МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ

КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

д-р Николина Илкова Семерджиева

КЛИНИЧНИ И НЕВРОФИЗИОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДИСТОНИЯ

Дисертационен труд

за присъждане на научна и образователна степен „Доктор по медицина“

Научна специалност 03.01.19 Неврология

Научен ръководител:

Чл. кор. проф. д-р И. Миланов, дмн

София, 2014

СЪДЪРЖАНИЕ

Въведение.....стр. 5
Списък на използваните съкращения.....стр. 9
Глава I: Литературен обзор.....стр. 13
1. Дистония – определение и характеристики.....стр. 13
2. Класификации на дистониите.....стр. 15
3. Рискови фактори.....стр. 21
4. Епидемиология на дистониите.....стр. 23
5. Скали за оценка на дистониите.....стр. 29
5.1. Скали, при които оценката се извършва от клиницист.....стр. 32
5.2. Скали, оценявани от пациента.....стр. 39
5.3. Силни страни на съществуващите скали.....стр. 41
5.4. Слаби страни на съществуващите скали.....стр. 42
5.5. Културална адаптация.....стр. 42
6. Патофизиология на първичните дистонии.....стр. 48
7. Инструментални изследвания при първичните дистонии.....стр. 54
7.1. Доплерови методи.....стр. 55
7.2. Образна диагностика.....стр. 56
7.3. Неврофизиологични изследвания .....стр. 61
8. Генетични изследвания.....стр. 83
9. Лечение на дистониите.....стр. 84
9.1. Медикаментозна терапия.....стр. 84
9.2. Хемоденервация.....стр. 87
9.3. Хирургично лечение.....стр. 89
9.4. Други лечебни интервенции.....стр. 92
10. Изводи от литературния обзор.....стр. 94
Глава II: Цели и задачи.....стр. 96
Глава III: Материали, методи и изследван контингент.....стр. 98

1. Материали и методи.....стр. 98
1.1. Документални методи.....стр. 98
1.2. Демографски методи.....стр. 98
1.3. Клинични методи.....стр. 98
1.4. Инструментални методи.....стр. 99
1.5. Методология на лингвистичната адаптация на скалите за оценка на дистониите - BFM и TWSTRS.....стр. 100
1.6. Методология на психометричната валидация на скалите..... стр. 102
1.7. Апаратни методи.....стр. 103
1.8. Методика на изследване на мигателния рефлекс.....стр. 103
1.9. Методика на изследване на H-рефлекса от горни крайници. .....стр. 105
1.10. Методика на изследване на F-вълната от горни крайници.. .....стр. 106
1.11. Статистически методи.. .....стр. 109
2. Изследван контингент.....стр. 111
2.1. Общо изследвани болни.....стр. 111
2.2. Болни, изследвани чрез BFM-скалата.....стр. 113
2.3. Болни, изследвани чрез TWSTRS.....стр. 114
2.4. Болни, при които е изследван мигателен рефлекс..... стр. 115
2.5. Болни, при които е изследван H-рефлекс от мускулите на горен крайник.....стр. 116
2.6. Болни, при които е изследвана F-вълна от мускулите на горен крайник.....стр. 116
Глава IV: Резултати.....стр. 118
1. Резултати от документалната извадка.....стр. 118
1.1. Болестност.....стр. 118
1.2. Ретроспективен документален анализ на болните с дистония. .....стр. 118

1.3. Анализ на всички изследвани (документално и клинично) болни с идиопатична дистония.....стр. 125
1.4. Сравняване на данните от двете извадки.....стр. 131
2. Резултати от клиничната извадка.....стр. 134
2.1. Клинико-демографски характеристики.....стр. 134
2.2. Клинични и клинико-инструментални характеристики..... стр. 139
3. Резултати от културалната адаптация на BFM за българската популация.....стр. 161
3.1. Лингвистична адаптация .....стр. 161
3.2. Психометрична валидация на BFM.....стр. 164
4. Резултати от културалната адаптация на TWSTRS за българската популация.....стр. 170
4.2. Лингвистична адаптация.....стр. 170
4.3. Психометрична валидация на TWSTRS.....стр. 172
5. Резултати от изследването на мигателния рефлекс.....стр. 175
6. Резултати от изследването на H-рефлекса.....стр.180
7. Резултати от изследването на F-вълната.....стр. 182
Глава V: Обсъждане.....стр. 189
Глава VI: Изводи.....стр. 211
Глава VII: Приноси.....стр. 213
Приложение 1. Етиологична класификация на дистониите.....стр. 214
Приложение 2. BFM-Bg весия.....стр. 219
Приложение 3. TWSTRS-Bg версия.....стр. 222
Библиография.....стр. 230

