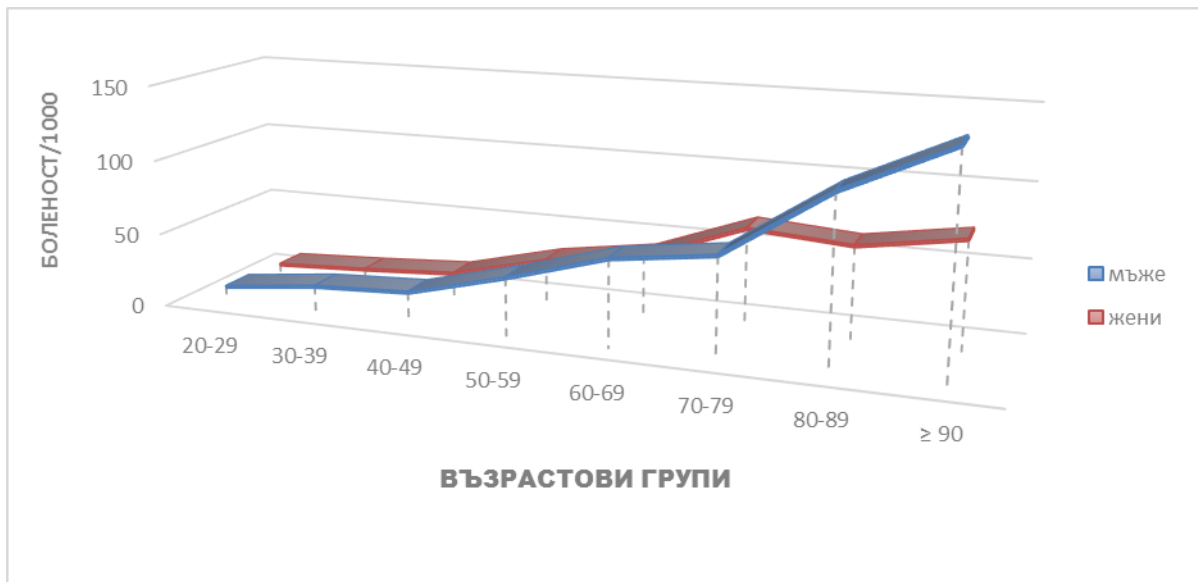
Възрастови групи	Население	Брой болни	Болестност на 1000 души
20-29	525	5	9,52
30-39	545	8	14,68
40-49	660	12	18,18
50-59	750	26	34,67
60-69	670	33	49,25
70-79	651	43	66,05
80-89	276	24	86,96
≥ 90	21	2	95,23
<b>Общо</b>	<b>4098</b>	<b>153</b>	<b>37,33</b>

Възрастово-специфичната болестност в нашето проучване нараства с възрастта и е най-висока в групата ≥ 90 г. От 1,41% за населението под 50 г. нараства до 3,47% за населението ≥ 50-59 г. и продължава да расте в групата 70-79 г., където е 6,91% и достига до 9,52% за населението ≥ 90 г. Проследена по възрастови групи болестността нараства линейно с покачване на възрастта (**фигура 2**). Подобни на нашите резултати се установяват в редица проучвания [Haerig A. и съавт., 2011, Mancini M. и съавт., 2007; Salemi G. и съавт., 1994; Tan L. и съавт., 2005]. При повечето изследвания представящи възрастово-специфична болестност с навлизането в седмата декада на живота случаите с ЕТ се увеличават драстично, повечето изследвания показват болестност 2,3-14,3% (средно 6,3%), като увеличаването продължава да нараства с напредване на възрастта и при пациенти > 90 годишна възраст може да достигне до 21,7% от популацията [Louis E. и съавт., 2009].



**Фигура 2.** Възрастова специфична болестност от ЕТ.

Стойностите на показателите на полово-специфичната болестност в нашето изследване показват различие при мъжете и жените при различно възрастово разпределение на двата пола (таблица 15). Съотношението на болестността мъже:жени, установено при фактическото възрастово разпределение на населението е 1,28:1 (95% CI 1,14 - 1,42). Възрастово-полово специфичната болестност е представена на фигура 3.



**Фигура 3.** Болестност от ЕТ към 31.12.2012 г. по пол и възрастови групи

**Таблица 15.** Болестност по пол и възрастови групи при ЕТ (към 31.12.2012 г.)

Пол	Мъже			Жени		
	Население	Брой болни	Болестност/1000	Население	Брой болни	Болестност/1000
20-29	273	3	<b>10,99</b>	252	2	<b>7,94</b>
30-39	274	5	<b>18,25</b>	271	3	<b>11,07</b>
40-49	327	7	<b>21,41</b>	333	5	<b>15,02</b>
50-59	366	14	<b>38,25</b>	384	12	<b>31,25</b>
60-69	330	19	<b>57,58</b>	340	14	<b>41,18</b>
70-79	317	21	<b>66,25</b>	334	22	<b>65,87</b>
80-89	128	15	<b>117,19</b>	148	9	<b>60,81</b>
≥90	7	1	<b>142,86</b>	14	1	<b>71,43</b>
<b>Всичко</b>	2022	85	<b>42,04</b>	2076	68	<b>32,76</b>

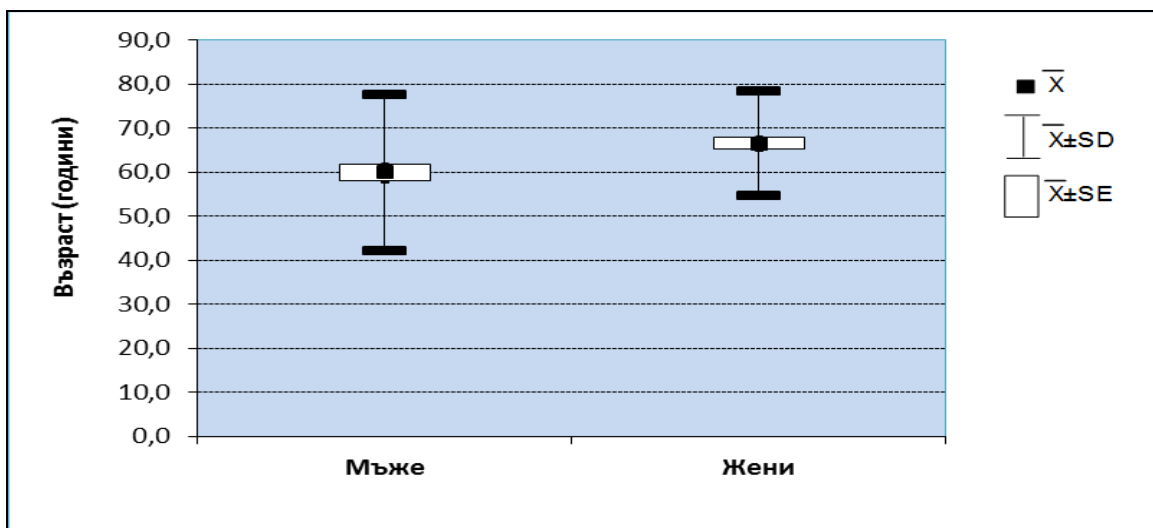
### 5. МЕДИКО-БИОЛОГИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА БОЛНИТЕ ОТ ЕТ

Клинично са прегледани и изследвани 153 болни с ЕТ през периода 2013-2014 година. В резултат на нашето изследване установихме следните медико-биологични характеристики на контингента болни с ЕТ (**таблица 16**).

**Таблица 16.** Медико-биологични характеристики на изследвания контингент от болни с ЕТ

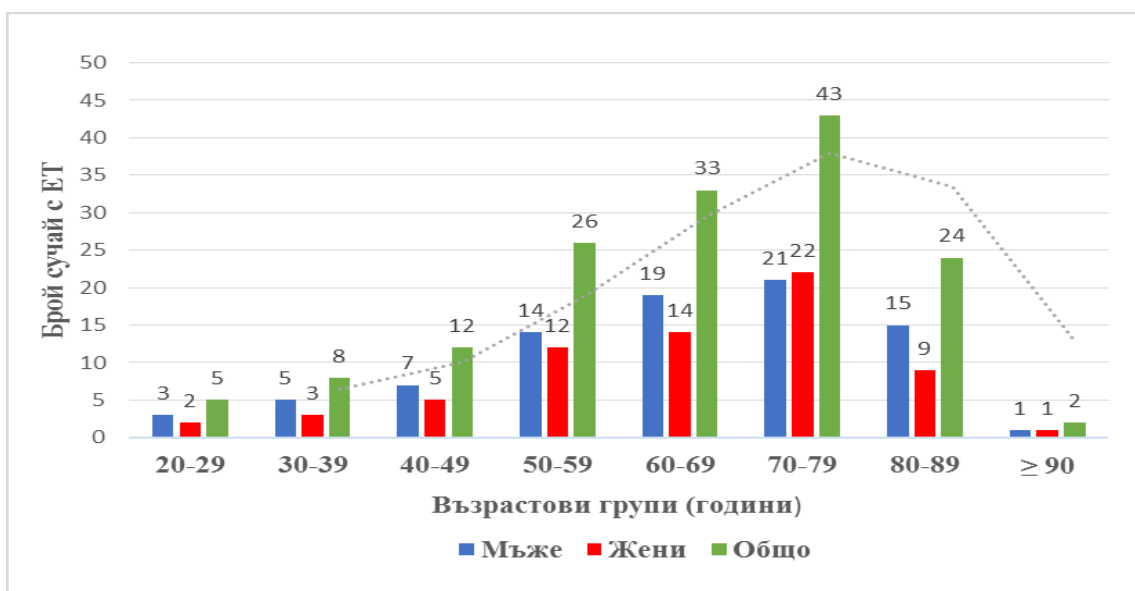
Характеристики	Стойности			p
	Мъже	Жени	Общо	
Средна възраст	60,0±17,8	66,6±11,8	62,9±15,8	<b>0,007</b>
Средна давност на заболяването (години)	7,2±4,0	7,6±4,1	7,4±4,1	0,470
Средна възраст на болните при проява на първите симптоми (години)	52,5±15,4	58,9±9,7	55,4±13,5	<b>0,002</b>
Срок за поставяне на диагноза след начало на оплакванията (години)	9,1±3,0	7,1±3,2	8,1±3,2	0,070

Средна възраст на болните е 62,9±15,8 години в интервала от 26 до 90 години. Тя е подобна на тази намерена при други епидемиологични проучвания [Louis E. и съавт., 2013; Nijdeka U. и съавт., 2012] и е в диапазона 60-65 години. По-висока средна възраст намерихме при жените (66,6±11,8) в сравнение с мъжете (60,0±17,8) и това различие е статистически значимо (p=0,007) (**фигура 4**)



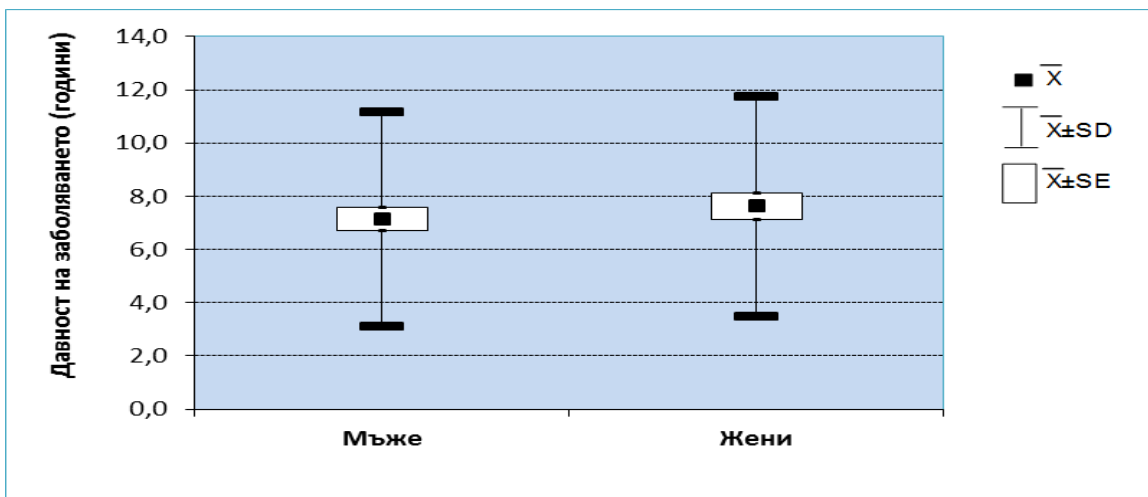
**Фигура 4.** Сравнение на средната възраст при двата пола

От **фигура 5** става ясно, че разпределението по възрастови групи и пол се изтегля към по-големите възрастови групи. Най-голям относителен дял (28,10%) са пациентите от възрастова група 70-79 г., следвани от групата 60-69 години (22,57%).



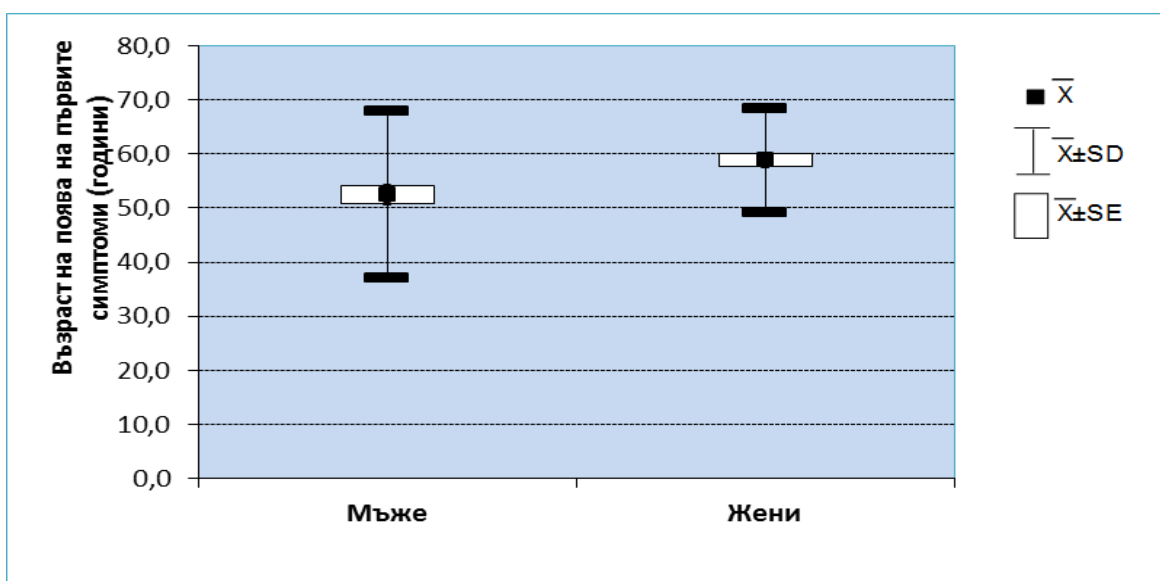
**Фигура 5.** Разпределение на пациентите по възрастови групи и пол.

Средната давност на заболяването е  $7,4 \pm 4,1$  г. Не се установи статистическо различие в давността на заболяването при двата пола (**фигура 6**). Данните от нашето изследване се доближават до други епидемиологични проучвания -  $6,7 \pm 4,3$  г. в Испания [Benito-Leon J. и съавт., 2003];  $6,9 \pm 3,7$  г. в Турция [Sug H. и съавт., 2009];  $7,3 \pm 3,3$  г. в Италия [Mancini M. и съавт., 2007]. По-висока средна давност на заболяването е установена в САЩ  $14,4 \pm 4,3$  г [Louis E. и съавт., 1995].



**Фигура 6.** Сравнение на средната давност на заболяването при двата пола.

Отчетохме, че средна възраст на болните при проява на първите симптоми ( $55,4 \pm 13,5$ ; размах - 21-80 години) е по-висока при жените и това различие е статистически значимо ( $p=0,002$ ). Разпределението на случаите сочи най-голямо струване в диапазона 50-60 годишна възраст (фигура 7), което е съпоставимо с повечето епидемиологични проучвания [Окан D. и съавт., 2007].

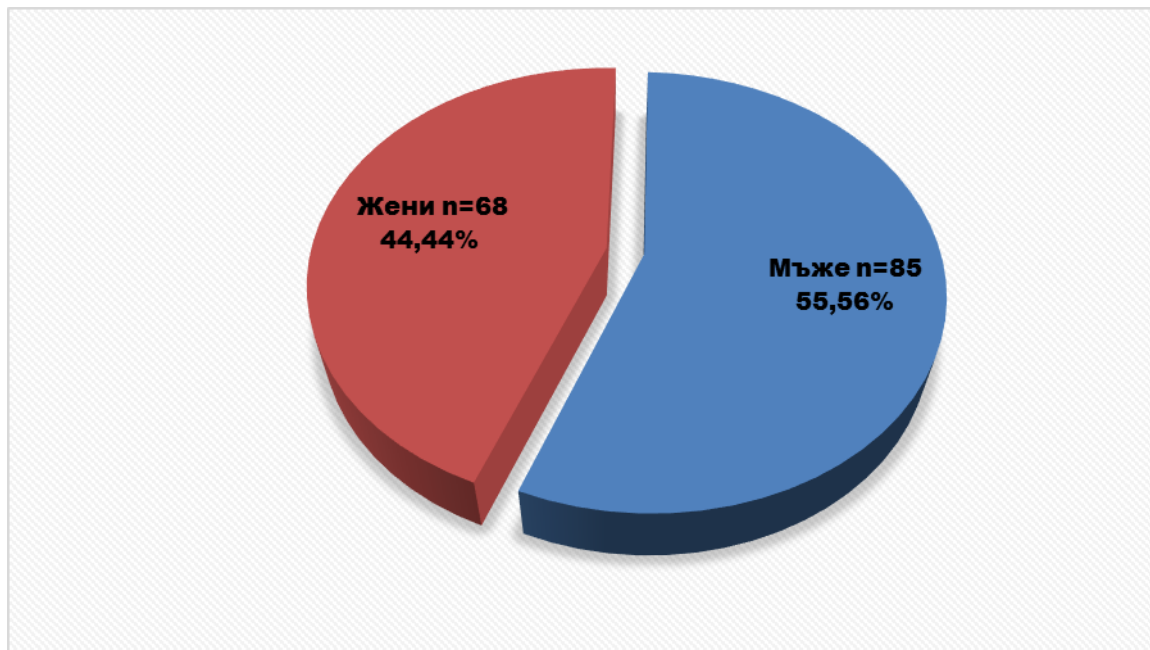


**Фигура 7.** Средна възраст на поява на първите симптоми (години) при двата пола.

Анализирайки данните за срока на поставяне на диагноза след началото на заболяването се вижда, че няма статистически значима разлика между двата пола. Срокът за поставяне на диагноза е дълъг -  $8,1 \pm 3,2$  г. Това най-вероятно се дължи на факта, че диагнозата се базира единствено на опита на клинициста да разпознава белезите на ЕТ, при липса на биологичен маркер.

По отношение на пола от включените 153 пациента с ЕТ открихме 85 лица от мъжки пол (55,56%) и 68 лица от женски пол (44,44%) в съотношение 1,25:1 в полза на мъжете (фигура 8). Тези данни се доближават до две проучвания проведени в Италия (съотношение мъже:жени - 1:1,50 и 1:1,64) [Mancini M. и съавт., 2007; Salemi G. и съавт., 1994], едно в Испания (1:1,65) [Seijo-Martinez M. и съавт., 2013] и Танзания (1:1,24) [Dotchin C. и съавт., 2008]. Миланов в клинична серия от български

пациенти с ЕТ открива по-голяма честота на разпространение сред жените (мъже:жени = 1:1,32) [Миланов И., 2009]. По-голяма част от епидемиологичните изследвания не откриват разлика по отношение на пола [Khatter A. и съавт., 2013; Kim J и съавт., 2012].



**Фигура 8.** Разпределение на изследвания контингент по пол.

### **3.6. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА БОЛНИТЕ ПО АНАМНЕСТИЧНИ ДАННИ**

За по-пълно изучаване на белезите на ЕТ, подобно на Deuschl и колектив (117) разделихме пациентите с есенциален тремор на три субтипа (**фигура 9**):

1. Фамилен - данни за най-малко един първородственик с ЕТ. В тази група попаднаха 47,7% от пациентите с тремор на Минор.
2. Спорадичен (есенциален) - без данни за фамиленост и развитие преди 65 годишна възраст. В тази група попаднаха 36,6% от пациентите с тремор на Минор.
3. Сенилен - развитие на ЕТ след 65 годишна възраст и без данни за фамиленост. В тази група попаднаха 15,7% от пациентите с тремор на Минор.



**Фигура 9.** Разпределение на броя болни според типа ЕТ.

От изследваните общо 153 болни преобладаваха случаите с фамилен (47,7%), следвани от тези със спорадичен (36,6%). Най-малък е броят на болните със сенилен тремор (15,7%). Данните от фамилната анамнеза са представени на **фигура 10**. При 73 болни има данни за фамилна обремененост по права линия за есенциален тремор, 69 болни отричат за фамилна анамнеза, а 11 болни нямат информация. В много литературни източници се посочва, че около 50% от случаите с ЕТ имат родственик по права линия [Findley L. и съавт., 2012; Gulcher J. и съавт., 1997; Higgins J. и съавт., 2004], което съответства на получените от нас резултати за фамилна обремененост от ЕТ.



**Фигура 10.** Данни за фамилна обремененост по права линия.

Медико-биологичните характеристики на трите подгрупи са представени на **таблица 17**. Средната възраст на болните със спорадичен и фамилен тремор не се различава статистически значимо ( $p > 0,1$ ). Средната възраст на болните със сенилен тремор е по-висока, което се дължи на критериите, по които тези болни са подбирани. Средната давност на заболяването е най-ниска при болните със сенилен тремор. Средната възраст на начало на заболяването е най-ниска ( $p < 0,001$ ) при болните с

фамилен тремор, спрямо останалите подгрупи. При болните със сенилен тремор тя е значително по-голяма ( $p < 0,001$ ). Това се дължи на критериите, по които са подбирани болните със сенилен тремор.

**Таблица 17.** Медико-биологични характеристики на изследвания контингент спрямо подгрупа ЕТ.

Характеристики	Стойности			p
	Спорадичен	Фамилен	Сенилен	
Средна възраст	61,3±12,7	60,2±18,3	74,9±5,5	<0.001
Средна давност на заболяването (години)	7,3±3,8	8,0±4,3	7,2±3,8	0.145
Средна възраст на болните при проява на първите симптоми (години)	57.4±11.7	51.3±15.2	67,8±4,0	<0.001
Поставяне на диагноза след начало на заболяването (години)	8,0±4,4	8,0±3,0	9,0±3,6	0.883

По отношение на пола не се установяват разлики ( $p > 0,05$ ) при болните в трите подгрупи (таблица 18).

**Таблица 18.** Разпределение на подгрупите болни с ЕТ по пол.

Подгрупа ЕТ	Пол		p
	Мъже (%)	Жени (%)	
Спорадичен	32 (37,6)	24 (35,3)	0,955
Фамилен	40 (47,1)	33 (48,5)	
Сенилен	13 (15,3)	11 (16,2)	
Цялата група	85 (100)	68 (100)	

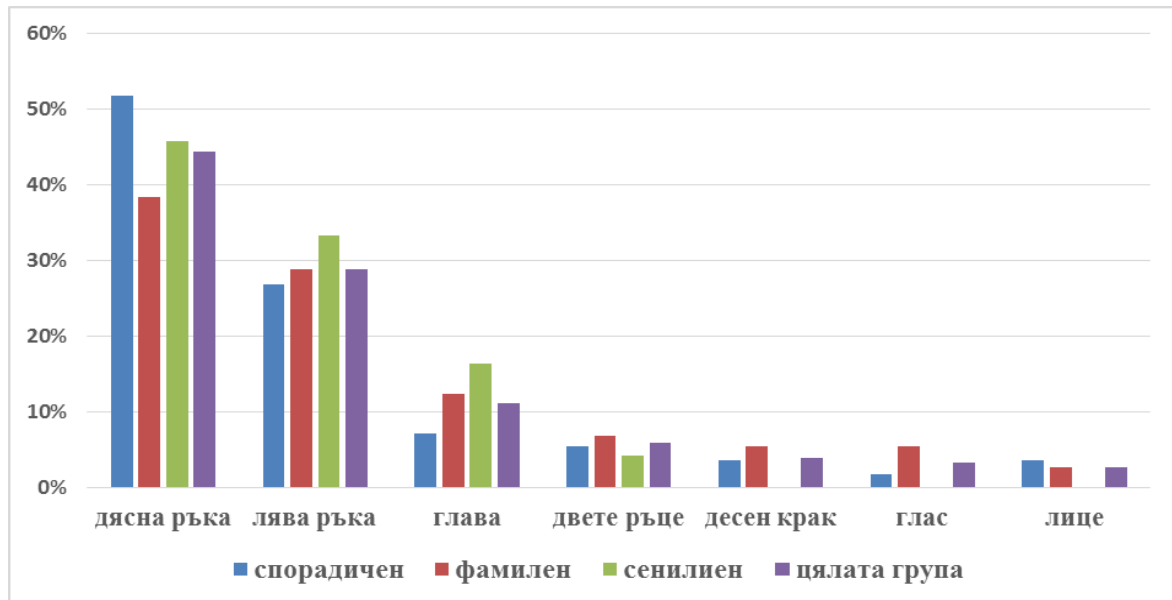
Не се установят и статистически значими разлики ( $p > 0,05$ ) по отношение на повлияването на тремора от алкохол при болните от трите подгрупи и за цялата група (таблица 19). От 153 пациенти с есенциален тремор, 53,6% съобщиха, че имат намаляване на амплитудата на тремора при консумация на алкохол, а 46,4% не съобщиха за такъв ефект. Подобни данни за редукция на тремора, при около 50% от пациентите се съобщават при почти всички проучвания [Knudsen K. и съавт., 2011; Koller W. и съавт., 1989].

**Таблица 19.** Повлияване на тремора на Минор от алкохол.

Подгрупа ЕТ	Повлияване от алкохол		p
	Да (%)	Не (%)	
Спорадичен	34 (41,5)	22 (31,0)	0,076
Фамилен	40 (48,8)	33 (46,5)	
Сенилен	8 (9,8)	16 (22,5)	
Цялата група	82 (100)	71 (100)	

Повечето от изследваните пациенти бяха (94,12%) десничари. Заболяването е започнало при повече болни от едната ръка, по-често ( $p < 0,05$ ) от дясната, която е доминантна за тези болни (фигура 11). По-рядко заболяването ( $p < 0,05$ ) е започнало от лявата ръка, още по-рядко ( $p < 0,05$ ) от главата и най-рядко ( $p < 0,05$ ) започва от лицето (устни брадичка). Не се установяват случаи с начало от ляв крак,

едновременно от долните крайници и от ръка и крак (по хемитип). Подобни данни са установени и от Миланов, който при изследване на клинична група от 220 пациенти с ЕТ установява по-често начало от дясна ръка и рядко начало от долни крайници [Миланов И., 1997]. Не бяха намерени разлики между подгрупите ( $p>0,05$ ) по отношение на начало на заболяването от горни крайници. Спорадичният тремор по-рядко ( $p>0,05$ ) започва от главата. Липсваха случаи със сенилен тремор с начало от долни крайници, гласа и лицето.

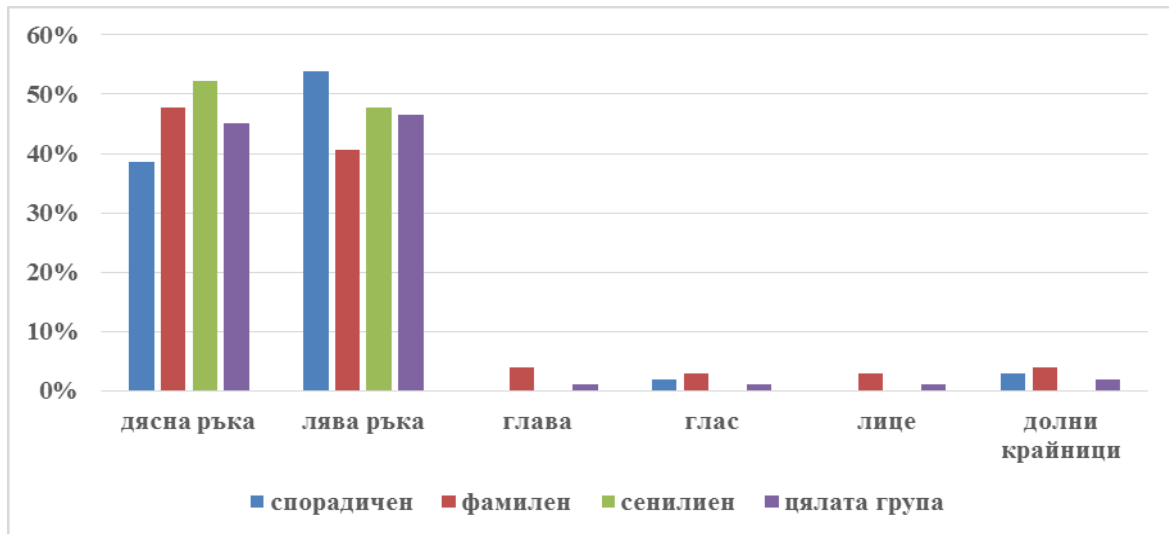


**Фигура 11.** Начало на заболяването от различни анатомични области според данните от анамнезата

Прогресията на заболяването е бавна и не се различава ( $p>0,01$ ) при болните от отделните подгрупи (**таблица 20**). По отношение на времето за обхващане на нова област трите подтипа не се различават ( $p>0,01$ ). Болните съобщават за засилване на тремора в дадена област средно след 4 години и обхващане на нова област средно след 5 години. Най-често заболяването латерализира към контралатералната ръка и за трите подтипа тремор. При нашето проучване не открихме пациенти със сенилен тремор, който да е започнал в горни крайници и да е прогресирал извън тях. Единствено при фамилия тремор се открива обхващане от горни крайници към главата и лицето (**фигура 12**).

**Таблица 20.** Прогресия на тремора.

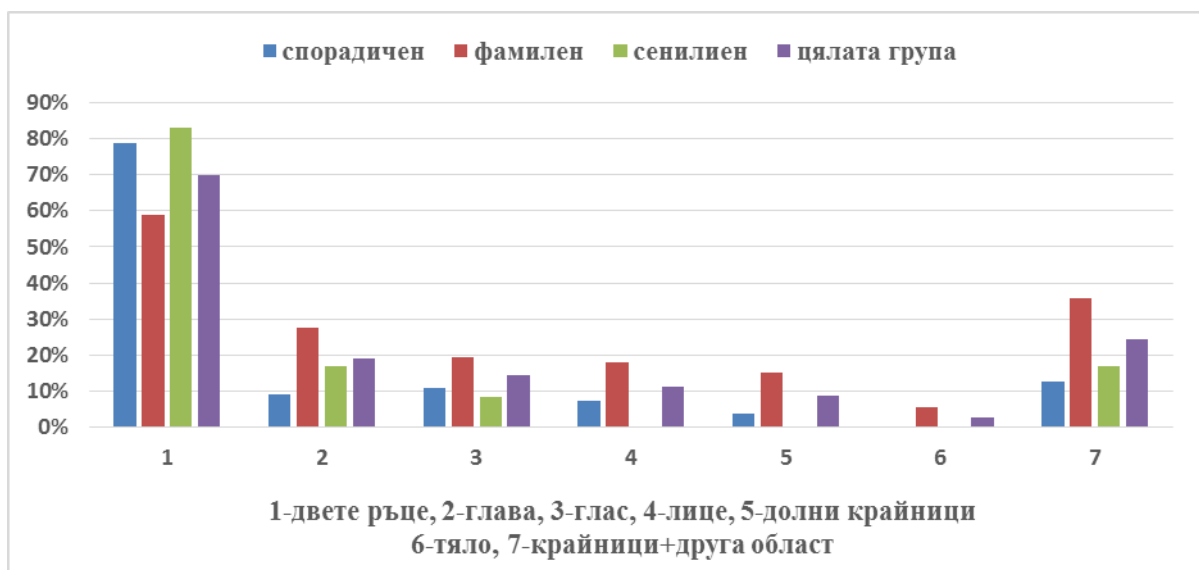
Характеристика	Група ЕТ	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Засилване на тремора след (години)	Спорадичен	56	4,0	1,6	4,0	1,0	10,0	0,828
	Фамилен	73	4,1	1,6	4,0	1,0	10,0	
	Сенилен	24	3,8	1,5	3,5	1,0	6,0	
	Общо	153	4,0	1,6	4,0	1,0	10,0	
Обхващане на нова област след (години)	Спорадичен	52	4,7	1,9	4,0	2,0	10,0	0,550
	Фамилен	70	5,1	2,2	5,0	1,0	10,0	
	Сенилен	24	5,0	1,8	5,0	3,0	10,0	
	Общо	146	5,0	2,1	5,0	1,0	10,0	



**Фигура 12.** Нова област на обхващане след начало на заболяването.

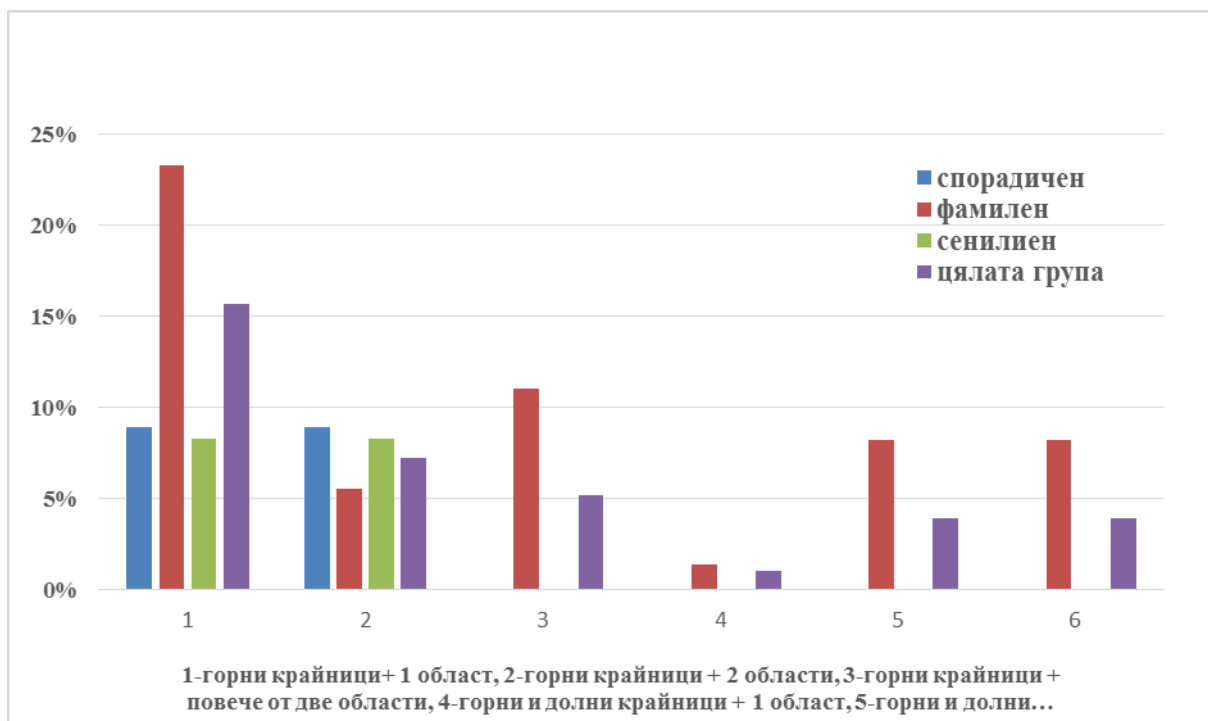
### 3.7. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА БОЛНИТЕ ОТ НЕВРОЛОГИЧНОТО ИЗСЛЕДВАНЕ

При неврологичното изследване на анатомичната локализация на тремора преобладават ( $p < 0,05$ ) болните с двустранно засягане на горните крайници (**фигура 13**). Тази локализация е най-честа както за цялата група, така и за всички ( $p > 0,05$ ) подгрупи болни. На първо място от областите извън горни крайници се обхваща главата при 19% от пациентите. При 44,4% от тях е с хоризонтален „не-не“ патерн, при 22,2% вертикален „да-да“, а при 33,4% със смесен патерн. На второ място се засяга гласът при 14,4% от болните. На трето място се засягат области от лицето (устни, брадичка) при 11,1% от пациентите. На четвърто място са случаите с латерализация към долни крайници (8,5%). Най-рядко треморът се е разпространил към туловището при 2,6% или е останал изолиран в главата в 1,3% от случаите.



**Фигура 13.** Локализация на тремора в различни анатомични области при неврологичното изследване.

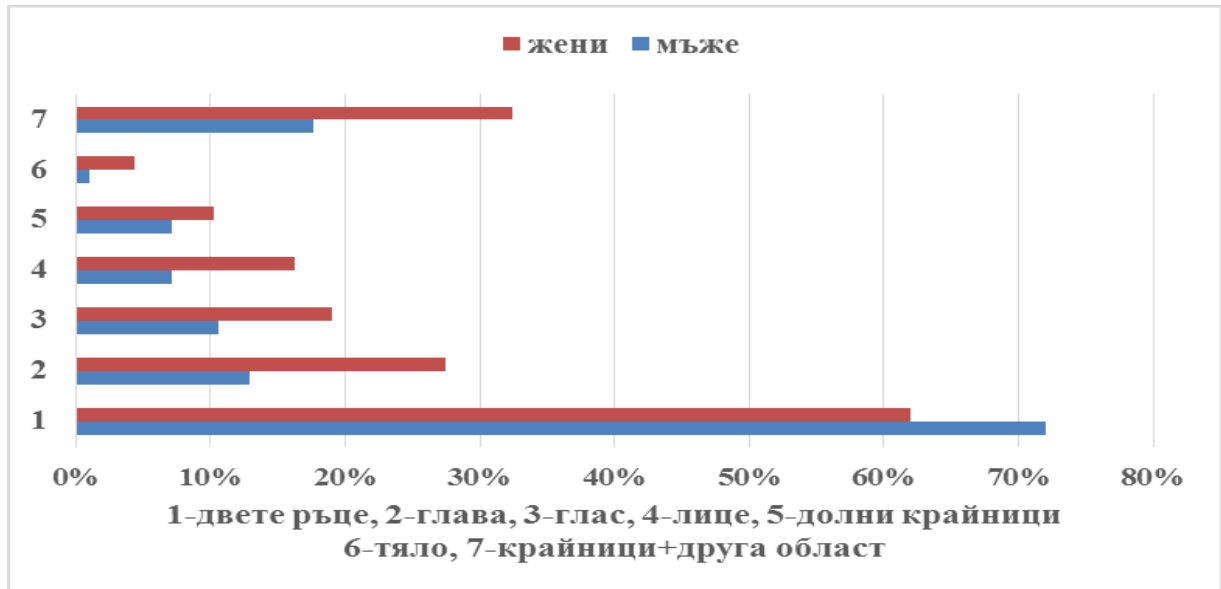
Болните със спорадичен тремор не се различават ( $p > 0,05$ ) спрямо цялата група по отношение на анатомичната локализация на тремора. При болни с фамилен тремор по-често ( $p < 0,05$ ) се засягат главата, лицето и долните крайници. Наблюдава се и по-пъстра клинична картина с комбинация от тремор в няколко анатомични области. При болни със сенилен тремор се наблюдава по-бедна клинична картина, като често ( $p < 0,05$ ) се засягат само горните крайници и по-рядко ( $p < 0,05$ ) се обхващат области извън крайниците. При посочената подгрупа не се наблюдаваха случаи с изолиран тремор на главата и засягане на лицето, долните крайници и тялото. Разпределението на болните с допълнително засягане на главата, гласа, лицето, долни крайници и тялото показва, че както в цялата група, така и при пациентите с фамилен тремор се засягат двустранно горните крайници с допълнително обхващане на една област извън тях ( $p < 0,05$ ). Изключение правят болните със спорадичен и сенилен тремор, при които преобладава засягането на горните крайници ( $p < 0,05$ ). По-малко са болните със засягане на две области, освен горните крайници. Единствено при фамилия тремор се наблюдава по-пъстра клинична картина с по-често обхващане не само на две, но и на три и четири области извън крайниците. Болните със сенилен и спорадичен тремор се отличават с по-бедна клинична картина, без засягане на горни крайници с повече от две допълнителни области (**фигура 14**). Тези данни показват, че заболяването в повечето случаи прогресира към обхващане на двата горни крайника и едва по-късно може да засегне една (най-често главата), а по-късно и две и повече области извън крайниците. Много по-рядко се обхващат допълнителни области още след засягането на единия горен крайник.



**Фигура 14.** Локализация на тремора извън крайниците.

Съпоставихме разпределението на областите извън горни крайници при мъже и жени и се установи статистически значимо различие по отношение на тремора на главата, относителния дял, на

който е по-висок при жените ( $p < 0,05$ ). Установихме, че треморът на главата се среща 2,1 пъти по-често при жените (27,5%), спрямо мъжете (12,9%). Изолиран тремор на главата се среща само при две жени (1,3% от цялата група). Тези данни съвпадат с данните от литературата за много рядко наличие на изолиран тремор на главата при пациенти с ЕТ [Louis E. и съавт., 2009]. По-често при жени се среща тремор на гласа (19,1%) и лицето (16,2%), без разликата да е статистически значима между двата пола (фигура 15).



**Фигура 15.** Локализация на тремора в различни анатомични области при неврологичното изследване спрямо пола.

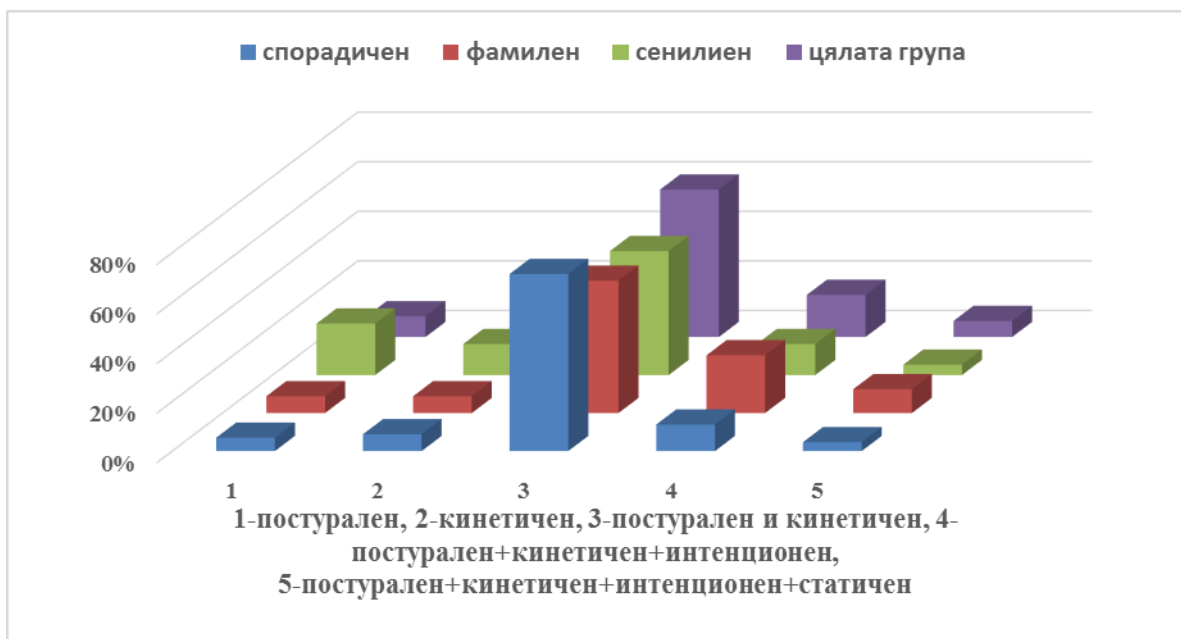
По отношение на вида тремор в горни крайниците при повечето болни от трите подгрупи, най-често ( $p < 0,05$ ) се намира комбиниран постурален и кинетичен тремор (таблица 21). Значително по-рядко ( $p < 0,05$ ) се намират изолиран постурален и изолиран кинетичен и още по-рядко ( $p < 0,05$ ) комбинацията от кинетичен, постурален, интенционен и статичен, с изключение на болните с фамилен тремор, при които най-рядко се намира изолиран постурален и изолиран кинетичен тремор. При болните с фамилен тремор се наблюдава по-често ( $p < 0,05$ ) поява на комбиниран постурален, кинетичен и интенционен тремор от останалите две подгрупи.

**Таблица 21.** Вид на тремора при различни положения на крайника при неврологичното изследване.

Вид на тремора спрямо положението на крайника	Спорадичен n (%)	Фамилен n (%)	Сенилен n (%)	Цялата група n (%)
постурален	3 (5,4) <sup>a</sup>	5 (6,8) <sup>a</sup>	5 (20,8) <sup>a</sup>	13 (8,4)
кинетичен	5 (8,9) <sup>a</sup>	5 (6,8) <sup>a</sup>	3 (12,5) <sup>a</sup>	13 (8,4)
постурален и кинетичен	40 (71,4) <sup>a</sup>	39 (53,4) <sup>b</sup>	12 (50) <sup>b</sup>	91 (59,5)
постурален, кинетичен и интенционен	6 (10,7) <sup>a</sup>	17 (23,3) <sup>b</sup>	3 (12,5) <sup>a</sup>	26 (17)
постурален, кинетичен, интенционен и статичен	2 (3,6) <sup>a</sup>	7 (9,6) <sup>a</sup>	1 (4,2) <sup>a</sup>	10 (6,5)
<b>Общо</b>	56 (100)	73 (100)	24 (100)	153 (100)

**Забележка:** Различните букви означават значимо различие между съответните групи, а еднаквите, че няма такова различие.

Постурален тремор се намира при всички болни самостоятелно или в комбинация с други видове тремор, с изключение на 13 болни (8,4%) с изолиран кинетичен тремор на горни крайници. Постуралният тремор е по-рядко самостоятелен ( $p < 0,05$ ) и по-често се наблюдава в комбинация с кинетичен и интенционен тремор. Кинетичен тремор се открива при всички болни самостоятелно, или в комбинация с други видове тремор, с изключение на 13 болни (8,4%) с изолиран постурален тремор на горни крайници. Кинетичният тремор е по-рядко самостоятелен ( $p < 0,05$ ) и по-често се наблюдава в комбинация с постурален и интенционен тремор (**фигура 16**). Самостоятелно интенционен тремор не се наблюдава. Той се среща при общо 36 болни (23,5%), от които при 26 (17%) е комбиниран с постурален и кинетичен, а при 10 (6,5%) болни се добавя и статичен. По-често ( $p < 0,05$ ) интенционен тремор се среща при болните с фамилен тремор, спрямо останалите две подгрупи и е пряко свързан с нарастване на давността на заболяването. При 10 болни установихме наличие на статичен тремор, при отсъствието на брадикинеза и ригидност. Той бе най-чест в групата с фамилна обремененост за ЕТ. Болните с наличие на статичен тремор имат най-голяма средна давност на заболяването  $14,4 \pm 5,1$  години ( $p > 0,05$ ), спрямо другите видове тремор при различни положения на крайниците. Тези данни съвпадат с литературните, че статичен тремор може да се появи в клиничната картина на ЕТ при по-голяма продължителност на заболяването и най-често в комбинация с постурален, кинетичен и интенционен тремор [Cohen O. и съавт., 2003].



**Фигура 16.** Вид на тремора при болни с ЕТ при различни положения на крайника при неврологичното изследване.

По време на изследване за наличие на тремор, по-голямата част от пациентите с ЕТ имаха изолирано засягане на китките спрямо метакарпалните стави и фалангите (56% срещу 7%,  $p < 0,001$ ). Преобладаваха случаите на предизвикващия флексия-екстензия тремор спрямо пронация-супинация в китките (73% срещу 12%,  $p < 0,001$ ). Липсваха случаи на изолиран тремор на палеца.

### 3.8. ОЦЕНКА НА ЦЕРЕБЕЛАРНАТА ФУНКЦИЯ ЧРЕЗ ПРОБАТА „ПЕТА-ПРЪСТИ“

Предвид нарастващия брой научни съобщения за участие на церебелума в генерирането на тремора изследвахме 153 болни с диагноза ЕТ, като „случаи“ и 153 лица без ЕТ, като „контроли“, съответстващи по пол и възраст за наличие на отклонения в церебеларните функции чрез пробата „пета-пръсти“ (таблица 22).

**Таблица 22.** Демографски характеристики на „случаите“ и „контролите“ с абнормна проба.

Характеристики	Контроли (n=19)	Случаи (n=30)	Р
Възраст	74±9,6	75,8±9,4	0,777
Мъже, n	10	14	0,736
Жени, n	9	16	0,832

Начина на извършване на пробата и оценката за нейната абнормност са изложени в раздел клинични методи. Открихме, че 30 лица от „случаите“ (19,6%) и 19 лица от „контролите“ (12,4%) имат абнормна проба. На **таблица 23** са показани средния брой погрешни стъпки. Не се намериха статистически значими разлики ( $p > 0,05$ ) между „случаите“ и „контролите“ по отношение на средния брой погрешни стъпки на опит и общия брой погрешни стъпки и при трите опита (**таблица 24**). Нашите данни не съвпадат с проведено от Stolze и съавт. изследване оценяващо пробата „пета-пръсти“, при което се установява статистически значима разлика в броя пропуснати стъпки между „случаите и „контролите“ (Stolze Н. и съавт., 2000). Макар разликата да не е статистически значима при проведеното от нас изследване, „случаите“ имат по-голям среден брой погрешни стъпки на опит ( $2,28 \pm 0,39$ ) и среден брой погрешни стъпки общо ( $6,87 \pm 1,17$ ), спрямо „контролите“ ( $2,09 \pm 0,36$  и  $6,27 \pm 1,10$ ).

**Таблица 23.** Характеристика на пробата „пета-пръсти“ в зависимост от опитите.

Опит	Група	N	Погрешни стъпки					Р
			Mean	SD	Median	Min	Max	
1-ви опит	Контроли	19	2,27	0,47	2,00	2,00	3,00	0,062
	Случаи	30	2,63	0,56	3,00	2,00	4,00	
2-ри опит	Контроли	19	2,09	0,30	2,00	2,00	3,00	0,314
	Случаи	30	2,23	0,43	2,00	2,00	3,00	
3-ти опит	Контроли	19	1,91	0,54	2,00	1,00	3,00	0,582
	Случаи	30	2,00	0,45	2,00	1,00	3,00	

**Таблица 24.** Сравнение на брой погрешни стъпки при пробата „пета-пръсти“ между „случаите“ и „контролите“

Група	Среден брой погрешни стъпки (на опит)	Среден брой погрешни стъпки (общо)
Контроли	$2,09 \pm 0,36$	$6,27 \pm 1,10$
Случаи с ЕТ	$2,28 \pm 0,39$	$6,87 \pm 1,17$
Р-стойност	<b>0.097</b>	<b>0.089</b>

Интересен факт от нашето изследване е, че абнормна походка се установява по-често при подгрупата на болните с фамилен тремор, както и при болните с интенционен тремор. От всички „случаи“ с нарушена проба „пета-пръсти“ 70% са с фамилен тремор, 16,7% са със спорадичен тремор и 13,3% със сенилен тремор. Установихме, че 24 лица (80%) от „случаите“ имат интенционен тремор, а останалите 6 лица (20%) са с комбиниран постурален и кинетичен тремор. Средната давност на ЕТ при „случаите“ с абнормна проба е  $14,7 \pm 7,15$  години, което е два пъти повече от средната давност на цялата група болни с ЕТ ( $7,4 \pm 4,1$  години). Нашето изследване показва, че проблеми с походката могат да се проявят по-често при пациенти с ЕТ с увеличаване на давността на заболяването, фамиленост и наличие на интенционен тремор.

### 3.9. ОЦЕНКА НА НЯКОИ НЕМОТОРНИ БЕЛЕЗИ В КЛИНИЧНАТА КАРТИНА НА ЕТ

През последните години в клиничната картина на ЕТ се съобщава за някои недвигателни нарушения, които тепърва предстои да бъдат потвърдени. Най-често споменавани са: нарушения на обонянието и слуха [Ondo W. и съавт., 2003; Qualgliato L. и съавт., 2009] и депресия [Louis E. и съавт., 2012; Chandran V. и съавт., 2012]. За оценка на тези немоторни белези проведохме проучване тип „случаи“ - „контрола“. Подборът на „случаите“ и „контролите“ е описан в глава методи. Изследвахме слуха и обонянието като питахме лицата дали имат нарушение в слуха и дали усещат добре различни видове миризми. За оценка на констипацията питахме лицата дали имат по-малко от 3 изхождания в рамките на 1 седмица, за повече от 6 месеца. На **таблица 25** са обобщени резултатите от изследването. **Таблица 25.** Сравнително изследване на немоторни белези между „случаи“ и „контроли“.