ВЪВЕДЕНИЕ

Дистонията е двигателно нарушение, което най-общо се характеризира с продължителни или прекъснати мускулни контракции, причиняващи усукващи и повтарящи се движения и/или абнормни пози, които могат да засегнат всяка част от тялото - крайниците, торса, врата, главата, лицето. Отличителни черти на заболяването са еднотипността и повторяемостта на движенията, предизвикването или влошаването им от волеви двигателни актове, както и това, че могат да бъдат съпроводени от тремор. Както при повечето двигателни нарушения, дистонията се засилва при преумора и емоционален стрес и движенията изчезват по време на сън. Дистониите са изключително хетерогенна група двигателни нарушения, което затруднява класифицирането им. За целите на клиничната практика най-често се класифицират на базата на тежестта на протичане, клиничните характеристики, възрастта на възникване, анатомичното разпределение и етиологията им. Според възрастта дистониите се разделят на дистонии с начало в детска възраст (0-12 години), с начало в юношеска възраст (13-20 години) и дистонии при възрастни (над 21 години). Според засегнатите анатомични области дистониите се класифицират като фокални, сегментни, мултифокални, генерализирани и хемидистонии. Според тежестта на протичане дистониите варират от такива, предизвикани само при определена специфична дейност или позиция, до дистоничен статус, причиняващ разпад на контрактилната мускулатура и животозастрашаваща миоглобинурия. Според етиологията дистониите се разделят на четири основни групи - първични, хередодегенеративни, дистония плюс синдроми и вторични (симптоматични).

Първичната дистония е най-често срещаната форма, възникваща като изолирано неврологично нарушение, без данни за когнитивен, сензорен

или церебеларен дефицит и без други двигателни нарушения. Тя може да бъде спорадична или унаследена, вследствие генна мутация на DYT 1-15 гени.

Предполага се, че етиологията на дистониите е мултифакторна и представлява съчетание от генетични дефекти и фактори от околната среда, които имат отключваща роля.

Според повечето публикувани до момента епидемиологични данни дистонията е рядко заболяване, въпреки че съществуват противоположни становища, а окончателният отговор изисква повече изследвания в тази насока. Трудностите при провеждането на епидемиологични проучвания в тази сфера са свързани с липсата на регистри на болните с дистония в световен мащаб, клиничната и етиологична хетерогенност на заболяването, трудното разпознаване на ранните стадии и леките форми на болестта.

През последните 30 години все повече внимание се обръща на необходимостта от оценка на въздействието на болестта върху здравето на индивида, което налага използването на определени индикатори - скали за оценка на различни аспекти на заболяването и качеството на живот. Минимумът за една добра измервателна скала трябва да включва психометрична оценка на надеждността, валидността, а при оценка на ефекта от лечение - и на повлияването от лечението. Към момента се използват редица скали за оценка на тежестта на дистониите, като при една част от скалите, оценката се извършва от клиницист, експерт в областта, а при друга - болните сами попълват въпросниците, относно тяхното качество на живот. В Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) и the Burke-Fahn-Marsden Scale (BFM) са комбинирани субскали, за обективна клинична оценка на симптоматиката и въпросници, попълвани от пациента. При тях е възможно сравняване на клиничните и самооценъчните субскали и по този начин могат да бъдат избегнати основните недостатъци на

останалите измервателни инструменти (изцяло базирани върху оценката на специалист или на пациент). Освен това и двете скали са представени с отлични психометрични характеристики.

Патофизиологичните механизми при първичните дистонии все още не са напълно изяснени. Основна роля се отдава на функционално (липсва доказан анатомичен субстрат) нарушение в системата: кора - базални ганглии - таламус - кора, с нарушение в равновесието между директния и индиректния екстрапирамиден път, като се повишава активността и на директния, и на индиректния път. Нарушена е реципрочната инхибиция на нива базални ганглии, кора, мозъчен ствол, гръбначен мозък. Нарушената инхибиция на моторната кора довежда до нейната хипервъзбудимост, което рефлектира върху активността на стволовите и сегментни гръбначномозъчни интерневрони и съответно води до промяна в стволовите и спинални рефлекси. Нарушената реципрочна инхибиция води и до едновременна активация на мускули антагонисти при извършването на дадено волево движение, с последствие мускулно напрежение и мускулен спазъм. Нарушена е инхибиторната активност както в моторните, така и в сензорните системи, с резултат увеличена корова пластичност.

Въпреки че повечето патоанатомични изследвания на болни с идиопатична дистония не откриват значими структурни или биохимични изменения в мозъчния паренхим, функционалните и невроизобразителни изследвания на ЦНС биха дали възможност за разширяване познанията относно патофизиологията и диагностиката на първичните дистонии. Неврофизиологичните тестове не се използват рутинно в практиката, но са полезни допълнителни методи, когато клиничната картина е противоречива или недостатъчна за поставяне на диагнозата. Те съществено допринасят за изясняване на патофизиологичните механизми при първичната дистония.

Лечението на първичните дистонии е симптоматично. Освен самото заболяване е уместно да се лекува и често срещаната при тези болни реактивна депресия, както и усложненията при дългогодишен ход на заболяването – радикулопатии, миелопатии, ортопедични аномалии и други.

Пероралната медикаментозна терапия се използва предимно в случаите на генерализирана дистония или като допълнителна терапия при лечението на фокалните форми, провеждано основно с ботулинов токсин. Най-широко използвани за лечение на различните форми на дистония са антихолинергичните медикаменти, бензодиазепините и baclofen.

Дълбоката електрическа стимулация на globus pallidis internus и ЦНС радиочестотната аблация (таламотомия, палидотомия) намират приложение при лечението на пациенти с тежки и рефрактерни форми на дистония.