Показател	Отговор	Група		Общо	p
		Контроли (%)	Случаи (%)		
Имате ли нарушение на слуха?	Да	16 (10,5)	18 (11,8)	34 (11,1)	0,716
	Не	137 (89,5)	135 (88,2)	272 (88,9)	
	Общо	153 (100)	153 (100)	306 (100)	
Имате ли нарушение на обонянието?	Да	15 (9,8)	32 (20,9)	47 (15,4)	0,041
	Не	138 (90,2)	121 (79,1)	229 (84,6)	
	Общо	153 (100)	153 (100)	306 (100)	
Имате ли запек?	Да	21 (13,7)	23 (15)	44 (14,4)	0,649
	Не	132 (86,3)	130 (85)	262 (85,6)	
	Общо	153 (100)	153 (100)	306 (100)	

При проучването 18 души от „случаите“ имат нарушение на слуха, спрямо 16 души в контролната група. Не се установява статистически значима разлика ( $p > 0,05$ ) спрямо нарушението на

слуха между двете групи. До момента в световната литература оценката на слуха при пациенти с ЕТ се базира единствено на въпроси относно слуха, без да е провеждана аудиограма. Досега, само две проучвания оценяват слуховата функция при пациенти с ЕТ и двете показват по-голям брой пациенти с ЕТ и нарушение на слуха, спрямо контролна група [Ondo W. и съавт., 2003; Benito-Leon J. и съавт., 2007] Нашето изследване не подкрепя тези данни.

По отношение на обонянието откриваме статистически значима разлика ( $p < 0,05$ ) спрямо двете подгрупи, като случаите по-често съобщават за нарушение в обонянието. Освен сигнификантната разлика между „случаите“ и „контролите“ по отношение на обонянието се установи и положителна корелация между давността на заболяването и олфакторните нарушения ( $r = 0,3$ ,  $p = 0,005$ ), т.е. с увеличаване на давността на заболяването се увеличава и честота на обонятелните смущения (таблица 26).

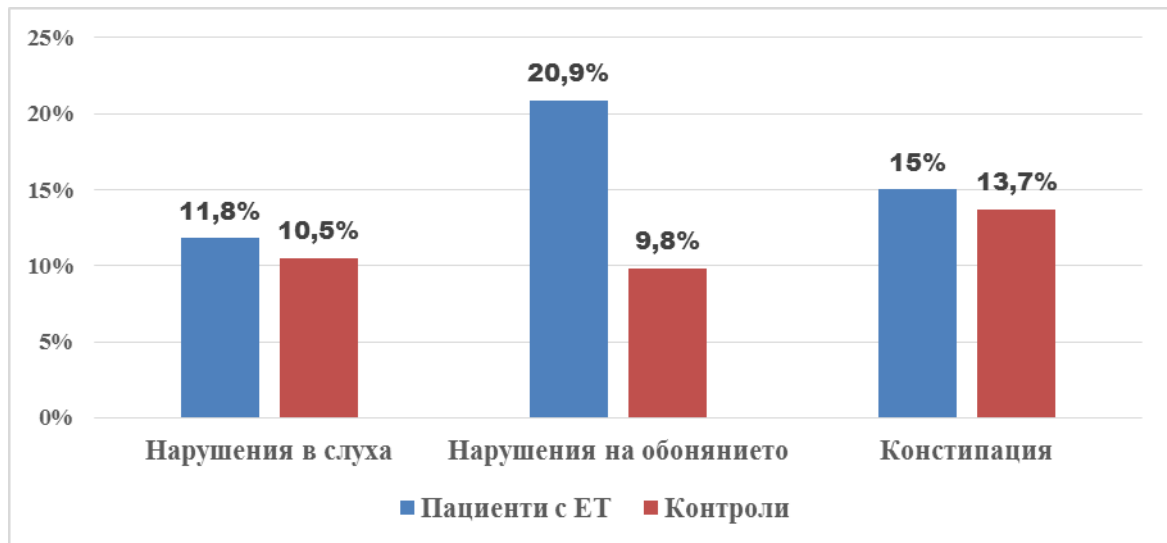
**Таблица 26.** Съпоставка между давността на ЕТ и нарушение в обонянието.

Показател	Имате ли нарушения на обонянието?	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Давност на заболяването	Да	32	9,85	5,446	10	2	20	0,005
	Не	121	6,86	3,536	6	2	20	

Подобни на нашите резултати са описани в няколко проучвания, където се установява хипосмия/аносмия при около 30% от пациентите с ЕТ на базата на въпроси относно обонянието [Louis E. и съавт., 2013; Qualgliato L. и съавт., 2009]

Констипацията е друг немоторен симптом изследван много рядко сред пациентите с ЕТ. Този симптом е описван в голяма честота при болни с ПБ [Bauman C. и съавт., 2012]. Резултатите от проведеното от нас изследване не откриват съществена разлика между случаите и контролите. Тези данни подкрепят единственото провеждано до момента проучване, оценяващо констипацията при пациенти с ЕТ, което използва същия като нас критерий за наличие на констипация – по-малко от 3 дефекации седмично [Louis E. и съавт., 2014]. В него се установява, че пациентите с есенциален тремор (21,7%) и общата популация (19,5%) имат еднаква честота на констипация, подобни са и нашите резултати.

В обобщение на трите изследвани немоторни признака може да кажем ,че единствено се намери значима разлика по отношение на олфакторните отклонения при „случаите“, спрямо „контролите“ (фигура 17).



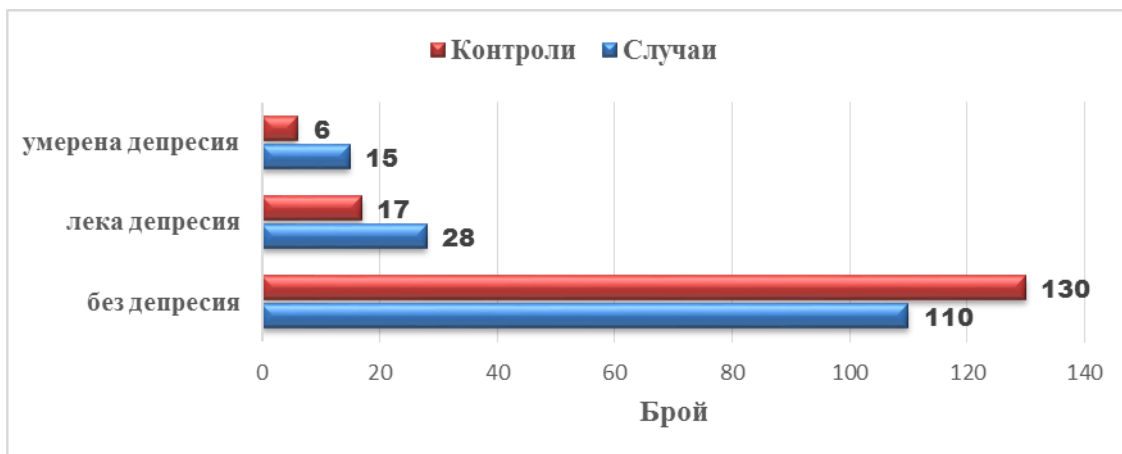
**Фигура 17.** Относителен дял на недвигателни нарушения.

Различни проучвания, от малки „случаи“-„контрола“ до големи „врата до врата“ подчертават, че депресията е част от клиничния спектър на ЕТ и варира в диапазона 10 до 50% [Miller K. и съавт., 2010]. За да проверим това твърдение, пациентите и съответстващите им контроли бяха изследвани със скалата на Beck за оценка на депресията (Beck Depression Inventory- BDI-II). В зависимост от резултатите, които показаха на BDI, те бяха разделени в три групи - без депресия (стойности 0-9), с лека депресия (стойности 10-18) и с умерена депресия (стойности 19-29). Не се установиха лица с тежка депресия (стойности 30-63). Като се има предвид използваните гранични стойности на BDI за разделяне на изследваните лица по групи в зависимост от депресията, без депресия са 85% от „контролите“ и 71,9% от „случаите“. С лека депресия са 11,1% от „контролите“ и 18,3% от „случаите“. С умерена депресия са 3,9% от „контролите“ и 9,8% от „случаите“ (таблица 27).

**Таблица 27.** Резултати от изследването със скалата на Beck.

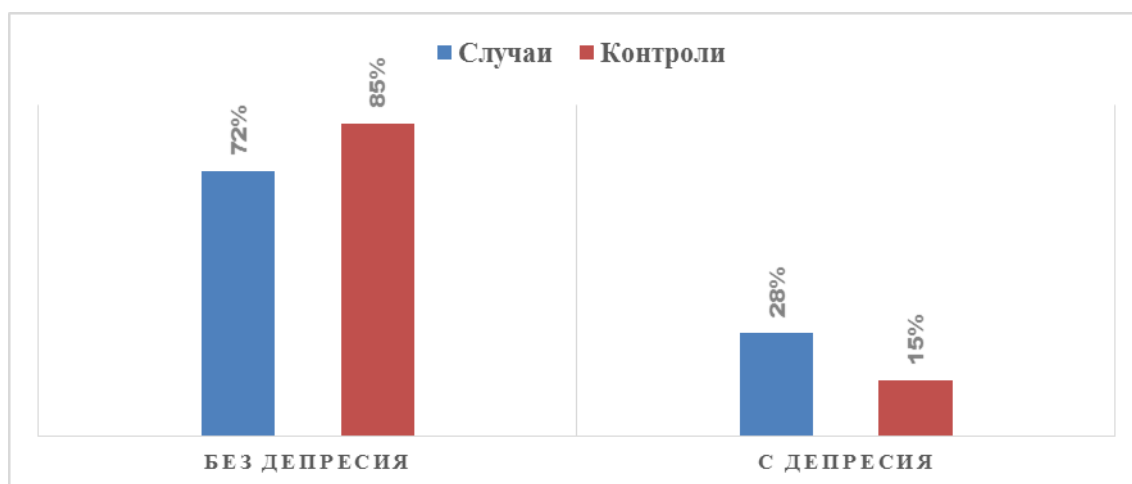
BDI (групи)	Контроли		Случаи		p
	Брой	%	Брой	%	
Без депресия	130	85	110	71,9	0,016
Лека депресия	17	11,1	28	18,3	
Умерена депресия	6	3,9	15	9,8	

Установява се значимо различие ( $p < 0,05$ ) между отделните подгрупи, като в групата на случаите преобладава както лека, така и умерена депресия (фигура 18).



**Фигура 18.** Сравнение на депресиите при „случай“ и „контроли“.

От **фигура 19** става ясно, че депресия се среща около 2 пъти по-често при лицата с ЕТ, спрямо контролната група.



**Фигура 19.** Разпределение на случаите и контролите в зависимост от наличието на депресия (сбор от BDI >10 точки).

Интересен факт, които наблюдавахме е, че нито едно лице от „случаите“ не беше досега диагностицирано за депресия и съответно не беше провеждало лечение за депресия. Съпоставихме трите групи нива на депресия с различни предполагаеми фактори за поява на депресия (**таблица 28**).

**Таблица 28.** Съпоставка между групите депресия и предполагаеми фактори оказващи влияние върху нея.

Фактори	Групи			p
	0-9 (%)	10-18 (%)	19-29 (%)	
Възраст (X±SD)	59.14±15.75 a	70.04±11.71 b	77.33±7.78 b	<0.001
Пол /n (%)				
Мъже	64 (58,2)	15 (53,6)	6 (40,0)	0,402
Жени	46 (41,8)	13 (46,4)	9 (60,0)	

Давност на ЕТ				
Общо /n (%)	6.19±3.19 a	8.54±3.49 b	13.80±4.30 c	<0.001
<10г /n (%)	102 (92.7)	23 (82.1)	3 (20.0)	<0.001
11-20г /n (%)	8 (7.3)	5 (17.9)	12 (80.0)	
Средни стойности на TETRAS v3.1-Bg (X±SD)	40.85±10.44 a	59.13±12.47 b	76.53±13.22 c	<0.001
Средни стойности на ETEA-Bg (X±SD)	34.86±15.84 a	55.21±12.34 b	62.40±4.00 b	<0.001
Наличие на интенционен тремор /n (%)				
Да	6 (5.6)	19 (67.9)	11 (73.3)	<0.001
Не	102 (94.4)	9 (32.1)	4 (26.7)	

**Забележка:** Различните букви означават значимо различие между съответните групи, а еднаквите, че няма такова различие

Намерихме, че съществува значимо различие ( $p<0,001$ ) между сравняваните групи, като може да се каже, че пациентите с по-висока възраст, по-голяма давност на заболяването, по-тежко изразен тремор, наличие на интенционен тремор и по-високи стойности на емоционално неудобство имат по-високи нива на депресия. Допълнително корелирахме давността на заболяването и тежестта на тремора с нивото на депресия. Констатира се положителна корелация между давността на заболяването, тежестта на тремора и депресията ( $r=0,67$ ,  $p<0,001$  и  $r=0,53$ ,  $p<0,001$ ).

### 3.10. ОПРЕДЕЛЯНЕ ВИДА КОМОРБИДНОСТИ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С ЕТ

На **таблица 29** са представени установените коморбидни състояния. От получените резултати става ясно, че повече от 1/3 от изследваните от нас болни с ЕТ имат коморбидно заболяване. Най-много болни са със сърдечно-съдови - 85 болни (55,6%) и гастроентерологични - 40 пациента (26,1%) придружаващи заболявания, следвани от неврологичните - 39 болни (25,5%) и ревматологични - 35 болни (22,9%) коморбидни състояния. Най-честото придружаващо заболяване е артериална хипертония, от която страдат 58 от лицата с ЕТ (37,9%). На второ място са болните с спондилоартрозни изменения - 32 болни (20,9%). На трето място по честота са болните с придружаващ захарен диабет - 31 болни (20,3%).

**Таблица 29.** Коморбидна характеристика на пациентите с ЕТ.

Сърдечно-съдови	N	% от общия брой	% от патологията
Артериална хипертония	58	37,9	68,2
ИБС	26	17,0	30,6
Ритъмни и проводни нарушения	14	9,2	16,5
Инфаркт на миокарда	7	4,6	8,2
Общо патология	85	55,6	
Не	68	44,4	
Ендокринни	N	% от общия брой	% от патологията
Захарен диабет	31	20,3	93,9
Остеопороза	5	3,3	15,2
Общо патология	33	21,6	

Не	120	78,4	
<b>Белодробни</b>	N	% от общия брой	% от патологията
ХОББ	7	4,6	87,5
Плеврит	1	0,7	12,5
Общо патология	8	5,2	
Не	145	94,8	
<b>Урологични</b>	N	% от общия брой	% от патологията
Хроничен пиелонефрит	5	3,3	31,3
Нефролитиаза	9	5,9	56,3
Хронична бъбречна недостатъчност	2	1,3	12,5
Общо патология	16	10,5	
Не	137	89,5	
<b>Неврологични</b>	N	% от общия брой	% от патологията
Дискова херния	19	12,4	48,7
Отоневрологичен синдром	5	3,3	12,8
Мигрена	8	5,2	20,5
Епилепсия	6	3,9	15,4
ИМИ	8	5,2	20,5
Общо патология	39	25,5	
Не	114	74,5	
<b>Офталмологични</b>	N	% от общия брой	% от патологията
Глаукома	8	5,2	38,1
Катаракта	13	8,5	61,9
Общо патология	21	13,7	
Не	132	86,3	
<b>Ревматологични</b>	N	% от общия брой	% от патологията
Ревматоиден артрит	3	2,0	8,6
Спондилоартроза	32	20,9	91,4
Общо патология	35	22,9	
Не	118	77,1	
<b>Ортопедични</b>	N	% от общия брой	% от патологията
Гонартроза	16	10,5	66,7
Коксартроза	11	7,2	45,8
Общо патология	24	15,7	
Не	129	84,3	
<b>Гастроентерологични</b>	N	% от общия брой	% от патологията
Язва на стомаха	6	3,9	15,0
Язва на дванадесетопръстника	11	7,2	27,5
Хроничен гастрит	15	9,8	37,5
Холецистит	7	4,6	17,5
ГЕРБ	10	6,5	25,0
Общо патология	40	26,1	
Не	113	73,9	
<b>Неопластични</b>	N	% от общия брой	% от патологията
Са дебелото черво	9	5,9	28,1
Са на гърдата	5	3,3	15,6
Са на маточната шийка	3	2,0	9,4
Миома на матката	6	3,9	18,8
Аденом на простата	4	2,6	12,5
Меланом	1	0,7	3,1
Менингиом	4	2,6	12,5
Общо патология	32	20,9	
Не	121	79,1	

Не се установява статистически значима връзка между трите подгрупи ЕТ и честотата на съпътстващата патология ( $p > 0,05$ ).

По отношение на давността на есенциалния тремор върху придружаващите заболявания, обобщените характеристики са представени в **таблица 30**.

**Таблица 30.** Влияние на давността на ЕТ върху придружаващите заболявания

Придружаващи заболявания	Резултат	Давност на заболяването						P
		N	Mean	SD	Median	Min	Max	
Сърдечно-съдови	Не	68	7,56	2,98	5,00	2,00	12,00	0,742
	Да	85	8,33	4,55	7,00	2,00	20,00	
Ендокринни	Не	120	7,63	4,01	7,00	2,00	20,00	0,648
	Да	33	6,93	4,18	5,00	2,00	20,00	
Белодробни	Не	145	7,39	4,15	6,00	2,00	20,00	0,856
	Да	8	6,88	1,96	6,50	5,00	10,00	
Урологични	Не	137	7,42	4,06	6,00	2,00	20,00	0,515
	Да	16	6,88	4,18	6,00	2,00	20,00	
Неврологични	Не	114	7,34	4,08	6,00	2,00	20,00	0,858
	Да	39	7,44	4,06	6,00	2,00	20,00	
Офталмологични	Не	132	7,91	4,06	6,00	2,00	20,00	0,538
	Да	21	8,81	3,88	8,00	3,00	16,00	
Ревматологични	Не	118	7,25	4,30	6,00	2,00	20,00	0,123
	Да	35	7,74	3,15	8,00	2,00	15,00	
Ортопедични	Не	129	7,19	4,02	6,00	2,00	20,00	0,138
	Да	24	8,33	4,24	9,50	2,00	19,00	
Гастроенерологични	Не	113	7,47	4,23	6,00	2,00	20,00	0,727
	Да	40	7,08	3,60	6,00	2,00	17,00	
Неопластични	Не	121	7,32	3,99	6,00	2,00	20,00	0,980
	Да	32	7,53	4,38	6,00	2,00	20,00	

Давността на заболяването не оказва сигнификантно влияние върху придружаващата патология ( $p > 0,05$ ).

### 3.11. ДИАГНОСТИКА НА ЕТ

От анамнестичните данни става ясно, че само при 9,2% от пациентите е била поставена диагноза ЕТ преди провеждане на проучването (**таблица 31**). В останалите 90,8% от случаите диагнозата е поставена по време на проучването.

**Таблица 31.** Данни за броя на лицата диагностицирани преди проучването.

Диагностицирано ли е заболяването досега	N	%
Да	14	9,2
Не	139	90,8
Общо	153	100

От **таблица 32** се вижда, че най-често диагнозата е била поставена в неврологична клиника, като липсват случаи на поставена диагноза от ОПЛ.

**Таблица 32.** Данни за мястото на поставяне на диагнозата.

Диагнозата е поставена от:	N	%
ОПЛ	0	0
Невролог в ДКЦ	4	28,6
Специализирана неврологична болница	10	71,4
Общо	14	100

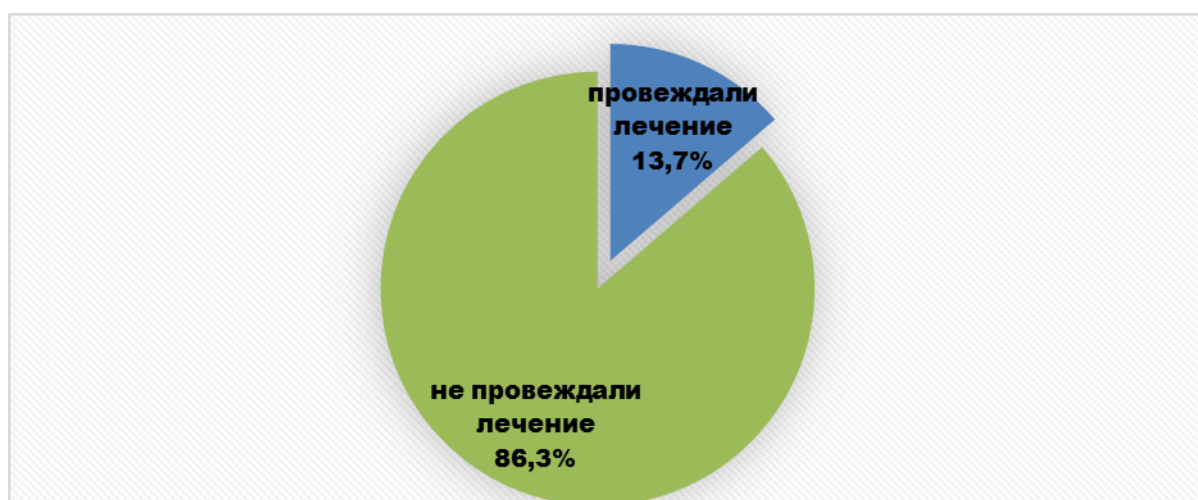
Тези данни показват, че в голям процент от болните с ЕТ са недиагностицирани.

### 3.12. ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

По време на скриниращата фаза бяха намерени 233 лица положителни за тремор, от тях след неврологичния преглед и прилагане на критериите за диагноза на ЕТ се откриха 153 пациента с есенциален тремор. На **таблица 1** са показани заболяванията изключени в диференциално-диагностичен план. Най-често в ДД се мисли за паркинсонизъм - в 39,7% от случаите, медикаментозен тремор - в 19,2% от случаите и дистония - в 11% от случаите.

### 3.13. ТЕРАПЕВТИЧНИ ИНТЕРВЕНЦИИ

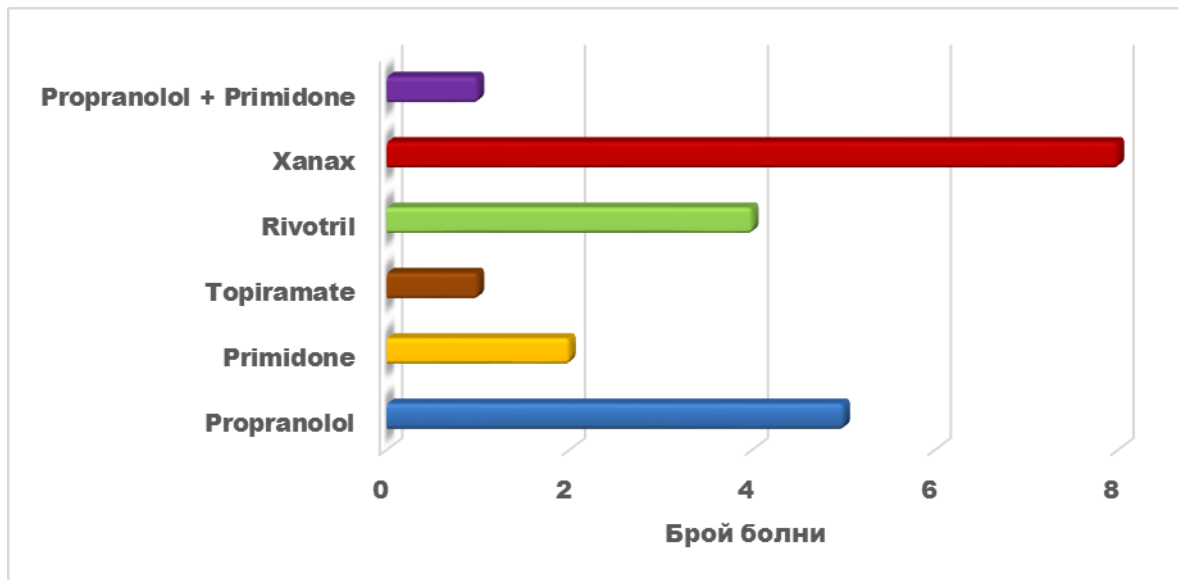
Известно е, че лечението на ЕТ не е много ефективно и не води до пълно потискане на тремора. От пациентите участвали в настоящото проучване 21 болни (13,7%) са провеждали лечение за ЕТ, а 132 пациенти (86,3%) досега не са се лекували (**фигура 20**).



**Фигура 20.** Процентно съотношение на лекуваните и нелекуваните болни с ЕТ.

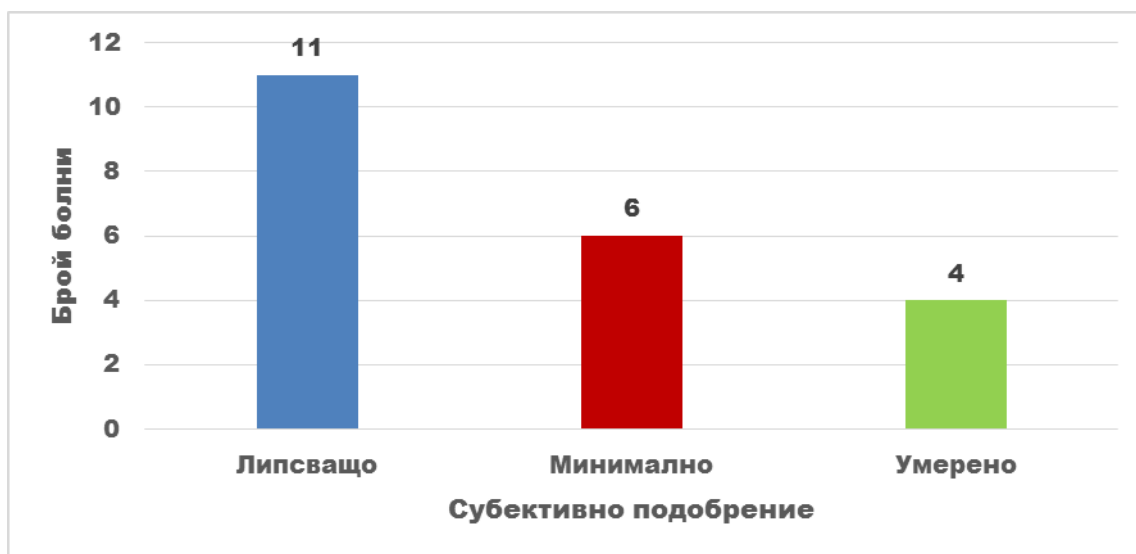
Тези резултати съответстват на големия брой недиагностицирани лица.

На **фигура 21** са представени медикаменти употребявани за лечение на ЕТ от пациентите в изследването.



**Фигура 21.** Разпределение на пациентите в зависимост от вида на използвания медикамент за лечение на есенциален тремор.

Най-често използвания медикамент е Xanax, предписан при 8 от пациентите (38,1%), следван от Propranolol, който е прилаган при 6 болни (23,8%). На трето място е Rivotril, приеман от 4 болни (19%). Най-рядко е използван Topiramate (4,8%) и комбинацията между Propranolol и Primidone (4,8%). Бутулинов токсин и хирургични интервенции не са прилагани при нито един пациент. Повечето от пациентите провеждащи лечение съобщиха, че лечението е нямало ефект или той е минимален (**фигура 22**).



**Фигура 22.** Разпределение на пациентите в зависимост от субективното подобрене от провежданото лечение.

### 3.14. РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРИЛОЖЕНИЕТО НА TETRAS v3.1-Bg

За количествено оценяване на ЕТ при 153 пациенти, използвахме утвърдената и валидизирана от нас на български скала, за оценка на есенциален тремор (TETRAS v3.1-Bg). Оценката на тремора при болните с ЕТ, чрез TETRAS v3.1-Bg общо и по пол е представена на **таблица 33**.

**Таблица 33.** Средни оценки, стандартно отклонение, стандартни грешки и доверителни интервали на измерванията от двете подскали и общо за цялата скала на TETRAS v3.1-Bg при болни от ЕТ общо и по пол.

Скала състоянието	на	Мъже (n=85)	Жени (n=68)	Общо (n=153)	t	df	p
<i>Активности в ежедневието</i>							
$\bar{X}$		<b>21,65</b>	<b>23,04</b>	<b>22,27</b>	-1,167	152	0,245
SE		0,80	0,89	0,60			
SD		7,39	7,32	7,37			
Размах		6 - 42	6 - 44	6 - 44			
95% Доверителен интервал		<b>20,08 - 23,22</b>	<b>21,30 - 24,78</b>	<b>21,09 - 23,44</b>			
<i>Двигателна дейност</i>							
$\bar{X}$		<b>24,66</b>	<b>26,38</b>	<b>25,43</b>	-1,132	152	0,260
SE		0,97	1,19	0,75			
SD		8,96	9,77	9,34			
Размах		3 - 56	4 - 58	3 - 58			
95% Доверителен интервал		<b>22,76 - 26,57</b>	<b>24,06 - 28,71</b>	<b>23,46 - 26,92</b>			
<i>Общо за цялата скала (двете подскали)</i>							
$\bar{X}$		<b>46,31</b>	<b>49,43</b>	<b>47,70</b>	-1,185	152	0,238
SE		1,72	2,00	1,31			
SD		15,89	16,50	16,18			
Размах		9 - 98	12 - 102	9 - 102			
95% Доверителен интервал		<b>42,93 - 49,69</b>	<b>45,51 - 53,35</b>	<b>45,11 - 50,28</b>			

Получените резултати не откриват статистически значима разлика ( $p > 0,05$ ) в средните стойности от двете подскали и общо за цялата скала между мъжете и жените с ЕТ.

Средната общата оценка за цялата скала за всички болни в настоящото проучване е 47,7 точки (95% доверителен интервал - 45,11 - 50,28). Ако условно приемем, че средно ниво на засягане отговаря на 56 от 112 точки, то нашите резултати са под средното ниво.

Установихме положителна корелация между оценките от скалата и давността на заболяването ( $r=0,51$ ,  $p < 0,001$ ) т.е. с напредване на болестта се засилва и товара на ЕТ (**таблица 34**).

**Таблица 34.** Корелация между давността на ЕТ и средните оценки от TETRAS v3.1-Bg

Давност на заболяването ↔	Активности в ежедневието	Двигателна дейност	Общо за цялата скала
r	0,50	0,53	0,51
p	<0,001	<0,001	<0,001
N	153	153	153

Тези резултати съвпадат с данните от литературата, че при популационно-базираните проучвания се намират случаи с по-леко изразен тремор, който прогресира с времето (48, 295)

Сравнихме средните стойности на двете подскали при отделните подгрупи ЕТ. Резултати са изложени на **таблица 35**.

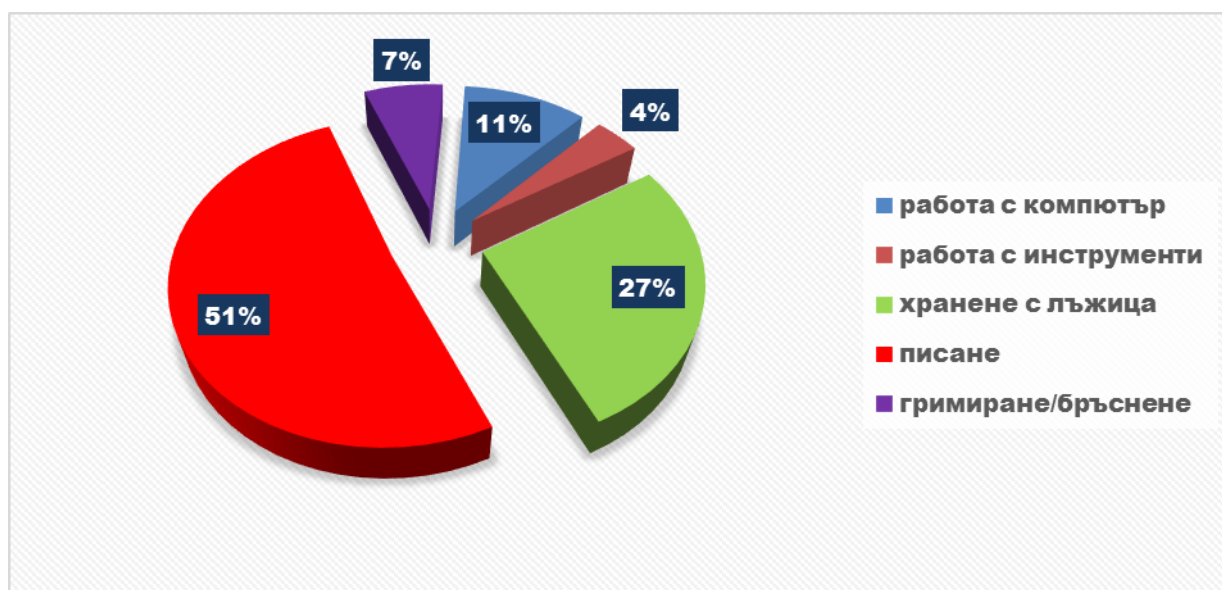
**Таблица 35.** Средна аритметична, стандартно отклонение, стандартна грешка и доверителен интервал на измерванията от двете подскали и общо за цялата скала на TETRAS v3.1-Bg при болни от ЕТ за трите подгрупи тремор.

Скала на състоянието	Спорадичен (n=56)	Фамилен (n=73)	Сенилен (n=24)	F	dfs	p
<b>Активности в ежедневието</b>						
$\bar{X}$	20,80	23,75	21,17	2,93	2;151	0,056
SE	0,81	0,96	1,42			
SD	6,07	8,17	6,94			
Размах	6 - 42	6 - 44	6 - 42			
95% Доверителен интервал	19,21 - 22,39	21,88 - 25,63	18,39 - 23,94			
<b>Двигателна дейност</b>						
$\bar{X}$	22,96 <sup>a</sup>	28,02 <sup>b</sup>	23,29 <sup>a</sup>	5,73	2;151	0,004
SE	1,00	1,24	1,47			
SD	7,51	10,55	7,19			
Размах	3 - 56	4 - 58	3 - 56			
95% Доверителен интервал	21,00 - 24,93	25,60 - 30,44	20,41 - 26,17			
<b>Общо за цялата скала (двете подскали)</b>						
$\bar{X}$	43,77 <sup>a</sup>	51,77 <sup>b</sup>	44,46 <sup>a</sup>	4,66	2;151	0,011
SE	1,73	2,14	2,77			
SD	12,92	18,27	13,59			
Размах	9 - 98	10 - 102	9 - 88			
95% Доверителен интервал	40,38 - 47,15	47,58 - 55,97	39,02 - 49,89			

**Забележка:** Различните букви означават значимо различие между съответните групи, а еднаквите, че няма такова различие

Открихме статистически значима разлика ( $p < 0,05$ ) в средните стойности на субскалата за двигателна дейност и общо за цялата скала между болните от подгрупата с фамилен тремор, спрямо болните със спорадичен и сенилен тремор. Получените резултати представляват клинично доказателство, че пациентите с фамилен тремор имат по-тежко изразена клинична картина. Между болните със сенилен и спорадичен тремор не се откриха съществени разлики в оценяването със скалата.

При приложение на подскалата за активности в ежедневието на въпрос 11, който приканва пациентите да посочат най-силно засегнатата дейност от тремора, получихме следните резултати, отразени на **фигура 23**. Трите най-засегнати дейности от тремора посочени от пациентите са писането, посочено от 78 пациенти, следвано от храненето с лъжица (41 болни) и работа с компютър (17 болни).



**Фигура 23.** Разпределение на болните спрямо засегнатите дейности от тремора.

## 15. РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРИЛОЖЕНИЕТО НА ETEA-Bg

За да оценим неудобството от заболяването използвахме валидизиран и адаптиран на български въпросник – ETEA-Bg. Същността на въпросника и начина на оценяване с него са посочени в глава методи. При приложението на въпросника намерихме, че 94,8% от пациентите съобщават за емоционално неудобство от своя тремор. Тези стойности са високи, което показва, че заболяването оказва и психологически ефект върху болните. Резултатите от приложението на въпросника са представени на **таблица 36**. Средната оценка от сбор А е  $11,4 \pm 3,5$  и от сбор В -  $41,29 \pm 17,86$ .

**Таблица 36.** Резултати от приложението на ETEA-Bg.

Твърдения	Сбор А	Сбор В					
		0	1	2	3	4	5
1	138 (90,20)% Съгласен съм	15	3	24	46	16	49
2	85 (55,56)% Съгласен съм	68	2	7	19	9	48
3	140 (91,50)% Съгласен съм	13	0	13	29	20	78
4	141 (92,16)% Съгласен съм	12	1	5	23	23	89

5	133 (86,93)% Съгласен съм	20	3	16	33	21	60
6	129 (84,31)% Съгласен съм	24	12	19	47	25	26
7	144 (94,12)% Съгласен съм	9	6	14	31	19	74
8	122 (79,74)% Съгласен съм	31	12	35	38	17	20
9	129 (84,31)% Съгласен съм	24	11	21	38	15	44
10	122 (79,74)% Съгласен съм	31	10	19	34	24	35
11	93 (60,78)% Съгласен съм	60	15	26	30	8	14
12	88 (57,52)% Съгласен съм	65	9	29	29	4	17
13	133 (86,93)% Съгласен съм	20	3	19	46	17	48
14	144 (94,12)% Съгласен съм	9	3	17	52	28	44

Твърдение 7 (Неудобно ми е от моя тремор, когато се налага да говоря пред група от хора), 14 (Понякога се опитвам да скрия моя тремор) и 4 (Неудобно ми е от моя тремор, когато се храня на публични места) са най-често одобрявани при над 90% от болните. По-рядко съгласие има с твърденията 2 (Една от причините, поради която вземам медикаменти е това, че ми е неудобно от моя тремор), 11 (Хората се колебаят да говорят или прекарват времето си с мен заради тремора) и 12 (Хората ме съдят или се отнасят с мен различно заради тремора). При останалите твърдения имаме над 75% съгласие.

Сравнихме средните стойности на въпросника при отделните подгрупи ЕТ. Резултати са изложени на **таблица 37**.

**Таблица 37.** Средни аритметична, стандартна грешка, стандартно отклонение и доверителен интервал на отговорите от въпросника ЕТЕА-Vg за трите подгрупи ЕТ.

Подгрупи Величини	Спорадичен	Фамилен	Сенилен	Общо	p
$\bar{X}$	36.34 <sup>a</sup>	46.78 <sup>b</sup>	36.13 <sup>a</sup>	41.29	0.001
SE	2.19	2.01	3.85	1.44	
SD	16.37	17.20	18.88	17.86	
Размах	0 - 70	0 - 70	0 - 64	0 - 70	
95% Доверителен интервал	36.95-40.72	42.77-50.79	28.15-44.10	38.44-44.14	

**Забележка:** Различните букви означават значимо различие между съответните групи, а еднаквите, че няма такова различие.

От получените данни се забелязва, че има сигнификантна разлика между трите подтипа ЕТ. Болните с фамилен тремор имат по-високи ( $p < 0,05$ ) средни оценки на въпросника за емоционално неудобство в сравнение с пациентите със спорадичен и сенилен тремор. Между болните със сенилен и спорадичен тремор не се открива статистически значима разлика ( $p > 0,05$ ). Тези резултати съвпадат с

получените при приложението на TETRAS-Bg, където болните с фамилен тремор имаха по-високи стойности на засягане от ЕТ, спрямо другите две подгрупи.

За да оценим по-добре какво влияе на появата на емоционалното неудобство при пациенти с ЕТ, условно разделихме общата оценка на въпросника на две - стойности  $\leq 35$  и  $> 35$  точки. Съпоставихме стойностите в регресионен анализ с предполагаеми от нас показатели, които биха могли да водят до по-голямо неудобство. Резултатите са представени на **таблица 38**.

**Таблица 38.** Съпоставка на стойностите на ЕТЕА и различни предполагаеми показатели за увеличаване на неудобството от тремора.

Показатели	Пациенти с оценка на ЕТЕА $\leq 35$ N= 59	Пациенти с оценка на ЕТЕА $> 35$ N= 94	p
Възраст (X $\pm$ SD)	60.58 $\pm$ 15.40	64.38 $\pm$ 15.87	0.146
Жени /n (%) /	25 (42.4)	43 (45.7)	0.683
Мъже /n (%) /	34 (57.6)	51 (54.3)	
Възраст на начало на тремора	53.95 $\pm$ 13.59	56.23 $\pm$ 13.47	0.310
Давност на заболяването	6.27 $\pm$ 2.92	8.05 $\pm$ 4.52	0.004
Средни стойности на TETRAS v3.1-Bg	38.60 $\pm$ 7.57	53.40 $\pm$ 17.52	<0.001
Наличие на тремор на главата /n (%) /	1 (1.7)	28 (29.8)	<0.001
Наличие на тремор на гласа /n (%) /	0 (0.0)	22 (23.4)	<0.001
Наличие на интенционен тремор /n (%) /	0 (0.0)	36 (39.1)	<0.001

Годините, пола и възрастта на начало на тремора не показват значимо различие ( $p > 0,05$ ) спрямо двете стойности на ЕТЕА-Bg. Показатели показващи значимо по-високо ( $p < 0,05$ ) ниво на емоционално неудобство (стойности  $> 35$ ) са: наличие на тремор на главата и гласа, по-голяма давност на заболяването, по-високи стойности на TETRAS v3.1-Bg, както и наличие на интенционен тремор.

### 3.16. ПРОУЧВАНЕ НА РИСКА ОТ ВЪЗНИКВАНЕ НА ЕТ

За определяне на риска за възникване на ЕТ под въздействието на различни фактори (на околната среда, стила на живот, коморбидна патология, фамилна обремененост и др.) беше проведено проучване от типа „случаи-контрола“. Анализът и оценката на въздействие на проучваните фактори премина през четири последователни етапа:

**Етап I** - Определяне на групите – “случаи“ и „контроли“, които имат близки немодифицируеми характеристики, т.е. създаване на еднородност на групите.

**Етап II** – Сравняване на качествените и количествените фактори в двете групи, с оглед определяне на статистическо значимо различие в присъствието им в двете групи

**Етап III** – Установяване на силата на връзката на факторите с доказано статистическо значимо различие върху възникването и разпространението на ЕТ.

**Етап IV** – Оценка на комплексното въздействие на факторите с доказана сигнификантна връзка с ЕТ, чрез включването им в условно регресионни модели за дефиниране на най-значимите и независими прогностични за заболяването (многофакторен анализ).

Връзката на изследваните фактори с риска за ЕТ бе определена, чрез изчисляване на т.нар. шансово отношение (odds ratio – OR). То представлява отношение на вероятностите за експозиция (въздействие) на фактора сред случаите и сред контролите. За да установим значимостта на намерените шансови отношения, определихме т.нар. доверителен интервал (confidence interval). Последният дава възможност да се определи дали даден фактор е рисков или протективен. Ако стойностите на доверителния интервал са разположени в границите на 0 до 1 (без да се включва единицата), изследвания фактор може да се приеме за протективен. Ако стойностите на доверителния интервал са по-големи от 1 може да се твърди, че факторът е рисков. Ако шансовото отношение близо до 1, изследваният фактор не оказва влияние върху риска, защото се среща еднакво често при случаите и контролите. При изследванията „случаи-контрола“ е важно да се отразяват доверителните интервали, защото при един бъдещ метаанализ на повече подобни проучвания шансови отношения, в чийто доверителен интервал има стойности близки до 1 могат да се окажат значими.

### **3.16.1. Определяне на лицата за изследване и демографските, социално-икономически и професионални характеристики на „случаите“ и „контролите“**

Проучването обхваща 306 лица, от които 153 (50%) болни с диагноза ЕТ (по критериите посочени в глава Клиничен контингент и методи), като „случаи“ и 153 лица (50%) без ЕТ, като „контроли“. Съотношението случаи/контроли беше 1:1. Контролите представляваха лица без ЕТ, които бяха избрани чрез популационно базиран подход, т.е. от средата и общността свързана с болните лица (съпрузи, съседи, родители).

Средната възраст  $62,9 \pm 15,7$  г. на случаите и  $60,3 \pm 14,3$  г. на контролите са без статистическо значимо различие ( $p=0,21$ ). Допуснато е различие във възрастта на „случаите“ и контролите  $\pm 2,6$  години.

Всички изследвани лица са жители град Стара Загора (родени и живели в по-голямата част от живота си в града)

Демографските, социално-битови и други характеристики на лицата от групите „случаи и контроли“ са представени в **таблица 39**.

**Таблица 39.** Демографска, социално-икономическа и професионална характеристика на „случаите“ и „контролите“.

Характеристики	Групи	Контроли (без ЕТ)		Случаи (с ЕТ)		p
		Брой	%	Брой	%	
<b>Месторождение</b>						
<input type="checkbox"/> град		99	64,7	91	59,5	0,35
<input type="checkbox"/> село		54	35,3	62	40,5	
<b>Местоживеене през по-голяма част от живота</b>						
<input type="checkbox"/> град		108	70,6	101	66,0	0,39
<input type="checkbox"/> село		45	29,4	52	34,0	
<b>Основен поминък в района на местоживеене</b>						
<input type="checkbox"/> селскостопански		35	22,9	34	22,2	0,37
<input type="checkbox"/> индустриален		42	27,5	53	34,6	
<input type="checkbox"/> смесен		76	49,7	66	43,1	
<b>Образование</b>						
<input type="checkbox"/> основно		6	3,9	4	2,6	0,32
<input type="checkbox"/> средно		50	32,7	62	40,5	
<input type="checkbox"/> висше		97	63,4	87	56,9	
<b>Семейно положение</b>						
<input type="checkbox"/> семеен		94	61,4	87	56,9	0,79
<input type="checkbox"/> несемеен		37	24,2	39	25,5	
<input type="checkbox"/> вдовец		19	12,4	22	14,4	
<input type="checkbox"/> разведен		3	2,0	5	3,3	
<b>Социален статус</b>						
<input type="checkbox"/> безработен		14	9,2	14	9,2	0,94
<input type="checkbox"/> работещ		67	43,8	64	41,8	
<input type="checkbox"/> пенсионер		72	47,1	75	49,0	
<b>Професия преди заболяването</b>						
<input type="checkbox"/> селскостопански работник		26	16,9	20	13,1	0,02
<input type="checkbox"/> работник в промишлеността		45	29,4	67	43,8	
<input type="checkbox"/> служител		82	53,6	66	43,1	

При сравнението на различните характеристики между групите беше използвана кростабулация (за търсене на връзка между категорийни признаци, при статистически значимо различие  $p \leq 0,05$ ). От изследваните характеристики, статистически значими разлики между двете групи се установиха само при професията преди заболяването. Резултатите показват, че на практика изследваните лица от двете групи имат почти еднаква характеристика, т.е. групите са еднородни. Това дава основание да се търси връзка между наличието, продължителността на въздействие и степента на експозиция на фактори на околната среда, стила на живот, поведенчески навици и др. с възникването на есенциален тремор.

### **3.16.2. Оценка на влиянието на факторите на средата върху появата и развитието на ЕТ**

Някои автори регистрират висока честота на ЕТ в индустриални центрове сред работещите в производството на тежки метали и техни съединения, в минната промишленост и това предполага известна роля на тези фактори при възникване на ЕТ [Coulehan G. и съавт., 1983; Goldings A и съавт., 1982].

Изследвахме връзката на вида на професията, местоработата и наличието или отсъствието на ЕТ (таблица 40).

Таблица 40. Влияние на професионалната среда при „случаите“ и „контролите“.

Професионална среда	Групи	Контроли (без ЕТ)		Случаи (с ЕТ)		p
		Брой	%	Брой	%	
<b>Служител</b>						
• Здравеопазване		6	7,5	4	6,1	0,956
• Счетоводство и финанси		14	17,5	13	19,7	
• Образование		15	18,8	13	19,7	
• Търговия и продажби		16	20,0	12	18,2	
• Администрация и офис дейност		15	18,8	16	24,2	
• Физически труд		6	7,5	3	4,5	
• Друг служител		8	10,0	5	7,6	
<b>Работник в промишлеността</b>						
• Производство на тежки метали		6	12,0	23	34,3	0,043
• Химическа промишленост		7	14,0	14	20,9	> 0,05
• Дърводобив		5	10,0	5	7,5	> 0,05
• Енергетика		16	32,0	16	23,9	> 0,05
• Друг промишлен отрасъл		16	32,0	9	13,4	> 0,05
<b>Вредно въздействие на тежки и цветни метали по време на работната смяна</b>						
• Рядко		1	16,7	1	4,3	0,016
• ½ от времето		3	50,0	6	26,1	
• През цялото време		2	33,3	16	69,6	

При служителите не се установиха съществени различия при „контролите“ и „случаите“, т.е. няма връзка между професионалната група и наличието на ЕТ.

При работниците в промишлеността, основно в производството на тежки метали, беше установено статистически значимо различие в разпределението на „случаите“ и „контролите“. Беше използван регресионен анализ за изследване на връзката между замърсяването на компонентите на професионалната среда с тежки метали и възникването на ЕТ. Определеното чрез него отношение на шансовете за възникване на ЕТ показва, че работата с тежките метали (Mn, Hg, Pb, Cd) е рисков фактор за възникване на ЕТ – OR = **3,74** при 95% доверителен интервал (2,04-7,43, p<0,05). Връзката на вредностите от професионалната среда с наличието на ЕТ (при „случаите“) зависи от продължителността на експозицията. Това беше потвърдено чрез определяне на отношението на шансовете в зависимост от продължителността на експозицията. От направения анализ получихме, че лицата които са изложени на влиянието на тежки метали през цялото време на работната смяна увеличават риска си от появата на ЕТ 2 пъти повече - OR = **2,09** при 95% доверителен интервал (0,92-4,73, p<0,05), в сравнение с лицата, които имат рядко контакт с посочените вредности.

Пестицидите (особено хлорорганичните) могат да предизвикат акционен тремор [Baldereschi M. и съавт., 2007]. В изследване на Jaminez, селскостопанската работа и употребата на пестициди е свързана с по-честа изява на ЕТ [Jaminez-Jaminez F. и съавт., 2007]. Нашето проучване не установи различия в разпределението на „случаите“ и „контролите“ изложени на професионален контакт с пестициди, включително и при по-голяма продължителна експозиция (таблица 41).

**Таблица 41.** Разпределение на „случаите“ и „контролите“ според въздействие на пестициди.

Експозиция	Групи	Контроли (без ЕТ)		Случаи (с ЕТ)		P
		Брой	%	Брой	%	
<b>Пестициди (инсектициди, хербициди, фунгициди)</b>						
• да		18	11,8	21	13,7	0,88
• не		135	88,2	132	86,3	
<b>Продължителност на работа с пестициди</b>						
• Под 5 години		6	33,3	2	9,5	0,27
• От 5 до 10 години		5	27,8	5	23,8	
• От 10 до 20 години		3	16,7	6	28,6	
• Над 20 години		4	22,2	8	38,1	

Наличието на предприятия, замърсяващи околната среда в района на местоживеене, без лицата да работят в професионалната среда с вредности, също крие риск от възникване на ЕТ (таблица 42).

**Таблица 42.** Потенциални рискови фактори за развитието на ЕТ, замърсяващи околната среда в района на местоживеене.

Фактори	Групи	Контроли (без ЕТ)		Случаи (с ЕТ)		P
		Брой	%	Брой	%	
<b>Замърсяване на района на местоживеене от предприятия за производство на:</b>						
• тежки метали		25	16,3	42	27,5	0,019
• селскостопански торове		23	15,0	29	19,0	0,361
• химикали (бои, лакове, ацетони и др.)		20	13,1	26	17,0	0,337
• дърводобив и дървопреработване		18	11,8	13	8,5	0,343
• пестициди и складове за съхранение		31	20,3	36	23,5	0,489
• предприятия на хранително-вкусовата промишленост		28	18,3	23	15,0	0,443
• предприятия отделящи прах и изпарения		46	30,1	52	34,0	0,462
• пътица с интензивно движение на МПС		37	24,2	31	20,3	0,409

Изследването на зависимостта между замърсяването на околната среда в района на местоживеене и показатели за наличие на ЕТ, чрез параметричен анализ показва, че важни рискови фактори са тежки метали, излъчвани от предприятията за тяхно производство или съхранение - **OR** =

1,79 при 95% доверителен интервал (1,14-2,81,  $p < 0,05$ ). В сравнение с тях останалите фактори нямат значима връзка с възникването на ЕТ.

### 3.16.3. Оценка на влиянието на наследствеността и развитието на ЕТ

Изследвахме фамилната анамнеза за ЕТ при първородственици по права линия. Установихме статистически значимо различие между фамилната обремененост от ЕТ в двете изследвани групи (таблица 43). Вероятността лицата с фамилна обремененост по права линия за ЕТ да развият заболяването е 5,84 пъти по-голяма от тази на лицата без фамилна обремененост.

Таблица 43. Фамилна обремененост при „случаите“ и „контролите“.