Хирургичните интервенции върху периферната нервна система и мускулния апарат - селективна периферна денервация (с/или без последваща миоектомия), интрадурална предна цервикална ризотомия, селективна рамисектомия, микроваскуларна декомпресия и миотомия в днешно време се използват по изключение в клиничната практика.

Голям брой проучвания показват положителен ефект от физиотерапия и рехабилитация, различни техники на моторно и сензорно обучение, предимно при болни с фокални форми на дистония.

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

авт.- дом. = автозомно-доминантен

АЕМ = антиепилептичен медикамент

АТФ = аденозин трифосфат

ГАМК = гама-амино-маслена кислеина

ДЦП = детска церебрална парализа

ЕЕГ = електроенцефалография

ЕМГ = електромиография

ЕП = евокирани потенциали

КТ = компютърна томография

МЕП = моторни евокирани потенциали

МКБ-10 = Международна Класификация на Болестите – 10 ревизия

МРТ = магнитнорезонансна томография

МСА = мултисистемна атрофия

НЗОК = Национална Здравноосигурителна Каса

НСИ = Национален Статистически Институт

НСПВС = нестероидно противовъзпалително средство

НЦЗИ = Национален Център по Здравна Информация

ПСП = прогресивна супрануклеарна пареза

рТМС = репетитивната транскраниална магнитна стимулация

САЩ = Съединени Американски Щати

СМАП = сумарен моторен акционен потенциал

ССЕП = соматосензорни евокирани потенциали

съавт. = съавтори

ТМС = транскраниална магнитна стимулация

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

УНГ = уши, нос, гърло

ФТР = физиотерапия и рехабилитация

ЦНС = централна нервна система

ЧМН = черепномозъчен нерв

AAOS = American Academy of Orthopaedic Surgeons

ADDS = Arm Dystonia Disability Scale

BAD = Barry-Albright Dystonia Scale

BFM = Burke – Fahn – Marsden scale

BFM-Bg = българската версия на the Burke – Fahn – Marsden scale

BTX = Botulinum toxin

CDIP-58 = Cervical Dystonia Impact Scale – 58

CDQ - 24 = Cranial Dystonia Questionnaire – 24

CI = confidence interval = доверителен интервал

CNV = contingent negative variation

CU-ATPase = CU-АТФаза = Медна аденозин-три-фосфатаза

DBS = Deep Brain Stimulation

DDD = Dexterity Displacement Device

DES = Dystonia Evaluation Scale

DTI = Diffusion Tensor Imaging

dSAI = digital Short Afferent Inhibition = дигиталната късоаферентна инхибиция

FDA = Food and Drug Association

fMRI = functional Magnetic Resonance Imaging

GDS = Global Dystonia Rating Scale

gl. pallidus ext. = globus pallidus externus

gl. pallidus int. = globus pallidus internus

GPi = globus pallidus internus

GPe = globus pallidus externus

HARP = hypoprebetalipoproteinemia, acantocytosis, retinitis pigmentosa, pallidal degeneration = хипопребеталипопротеинемия, акантоцитоза, пигментозен ретинит, дегенерация на палидума

HIV = Human Immunodeficiency Virus

IBZM = Iodobenzamide

ICC = intraclass correlation

IQOLA = International Quality of Life Assessment

m. = musculus

MMSE = Mini-Mental State Examination

n. = nervus

N = number

NMSS = National Multiple Sclerosis Society

NR = nucleus rubber

ns = non significant

nucl. = nucleus

nucl. VA = nucleus Ventralis anterior

nucl. VLA = nucleus Ventrolateralis anterior

PCA = Principal components analysis

PET = Positron Emission Tomography

PAS = paired associative stimulation

r = показател за корелации

SAC = Scientific Advisory Committee

SCA = spinocerebellar ataxia = спиноцеребеларна атаксия

SCOPA-PS = the Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Psychosocial

SD = standard deviation

SE = standard error

SF-36 = the Short Form (36) Health Survey

SIP = the Sickness Impact Profile

SN = substantia nigra

SP = silence period = период на мълчание

SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography

STN = subthalamic nucleus

TWSTRS = Toronto Western Spasmodic Torticolis Scale

TWSTRS-Bg = българската версия на Toronto Western Spasmodic Torticolis Scale

UDRS = Unified Dystonia Rating Scale

VBM = Voxel-based Morphometry

WCRS = Writer's Cramp Rating Scale

ГЛАВА I: ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. ДИСТОНИЯ – ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ХАРАКТЕРИСТИКИ