Групи Фамилна история по права линия	Случаи с ЕТ		Контроли без ЕТ		p	OR 95% доверителен интервал
	Брой	%	Брой	%		
Без фамилна анамнеза	69	45,1	116	75,8	<0,001	5.84 (3,31-10,33)
С фамилна анамнеза	73	47,7	21	13,7	<0,001	
Нямам информация	11	7,2	16	10,5	0,313	

Нашите данни потвърждават твърдението на повечето автори, които установяват по-висок риск за възникване на ЕТ при лица, при които има I степен родственици с ЕТ [Higgins J. и съавт., 2010; Kovach M. и съавт., 2013].

Резултатите от проучването дават основание да се направи заключението, че отчитането на комплексността на екзогенните и на ендогенните фактори и тяхното взаимодействие е от съществено значение при възникването и развитието на ЕТ. Намерените зависимости не са пряко доказващи, а насочващи към възможността за потенциална връзка между изучаваните рискови фактори и ЕТ.

### 3.16.4. Оценка на влиянието на коморбидността и развитието на ЕТ

Изследвахме коморбидната характеристика на „случаите“ и „контролите“. Придружаващите заболявания бяха регистрирани само при налична медицинска документация за тях. Резултатите са посочени на таблица 44 и 45. Не се констатира наличие на статистическо различие ( $p > 0,05$ ) между двете групи по отношение коморбидността по системи.

Таблица 44. Разпределение на коморбидността по заболявания.

Заболяване	Контроли (без ЕТ)		Случаи (с ЕТ)		Заболяване	Контроли (без ЕТ)		Случаи (с ЕТ)	
	Брой	%	Брой	%		Брой	%	Брой	%
ХОББ	10	6,5	7	4,6	Аденом на простата	5	3,3	4	2,6
Плеврит	2	1,3	1	0,7	Менингиома	3	2,0	4	2,6
Захарен диабет	37	24,2	31	20,3	Меланом	1	0,7	1	0,7
АХ	68	44,4	58	37,9	Дискова херния	16	10,5	19	12,4
ИМИ	9	5,9	8	5,2	Коксартроза	12	7,8	11	7,2
ИБС	30	19,6	26	17,0	Гонартроза	11	7,2	16	10,5

Рит. и пров. наруш.	14	9,2	14	9,2	Остеопороза	5	3,3	5	3,3
Миок. инфаркт	6	3,9	7	4,6	Отоневр. синдром	12	7,8	5	3,3
Са дебело черво*	2	1,3	9	5,9	Мигрена	5	3,3	8	5,2
Рак на гърдата	5	3,3	5	3,3	Епилепсия	3	2,0	6	3,9
Са мат. шийка	2	1,3	3	2,0	Ревматоиден артрит	2	1,3	3	2,0
Миома на матката	4	2,6	6	3,9	Катаракта	9	5,9	13	8,5
Хрон. пиелонефрит	7	4,6	5	3,3	Глаукома	10	6,5	8	5,2
Нефролитиаза	11	7,2	9	5,9	Стомашна язва	4	2,6	6	3,9
Холецистит	5	3,3	7	4,6	Дуоденална язва	8	5,2	11	7,2
ХБН	2	1,3	2	1,3	ГЕРБ	14	9,2	10	6,5

\*p<0,05

Таблица 45. Разпределение на коморбидността по системи

Разпределение по системи	Контроли (без ЕТ)		Случаи (с ЕТ)		Разпределение по системи	Контроли (без ЕТ)		Случаи (с ЕТ)	
	Брой	%	Брой	%		Брой	%	Брой	%
Сърдечносъдови	93	60,8	85	55,6	Офталмологични	19	12,4	21	13,7
Неврологични	40	26,1	39	25,5	Ревматологични	31	20,3	35	22,9
Ендокринни	39	25,5	33	21,6	Ортопедични	22	14,4	24	15,7
Урологични	20	13,1	16	10,5	Гастроентерологични	39	25,5	40	26,1
Неопластични	22	14,4	32	20,9	Белодробни	11	7,2	8	5,2

Данните показват, че не може да се предположи наличието на определена „каузална“ връзка на конкретно заболяване с възникването на есенциален тремор. Единствено бе намерена по-висока честота на присъствие при „случаите“ за карцинома на дебелото черво. За останалите, често срещани хронични заболявания, не бе установено статистически значимо различие в наличието им при двете групи. В световната литература липсват мащабни епидемиологични проучвания свързани с коморбидност и ЕТ. Налични са единични публикации за повишена честота на неопластични заболявания и ЕТ [Louis E. и съавт., 2008].

### **3.16.5. Оценка на влиянието на някои поведенчески фактори върху появата и развитието на ЕТ.**

Съществуващите публикации, търсещи диетични разлики между „случаи“ с ЕТ и контролна група са оскъдни. Намерени са единствено по-високи нива на консумация на месо сред пациентите с ЕТ. За да проверим това заключение включените в проучването лица бяха анкетирани относно честотата на консумация на различни групи храни. Този метод е предназначен за оценка на

„обичайния“ начин на хранене и дава обобщен образ на приеманата от индивидите храна, което го прави не особено точен. Поради това получените резултати интерпретирахме внимателно (таблица 46).

Таблица 46. Вид и честота на консумираните основни хранителни продукти при „случаите“ и „контролите“.

Фактори	Групи Консумация	Контроли (без ЕТ)		Случаи (с ЕТ)		X <sup>2</sup>	P
		Брой	%	Брой	%		
Месо и месни произведения	Неконсумирам	11	7,2	3	2,0	23,46	<0,001
	Рядко	39	25,5	16	10,5		
	Умерено	44	28,8	38	24,8		
	Ежедневно	59	38,6	96	62,7		
Количество		$\bar{X}$ (SD)	Me	$\bar{X}$ (SD)	Me		P
Среден порцион (в gr/дневно)		167,7 (67,25)	150	180,9 (60,81)	180		0,005
Млечни произведения	Неконсумирам	7	4,6	3	2,0	2,17	0,537
	Рядко	13	8,5	10	6,5		
	Умерено	65	42,5	68	44,4		
	Ежедневно	68	44,4	72	47,1		
Тестени произведения	Неконсумирам	0	0	0	0	1,50	0,472
	Рядко	10	6,5	6	3,9		
	Умерено	58	37,9	54	35,3		
	Ежедневно	85	55,6	93	60,8		
Яйца	Неконсумирам	7	4,6	3	2,0	2,64	0,451
	Рядко	29	19,0	25	16,3		
	Умерено	107	69,9	111	72,5		
	Ежедневно	10	6,5	14	9,2		
Захарни изделия	Неконсумирам	0	0	0	0	1,13	0,567
	Рядко	64	41,8	61	39,9		
	Умерено	74	48,4	71	46,4		
	Ежедневно	15	9,8	21	13,7		
Пресни плодове и зеленчуци	Неконсумирам	0	0	0	0	28,94	<0,001
	Рядко	13	8,5	11	7,2		
	Умерено	52	34,0	98	64,1		
	Ежедневно	88	57,5	44	28,8		

Проучването установи сигнификантни разлики в честота на консумация на месо и месни произведения и пресни плодове и зеленчуци между „случаите“ и „контролите“. Намерихме и разлика в средния порцион на месна консумация сред пациентите с ЕТ, спрямо контролната група (167,7±67,25 gr/дневно срещу 180,9±60,81 gr/дневно). С оглед изясняване на действието на тези фактори и риска от възникване на ЕТ използвахме метода на стъпкова логистична регресия. Определеното чрез него отношение на шансовете - OR за възникване на ЕТ показва, че ежедневната консумация на месо и месни произведения е рисков фактор за възникване на ЕТ, а ежедневната консумация на пресни плодове и зеленчуци е с протективен ефект (**таблица 47**).

**Таблица 47.** Оценка на риска от възникване на ЕТ в зависимост от консумацията на месо и плодове и зеленчуци.

Фактор	OR 95% Доверителен интервал	P
<b>Месо и месни произведения</b>		
Рядко	0,47 (0,10-2,14)	0,325
Умерено	1,32 (0,29-5,97)	0,718
Ежедневно	<b>4,51 (1,08-18,87)</b>	<b>0,039</b>
<b>Пресни плодове и зеленчуци</b>		
Умерено	1,35 (0,47-3,86)	0,572
Ежедневно	<b>0,20 (0,07-0,58)</b>	<b>0,003</b>

Подобни резултати са установени и от Louis и съавт, които установяват по-високи нива на месна консумация сред мъжете с ЕТ, спрямо контроли (135,4±71,1 gr/дневно срещу 110,6±80,4 gr/дневно), като е намерен OR = 9,29 (95% CI = 2,29–37,64, p = 0,002) [Louis E. и съавт., 2012].

По отношение на консумацията на плодове и зеленчуци в литературата има единични публикации показващи, че придържането към Средиземноморската диета (висок прием на зеленчуци, плодове, риба и мононенаситени мастни киселини и нисък прием на месо, мононенаситени мастни киселини, алкохол) води до намален риск от ЕТ [Scarmeas N. и съавт., 2007]. Механизмът, по който придържането към Средиземноморската диета може да е протективен фактор за ЕТ е неясен.

Ограничение на нашето наблюдение е, че използваме данни за хранителните навици към момента, вместо в миналото. Ако се изследват хранителните навици преди развитие на тремора, може да се каже по-точно дали те са предразполагащ фактор. Друг недостатък е, че използваме обобщен образ на приеманата храна, а не специализирани диетични въпросници затова получените от нас данни не трябва да се абсолютизират.

Връзката между някои поведенчески фактори (тютюнопушене, употреба на алкохол, кафе) и възникването на ЕТ е един от дискутабилните въпроси в научната общност, тъй като повечето социално значими болести те имат определено влияние (**таблица 48 и 49**).

Таблица 48. Потенциални поведенчески фактори за развитие на ЕТ.

Фактори	Групи	Контроли (без ЕТ)		Случаи (с ЕТ)		X <sup>2</sup>	p		
		Брой	%	Брой	%				
Консумация на кафе <ul style="list-style-type: none"> <li>• не</li> <li>• да</li> </ul>		80	52,3	89	58,2	1,07	0,301		
		73	47,7	64	41,8				
Консумация на алкохол <ul style="list-style-type: none"> <li>• не</li> <li>• да</li> </ul>		77	50,3	68	44,4	1,17	0,621		
		76	49,7	85	55,6				
Вид на консумирания алкохол <ul style="list-style-type: none"> <li>• бира</li> <li>• вино</li> <li>• концентрат</li> </ul>		50	32,7	59	38,6	4,27	0,177		
		49	32,0	60	39,2			1,73	0,189
		73	47,7	87	56,8			3,95	0,165
Честота на консумация на алкохол <ul style="list-style-type: none"> <li>• Всеки ден</li> <li>• 2-3 седмично</li> <li>• 1 път седмично</li> <li>• 2-3 пъти месечно</li> </ul>		29	38,1	38	44,7	1,29	0,731		
		23	30,2	26	30,6				
		15	19,7	17	20,0				
		9	11,8	4	4,7				
Тютюнопушене <ul style="list-style-type: none"> <li>• Не пуша и не съм пушил никога</li> <li>• Пуша рядко</li> <li>• Не пуша повече от 5 г.</li> <li>• Пушил съм и пуша в момента</li> </ul>		43	28,1	104	68,0	51,68	<0,001		
		6	3,9	4	2,6				
		35	22,9	22	14,4				
		69	45,1	23	15,0				
Продължителност на тютюнопушене <ul style="list-style-type: none"> <li>• до 5 г.</li> <li>• до 10 г.</li> <li>• до 20 г.</li> <li>• повече от 20 г.</li> </ul>		9	8,2	3	6,1	5,84	0,120		
		21	19,1	13	26,5				
		26	23,6	18	36,7				
		54	49,1	15	30,6				

Таблица 49. Количество на консумация на кафе, цигари и видове алкохол.

Количество	Контроли		Случаи		T	p
	$\bar{X}$ (SD)	Me	$\bar{X}$ (SD)	Me		
Среден брой чаши кафе дневно	1,3 (0,57)	1,0	1,23 (0,43)	1,0	0,33	0,734
Среден брой цигари дневно	14,75 (5,43)	15,0	13,96 (5,10)	15,0	0,41	0,471
Бира (бр. бут 500 ml/дневно)	1,19 (0,40)	1,0	1,17 (0,38)	1,0	0,18	0,817
Вино (бр. чаши 200 ml/дневно)	1,29 (0,46)	1,0	1,33 (0,48)	1,0	0,49	0,595
Концентрат (бр. чаши 40 ml/дневно)	1,56 (0,50)	2,0	1,70 (0,46)	2,0	0,83	0,060

Проучването не установи статистически значима разлика в честотата, вида и количеството на консумиран алкохол, както и на консумацията на кафе между „случаите“ и „контролите“. Резултатите дават основание да приемем, че посочените поведенчески фактори нямат съществена връзка с възникването на ЕТ, освен ако върху тях не са влияели други „замъгляващи“ фактори. По отношение на консумацията на кафе, в литературата липсват данни за връзка между кафето и ЕТ [Prakash K. и съавт., 2006], което се потвърждава и от нашето изследване. Общоприето е, че пациентите с ЕТ използват често алкохол, защото при част от тях той потиска временно амплитудата на тремора. В единично проспективно, популационно-базирано проучване, показва, че вероятността на лицата употребяващи високи дози алкохол ( $\geq$  от 3 питиета дневно) да развият ЕТ е 2,29 пъти по-голяма от тази при неупотребяващите алкохол [Louis E. и съавт., 2009]. Нашето изследване не установи статистически значима разлика в честотата, вида и количеството на консумиран алкохол между „случаите“ и „контролите“, въпреки това, в групата на случаите установихме повече консумиращи алкохол (55,5% срещу 49,7%) и по-голяма честота на консумация. При нашето изследване лицата са консумирали средно 1,70 стандартни питиета дневно, което е наполовина от намерените за рискови в посоченото проучване. Дълготрайната употреба на умерено високи дози алкохол (2 стандартни питиета дневно) води до редукция на клетките на Purkinje, загуба на синапси и церебеларна атрофия [Ramados J. и съавт., 2007]. Скоростни патоанатомични изследвания при пациенти с тремор на Минор разкриват промени в аксоните и загуба на клетките на Purkinje [Axelrad J. и съавт., 2008]. Алкохолът, който често се използва за временно симптоматично снижение на тремора, може да е продължителен невротоксичен източник при развита церебеларна увреда при пациенти развили тремор на Минор. За да бъде изяснена напълно ролята на алкохола са нужни големи амбиспективни кохортни проучвания.

Установихме значително по-висока честота на пушачи сред групата на контролите. С оглед изясняване на действието на този фактор и риска от възникване на ЕТ беше използван метода на еднофакторна логистична регресия. Регресионният анализ селектира фактора тютюнопушене като протективен за възникване на ЕТ (**таблица 50**)

**Таблица 50.** Оценка на риска от възникване на ЕТ в зависимост от тютюнопушенето.

Фактор	OR	95% доверителен интервал	p
<b>Тютюнопушене</b>			
• не	1	(0,35 - 0,64)	<b>0,0001</b>
• да	0,48		
<b>Количество цигари дневно</b>			0,25
• < 20 цигари/дн.	1	(0,67 - 1,95)	
• $\geq$ 20 цигари/дн.	1,10		

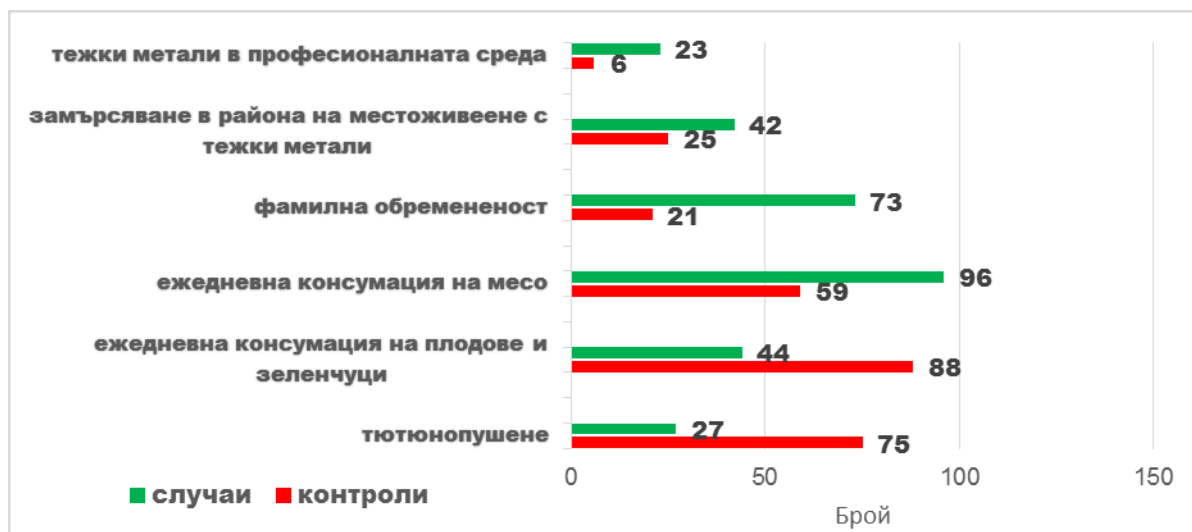
Установи се изразен протективен ефект за пушачите - **OR 0,48** при 95% доверителен интервал (0,35-0,64).

Изследването на риска за възникване на ЕТ в зависимост от продължителността на тютюнопушене показва, че в сравнение с неекспонираните (никога не съм пушил) и прекратилите експозицията повече от 5 г., относителният риск от есенциален тремор при средно (пуша рядко) и високо (пушил съм и пуша в момента) експонираните е съответно **0,26** и **0,14**. При 95% доверителен интервал (0,08-0,25) OR показва, че продължителното тютюнопушене има доказан протективен ефект (**таблица 51**).

**Таблица 51.** Оценка на риска от възникване на ЕТ в зависимост от продължителността на тютюнопушене.

Тютюнопушене	OR	95% Доверителен интервал	p
Не пуша и не съм пушил никога	1,00	-	-
Не пуша повече от 5 г.	1,16	(0,63 - 2,13)	0,78
Пуша рядко	0,26	(0,14 - 0,49)	<0,001
Пушил съм и пуша в момента	0,14	(0,08 - 0,25)	<0,001

Чрез сравняване на качествените и количествените фактори при „случаите“ и „контролите“ определихме и групирахме потенциалните рискови фактори при ЕТ (фигура 24).



**Фигура 24.** Потенциални рискови фактори при ЕТ (с доказано статистически значимо различие в разпределението на „случаите“ и „контролите“).

В заключение, резултатите от проведеното аналитично проучване „случай“- „контрола“ насочват, че лицата, които са подложени на влиянието на експозиция на тежки метали, ежедневно консумират на месо и имат фамилна обремененост за ЕТ, увеличава риска си от поява на есенциален тремор. От друга страна, присъствието на някои поведенчески фактори като ежедневна консумация на плодове и зеленчуци, тютюнопушене могат да имат възможен протективен ефект.

### 3.17. ПРОУЧВАНЕ НА ЕФЕКТА ОТ ЛЕЧЕНИЕТО С ТОPIRAMATE

Провеждането на клиничното проучване премина през следните етапи:

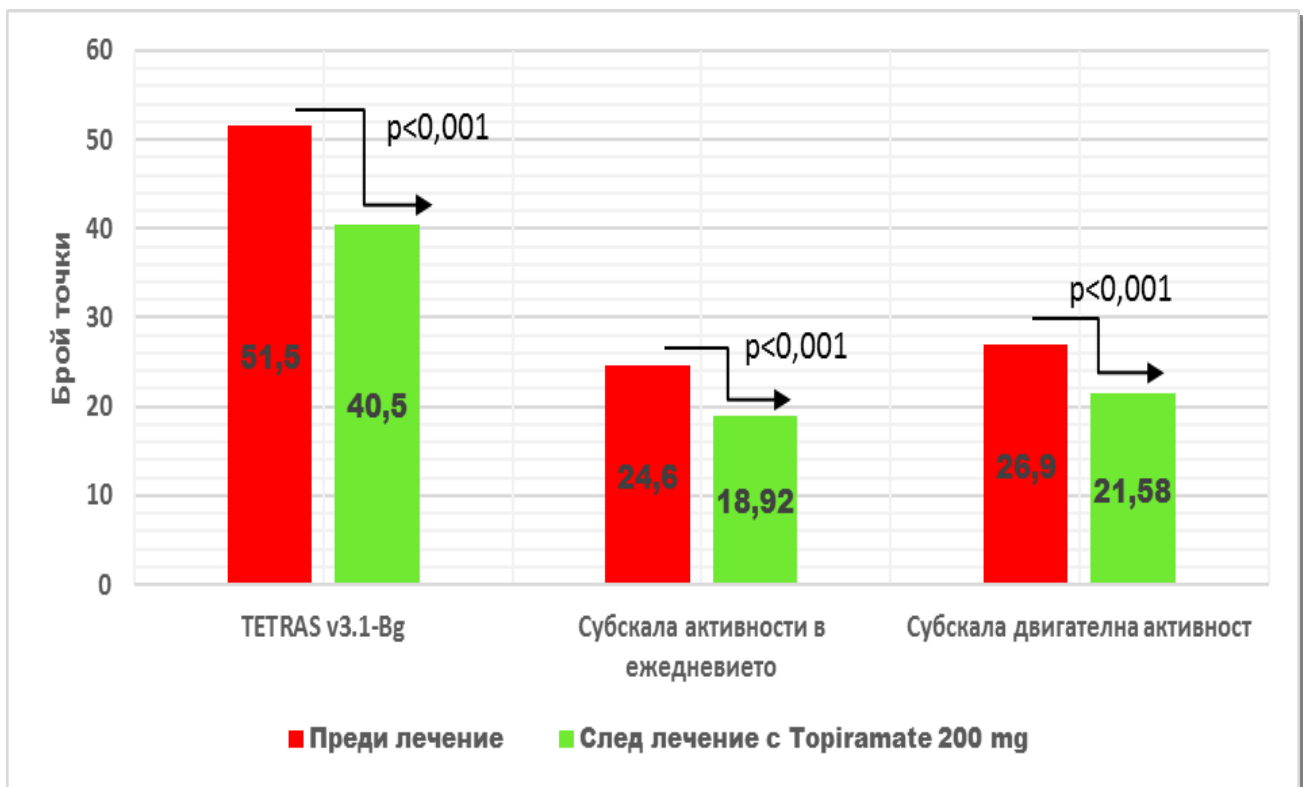
- Набиране на участници в експеримента (критерии за включване и изключване).
- Получаване на информирано съгласие.
- Осигуряване на съучастие на лицата в експеримента.
- Провеждане на лечението съгласно одобрения експериментален протокол.
- Проследяване на пациентите.
- Определяне на ефекта от клиничното изпитване.

Изследвани бяха 35 болни с ЕТ – 19 жени и 16 мъже на средна възраст  $60,4 \pm 14,83$  г. със средна давност на заболяването  $8,4 \pm 4,27$  г. При две от пациентките треморът е локализиран в главата. Останалите пациенти имаха тремор в горни крайници.

Единадесет от участниците не завършиха изследването. Отказът при 3 от тях беше поради липса на ефект (при доза 150 mg). Осем от участниците прекратиха участието си в изследването поради изразени нежелани лекарствени реакции при достигане на доза 100 mg. При останалите 24 терапевтичната схема беше осъществена изцяло, по протокол.

Стойности оценявани по TETRAS v3.1-Bg, преди започване на лечението варираха от 34,5 точки до 81 точки (средна стойност  $51,5 \pm 13,4$  точки). При второто измерване след 21 дневно лечение с Topiramate 200 mg, средната стойност намалява на  $40,5 \pm 9,6$  точки ( $p < 0,001$ ). За субскалата за активности в ежедневието стойностите преди лечението бяха с размах от 14 до 37 точки (средна стойност  $24,6 \pm 6,5$  точки) и за субскалата за двигателна активност от 20 до 46 точки (средна стойност  $26,9 \pm 7,3$  точки). При второто измерване средните стойности намаляват на  $18,92 \pm 3,8$  и съответно  $21,58 \pm 6$  ( $p < 0,001$ ). Сравнение между измерванията (отговор към терапията) беше направено с *t*-критерия на Student.

Резултатите от крайната оценка на ефекта от проведеното лечение, осъществена на 200 mg дневно в рамките на 21 дни, са представени на **фигура 25** и **фигура 26**. От болните завършили пълния лечебен курс, 45,8% (11 болни) отчетоха наличие на много добър ефект. Шестима пациенти (25%) оцениха ефекта като „добър“; четирима (16,7%) като „задоволителен“ и трима (12,5%) - като слаб. При нито един болен не се наблюдава пълно потискане на амплитудата на тремора. Липсваше ефект върху тремора главата.

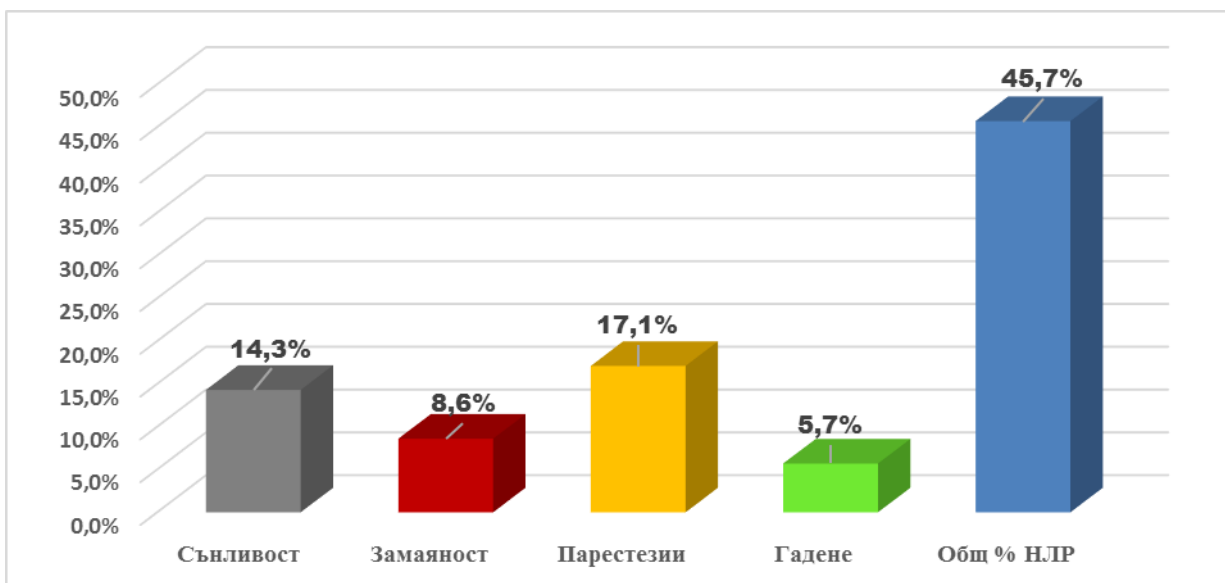


**Фигура 25.** Динамика на тремора, оценяван по TETRAS v3.1-Bg.



**Фигура 26.** Крайна оценка на ефекта от лечението.

Поносимостта към медикамента при болните не беше много добра. При 16 (45,7%) от пациентите се наблюдаваха нежелани лекарствени реакции (**фигура 27**).