Терминът „дистония" е въведен за първи път от Oppenheim през 1911 г. за да опише променящия се мускулен тонус и постурални нарушения, наблюдавани при това състояние [5, 44, 301]. Представата за дистониите многократно се е променяла през годините като последното определение, предложено на V Международен Симпозиум за Дистония (Барселона, Испания) 2011 г. гласи, че: „Дистонията е двигателно нарушение, характеризиращо се с продължителни или прекъснати мускулни контракции, причиняващи усукващи и повтарящи се движения, абнормни пози или и двете. Типично за дистоничните движения е тяхната еднотипност и предизвикването или влошаването им от волеви движения, както и това, че те могат да бъдат съпроводени от тремор" [10]. Дистонията може да засегне всяка част от тялото - крайниците, торса, врата, главата, лицето [211, 403]. Дистоничните движения варират от бавни, извиващи, атетозоподобни до бързи, внезапни, отсечени. Те са повтарящи се, понякога ритмични като могат да бъдат съпроводени от тремор [16, 144, 148]. Дистонията се засилва или провокира при движение (акционна дистония) като провокиращите двигателни актове могат да са неспецифични или свързани с определена дейност (писане, свирене на музикален инструмент и др.). По-рядко дистонията възниква при покой като завършва с продължителна абнормна поза [403]. Характерна черта на дистонията, разграничаваща я от другите хиперкинетични двигателни нарушения е еднотипността и повторяемостта на дистоничните движения, независимо от това дали са бързи или бавни. Под еднотипност се разбира засягането по един и същи начин на едни и същи мускулни групи и въпреки че постепенно, с

прогресията на състоянието могат да бъдат обхванати и нови мускули, моделът обикновено остава един и същ [211].

Диагностицирането на дистониите често се усложнява от наличието на тремор. Два са основните типа тремор, които може да възникнат при пациенти с дистония - постурален, подобен на есенциалния тремор, и дистоничен [120, 215]. Постуралният тремор в долните крайници е феноменологично идентичен с есенциалния тремор и се среща в ¼ от пациентите с цервикална дистония [206]. Описани са големи фамилии, при които част от членовете страдат само от есенциален тремор, друга част само от дистония и част от тях имат изявена комбинация от дистония и есенциален тремор [213]. При някои пациенти тремор на главата или на тялото (обикновено с честота 2-5 Hz) може да предхожда началото на дистонията, както може и да бъде първоначална изява на фокална дистония (дистоничен тремор) [215]. Тремор, свързан с дадена активност (напр. писане) може да е част от клиничната картина на фокална дистония [361]**.** Рядко церебеларен или паркинсонов тремор може да бъде асоцииран с дистония, както и дистонията може да бъде част от клиничната изява на паркинсонова болест или други паркинсонови нарушения като прогресивна супрануклеарна парализа или кортикобазална дегенерация [210, 392].

Дистоничните контракции са насочени, еднотипни и повторяеми, засягащи едни и същи мускулни групи. Това ги отличава от други хиперкинетични двигателни нарушения като хореята, например, при която често е невъзможно да се предвидят следващите засегнати мускули [214]. Типично за дистонията е извиването на засегнатите крайници, поради което състоянието първоначално е наречено торзионна дистония [259, 260, 411]. В тези части на тялото, които не позволяват движения с усукващ характер, като например челюстта, неволевите движения са с постоянна насоченост (периодично отваряне или затваряне на челюстта). Движенията обикновено са по-

продължителни, за разлика от другите хиперкинези, като миоклонус, тикове [147, 323, 348, 394]. Въпреки че дистонията може да предизвика и резки, внезапни движения както е при мимическия тремор, при дистоничния „тремор" преобладава определена насоченост (например сравнително силни резки движения в едната посока се редуват с бавни движения в обратната посока), което го отличава от синусоидалните осцилации при истинския тремор [106, 216]. За разлика от тиковете, дистонията не е предизвикана от някакъв подтик за извършване на движението, нито настъпва облекчение, веднъж, след като движението е извършено. По време на дистоничните движения мускулите агонисти и антагонисти се съкращават едновременно [17, 165]. Характерно е, че дистонията се засилва при волеви движения. Така например при акционната дистония (изявяваща се предимно при извършването на специфични действия) дистоничните движения се проявяват само при извършването на точно определен волеви двигателен акт. Впоследствие дистонията може да се влоши и от други, неспецифични движения [136, 184, 330]. Дистонията може да се провокира и от движение в отдалечена, клинично незасегната, част на тялото [356]. Примери в това отношение са дистония на крака при писане и аксиална дистония, провокирана от говорене [44, 233]. В редки случаи волевите движения потискат дистонията. Такава парадоксална дистония се среща по-често при въвличане на лицевата и оромандибуларната мускулатура [403]. Както при повечето двигателни нарушения дистонията се засилва при преумора и емоционален стрес и движенията изчезват по време на сън [16, 211].

2. КЛАСИФИКАЦИИ НА ДИСТОНИИТЕ

Дистониите са хетерогенна група двигателни нарушения и могат да бъдат класифицирани въз основата на множество признаци, като най-

често се класифицират на базата на тежестта на протичане, клиничните характеристики, възрастта на възникване, анатомичното разпределение и етиологията им [211]. Някои автори ги разделят и на прогресиращи и непрогресиращи форми [5, 16, 123, 145].

Според възрастта дистониите се разделят на дистонии с начало в детска възраст (0-12 години), с начало в юношеска възраст (13-20 години) и дистонии при възрастни (над 21 години) [5]. По-удобна за клиничната практика е разделянето им на ранни – възникнали до 26 години и късни - след 27 години [404]. Възрастта е важен прогностичен критерий по отношение на прогресията на заболяването, което е в сила най-вече за първичните дистонии - обикновено колкото по-рано е началото, толкова по-тежко е изразена дистонията и обхваща повече области на тялото [144, 149]. Най-често в детска възраст започват идиопатичната генерализирана дистония и леводопа повлияващата се дистония [108, 288]. Дистониите, с начало в късна възраст, остават най-често фокални или сегментни. При тях наследствеността е по-рядко изразена и пенетрантността е много по-ниска. Те най-често са спорадични, като за възникването им имат значение редица етиологични фактори. Клинично по-често започват от горната частна тялото - горния крайник, шийната, ларингеалната или краниалната мускулатура, за разлика от дистониите с ранно начало [58, 295]. При първичните дистонии възрастта на възникване има бимодална структура като първият пик е на 9 години (ранно начало), а вторият на 45 години (късно начало), минималният риск за възникване е около 27 години [404, 406]. Възрастта на възникване и анатомичното разпространение са в пряка зависимост. Дистониите с ранно начало обикновено започват от горен или долен крайник и рядко от вратната, вокална или лицева област [58, 149]. Късната първична дистония обикновено засяга врата или краниалната мускулатура и рядко започва от крайниците. Възрастта на възникване е важна и по отношение на прогнозата – повечето ранни дистонии, започващи от някой крайник

прогресират, обхващайки и други крайници, като 50% са с тенденция да генерализират [5, 372]. За разлика от тях, дистониите с късно начало имат тенденция да останат сегментни или фокални. Генерализирането на дистония, започнала в късна възраст е по-характерно за вторичната (или психогенна), отколкото за първичната форма [404].

Според засегнатите анатомични области дистонията се класифицира като фокална, сегментна, мултифокална, генерализирана и хемидистония [1, 6]. При фокалната дистония симптомите са ограничени в една анатомична област - горен или долен крайник, шия и т.н. [175]. Такива са цервикалната дистония (тортиколис), професионалните дистонии - крампи при писане, при свирене на пиано, китара и др., блефароспазъм, оромандибуларна, лингвална, фарингеална и ларингеална (спазмодична) дистония; както и някои форми на бруксизъм и тризмус [175, 287].

Сегментната дистония засяга две свързани части от тялото [149]. Пример за такава е краниоцервикалната дистония, характеризираща се с комбинация на блефароспазъм, оромандибуларна, лингвална, фарингеална и цервикална дистония. Други сегментни дистонии са брахиалната (бибрахиална) - засягане на едната/двете ръце с или без въвличане на аксиалната или краниалната мускулатура; крурална - засягане на долен крайник и торс или двата долни крайника (бикрурална); аксиална - врат и торс с или без въвличане на краниалната мускулатура [149, 175, 287].

Мултифокалната дистония засяга две или повече несвързани части на тялото, например комбинация от оромандибуларна и дистония на долен крайник [6, 175, 287].

Генерализираната дистония се състои от сегментна крурална дистония и засягане на поне още една анатомична област [175, 287].

Хемидистонията засяга едната половина на тялото и обикновено се асоциира със структурна лезия на контралатералните базални ганглии, в частност путамен [175, 261, 287].

Според етиологията (**Приложение 1**.) дистониите се разделят на четири основни групи - първични, хередодегенеративни, дистония плюс синдроми и вторични (симптоматични) [5, 175, 214].

Първичната дистония е най-често срещаната форма, възникваща като изолирано неврологично нарушение, без данни за когнитивен, сензорен или церебеларен дефицит и без други двигателни нарушения. Тя може да бъде спорадична или унаследена, вследствие генна мутация на DYT 1-15 гени [58, 108]. При първичната дистония единствената допълнителна находка може да бъде тремор (наподобяващ есенциалния) или, особено при DYT1 дистонията – непостоянни миоклонични залпове в дистониите мускули. При първичните дистонии до момента не е открита структурна мозъчна аномалия, нито вродени дефекти в метаболизма [372].

Болшинството първични дистонии са фокални или сегментни (най-честа е първичната цервикална дистония), с начало в късна възраст. Само 10% от пациентите с първична дистония са с генерализирана форма, като тогава обикновено началото е в детска или юношеска възраст [404].

При дистония плюс синдромите се наблюдават и допълнителни неврологични симптоми – дистония–паркинсонизъм с бързо начало и повлияващата се от леводопа дистония протичат успоредно с паркинсонов синдром, а миоклонус дистонията - с миоклонии [5, 350, 403].

Хередодегенеративните дистонии се изявяват на фона на съществуваща мозъчна дегенерация, включваща заболявания като Паркинсонова болест, болест на Hallervorden-Spatz, хорея на Huntington и др. [5].