**Фигура 27.** Нежелани лекарствени ефекти наблюдавани при пациенти след приложение на Toripamate 100 mg.

При 8 от болните (22,9%) те доведоха до преустановяване на приема на медикамента, поради изразени прояви на замаяност (3-ма болни), парестезии в горни крайници (3-ма болни) и гадене (2-ма болни) при доза 100 mg дневно. При доза 50 mg дневно не бяха съобщавани нежелани лекарствени реакции при нито един пациент. При 8 от пациентите се наблюдаваха странични реакции, които не водиха до прекъсване на лечението и бяха дозозависими. При достигане на 100 mg дневно се наблюдаваха нежелани лекарствени реакции: при 5 (14,3%) болни сънливост, 3-ма (8,6%) парестезии в горни крайници.

## **18. РЕЗУЛТАТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛНИТЕ НЕВРОИЗОБРАЗАВАЩИ ИЗСЛЕДВАНИЯ И ОБСЪЖДАНЕ**

По литературни данни нуклерно-медицинското изследване с DATSCAN може да разграничи Паркинсоновата болест от есенциалния тремор като показва чувствителност от 97% и специфичност – 100% [Gerasimou G. и съавт., 2012]. При седем от нашите пациенти с ЕТ и придружаващ статичен тремор, се проведе еднофотонна емисионна компютър томография за изключване развитието на Паркинсонова болест. Сцинтиграфското изследване е с нормален образ при всички пациенти: интензивно натрупване на радиофармацевтика в двата стриатума, които се изобразяват като симетрични огледални образи с форма на запетайка или полулуние и добър контраст към околната мозъчна тъкан. Тези наши данни показват, че нуклеарно-медицинското изследване на гама камера със <sup>123</sup>I-Ioflupane (DATSCAN) е ценен диагностичен метод за доказване или отхвърляне на Паркинсонова болест. Добре е да знае, че статичният тремор може да е част от клиничния спектър на ЕТ, особено при по-тежко изразен акционен тремор. Съществува тенденция за хиподиагностика и нелекуване на пациенти с ЕТ и същевременно хипердиагностика и прилагане на излишно лечение на ПБ [Богданова Д. и съавт., 2003]. Сцинтиграфското изследване дава на клиницистите сигурност при диагностиката на паркинсонизма, особено при изолирани треморни синдроми и съответно предписването на доживотно и скъпоструващо лечение.

## **4. ОБСЪЖДАНЕ**

### **4.1. ВАЛИДАЦИЯ НА ИНСТРУМЕНТИ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ НА ТЕЖЕСТТА НА ТРЕМОРА И ЕМОЦИОНАЛНОТО НЕУДОБСТВО ПРИ БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИ С ЕТ**

Тенденциите в световен мащаб са за разработване и усъвършенстване на скали и въпросници за измерване на различни детерминанти от клиничния спектър на ЕТ и тяхното влияние върху пациентите, както и все по-широкото им използване при различни проучвания (основно свързани с тежестта на заболяването, степен на инвалидизация и отговор на терапевтични интервенции) [Guillemin F. и съавт., 1993; Martinez-Martin P. и съавт., 2009].

В България досега няма валидизирани специализирани скали и въпросници на български за оценка на инвалидизацията и неудобството породено от заболяването. Поради тази причина една от задачите на дисертационния труд е да се адаптират за българската популация утвърдени инструменти за оценка на ЕТ. По отношение на избора на скала се облекнахме на данните от литературата, според които, за разлика от редица скали за оценка на тремора, TETRAS съдържа както субскала, за обективна клинична оценка на симптоматиката, така и въпроси, попълвани от пациентите относно субективното усещане за собственото им състояние. По този начин могат да бъдат избегнати основните недостатъци на останалите скали (изцяло базирани върху оценката на специалист или на пациент). Скалата е представена с отлични психометрични характеристики [Voller B. и съавт., 2013]. Освен това е една от най-новите скали за оценка на тежестта на есенциален тремор, която оценява специфично болните с това състояние, а не както повечето скали, които са създадени за оценка на тремора, независимо от основното заболяване.

Процесът на културална адаптация се състои от два основни етапа - лингвистична и психометрична валидация на скалата за новата популация. Лингвистичната валидация обхваща няколко основни етапа - на прав и обратен превод и тестване сред таргетна популация. Само по този начин може да се постигне семантична и концептуална еквивалентност между оригинала и новата скала.

В настоящата разработка стриктно сме се придържали към международно приетите етапи за постигане на езикова валидация и според получените резултати, езиково адаптираните инструменти показваха отлично ниво на разбираемост за лица над 18 г. и със завършено минимум основно образование. Проведохме пилотни тествания върху здрави доброволци, които да прочетат въпросниците и да коментират използваните изрази, като предварително им дадохме кратка информация за естеството на изследвания проблем. Помолихме и лица с медицинско образование и опит в двигателните нарушения също да дадат своето мнение и препоръки за преведените варианти, още повече, че има субскала попълвана от клиницист. Според различни автори за изследване на психометричните показатели и особено за оценка на вътрешната съгласуваност, е необходим обем на извадката 20-100 човека [Troster A. и съавт., 2005; Martinez-Martin P. и съавт., 2009].

Общоприето е, преди да се започне рутинната им употреба в клиничната практика, да преминат през утвърдени психометрични тестове или с други думи да се валидират. Предвид направения обзор минимумът за една добра измервателна скала трябва да включва психометрична оценка на надеждността, валидността [Aaranson N. и съавт., 2002]. Надеждността изследвахме чрез коефициента Cronbach's alpha и тест-ретест, чрез двукратно приложение на инструментите. Изследвахме и конвергентната валидност чрез корелиране на различните подскали.

Психометричните резултати от валидацията на TETRAS v3.1-Bg при нашите пациенти с ЕТ, показват добра надеждност и валидност на скалата. Беше установено, че вътрешната съгласуваност на въпросите от теста (коефициента алфа на Cronbach е над 0,80 и за двете подскали). TETRAS v3.1-Bg демонстрира добра конструктивна валидност под формата на корелации между субскалата за активности в ежедневието и субскалата за двигателна дейност ( $r=0,69$ ,  $p<0,001$ ). Получените от нас резултати са съпоставими с тези на авторите валидизирали оригиналната версия. Клиничната оценка, направена от надеждни и специфични за болестта скали, дава по-точна представа за протичането на болестта и за клиничния отговор към лечението. Това е много важно за разработка на нови лекарства. Нашето проучване завърши със създаването на валидизирана българска версия на TETRAS v3.1-Bg, която има специфични психометрични особености. Тази скала - специфична, надеждна и лесна за приложение, може да бъде използвана в клинични проучвания, при оптимизиране на терапията и при други клинични оценки на българските пациенти с есенциален тремор.

Психометричните резултати от валидацията на ETEA-Bg са с добри параметри за надеждност и валидност. Нашите резултати са съпоставими с тези посочени от другите автори, които са валидизирали оригиналната американска версия (коефициент алфа на Cronbach 0,92). ETEA-Bg корелира във висока степен с други критерии за тежест на ЕТ, което определя добрата му критерийна валидност. Получените резултати показваха, че българската версия на ETEA представлява надежден и валиден инструмент, с който всеки клиницист може лесно да оцени неудобството на пациентите с есенциален тремор в ежедневието.

#### **4.2. СКРИНИНГОВО СРЕЗОВО ИЗСЛЕДВАНЕ (Фаза I)**

Високата честота на ЕТ, неговото влияние върху качеството на живот и работоспособността на засегнатите, както и ограничените познания относно етиопатогенезата, лечението и естествения ход на заболяването от друга, определят важността на проблема както за науката, така и за клиничната неврология.

Проведохме срезово, описателно епидемиологично проучване, при което едновременно се описва и оценява както разпространението на потенциалните случаи с ЕТ, така и рисковите фактори в една добре дефинирана извадка. Това осигурява „моментна снимка“ в определен момент и служи за информация за честотата и характеристиките на ЕТ в извадката. Резултатите, получени от изучаването на част от популацията (извадка), могат да се пренасят и обобщават за цялата популация (генерална съвкупност). Този вид проучвания са най-чести в областта на здравеопазването и двигателните нарушения, тъй като е много трудно да се провеждат цялостни проучвания върху десетки или стотици хиляди случаи. Именно поради това избрахме репрезентативен тип проучване, понеже е по-икономично и по-лесно може да бъде избегнато получаването на систематична грешка. В световната литература основните видове епидемиологични проучвания прилагани при пациенти с ЕТ са “срезови” (cross-sectional studies) [Anderson D. и съавт., 2012; Benito-Leon J. и съавт., 2012]. Те предоставят богата информация за разпространението на заболяванията и свързаните с тях рискови фактори, за тенденциите в болестността, и най-важно - те са база за формулиране на научни хипотези. Именно поради тези данни се спряхме на този тип епидемиологично проучване. Основен недостатък на този метод е това, че изследвателя не може да определи, дали експозицията предшества резултата (болестта) или е следствие от него, тъй като се изследват по едно и също време. Не бива да се

надценяват резултатите от срезовите проучвания и установените връзки да се наричат причинно-следствени. Научната стойност при проведеното от нас изследване повишихме чрез прецизиране на ретроспективната анамнеза. При въпросите конкретизирахме от кога датират определени симптоми и експозиции. Контролирахме и някои замъгляващи фактори, използвайки метода на уеднаквяване единиците на наблюдение.

Информацията, получена при изпълнение на включените в структурата на протокола елементи, предоставя възможност за идентифициране на потенциалните болни с есенциален тремор. Съгласно закона на Бернули за големите числа, с увеличаване на броя на наблюдаваните случаи намалява влиянието на случайността и все повече се проявява закономерното [Шамуел Д., 2012]. С други думи, с увеличаване на броя на наблюдаваните случаи намалява величината на репрезентативна грешка и резултатите от наблюдението на извадката все повече се приближават до тези за цялата популация. Поради това лицата включени в извадката са повече от необходимия достатъчен брой случаи за наблюдение, така че величината на репрезентативна грешка да бъде минимална и достоверността на изводите за популацията достатъчно висока. При сформирание на извадката спазихме т.н. непреднамерен подбор (probit sampling schemes), т.е. всеки случай от популацията има еднакъв шанс да бъде включен в извадката. Скринираният в проучването контингент показва ниво на отзоваване и изпълнение на поставените задачи равняващо се на 4098 лица или 96,65% от предварително определената чрез статистически метод извадка от 4240 лица. Целта беше да сформираме представителна извадка и бяхме много внимателни по отношение на източниците на систематични грешки и се опитахме да ги отстраним, когато това беше възможно. Най-често в литературата за успешни анкетни скринингови изследвания се приемат тези, в които е събрана информация в около 85% от случаите и няма значими липси в попълване на данните. Изложените данни позволяват да приемем, че настоящото проучване отговаря на така поставените условия и има необходимите качества, за да бъдат резултатите считани за представители по отношение на избрания контингент.

В България не съществува адаптиран на български скринингов инструмент за идентифициране на болни с есенциален тремор. Избрахме „essential tremor specific questionnaire“, защото той е използван в редица проучвания за ЕТ и има добри показатели на чувствителност и специфичност [Nijdeka U. и съавт., 2010]. Използвания в първата фаза скриниращ въпросник бе приет добре от изследваните лица, изпълняван лесно и за кратко време. Представените резултати за чувствителност и специфичност на въпросника показват, че при избраната прагова стойност се постига висока чувствителност и относително по-ниска специфичност. Това се доказва и от получените стойности на положителна и отрицателна прогностична стойност, свидетелстващи за известна тенденция за допускане на „фалшиво положителни“ случаи, но и за свеждане до минимум на „фалшиво отрицателните“. Така се потвърждава правилния избор на прагови стойности, настроени за постигане на максимално идентифициране на търсената патология. Сходни на нашите резултати за чувствителност (100%) и специфичност (62,2%) са получени при други проучвания на скрининговия инструмент: съответно 96% и 72%, като някои автори съобщават и по-ниски стойности, най-вече на чувствителността [Mancini M. и съавт., 2007].

Прави впечатление по-високо постигнатата чувствителност на скрининговия набор и респективно по-ниската му специфичност. Това е обяснимо като се има предвид, че голям брой двигателни нарушения имат в клиничната си картина треморен синдром и би било много трудно да се направи идеален скриниращ инструмент, който да намали „фалшиво положителните“ случаи. На базата

на тези резултати оценихме ефективността на скрининговия инструмент, който е достатъчно сензитивен, за да не пропусне случай на болен с есенциален тремор и относително специфичен, за да сведе броя на положителните до степен, позволяваща по-нататъшно изследване. Получените високи резултати на сензитивност, специфичност и прогностични стойности на скрининговия инструмент са отлична предпоставка за достоверно определяне на честотата на болни с ЕТ в изследваната от нас популация.

#### 4.3. ПЕРИОДНА И МОМЕНТНА БОЛЕСТНОСТ ОТ ЕТ

Разбирането на епидемиологията на есенциалния тремор е важно поради няколко причини. Първо описва появата на заболяването, тенденциите във времето, географските различия, дава информация за рисковите фактори, което може да даде ключ към етиологията на заболяването. Второ осигурява данни необходими за установяване на подлежащата патогенеза с разбирането, на която могат да се търсят бъдещи протективни и терапевтични възможности. Трето дава приблизителна оценка за прогнозата на заболяването и предлага информация за планиране на здравните ресурси.

Определихме един от основните епидемиологичен показатели на общественото здраве - болестност (prevalence). Избрахме този показател, защото той се изследва най-често в епидемиологичните проучвания свързани с есенциален тремор и това дава възможност за сравнителен анализ [Tanner C. и съавт., 2001; Wenning G. и съавт., 2005]. Показателят се изчислява лесно, не изисква проследяване на здравното състояние на популацията и резултатите от срезовите епидемиологични проучвания на практика представляват данни за моментната болестност. В дисертационния труд не са измервани показателите заболяемост и смъртност. Заболяемостта е много рядко изследвана при болни от ЕТ, тъй като е много трудоемка и скъпоструваща, често има грешки в достоверността на информацията и са необходими лонгитудинални проучвания, при които има голям процент на отпаднали болни в процеса на проследяване [Шамуел Д., 2012; Venito-Leon J. и съавт., 2003]. Много страни не разполагат с основни статистически данни за смъртността, поради трудности при създаване на редовни регистри за умираанията. Там, където съществуват често са непълни, не са обхванати по-бедните слоеве на населението, възрастта и причината за смъртта не се посочва точно. Поради тези причини в съвременните епидемиологични проучвания за ЕТ този показател не се изследва.

До момента в нашата страна липсват епидемиологични проучвания касаещи есенциалния тремор. Поради това една от основните задачи на настоящия труд е да се проучат данните за честотата на заболяването в България. Към момента липсва регистър на болните с ЕТ, което затруднява определяне честотата на болестта.

Периодната болестност за България за 2012 г., изчислихме на базата на общия брой стари и нови заболявания за страната за 2012 г. - т.е. 2084 случая (по данни на НЗОК за 2012 г.) разделени на старите+новите случаи+незаболелите през за същия период, т.е. населението на страната - 7364570 души (по данни на НСИ от последното преброяване на населението през 2011 година). Определихме периодна болестност от **0,28 на 1000** души, на база единствено хоспитализираните пациенти с диагноза G25.0 по МКБ-10 (в специализирани структури - третични звена, и то работещи с НЗОК), което предполага, че реалната болестност (като се включат недиагностицираните, погрешно диагностицираните и лицата прегледани от лекар без сключен договор с НЗОК) е много по-голяма. Получената стойност е ниска, защото се основава на отчетна болнична документация. Обикновено

болничните регистри обхващат най-тежко проявените случаи или тези в ранна възраст. В регистрите на НЗОК се проследява броя на хоспитализациите по съответната клинична пътека и диагноза по МКБ-10, поради това от получената справка не става ясно дали част от болните имат повторни хоспитализации в рамките на проверяваната година. Предвид, че ЕТ е бавно прогресиращо заболяване приемаме, че е малко вероятно един и същ пациент да има две хоспитализации в рамките на една календарна година.

От литературната справка е ясно, че голяма част от пациентите имат лек тремор, за който пациентите с години не търсят медицинска помощ. Нашите данни показват, че за определяне на точното разпространение на ЕТ, не могат да се използват болнични регистри, тъй като те в много малка степен показват реалната честота на заболяването, което се доказва и от намерените многократно по-високи стойности на моментна болестност. Недостатък на настоящето изследване, както и при проучвания в тази сфера в световен мащаб, а именно, че са основани на търсенето на медицинска помощ и по този начин остават необхванати всички недиагностицирани и погрешно диагностицирани случаи, както и случаите, които не са потърсили лекарска помощ (голяма част от леките и ранни форми на заболяването), болните, потърсили доболнична помощ при специалист, който не работи с НЗОК и повечето здравно неосигурени лица. За точното регистриране броя болни с есенциален тремор е необходимо да се провеждат епидемиологични изследвания сред обществото, което позволява намирането на случаи с ранни и по-леки форми на заболяването.

Диагнозата ЕТ се основава единствено на клинични критерии при липса на патогномичен лабораторен или невроизобразяващ метод. Това води до широки вариации в болестността от ЕТ (0,01% до 20,5%), повлияна силно от методологичния подход на определяне на случаите и възрастовата структура на населението. Именно затова всяко интернационално сравнение, при което липсва сходен подход на определяне на случаите би било спекулативно.

В нашето проучване определихме моментната болестност като отношение на броя на случаите (новорегистрирани и стари) с дадено заболяване в определен момент от време и размера на популацията в същия момент. Получихме висока стойност на показателя: **37,33/1000** души. Това показва, че ЕТ е около 16 пъти по-чест от ПБ, по данни от последното епидемиологично проучване в България за болестност от ПБ на Христова и колектив (2,3/1000 души) [Христова Д., 2007].

Получените от нас резултати са сравнително съпоставими с проучвания от други страни използващи подобен дизайн на изследване, а именно скринираща фаза, последвана от неврологичен преглед с верифициране на диагнозата по критериите на Асоциацията по Двигателни Нарушения. Най-близки до нашите данни са тези идващи от съседна Турция. Измерената моментна болестност е 30,9/1000 души сред лицата  $\geq 18$  г. [Sur H. и съавт., 2009]. При друго проучване в Турция при лицата  $\geq 40$  г. е намерена болестност 40/1000 души [Dogu O. и съавт., 2003]. В изследване в Испания е намерена болестност 48,5/1000 сред лицата  $\geq 65$  г. [Benito-Leon J. и съавт., 2003]. По-ниска болестност се съобщава в Нигерия 12/1000 души, но там възрастовата структура е значително по-млада от другите страни [Nijdeka U. и съавт., 2012].

Възрастово-специфичната болестност в нашето проучване нараства с възрастта и е най-висока в групата  $\geq 90$  г. От 1,41% за населението под 50 г. нараства до 3,47% за населението  $\geq 50-59$  г. и продължава да расте в групата 70-79 г., където е 6,91% и достига до 9,52% за населението  $\geq 90$  г. Проследена по възрастови групи болестността нараства линейно с покачване на възрастта. Подобни на

нашите резултати се установяват в редица проучвания. При повечето изследвания представящи възрастово-специфична болестност с навлизането в седмата декада на живота, случаите с ЕТ се увеличават драстично. Повечето изследвания показват болестност 2,3-14,3% (средно 6,3%), като увеличаването продължава да нараства с напредване на възрастта и при пациенти > 90 годишна възраст може да достигне до 21,7% от популацията [Louis E. и съавт., 2009]. При проучване в Турция в областта Sile, общата болестност е намерена 3,09% и се покачва с напредване на възрастта - при лицата  $\geq 65$  години - 6,5% и 9,3% сред лицата  $\geq 71$  години. Подобни са и данните от провинция Mersin, Турция болестността е била отчетена 4,0% между лицата  $\geq 40$  години и отново има покачване с напредване на възрастта - 6,3% между хората  $\geq 60$  годишна възраст и 8,7% при лицата  $\geq 80$  години. Rautakorpi установява във Финландия болестност от 5,6% при лицата  $\geq 40$  години и 9% сред възрастовата група  $\geq 60$  години. Khatter, съобщава, че при проучване на двигателните нарушения в провинция Saskatchewan, Канада, ЕТ е с най-голяма честота. Възрастово-специфична ( $\geq 65$  години) болестност е намерена 14.3%. Louis и сътр. през 2009 г. изчисляват обща болестност за Manhattan, New York от 5.5%, като за най-голямата възрастова група  $\geq 95$  г. тя се увеличава до 21,7%. Заболеваемостта също се увеличава с напредване на възрастта. При изследване на заболеваемостта от Rajput и сътр. във възрастовата група 40-49 години е измерена 13.9/100 000, в групата 70-79 е 76/100 000, а в групата 80+ нараства на 84.3/100 000 души годишно. Видно е, че с възрастта разпространението на ЕТ прогресивно нараства. Предполагаме, че е възможно да е резултат от продължителното въздействие на екзогенни и ендогенни фактори. От друга страна, краткотрайното въздействие на токсини в млада възраст може след дълъг период от време като ефект на остаряване, да предизвика появата на есенциален тремор. Повишената продължителност на живота допринася също за висока честота на ЕТ при възрастните.

Стойностите на показателите на полово-специфичната болестност показват различие при мъжете и жените при различно възрастово разпределение на двата пола. Съотношението на болестността мъже:жени, установено при фактическото възрастово разпределение на населението е 1,28:1 (95% CI 1,14 - 1,42). Данните от проучванията за съотношение между половте посочени в литературния обзор са противоречиви. Вероятно разликите в честотата и експресията на заболяването при мъже и жени, установени при епидемиологичните проучвания, са свързани с различия в генотипа, хормоналния баланс и рисковите фактори, на които са изложени двата пола.

От анализа и обсъждането става ясно, че е налице значително висока болестност от ЕТ. Тя се доближава до голяма степен до проучвания от други държави. Причините, които обуславят високата болестност вероятно се дължат на използването на съвременни епидемиологични методики, по-добрите диагностични възможности и удължената преживяемост на болните. Възможно е при някои болни да се касае за усилен физиологичен тремор, който протича с билатерален постурален тремор. Тази възможност е малка поради това, че голяма част от пациентите включени в изследването съобщават за комбиниран кинетичен и постурален тремор, имат прогресия на състоянието и обхващане на нови анатомични зони. Само при 13 пациента (8,4%) открихме изолиран постурален тремор в горни крайници, които евентуално биха могли да имат усилен физиологичен тремор.

#### **4.4. МЕДИКО-БИОЛОГИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ЕТ**

През последните десетилетия има тенденция за „застаряване“ на населението, която води и до промени в медико-биологични характеристики на болните с ЕТ. Информацията за това е необходима за

обществените, здравните институции и дори за отделните лекарски практики. Определянето на характеристики, като: възраст на болните при първите симптоми, средна продължителност на заболяването и определяне на коморбидните състояния е важно за разбирането, че продължителния „товар“ на ЕТ се поема от възрастни хора с множествена патология.

Клинично може да се развие във всяка възраст [Jancovic J. и съавт., 2004]. В около 1-2% от случаите може да започне в детска възраст. Поради редкостта на заболяването в детска възраст избрахме да проучим честотата на заболяването именно  $\geq 20$  годишна възраст. Средната възраст за възникване на заболяването ( $55,4 \pm 13,5$  г.; размах - 21-80 години) в българската популация не се различава съществено от тази в европейския регион [Okun D. и съавт., 2007]. Разпределението на случаите сочи най-голямо струване в диапазона 50-60 годишна възраст, което е съпоставимо с повечето епидемиологични проучвания. В литературата главно от клинични популации се посочва бимодално начало на заболяването с пик във втората или третата декада и втори пик в шестата или седмата декада от живота [Brin M. и съавт., 2013; Koller W. и съавт., 1994]. Подобно бимодално разпределение не се наблюдава при популационно базираните проучвания, където не се установява пик в ранна възраст, което се потвърждава и от нашето проучване. Предполагаме, че подобно бимодално разпределение в клинично базираните проучвания се дължи на факта, че случаите там обикновено са млади хора, които не биха отдали треперенето като ефект на възрастта. Друго обяснение би могло да бъде, че повечето случаи в млада възраст са с фамилна обремененост и вече са се сблъскали със заболяването от своите родители и търсят по-рано медицинска помощ.

По отношение на пола, от включените 153 пациента с ЕТ открихме 85 лица от мъжки пол (55,56%) и 68 лица от женски пол (44,44%) в съотношение 1,25:1 в полза на мъжете. Тези данни се доближават до проучвания проведени в Италия (съотношение жени:мъже - 1:1,50 и 1:1,64) [Mancini M., и съавт., 2007; Salemi G. и съавт., 2004], Испания (1:1,65) [Seijo-Martinez M. и съавт., 2013], Танзания (1:1,24) [Dotchin M. и съавт., 2008] и Финландия (1:1,36) [Rautakorpi N. и съавт., 1982]. Възможното мъжко преобладаване на случаите с ЕТ, поражда асоциация с ПБ, при която преобладават мъжете (27,42,51). Друга възможност е да се намесват хормонални фактори или разлики в екзогенните експозиции между двата пола.

Средната давност на заболяването е  $7,4 \pm 4,1$  г. Не се установи статистическо различие в давността на заболяването при двата пола. Данните от нашето изследване се доближават до цитираните в други епидемиологични проучвания -  $6,7 \pm 4,3$  г. в Испания;  $6,9 \pm 3,7$  г. в Турция;  $7,3 \pm 3,3$  г. в Италия. По-висока средна давност на заболяването е установена в САЩ  $14,4 \pm 4,3$  г.