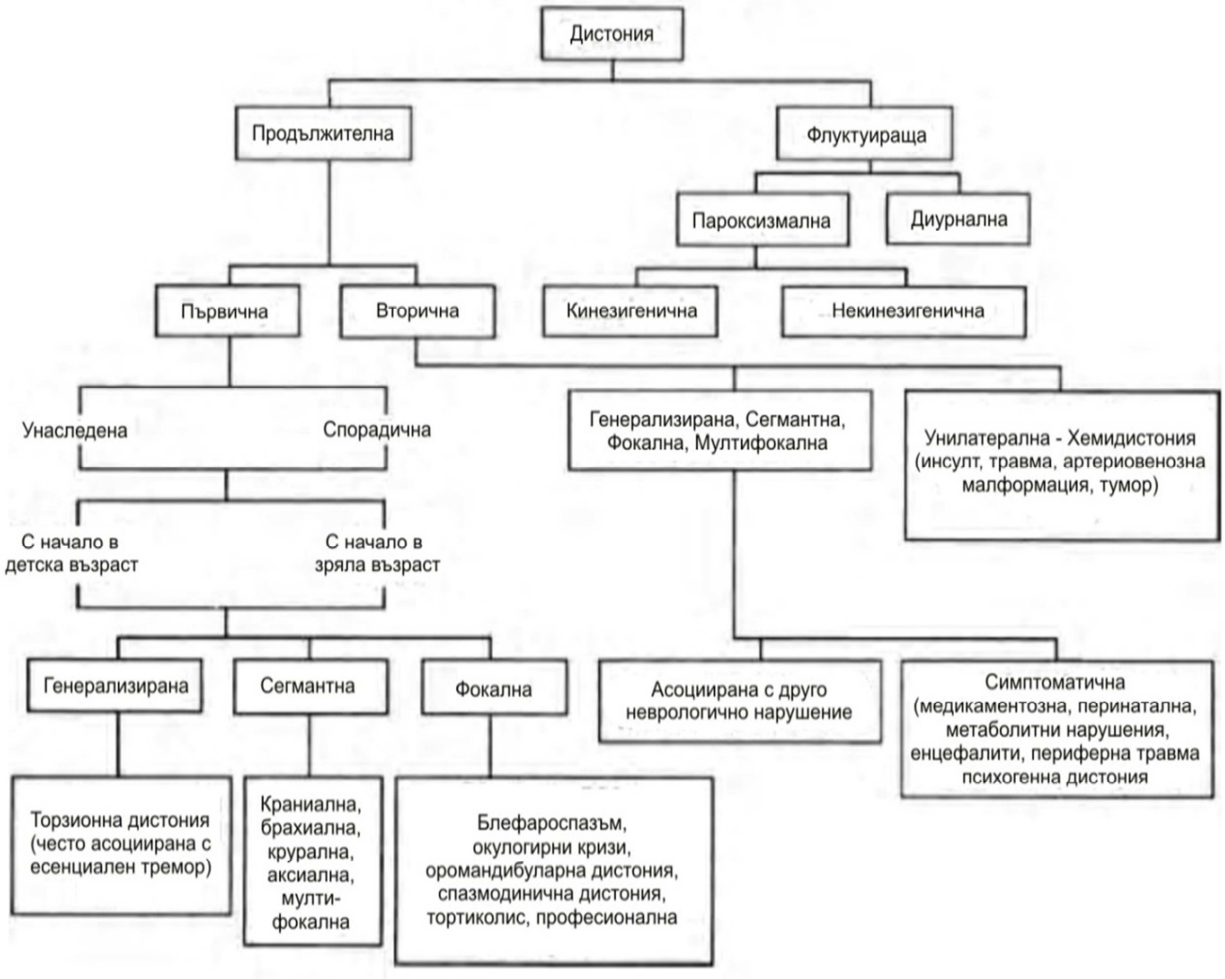
Докато първичните дистонии обикновено започват постепенно и се провокират от движение, вторичните често започват внезапно, в покой. Те възникват след отключващ момент като травма на главата, перинатални проблеми, енцефалити, инсулт, мозъчна операция или след

интоксикация с редица медикаменти, най-често невролептици. Могат да бъдат свързани с различни метаболитни (болест на Wilson) или автоимунни заболявания, както и да бъдат психогенно обусловени [72, 160]. Характерно за вторичните дистонии е наличието на един или повече от следните белези: внезапно начало и бърза прогресия, атипизъм в анатомичното разпределение в зависимост от възрастта на възникване (начало в детството с краниално засягане, начало в зряла възраст от долни крайници); начална дистония при покой; ранно засягане на говора; анамнеза за екзогенна нокса; хемидистония; абнормни неврологични находки като деменция, апраксия, очедвигателни или зрителни смущения, атаксия, слабост, амиотрофия, спастицитет, арефлексия, сензорен дефицит, дисавтономия, системни и скелетни нарушения; фиксирана поза, липса на физиологично нарушение, предполагаща психогенна настройка (лъжлива слабост или загуба на чувствителност, непоследователни или неконгруентни движения), абнормности в невроизобразителните и лабораторните изследвания [214]. Според тежестта на протичане дистониите варират от такива, предизвикани само при определена специфична дейност (акционна дистония) или позиция до дистоничен статус или „дистонични бури", причиняващи разпад на контрактилната мускулатура и животозастрашаваща миоглобинурия [211, 300].

Интензитета на дистоничните движения може да бъде повлиян от различни фактори. Обикновено волевата двигателна активност (тичане, говорене, пеене, писане), както емоционалния стрес или умора усилват дистоничните движения и задълбочават дистоничните пози [106, 202]. Те могат да бъдат облекчени при почивка, автохипноза, различни сензорни трикове [172, 176, 275]. Рядко дистонията се облекчава при движение, това е типично за блефароспазъма, който се успокоява при говорене. При парадоксалната дистония волево движение на засегнатата част облекчава дистонията. Това движение може понякога да бъде объркано с

неспокойствие или акатизия, особено когато дистонията засяга торса [54]. Обичайно дистоничните движения изчезват по време на сън, за разлика от дистонните пози, които могат да персистират по време на всички фази на съня [287].