Срокът за поставяне на диагноза е дълъг -  $8,1 \pm 3,2$  г. В редица европейски страни, както и в САЩ от началото на заболяването до поставяне на диагнозата минават около 7-10 г. [Bauman C. и съавт., 2012]. Това най-вероятно се дължи на факта, че диагнозата се базира единствено на опита на клинициста да разпознава белезите на ЕТ. Диагнозата се поставя трудно и при около 30-50% от пациентите е неправилна, като предимно се бърка с Паркинсонова болест или дистония. Това прави заболяването едно от най-често погрешно диагностицираните неврологични заболявания [Samay J., и съавт., 2007]. Това може да е причина за забавяне на поставяне на диагнозата. Средният срок от първите симптоми до диагнозата ЕТ е показател за неефективността на действащия в страната модел за

верификация на диагнозата. От друга страна голяма част от пациентите имат лек тремор, който не налага търсене на медицинска помощ и това забавя поставянето на диагнозата.

#### **4.5. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЕТ**

От изследваните общо 153 болни преобладаваха случаите с фамилен (47,7%), следвани от тези със спорадичен (36,6%) и сенилен тремор (15,7%). Нашите резултати показват, че средната възраст на начало на заболяването ( $51.3 \pm 15.2$ ) е най-ниска при пациентите с фамилен тип тремор. Подобни данни са докладвани в редица проучвания. Ние отдаваме това явление на феномена на антиципацията - все по-ранно начало на заболяването във всяко следващо поколение. Спорадичните случаи най-вероятно възникват поради генни мутации, които се предават по-нататък в поколението. Не открихме разлики по отношение на пола между трите подгрупи, което се съобщава и в други изследвания.

Фамилното унаследяване, което се приема, че е по автозомно-доминантен тип, се среща при 17% до 100% от болните в зависимост от проучванията. Тези различия може да се дължат на неточна информация, която дават болните и според някои автори при внимателен преглед на данните се оказва, че в по-голямата част от случаите е налице наследственост [Busenbark K. и съавт., 2006]. Нашите резултати показват наличие на фамилност при 47,7%. При интерпретацията на тези данни трябва да сме внимателни, тъй като за определяне на екзактната честота на фамилността е необходимо да се изследват и членовете на семейството. Възможно е при нашите пациенти със спорадичен тремор, фамилната история да не е достоверна или членовете на семейството все още да не са развили тремор, следователно фамилната история може да е по-висока. По-голямата част от проучванията цитиращи фамилност избират пробандите от системата осигуряваща медицински грижи (болници, клиники, общопрактикуващи лекари), като тези случаи представляват една много малка част от случаите с ЕТ (около 1 %), като тези случаи 5 пъти по-често съобщават положителна фамилна история от случаите, които никога не са търсили медицинска помощ [Calzetti M. и съавт., 2012]. Клиничните популации могат да преекспонират реалната честота на генетичните форми на ЕТ. Изследванията на моно и дизиготни близнаци дават най-голяма информация за значението на генетичните фактори. От направената литературна справка се вижда, че конкордантността при монозиготните близнаци е два пъти повече от тази при дизиготните, но тя не е 100%, което подкрепя възможността в етиологията на заболяването да се намесват модифициращи фактори на околната среда влияещи върху експресията на ЕТ, както и наличието на ген с ниска пенетрантност, който и до момента не е идентифициран.

По отношение на влиянието на алкохола върху ЕТ има противоречиви съобщения за неговия ефект върху треморния синдром. Съществуват научни данни за липса на ефект [Habad T. и съавт., 1986; Gupta N. и съавт., 2011], както и такива за повлияване при около 50% от болните [Koller W. и съавт., 1990]. Ние намерихме повлияване от алкохол при 53,6% от болните, без да има значими разлики между трите подгрупи тремор. Влиянието на алкохола върху амплитудата на тремора най-вероятно се дължи на неговата GABA индуцираща активност.

Нашите данни подкрепят съобщения за асиметрично начало на тремора [Миланов И., 1997; Farkas Z. и съавт., 2006]. Открихме най-често начало от доминантната ръка (дясна) и обхващане на друга част

от тялото с прогресия на заболяването. Една от причините за това може да е, че при ежедневната си дейност пациентите по-често използват доминантната си ръка и това прави тремора по-лесно забележим. Не открихме разлики между отделните подгрупи по отношение на началото на заболяването от горни крайници. Констатирахме, че сенилният тремор по-рядко започва от области извън горни крайници. Най-често се обхващат горни крайници, а след тях с намаляваща честота - главата, гласа, лицето, долни крайници и тялото. Известно е, че ЕТ прогресира като освен, че се засилва по амплитуда обхваща и нови области. Прогресията на заболяването е бавна. Болните съобщават за засилване на тремора в дадена област средно след 4 години и обхващане на нова област средно след 5 години, като най-често заболяването латерализира към контралатералната ръка и за трите подтипа тремор. Сходни на нашите данни са открити и от Миланов (засилване на тремора средно след 4,6 години и обхващане на нова област средно след 5,8 години). В литературата се посочва, че пациентите със сенилен тремор имат по-бързо засилване на тремора след неговото начало, което не се установява при нашето проучване.

Част от научната общност, смята, че между спорадичния, фамилен и сенилен тремор не съществуват клинични разлики, но напоследък се появяват все повече съобщения за такива [Миланов И., 1997; Deuschl G. и съавт., 2013]. Нашите резултати също показват, че между трите подгрупи съществуват клинични различия. Открихме, че фамилният тремор е с по-пъстра клинична картина, с комбинация от тремор на двата горни крайника или горни и долни крайници и обхващане на три или четири области извън крайниците едновременно. По-изразената клинична картина при тези болни би могла да се обясни до известна степен с това, че при наследствените заболявания във всяко следващо поколение заболяването протича по-тежко. От друга страна при нашите болни със сенилен тремор се наблюдава по-бедна клинична картина, с по-често засягане само на горните крайници, без изолиран тремор на главата и без засягане на лицето, долните крайници и тялото. Това би могло да се обясни с по-малката давност на заболяването при тази подгрупа болни. Подобни данни съобщава и Миланов в клинично-електромиографски проучвания на тремора [Миланов И., 1997].

Установихме, че треморът на главата се среща 2.1 пъти по-често при жените. Много рядко се наблюдава изолиран тремор на главата (само при две жени). При преглед на докладваните публикации също се открива по-честа асоциация между тремора на главата и женския пол. Посочва се също, че много рядко се среща изолиран тремор на главата, като трябва да сме с повишено внимание за дистонични феномени [Louis E. и съавт., 2008].

По отношение на вида тремор при различни положения на крайниците, в литература се посочва комбинацията от постурален и кинетичен тремор при повечето болни (> 90%). В над 2/3 от нашите пациенти наблюдавахме именно комбиниран постурален и кинетичен тремор. Не наблюдавахме болни със самостоятелен интенционен тремор. Той се наблюдава при 23,5% от болните, от който 17% е комбиниран с постурален и кинетичен, а при 6,5% се добавя и статичен. В различните проучвания, честотата на интенциония тремор варира между 9,6% - 51,9% в зависимост от това дали са популационни или клинично базирани. По-рядко се наблюдава при популационно-базираните изследвания, където честота му се движи около 25%, което е близко до получените от нас резултати. Установихме, че се среща по-често при болни с фамилен тремор и е пряко свързан с нарастване на

давността на заболяването. Възможно е наличието на интенционен тремор при част от пациентите да се дължи на промени в малкия мозък описани в литературния обзор.

При 6,55% от болните установихме наличие на статичен тремор, при отсъствие на брадикинеза и ригидност. Той бе най-чест в групата с фамилна обремененост за ЕТ. Болните с наличие на статичен тремор имат най-голяма средна давност на заболяването  $14,4 \pm 5,1$  години, спрямо другите видове тремор при различни положения на крайниците. Тези данни съвпадат с литературните, че статичен тремор може да се появи в клиничната картина на ЕТ при по-голяма продължителност на заболяването и най-често в комбинация с постурален, кинетичен и интенционен тремор [Cohen O., и съавт., 2003]. Причината за поява на статичен тремор при болни с ЕТ не е изяснена, предполагат се няколко възможности. Първо, при пациенти с продължителен и десиминиран есенциален тремор, патологичния процес отговорен за развитието на ЕТ може да се разпространи извън моторните системи на таламо-кортикалния кръг и да въвлече базалните ганглий и техните проекции. Второ при част от пациентите с ЕТ може да се развие идиопатична ПБ и е възможно статичният тремор да е единствения клинично доловим белег на подлежаща ПБ.

Нашите данни разкриват, че клиничната манифестация на постуралния тремор при пациенти с ЕТ, засяга предимно по-проксимални стави (специално китка), спрямо метакарпалните стави и фалангите. Също така, по-често треморът допринася за флексия-екстензия на китката, спрямо супинация-пронация. Не установихме изолирано засягане на палеца. Тези наблюдения могат да се използва в ДД с постурален паркинсонов тремор, който често създава редица затруднения. При него по-често има засягане на по-дистални отдели на горния крайник (метакарпални стави и фаланги), по-често се асоциира с пронация-супинация, отколкото с флексия-екстензия и е възможно да има изолирано засягане на палеца [Farkas Z. и съавт., 2006; Jancovic J., и съавт., 2008].

#### **4.6. ОЦЕНКА НА ЦЕРЕБЕЛАРНАТА ФУНКЦИЯ**

В световната литература има съобщения, че церебелумът играе важна роля в генерирането на тремора при пациенти с ЕТ [Deuschl G. и съавт., 2013]. Клиничните белези като нарушена проба „пета-пръсти“ и интенционен тремор, говорят за церебеларна дисфункция, която се описва при пациенти с напреднал ЕТ [Fasano A. и съавт., 2010]. При по-леко изразена атаксия пациентът изпитва затруднение да ходи по права линия, като поставя петата пред пръстите на другия крак, защото след няколко стъпки се налага да стъпи встрани от правата линия, за да запази равновесие. През последните години се намериха и патоанатомични промени в малкия мозък. Те включват 40% редуция на броя на клетките на Purkinje, наличие на оток в проксималната част на аксоните им, наричани „торпеда“, хетеротопични промени в клетките на Purkinje, както и промени в дендритите, сравнени с възрастово специфични контроли [Louis E. и съавт., 2007]. Други автори смятат, че нарушенията в походката и патоанатомични промени са феномен на „стареенето“ [Rajput H. и съавт., 2012]. За да проверим клинично наличието на церебеларна дисфункция, проведохме пробата „пета-пръсти“ при „случай“ и „контроли“. Установихме, че 19,6% от случаите и 12,4% от контролите имат абнормна проба. Не открихме значими разлики между „случаите“ и „контролите“ по отношение на средния брой погрешни стъпки на опит и общия брой погрешни стъпки и при трите опита.

Интересно наблюдение, което констатирахме от нашите резултати е, че абнормна походка се установява по-често при подгрупата на болните с фамилен тремор, както и при болните с интенционен тремор. От всички „случаи“ с нарушена проба „пета-пръсти“ 70% са с фамилен тремор, а 80% имат интенционен тремор. Нашето изследване показва, че проблеми с походката могат да се проявят по-често при пациенти с ЕТ с увеличаване на давността на заболяването, наличие на фамиленост и интенционен тремор. Тези данни може да се ползват в клиничната практика, защото когато се сблъскаме с пациент с интенционен тремор и нарушение на походка, диагнозата ЕТ остава на заден план. Ние предлагаме тези церебеларни белези да се включват като част от клиничната картина на напреднал есенциален тремор, особено при болни с фамиленост. Това до някъде подкрепя идеята на някои автори, че ЕТ възниква в оливо-церебеларния кръг [Jenkins I. и съавт., 2008].

Проведеното изследване има някои ограничения. Малка част от пациентите с ЕТ бяха на различни повлияващи тремора медикаменти в различни дози, не можем да изключим влиянието на тези лекарства върху церебеларните функции.

#### **4.7. НЕМОТОРНИ БЕЛЕЗИ В КЛИНИЧНАТА КАРТИНА НА ЕТ**

Проучихме някои често докладвани в литературата немоторни белези като: нарушение в слуха, обонянието, констипация и депресия. До момента в световната литература оценката на слуха при пациенти с ЕТ се базира единствено на въпроси относно слуха, без да е провеждана аудиограма. Две проучвания показват по-голям брой пациенти с ЕТ и нарушение на слуха спрямо контролна група. Нашето изследване не подкрепя тези данни. Анатомичната обосновка на нарушения слух при пациенти с ЕТ не е напълно ясна. Предполага се, че ЕТ възниква в церебело-таламо-кортикалния тракт. Аксоните на слуховия тракт достигат до *corpus geniculatum mediale* на таламуса, откъдето се формира *radiatio acustica* към първичната слухова кора. Допуска се, че е възможно увреди на вентралния таламус да водят до наличие на слухови увреди и тремор [Benito-Leon и съавт., 2007].

По отношение на обонянието намерихме сигнификантна разлика между „случаите“ и „контролите“, както и че с увеличаване на давността на заболяването се увеличава и честота на обонятелните смущения. Сходни резултати се описват в няколко проучвания, където се установява хипосмия/аносмия при около 30% от пациентите с ЕТ на базата на въпроси относно обонянието [Shah M. и съавт., 2008; Quagliato L. и съавт., 2009]. Симптомите на нарушено обоняние не са специфични, но се срещат често при невродегенеративни заболявания. Невропатологията им е специфична, с формиране на телца на Lewy, които играят основна роля за олфакторната дисфункция. Подкрепа на това становище са установените обонятелни нарушения при ПБ и деменция с телца на Lewy. При част от пациентите с тремор на Минор се откриват телца на Lewy в *locus ceruleus* и пириформения кортекс [Vosantel J. и съавт., 2007], което би могло да обясни наличието на нарушено обоняние. Олфакторната дисфункция би могла да бъде привлекателен потенциален биомаркер за ЕТ, подобно на ПБ, при която също се установява висока честота на мирисни нарушения. Louis и сътр. предполагат, че олфакторните нарушения може да са коморбидност между ЕТ и субклинична ПБ или болест на Алцхаймер. Макар олфакторната дисфункция с различна генеза да се наблюдава при голяма част от общата популация, този симптом би могъл да спомогне в диагностичния процес на ЕТ. При ПБ съществуват наблюдения, че мирисните смущения може да предхождат клиничната изява на моторния синдром. Тази връзка досега не е изследвана при пациенти с ЕТ. Нашите данни може да послужат като предварителна

предпоставка за бъдещи изследвания в тази насока, с помощта на по-разширени диагностични тестове като UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test).

Проучихме и наличието на констипация сред „случаите“ и „контролите“. Този немоторен белег е изследван само в едно проучване досега, при което не се установяват значими разлики [Agnew A. и съавт., 2010]. Констипацията се открива в голяма честота при болните с ПБ. Резултатите от проведеното от нас изследване не откриват съществена разлика между случаите и контролите.

Изследването на тези три немоторни белега има съществени методични ограничения, тъй като се основа само на неспецифични въпроси, но ние вярваме, че то предлага някои пилотни за страната данни, който биха могли да се проучат в проспективен план, а също така предлагаме данни от „контроли“ свързани със „случаите“ по пол и възраст, което е предимство на проучването.

През последните години в литературата се обръща голямо внимание на невропсихичните отклонения в сферата на двигателните нарушения. Депресивни симптоми са често описвани при пациенти с есенциален тремор, като честотата им варира от 10 до 50% [Chandran V. и съавт., 2012]. Традиционно, те се приемат като отговор на инвалидизиращия тремор. В патологичен аспект е установена невронна загуба в locus coeruleus и норадренергичен дефицит, които могат да увеличават риска от депресия [Vosanttel J. и съавт., 2013]. Все още не е изяснено дали депресията е премоторен белег или се появява вследствие на заболяването. При други две двигателни нарушения (ПБ и хорей на Хънтингтън) е доказано, че депресията може да предхожда заболяването. Данните при ЕТ са дискусабилни. Има две проучвания на Lombardi и Lacritz, които не намират корелация между давността и тежестта на тремор и оценката за депресия. В дисонанс с тях е изследването проведено от Chandran и Dogu, при които наличието на депресия пряко корелира с давността на тремора и неговата тежест. Нашите данни подкрепят това становище, тъй като открихме положителна корелация между давността на заболяването, тежестта на тремора и депресията ( $r=0,67$ ,  $p<0,001$  и  $r=0,53$ ,  $p<0,001$ ), т.е. с напредване на давността на заболяването и увеличаване на тежестта на тремора се засилва и депресията, която вероятно може да е вторичен феномен на инвалидизиращия тремор. Връзката между депресията и двигателната инвалидизация е възможно да бъде двупосочна. Така както инвалидизиращият тремор и нарушените всекидневни задължения могат да доведат до депресия, така и депресията може да предизвика влошаване на всекидневните дейности и двигателни функции, но за потвърждаване на това предположение са необходими допълнителни изследвания, за да се установи дали откриването на депресията и лекуването ѝ ще подобри двигателните функции.

Интересен факт, които констатирахме е, че нито едно лице от „случаите“ не беше досега диагностицирано за депресия и съответно не беше провеждало лечение за депресия. Това показва, че депресията при пациенти с ЕТ не е добре разпознавана и търсена. Тези данни биха спомогнали на клиницистите насочено да търсят някои симптоми на депресия и своевременно при нужда да подлагат на лечение своите пациенти.

Недостатък на нашето проучване е, че нямаме данни за депресивните симптоми преди развитието на тремора, така не става ясно дали депресията е първична или е реактивна. Това би могло да бъде основа за бъдещи проучвания, които биха могли да дадат отговор на този въпрос.

#### **4.8. КОМОРБИДНОСТ ПРИ ЕТ**

От получените резултати става ясно, че повече от 1/3 от изследваните от нас болни с ЕТ имат коморбидно заболяване. Есенциалният тремор е често срещано заболяване, поради което не е изненадващо, че се среща нерядко в комбинация с много други заболявания. Литературните данни касаещи коморбидността при болни с ЕТ са оскъдни. Има съобщения, че заболяването се наблюдава често при пациенти с мигрена (~26%) и синдром на неспокойните крака (~20%), но не е установена причина за тази коморбидност [Theresa A. и съавт., 2010]. Ние не намерихме пациенти с ЕТ и придружаващ синдром на неспокойните крака. По отношение на мигрената, установихме, че се среща при 5,2% от болните с ЕТ. Има данни, че заболяването се наблюдава по-често при ПБ и дистония [Vilariano-Guel C. и съавт., 2010]. Предвид изключващите критерии за включване в изследването, не можем да коментираме тази придружаваща патология. Намереният висок дял на страдащите от сърдечно-съдови (АХ, ИБС, миокарден инфаркт) и гастроентерологични заболявания (язва, гастрит, ГЕРБ) в извадката не е необичайно, предвид високата болестност в страната. Не открихме значими разлики по отношение на трите подгрупи тремор и придружаващите заболявания. Констатирахме, че давността на заболяването не влияе върху придружаващата патология. Установихме изключително разнообразни и различни по етиология и патогенеза нозологични единици. Поради това може да се обобщи, че коморбидните състояния се развиват, независимо от тремора на Минор, като той не ги повлиява, така както и те не оказват сигнификантно влияние върху него.

#### **4.9. ДИАГНОСТИКА НА ЕТ**

Коментирахме, че срокът за поставяне на диагноза е дълъг -  $8,1 \pm 3,2$  г. Само при 9,2% от болните имаше поставена диагноза преди провеждане на проучването. Тези резултати съвпадат с данните от световната литература за голям брой недиагностицирани пациенти преди провеждане на епидемиологични проучвания. Една от причините за това би могло да бъде схващането, че треморът при възрастни хора често се отдава като феномен на „стареенето“, а не като болестна единица. Липсата на ясни критерии за болестта и универсален биологичен маркер за заболяването, затруднява диагностичния процес. От друга страна при голяма част от пациентите в началото треморът е лек и не налага търсене на медицинска помощ. Много болни с ЕТ в нашата страна се диагностицират и се лекуват като страдащи от Паркинсонова болест и обикновено дълги години приемат антипаркинсонови медикаменти без ефект [Богданова Д. и съавт., 2003; Георгиев Д. и съавт., 1997]. Най-честите диференциално-диагностични затруднения възникват при разграничаването на паркинсоновия тремор. Често възрастните пациентите имат няколко съпътстващи заболявания, за които приемат различни медикаменти, които могат да бъдат треморогенни. За това трябва внимателно да се разглежда придружаващата терапия, дали има връзка между приема на медикамента и началото на тремора. Друго заболяване, което често влиза в съображение в ДД е дистонията.

#### **4.10. ЛЕЧЕНИЕ**

Правилното лечение изисква точна диагноза и изключване на възможните причини за усилване на физиологичния тремор (кофеин, ксантинови производни, фенотиазини, калциеви антагонисти, амфетамини, адренкортикостероиди, невролептици, живак, олово и др.). Досега не са известни медикаменти създадени специално за лечение на ЕТ или такива, които да забавят прогресията му.

Фармакологичната терапия е ефективна при около 30% до 70% от пациентите, често е свързана със значими нежелани лекарствени реакции и много пациенти прекъсват своето лечение. Нито един наличен медикамент не води до пълно потискане на тремора. Тези факти правят лечението на ЕТ ограничено и незадоволително. В скорошно проучване с над 500 пациенти с тремор на Минор, всеки трети пациент е спрял лечението си, поради неефективност или странични реакции, въпреки изразеността на тремора [Wick J. и съавт., 2010]. Между 75-95% от пациентите с ЕТ, установени посредством популационно-базирани проучвания, са били нелекувани. Приблизително  $\frac{3}{4}$  от тях са имали свързано с тремора нарушение на ежедневните дейности. От пациентите участвали в настоящото проучване 13,7% са провеждали лечение за своя тремор, а 86,3% досега не са се лекували. В световен мащаб “златен стандарт“ в лечението на ЕТ са Primidone и Propranolol. В изследвана извадка Primidone е прилаган само при един пациент. Причините най-вероятно са свързани с липсата му на пазара у нас. Не открихме пациенти провеждали лечение с ботулинов токсин и хроничната таламична електростимулация. Това се дължи, вероятно на финансови затруднения и недостъпност до тези методики. Съответно единственото лечение на ЕТ при изследваните пациенти е медикаментозната терапия. Установихме, че пациентите с ЕТ не само, че рядко провеждат лечение, но също така и че най-често използват бензодиазепини (Ханар, Rivotril), които стоят две нива (level C) под Propranolol и Primidone (level A) според Американска Академия по Неврология (AAN) [Zasiewicz T. и съавт., 2011]. При дългосрочна употреба (за повече от 2-3 месеца), водят до развитие на толерантност, зависимост и други нежелани ефекти, затова те не са предпочитан избор за дълготрайно лечение. В единични случаи се установява значително и сравнително бързо повлияване на симптоматиката, но като цяло ефектът от лечението е незадоволителен. В подкрепа на това заключение е, че повечето пациенти провеждащи лечение, съобщиха за липсващ или минимален ефект от терапията.

#### **4.11. ПРИЛОЖЕНИЕ НА TETRAS-Bg**

Резултатите от приложената скала не откриха разлики в тежестта на ЕТ между мъжете и жените. Средната общата оценка за цялата скала за всички болни в настоящото проучване е 47,7 точки (95% доверителен интервал - 45,11 - 50,28). Ако условно приемем, че средно ниво на засягане отговаря на 56 от 112 точки, то нашите резултати са под средното ниво. Това съответства на повечето епидемиологични проучвания сред популацията, при които болните имат по-леко изразена клинична картина спрямо тези от клинични популации. Това е още едно доказателство, че за определяне на реалната честота на ЕТ са необходими популационно базирани епидемиологични проучвания, които да обхващат и по-леките случаи, не налагащи търсене на медицинска помощ.

Установихме, че с увеличаване давността на заболяването се покачват стойностите от скалата, т.е. с напредване на болестта се покачва и товара от ЕТ. Това доказва, че макар и бавно, есенциалният тремор води до нарушение в ежедневните дейности и намалена работоспособност.

Проведохме и сравнение между трите вида тремори. Пациентите с фамилен ЕТ има по-високи стойности за двигателната субскала и общо за цялата скала. Получените резултати представляват клинично доказателство, че болните с фамилен тремор, освен по-ранно начало и повече зони на засягане, имат и по-тежко засягане от тремора. Между болните със сенилен и спорадичен тремор, не се откриха съществени различия. При нашите пациенти най-засегнатите дейности от ежедневието са: писането при 51% от болните, хранене с лъжица (27%), работа с компютър (11%). Посочените

активности са широко разпространени в бита на хората, което показва, че ЕТ засяга и нарушава важни ежедневни дейности и съответно влияе съществено върху качеството на живот на пациентите.

## **12. ПРИЛОЖЕНИЕ НА ЕТЕА-Vg**

През последното десетилетие все по-често в клиничната практика се измерва емоционално-психологичното състояние на пациента, неговото качество на живот, особено при хронично болни пациенти. Самооценката на емоционалното и социалното измерение на здравето е важна за определяне на способността на пациента да участва в обществения живот и в пълна степен да изпитва удоволствие от ролята си на гражданин с независим социален статус. Изследването на емоционалното неудобство причинено от хроничните и видими за околните двигателни нарушения тепърва започва да се изследва в световната литература. Най-добре се проучва с помощта на въпросници, които се попълват от самите пациенти. Така се получава по-добра представа за въздействието на заболяването и ефекта от лечението, което невинаги може да се постигне с обективните методи.

Болните с есенциален тремор често изпитват силно неудобство от това, че някои ги гледа, че треперенето може да се свърже с недъг или употреба на алкохол, че ще бъдат унижени, подигравани или отхвърлени от околните, когато са в социална ситуация, свързана обикновено с някакъв тип общуване или изява. Това може да доведе до емоционален дистрес, загуба на самочувствие и социална фобия. Те от своя страна могат самостоятелно да водят до инвалидизация и да са причина за употреба на различни медикаменти. Много малко се знае и за честотата на неудобството причинено от тремора и данните са от малки клинични групи или се основават само на един въпрос за неудобство. В едно проучване е установено, че над 70% от пациентите с ЕТ изпитват емоционално неудобство от своя тремор [Traub R. и съавт., 2010]. При изследване на 43 мъже ветерани от войната с ЕТ, 74,4% съобщават за неудобство от своя тремор [Louis E. и съавт., 2009].

При направеното от нас проучване с въпросника, установихме, че 94,8% от пациентите съобщават за емоционално неудобство от своя тремор. Тези стойности са много високи и въпреки, че при някои пациенти треморът не беше много изразен, те съобщаваха за емоционално неудобство. Това показва, че ЕТ има и негативен психологически ефект върху болните. Най-голямо неудобство пациентите изпитват, когато са на публични места. Болните с фамилен тремор имат по-високи стойности на неудобство, спрямо тези със сенилен и спорадичен, което най-вероятно се дължи на по-изразения треморен синдром. Намерихме, че показателите обуславящи високо ниво на емоционално неудобство са: наличие на тремор на главата и гласа, по-голяма давност на заболяването, по-високи стойности на TETRAS v3.1-Vg, както и наличие на интенционен тремор. В заключение можем да кажем, това е първото в страната проучване оценяващо неудобството вследствие на определено двигателно нарушение. Нашите резултати показват, че над 2/3 от пациентите изпитват значително неудобство от своя тремор, което е добре да се има предвид при цялостната оценка на клиничното състояние на болните. Смятаме, че подобен въпросник може да бъде модифициран и за други двигателни нарушения (ПБ, дистония, хорея, тикове, миоклонии).