Фиг.1. АЛГОРИТЪМ ЗА КЛИНИЧНО КЛАСИФИЦИРАНЕ НА ДИСТОНИИТЕ



(Jankovic J, Tolosa E. Parkinson's disease & movement disorders 4 th edition. Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 334)

3. РИСКОВИ ФАКТОРИ

Предполага се, че етиологията на дистониите е мултифакторна и представлява съчетание от генетични дефекти и фактори на околната среда, които имат отключваща роля [5].

Има множество противоречиви данни за тригериращата роля на травмата [158]. В редица проучвания тя е посочена като един от най-честите рискови фактори, предшестващи с няколко месеца или години появата на дистония в засегнатата област [204]. В около 20% при болни с цервикална дистония има положителна анамнеза за камшичен удар при пътно транспортно произшествие [171, 294]. Травма на главата се асоциира с появата на краниална дистония, както и на фокална дистония на горен крайник в до 10%. Кератити, конюнктивити, увеити и наранявания на очите могат да доведат до блефароспазъм в 10-20% [182]. Травми на периферната нервна система са свързани с повишен риск от възникването на фокални дистонии, най-често в крайниците [110]. Според проучване върху 202 случая и 202 контроли, подбрани по пол и възраст, травма на главата със загуба на съзнание, положителна фамилна анамнеза за дистония или фамилна анамнеза за постурален тремор, независимо увеличават риска за развитие на дистония с начало в късна възраст [115]. Предполагаемият патофизиологичен механизъм е свързан с травмено-индуцирана промяна в сензорните системи, които водят до реорганизация в централната нервна система и имат за резултат двигателно нарушение. Алтернативно, експресията на Torsin A може да бъде модулирана от травма [182, 205]. Въпреки това, в мултицентрово проучване тип случай-контрола върху 177 болни с генерализирана дистония и 217 контроли с първичен лицев хемиспазъм, не се установява връзка между преживяна травма и повишен риск за развитие на дистония [262].

Интеркурентни инфекции, протичащи с фебрилитет могат да отключат по-рано началото на генерализирана дистония. При манифестни и неманифестни носители на DYT1, инфекция с тежък фебрилитет в детството се асоциира с клинична изява на дистонията [343]. Възможно е фактори, модифициращи метаболитни пътища, включително Torsin A, да играят важна роля при DYT1 и други форми на дистония [181].

Занимания и професии, свързани с еднотипни, повтарящи се движения се асоциират с повишен риск от фокална дистония в засегнатия крайник/крайници [44]. Примери в това отношение са дистониите при музиканти, крампите при писане, тичане и т.н. [12]. Счита се, че патофизиологичният механизъм е свързан с абнормна корова пластичност, поради ексцесивно повтарящо се движение, водещо до промяна на коровото представителство на съответната част от тялото [70, 305, 335, 405].

В няколко проучвания се предоставят несигурни данни за повишен риск от възникване на първична дистония при тиреоидни нарушения [292].

Тютюнопушенето и артериалната хипертония [115] имат протективен ефект. Описвани са и случаи, с влошаване на дистонията от тютюнопушене [315].

Отоневрологичните тестове при пациенти с идиопатична цервикална дистония често показват нарушения в механизмите, свързани с информацията за позицията на главата. При голяма част от болните се наблюдава асиметричен нистагъм с бърза компонента, обратна на посоката на тортиколиса, както и нарушен вестибулоокуларен рефлекс, подобряващ се при апликация на ботулинов токсин [61, 364]. Има данни, че лезии на VIII ЧМН, могат да засилят тежестта на тортиколиса, поради поради прекъсване на пътища, свързани със сензорната информация за положението на главата [57]. Въпреки това, при голям брой пациенти с идиопатична цервикална дистония, липсват вестибуларни аномалии и не са наблюдавани такива при нито един болен с друга форма на фокална

дистония [19]. Освен това се смята, че появата им се предшества от дългогодишна давност на тортиколиса. Тези находки дават основание да се предполага, че вестибуларните нарушения са вторични спрямо дистонията, вероятно вследствие на пролонгираната абнормна позиция на главата [89].

4. ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА ДИСТОНИИТЕ

Дистонията е третото по честота двигателно нарушение [404], но концепцията за дистониите може да създаде объркване, поради факта, че терминът може да бъде използван за обозначаване както на симптом (дистонична поза на крайник), така и на синдром или болест (отделна нозологична единица – например първична торзионна дистония) [228, 403]. По отношение на дистонията като заболяване все още твърде малко се знае за размера на засегнатата популация и причините за възникването й [287]. Епидемиологията на дистониите, в това число и на първичните форми, не е добре проучена. Трудностите при провеждането на епидемиологични проучвания в тази сфера са свързани с липсата на регистри на болните с дистония в световен мащаб [372, 404]. Допуска се също така, че голяма част от болните не търсят или късно търсят медицинска помощ. Поради това, че първичните дистонии се манифестират предимно при движение или при повторяемо специфично волево движение, леките начални форми често остават недиагностицирани [111, 277]. Друго препятствие при изучаването на дистониите е, че някои от клиничните черти на синдрома са малко известни, особено на лекарите от различни специалности. Установен е висок процент на погрешно диагностицирани случаи, особено в ранните стадии на болестта, отново поради по-трудното разпознаване на ранните и леки форми. Част от случаите дълго време посещават различни