### **4.13. АНАЛИТИЧНО ПРОУЧВАНЕ „СЛУЧАЙ-КОНТРОЛА“**

В обзор на литературата се намират малък брой епидемиологични проучвания за установяване на рисковите фактори оказващи влияние за появата на ЕТ. Една от причините за това е, че в известна степен се приема за генетично заболяване. Въпреки това голяма част от случаите с есенциален тремор

са без данни за фамиленост. Досега в нашата литература не са коментирани рискови фактори по отношение на есенциалния тремор. Затова една част от нашето проучване е свързана с анализиране на някои коментирани напоследък в световната литература рискови фактори. За тази цел бе необходимо набирането на контролна група от здрави (по отношение на ЕТ) лица, при които да се отчете въздействието (експозицията) на следните фактори: демографски, социални, поведенчески, фамилен анамнез, придружаващи и минали заболявания.

При обобщаване на данните от проучването „случай-контрол“ особено внимание заслужават установените от нас рискови и протективни фактори, отразени в **таблица 52**.

**Таблица 52.** Рискови и протективни фактори за ЕТ, шансови отношения и 95% доверителни интервали.

Изследвани фактори	Шансови отношения (OR)	Доверителни интервали (95% CI)	p-стойност
<b>Въздействие на тежки метали в професионалната среда</b>	<b>3,74</b>	2,04 – 7,43	0,043
<b>Замърсяване в района на местоживеене от производство на тежки метали</b>	<b>1,79</b>	1,14 – 2,81	0,019
<b>Фамилен анамнез за ЕТ</b>	<b>5,84</b>	3,31 – 10,33	<0,001
<b>Ежедневна консумация на месо и месни произведения</b>	<b>4,51</b>	1,08 – 18,87	0,039
<b>Ежедневна консумация на плодове и зеленчуци</b>	<b>0,20</b>	0,07 – 0,58	0,003
<b>Тютюнопушене</b>	<b>0,14</b>	0,08 – 0,25	<0,001

При изследване на връзката между замърсяване компонентите на професионалната среда и възникването на ЕТ, определеното отношение на шансовете показва, че тежките метали (манган, олово, живак, кадмий) увеличават риска от възникване на ЕТ близо 3,7 пъти. Връзката на ЕТ с изброените токсични агенти е зависима от продължителността на експозицията. Тя нараства 2 пъти повече при лицата, които са изложени на влиянието на тежки метали през цялото време на работната смяна, в сравнение с лицата, които имат рядко контакт с посочените вредности. В нашето проучване висок риск (OR = 1,79) от възникване на ЕТ има и при замърсяване в района на местоживеене от предприятия за производство на тежки метали. В началото на XXI век при нарасналата индустриализация някои автори изследват връзката на металите и други индустриални токсини с ЕТ. В литературата има съобщения за повишена честота на болни от ЕТ изложени на тежки метали [Winegar D. и съавт., 2000]. Доказано е, че тежките метали причиняват деструктивни промени в малкомолекулярния тъкан [Valpey R. и съавт., 2010]. Патоанатомични изследвания на хора с хронично излагане на органично олово разкриват изразени промени в морфологията на клетките на Purkinje, сходни с тези намерени при пациенти с тремор на Минор. Нивото на оловна концентрация в кръвта на лица с ЕТ е намерена два пъти по-висока спрямо контроли. Ако потърсим логично обяснение на тези факти трябва да изтъкнем, че при животни и хора дълготрайното въздействие на олово води до развитие на хронично прогресивно заболяване, при което водещ белег е акционният тремор [Goldings A., 1982]. В цитираните проучвания, както и в нашето, не става ясно дали разликата в повишената честота на ЕТ сред работещите с тежки метали се дължи на повишена експозиция или на генетични различия в метаболизма на тежките метали.

Друг важен въпрос е в каква степен генетичните фактори допринасят за развитието на заболяването. До момента не е известен специфичен отговорен ген за заболяването. Родственици от първа линия на пациенти с ЕТ имат приблизително пет пъти по-голяма вероятност да развият ЕТ [Lyons E. и съавт., 2013]. Данните от нашето изследване съвпадат с това твърдение. Намерихме, че вероятността лицата с фамилна обремененост по права линия за ЕТ да развият заболяването е 5,84 пъти по-голяма от тази на лицата без фамилна обремененост.

При изследване на коморбидността при „случаите“ и „контролите“, единствено бе намерена по-висока честота на карцинома на дебелото черво при „случаите“. Хипотетично обяснение за това може да е повишената концентрация на харман в кръвта при пациенти с ЕТ. Харманът притежава освен треморогенен, така и ко-мутаген ефект, поради това е възможно повишените му концентрации да допринасят и за двете заболявания (ЕТ и карцином) [Louis E. и съавт., 2008]. Възможно е да има разлика в поемането на харман с храната, което да предразполага към тези заболявания. Друга възможност е да има генетични различия в способността за метаболизиране на поетия с храната харман, водещи до акумулиране в кръвта и последващо развитие на ЕТ и рак. За потвърждаване на тези хипотези са необходими допълнителни лонгитудинални проучвания.

При анализирането на поведенческите фактори, установихме, че категорията „ежедневна консумация на месо и месни произведения“ е рисков фактор. Това бе потвърдено и от регресионния анализ. Този факт е докладван и от Louis и съавтори. Едно от обясненията за повишения риск от ЕТ при лица консумиращи ежедневно месо, може да е, че то е главен екзогенен източник на харман и други треморогенни хетероциклични амини. Бета-карболиновите алкалоиди се произвеждат в тялото ендогенно, въпреки това екзогенните източници се смятат за по-важни, тъй като се установява, че в организма се внасят 50 пъти повече  $\beta$ -карболинови алкалоиди, отколкото се произвеждат ендогенно [Pfau W. и съавт., 2008]. Най-голяма концентрация (ng/g) се среща в животинските белтъци (свинско, телешко, пилешко) и продължителна топлинна обработка допълнително повишава тяхната концентрация. Пътищата за метаболизиране на харман не са напълно изяснени. Предполага се, че се конвертира в черния дроб посредством цитохром Р-450 зависима оксидаза до хармин, чрез хидроксилация и последващо метилиране. При пациенти с ЕТ е възможно да има генетично обусловено нарушение на метаболизма на  $\beta$ -карболиновите алкалоиди, което при повишен екзогенен внос да води до развитие на тремор.

По отношение на консумация на плодове и зеленчуци в литературата липсват данни оценяващи тяхната консумация и риска от ЕТ. Нашите данни показват, че ежедневната консумация на плодове и зеленчуци може да намали риска за възникване на ЕТ. Съществува единична публикация, че придържането към Средиземноморската диета води до намален риск от ЕТ [Scarmeas N. и съавт., 2006]. Механизмът, по който придържането към тази диета може да е протективен фактор за ЕТ е неясен. Есенциалният тремор е смятан от някои автори за невродегенеративно заболяване. Високият прием на антиоксиданти, на които са богати плодовете и зеленчуците е известно, че може да допринесе за потискане на невродегенерацията. Подобна асоциация се наблюдава при болестта на Алцхаймер, при която придържането към диета богата на антиоксиданти намалява риска за развитие на болестта.

Някои поведенчески фактори, повишаващи риска от възникване на много заболявания, не само увеличават, а дори намаляват риска от възникване на ЕТ.

Тютюнопушенето в нашето изследване намалява риска от ЕТ (OR=0,48). Основата за тази обратна асоциация е неясна. Беше изследвана връзката между продължителността на тютюнопушене и риска от ЕТ. Логистичният регресионен анализ показва, че лицата, които са пушили и пушат в момента имат най-нисък риск от ЕТ (OR=0,14), а при спрелите да пушат повече от 5 г. риска се изравнява с този на непущачите. До момента има две научни съобщения от аналитични епидемиологични проучвания за взаимовръзка между ЕТ и тютюнопушене. В първото от тях, частта от случаите с ЕТ и контролите, които пушат са сходни. Броят на пакето-годините е леко снижен при случаите с тремор на Минор спрямо контролите. Второто изследване е кохортно. При него се установява, че пушачите с най-много пакето-години са с по-ниска заболеваемост от ЕТ. Като е оценено, че с всяка десета пакето-година се намалява риска от ЕТ с 10%. Рискът за възникване на ЕТ е оценен на: OR = 0.39 (95% CI = 0.22–0.69, p = 0.001). Протективен ефект на пушенето се установява и при ПБ и мултисистемна атрофия [Habub С. и съавт., 2010]. Предполага се, че никотинът има директен невропротективен ефект чрез модулиране на неврорецепторните и невротрансмитерните системи, както и повишаване нивата на невротрофичните фактори [Ritz В. и съавт., 2009]. Различни компоненти на цигарения дим се предполага, че индуцират ксенобиотични метаболизиращи ензими, които да позволят по-бърза детоксификация на токсини. В цигарения дим съдържа някои свободни радикали, но и въглероден монооксид (CO), който е протективен срещу индуцираната от хидроген пероксида (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) увреда на мембраните на клетките. Никотинът въздейства върху ацетилхолиновите рецептори и активира различни вътреклетъчни трансдукционни пътища посредством промени в калциевата сигнализация. Активирането на различни сигнални каскади (протеин киназа А и В, извънклетъчна сигнал-регулираща митоген-активирана протеин киназа) модулира активността на каспазите, протеините за клетъчно оцеляване и други молекулярни компоненти. От своя страна те водят до намаляване на апоптозата, повишена преживяемост на невроните, модифицирани имунни отговори и промени в синаптичната пластичност [Raccete В. и съавт., 2013].

При направената съвременна статистическа обработка за оценка на рисковите фактори се установи комплекс от фактори, които имат сигнификантна зависимост. Макар и не напълно достатъчни, съществуват литературни данни, които потвърждават значението на тези рискови фактори за ЕТ. Такива проучвания при ЕТ в нашата страна се извършват за първи път. Те създават една точна представа за мултифакториалната генеза на ЕТ.

Данните от аналитичното проучване „случай-контрол“ има някои сериозни методологични ограничения. При нашето проучване не сме изследвали нивото в кръвта на някои от тежките метали поради финансови съображения. Не е изследвана и серумната концентрация на харман, тъй като това изследване не е налично в страната. При оценка на поведенческите рискови фактори не сме използвали специализирани въпросници, а сме задавали по-обща въпроси. Резултатите от изследването не са директно насочени към това дали определени експозиции имат причинно-следствена връзка, за което е необходимо провеждането на кохортни проучвания. В тази връзка дисертационния труд може да се разглежда като пилотен, който да дава нови идеи за бъдещи проучвания в областта на рисковите фактори при есенциален тремор. Въпреки посочените недостатъци, можем да изтъкнем, че изследването има своите предимства - то е първото популационно-базирано проучване за есенциален

тремор в България, проучени са редица рискови фактори и е включена контролна група, което повишава неговите качества.

#### **4.14. ПРОУЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО С ТОPIRAMATE**

Медикаментозното лечение на ЕТ все още не е достатъчно ефективно. Последници от това са увеличаване на инвалидността, ранно пенсиониране или преместване на друга работа, значително понижаване качеството на живот. Нарастващият интерес към заболяването през последните години и проучванията на различни медикаменти дават надежда за скорошно откриване на адекватно лечение. Topiramate е първият и единствен до момента медикамент, проучен в голямо мултицентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано изследване с паралелен дизайн за лечение на ЕТ, водещ до подобрене на тежестта на тремора, изпълнението на моторни задачи и работоспособността. Медикаментът намалява честотата, при която се генерират акционните потенциали, когато невроните са обект на постоянна деполяризация, показателна за зависима от състоянието блокада на волтажно-чувствителните натриеви канали. Повишава активността на гама-аминомаслената киселина (GABA) при някои видове от GABA рецепторите. До този момент не ясно точно кой механизъм повлиява тремора. Предполагаме, че неговото влияние върху тремора е свързано с гама-аминомаслената киселина. Поносимостта на медикамента в повечето проучвания не е задоволителна и в голям процент от случаите се описват нежелани лекарствени реакции. На базата на нашето проучване с медикамента може да кажем, че Topiramate повлиява ЕТ като се постига обективно намаляване на амплитудата на тремора, подобрене в ежедневните дейности и субективно удовлетворение от страна на пациентите. Трябва да отбележим и недобрия профил на поносимост, както и наличието на пациенти без ефект от лечението. Положителните резултати при нашите пациенти дават основание за по-мощно проучване с медикамента, за по-дълго време при по-голям брой пациенти. Така би могла да се оцени и толерантността към препарата. Допълнително може, освен със скали да бъде извършено и ЕМГ мониториране амплитудата на тремора и сравняване с плацебо, което би придало по-голяма значимост на изследването.

## 5. ИЗВОДИ

1. Срокът за поставяне на диагноза е дълъг и броя на недиагностицираните лица е висок - 90,8%. Използването на нуклерно-медицинското изследване с DATSCAN е полезен метод за диференциране на ЕТ от паркинсонизма.
2. Чувствителността на скринирация въпросник (Essential tremor specific questionnaire) е висока което позволява да не се пропусне случай на болен с есенциален тремор, но специфичността е по-ниска.
3. The Essential Tremor Rating Assessment скалата (TETRAS) е надежден и валиден инструмент за оценка на есенциален тремор за българската популация.
4. Essential Tremor Embarrassment Assessment (ЕТЕА) е надежден и валиден инструмент за оценка на емоционално неудобство от тремора за българската популация.
5. Моментната болестност от ЕТ е 37,33/1000, нараства с възрастта при леко преваляване на мъжкия пол.
6. От изследването „случаи-контрола“ установихме следните значими рискови фактори - фамилна анамнеза за ЕТ, контакт с тежки метали (в професионалната среда и в района на местоживеене), ежедневна консумация на месо и месни произведения. Като значими протективни фактори определихме тютюнопушенето и ежедневната консумация на плодове и зеленчуци. Вероятно тези фактори имат известно значение за развитието на ЕТ, което се споделя и от редица други автори.
7. При болните с ЕТ има по-висок дял на болни с карцином на дебелото черво.
8. Средната възраст при началото на заболяването е 55,4 г., треморът се засилва след средно 4 години и обхваща нова област след средно 5 г.
9. Заболяването започва най-често от дясната, по-рядко от лявата ръка, още по-рядко от главата и най-рядко от лицето.
10. Амплитудата на тремора се повлиява от консумация на алкохол при 53,6% от пациентите. При 47,7% има данни за наличие на роднина по права линия с ЕТ.
11. Треморът се локализира най-често двустранно в горните крайници. В низходящ ред се засягат главата, гласът, лицето, долни крайници, туловището. Треморът на главата се среща 2,1 пъти по-често при жените.
12. Най-честа е комбинацията от постурален и кинетичен или постурален, кинетичен и интенционен тремор. Много по-рядко се намират изолиран постурален и изолиран кинетичен, а най-рядко комбинацията от постурален, кинетичен, интенционен и статичен тремор.
13. По-често треморът допринася за флексия-екстензия на китката, спрямо супинация-пронация.
14. Между фамилния, спорадичния и сенилния вариант на ЕТ се намират клинични разлики, отнасящи се най-вече за фамилния тремор, който е с по-ниска средна възраст на начало на заболяването, ангажира повече анатомични области и е с по-тежко изразена симптоматика.
15. Сред болните с ЕТ са по-чести - депресията, емоционалното неудобство и нарушенията на обонянието. Пациентите с по-голяма давност на заболяването, по-тежко изразен тремор, наличие на интенционен тремор и засягане на области извън крайниците имат по-високи стойности на

емоционално неудобство и по-високи нива на депресия. Нито едно от лицата с ЕТ не е било диагностицирано и лекувано за депресия.

16. Абнормна проба за оценка на церебералните функции „пета-пръсти“ се намира по-често при по-голяма давност на заболяването, фамилност и наличие на интенционен тремор.
17. Пациентите с ЕТ рядко провеждат лечение, като най-често използват бензодиазепини. Добър ефект върху амплитудата на тремора намерихме от приложението на Topigamate, при недобър профил на поносимост.

## **6. ПРИНОСИ**

### **Научно-теоретични**

1. За първи път в България се прави комплексно клинично-епидемиологично проучване на ЕТ, чрез скриниране на извадка от населението, последвано от персонално верифициране на диагнозата по общоприети диагностични критерии на международната Асоциация по Двигателни Нарушения.
2. За първи път в страната чрез съвременни статистически методи, са проучени демографските характеристики, фамилност, повлияване от алкохол, клинична изява, коморбидност, срок за поставяне на диагнозата и терапевтичните интервенции при ЕТ.
3. За първи път в България се прави анализ на констелация от рискови и протективни фактори и определяне на тяхната връзка с възникването на ЕТ.

### **Научно-приложни**

4. Осъществи се езикова адаптация и оценка на чувствителността и специфичността на скриниращия инструмент (Essential tremor specific questionnaire).
5. Осъществи се езикова адаптация и психометрична валидация на The Essential Tremor Rating Assessment Scale (TETRAS v3.1) скалата за оценка на ЕТ за българската популация.
6. Осъществи се езикова адаптация и психометрична валидация на Essential Tremor Embarrassment Assessment (ЕТЕА) за оценка на емоционалното неудобство от тремора за българската популация.
7. Установи се ефект от пероралното приложение на Topiramate спрямо моторните и ежедневните функции при пациенти с есенциален тремор.
8. Създаде се оригинална работна карта за цялостна характеристика на болните с ЕТ.

## **ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

### **ПУБЛИКАЦИИ В НАУЧНИ СПИСАНИЯ**

1. **Радевски, Г.**, Миланов, И. Генетика на есенциален тремор. Cephalgia, 2012, 14, 1, 21-28.
2. **Радевски, Г.**, Миланов, И. Патопфизиология и патоморфология на есенциален тремор. Cephalgia, 2012, 14, 1, 28-35.
3. **Радевски, Г.**, Миланов, И. Как се справяме с лечението на есенциален тремор? Cephalgia, 2012, 14, 2, 17-28.
4. **Радевски, Г.** Есенциален тремор и фактори на околната среда. Двигателни нарушения, 2013, 10, 2, 39-47.
5. **Радевски, Г.**, Миланов, И. Валидизация на българската версия на въпросника за емоционално неудобство от есенциален тремор - ЕТЕА. Двигателни нарушения, 2014, 11, 1, 55-60
6. **Радевски, Г.**, Миланов, И. Валидизация на българската версия на скалата за оценка на есенциален тремор - Essential Tremor Rating Assessment Scale (TETRAS v3.1). Двигателни нарушения, 2014, 11,1, 60-65.
7. **Radevski, G.**, Stainer, C. Tandem gait problems in essential tremor patients – одобрено за печат в Neurology Research International.
8. **Radevski, G.**, Kumar, S., Milanov, I. The newest therapies for the treatment of Essential Tremor - в редакция в Neurology India.

### **СЪОБЩЕНИЯ НА НАУЧНИ ФОРУМИ**

1. **Радевски, Г.**, Миланов, И. Валидизация на българската версия на скалата за оценка на есенциален тремор – Essential Tremor Rating Assessment Scale (TETRAS v3.1). Национална конференция по неврология с международно участие, 12-15 юни, 2014 г
2. **Радевски, Г.**, Миланов, И. Валидизация на българската версия на въпросника за оценка на емоционално неудобство от есенциален тремор – ЕТЕА-Bg. XIV Национален конгрес по неврология с международно участие, 7-10 май, 2015 г.
3. **Радевски, Г.**, Миланов, И., Богданова, Д., Георгиев, Д. Ефективност на Topiramate при болни с есенциален тремор. Пилотни резултати. XIV Национален конгрес по неврология с международно участие, 7-10 май, 2015 г.
4. **Radevski, G.**, Milanov, I. Validity and reliability of the bulgarian version of the essential tremor embarrassment assesement (EТЕА). 1st Congress of the European Academy of Neurology, 20 June - 23 June, 2015, Berlin, Germany.

## SUMMARY

Essential tremor (ET) is the most common pathologic tremor in humans and one of the most frequently encountered movement disorders in clinical practice. The world-wide prevalence of ET ranges from 4,9 – 39,2 per 1000 across different populations, and is highest in persons above 60 years of age. Despite this high prevalence, the disease mechanism and etiology are not well understood. While susceptibility genotypes undoubtedly underlie many ET cases, no ET genes have been identified thus far. As with many other progressive, degenerative neurological disorders, it is likely that environmental factors ( $\beta$ -carboline alkaloids, heavy metals, pesticides) contribute to the etiology of ET and some of them lower risk of incident ET (cigarettes, dietary habits). Essential tremor classically been viewed as a benign monosymptomatic condition, yet over the past 10 years, a growing body of evidence indicates that this is a progressive condition that is clinically heterogeneous, as it may be associated with different conditions such as gait abnormalities, personality disturbances and sensory abnormalities. ET characterized by etiological, clinical and pathological heterogeneity. Effective pharmacological treatments for the disorder remain currently limited.

No epidemiological studies for ET have been performed in Bulgaria up to date, therefore no precise data are available for the prevalence of this disorder and its subtypes. The aim of this paper is to perform comprehensive clinical and epidemiological studies in patients with ET in order to achieve a thorough understanding of prevalence and clinical variability of the disease. A dedicated two-phases, cross-sectional study was designed in order to document the actual prevalence and contribute to the optimization of treatment, medical and social care for patients with ET in the country. A community-based random sample of 4240 subjects over the age of 20, living in the city of Stara Zagora, Bulgaria, was included in the study. The screening phase of the study was completed by 4098 subjects (96,65%), while non-responders were 142 (3,35%). Screening consisted a 12-item specific ET questionnaire. General practitioners evaluated all patients attending their offices. A total of 233 participants respond positively to the question regarding presence of tremors in the screening questionnaire and were moved in stage 2 of this study. In the second stage all 233 participants who screened positive for tremor in stage 1 were rescreened by a neurologist with detailed neurological examination to further ascertain the clinical diagnosis of ET. The diagnostic criteria for ET were based on The Movement Disorders Society (MDS) consensus diagnostic criteria. In addition, a specific face-to-face interview was conducted with special study protocol for demographic, social and clinical characteristics of persons with ET. Among the 233 suspected cases of ET, 153 were diagnosed as affected by ET. In the remaining 73 suspected patients for which ET was not confirmed, diagnosis was most commonly Parkinson's disease. The sensitivity and specificity of the ET screening instruments was determined. Thus, the sensitivity was 100% and the specificity was 62,2%. A total of 153 of the 4098 screened participants were diagnosed as having ET, resulting in crude prevalence rate of 37,33/1000 (confidence interval - 35,31 - 43,14). Prevalence increased with advancing age and the highest rates in those between 75-90 years old.

Environmental factors are also thought to play a substantial role in ET. Using a population-based case-control design, differences in demographic, social and occupational sources leading to ET, were assessed in 153 prevalent ET cases and 153 matched controls. We found increased odd of ET for patients with exposure to heavy metals, daily consumption of meat and family history of ET. We demonstrated an inverse association between ever smoking, daily consumption of fruits and vegetables and ET. Additional studies are needed to reproduce these findings and assess whether this association is due to a biologically effect.

The mean age at study 62,9 $\pm$ 15,8 years, while the mean age at onset of tremors was 55,4 $\pm$ 13,5. The female to male ratio was 1:1,25. The mean duration of ET was 7,4 $\pm$ 4,1. There was a positive family history of ET in 47,7% of patients and 53,6% of patients who drank alcohol reported decreased the severity of their tremor. 90,8% of the cases were newly diagnosed as a result of the study. Only 21 of ET cases was on treatment at the time of this study, mostly using benzodiazepines. The most common initial symptoms of ET was hand tremor. In 55,3% the site of onset was the right arm. All 153 ET had bilateral tremors at the time of the study. Tremor was most frequent in the upper limbs (97,4% of cases), followed by the head (19%), voice (14,4%) and perioral region (11,1%), and was more rare in lower limbs (8,5%). Onset of voice and perioral tremor occurred mostly in association with other sites. There was also a significant association not only with increase in the site distribution but also with duration of disease. The most common type of tremor was combination of postural and kinetic tremor. In 36 (23,5%) patients with ET in addition to postural/kinetic tremor had intention tremor. A 10 (6,5%) patients with ET had rest tremor. One of the objective of this study was to evaluate the prevalence of some non-motor essential tremor associated symptoms. We evaluated the presence or absence of anosmia, hearing impairment, depression, gait abnormalities and constipation. Frequencies of these symptoms were compared with their in the control group. Finally, 20,9% reported having hyposmia/anosmia and 15% reported being constipated, 11,8% reported hearing impaired, depression was detected in 29% of ET patients.

In the last 15 years increasing attention has been paid to necessity of assessing the disease impact on individual's health, which implies the use of some health indicators – rating scales for evaluating different aspects of disease and quality of life. The minimum of a good rating scale includes psychometric evaluation of

reliability and validity. As there has been not any validated scale for assessment of ET in Bulgaria, the next task of the current study was to adapt to the Bulgarian population an appropriate instruments for assessment of ET. It was decided to adapt both “The Essential Tremor Rating Assessment Scale” and “Essential Tremor Embarrassment Assessment”. In this paper we have strictly followed internationally accepted guidelines for achieving linguistic validation and the results obtained by both linguistically adapted scales showed a good level of understanding for persons over 18 years old, completed at least primary education. For the purpose of psychometric validation two instruments was tested on 40 patients with ET. Our results, presenting it as a valid and reliable instruments for assessing bulgarian patients with ET.

We conclude that ET is a very common disorder in the urban Bulgarian population studied here, and the clinical phenotype is similar to that previously described by other researchers. The disorder remains undiagnosed and does not receive adequate treatment. In this study, we assumed a number of etiologic factors in enabling role in the etiology of ET. While these several initial results are promising, as will be discussed, additional studies are needed to more definitively establish whether these exposures are associated with ET and if they are of etiological importance. Despite these considerations, the findings of this study are limited to a specific population at a specific time and cannot be generalized to other countries and times. A limitation of this study was the use of current data rather than past, ours was a case-control rather than cohort study. The strengths of this study are that there are few available data on the environmental etiology of ET and this is the first epidemiology study in the country. Furthermore we used a large sample cases and comparable controls from the same source population.