специалисти (психиатри, ортопеди, УНГ и др.) преди да достигнат до невролог [214, 403]. В САЩ минават средно 4 до 8 години от началото на заболяването преди то да бъде диагностицирано [5]. При вторичните дистонни често се обръща по-голямо внимание на подлежащото, водещо заболяване или причина и дистоничният феномен може да остане неразпознат, особено в случаите с флуктуираща симптоматика [287]. Въпреки че дистонията се класифицира според редица характеристики, традиционно за епидемиологични цели тя се дели основно на първична и симптоматична. Използват се и някои подразделения по пол, възраст, етническа принадлежност, анатомично разпределение. Определянето на дистонията като първична или симптоматична е предимно клинично като при първичната дистония липсват анамнестични и клинични данни за други белези или симптоми освен дистонията и дистоничният тремор [214].

Според повечето публикувани до момента епидемиологични данни дистонията е рядко заболяване, въпреки че съществуват противоположни становища, а окончателният отговор изисква повече изследвания в тази насока. Затрудненията възникват поради редица от характеристиките на дистониите. На първо място това е клиничната и етиологична хетерогенност на заболяването [228, 372]. Повечето (до 2007 г.) епидемиологични проучвания са концентрирани върху разпространението на първичната дистония, но дори при нея има големи вариации по отношение на клиничните форми, анатомичното разпределение и др. [111]. Към вторичните дистонии се отнасят много редки неврологични нарушения, но също така вторична дистония може да бъде причинена от редица често срещани състояния като мозъчна исхемия, например; или да бъде медикаментозно индуцирана - вследствие невролептици, медикаменти за лечение на Паркинсонова болест и др. На тази база някои автори правят предположение, че тези форми биха могли да са чести, но точният им брой остава неясен [404].

Според редица автори „златният стандарт" в епидемиологичните проучвания на дистониите е директното оценяване на популацията от експерт в областта, като се приложат и провокационни тестове за откриване на дистонии при извършване на специфични активности (професионални дистонии и т.н.). Това обаче е скъп и трудоемък метод, което го прави много трудно изпълним [404].

Ефикасен подход е проучване на два етапа чрез първоначален скрининг за симптомите на дистония, чрез попълване на определени въпросници и последващо потвърждение от експерт. Този подход е подходящ особено за откриване на недиагностицирани случаи. Пример в това отношение е проведеното епидемиологично проучване в Северна Англия, където първият скринингов етап е постигнат чрез пощенска анкета и новооткритите случаи са 10% от изследваната популация [126]. Друго подобно проучване е направено в Италия, където е изследвана честотата на дистониите при населението, навършило 50 год. и при което делът на новооткритите случаи е 2/3 [277]. При рандомизирано срезово проучване на населението на Калкута, Индия първият етап е скрининг на популацията, проведен чрез въпросник, като впоследствие положително отговорилите са изследвани от експерт невролог. От общо 52 377 скринирани са открити 29 нови случая на дистония [105].

Прецизното изследване на заболяемостта и болестността от първична дистония е силно затруднено, поради факта че досега са публикувани предимно малки популационни епидемиологични проучвания, други изследвания за заболяването на популационно ниво като смъртност, например, не са правени. Оценките за заболяемост са теоретично с по-добра репрезентативност за разпределението на дистониите, защото е по-вероятно да бъдат включени случаите с кратка преживяемост. Само две проучвания до момента [236, 292] отразяват общата годишната заболяемост от първична дистония, но резултатите се различават значително. Korczyn и съавт. изследват заболяемостта на израелските

евреи през периода 1969 - 1975 г., използвайки информация от болничните регистри за периода, верифицирана впоследствие чрез преглед. Грубата годишна заболяемост при евреите от европейски произход е 0,42/1 000 000, изчислена върху 7 случая, а от афро-азиатски произход – 0,11/1 000 000, базирана на един единствен случай. От проучването не става ясно дали са отразени всички форми на първична торзионна дистония или само първичната генерализирана торзионна дистония [236]. Nutt и съавт. изследват заболяемостта от първична торзионна дистония в Рочестър, Минесота в рамките на 1950 - 1982 г., също използвайки медицинската документация за периода. Грубата годишна заболяемост за генерализирана първична торзионна дистония е изчислена на 2/1 000 000 на година, базирана на 3 случая; а за фокална дистония – 24/1 000 000 случая на година, от които: за тортиколис – 11/1 000 000 на година, базирана на 11 случая; за блефароспазъм – 4,6/1 000 000 на година, базирана на 7 случая; за оромандибуларана дистония – 3,3/1 000 000 на година, базирана на 5 случая; за крампи при писане и за спазмодична дистония – 2,7/1 000 000 на година (по 4 случая и за двете форми). Цялата информация за заболяемостта от първична торзионна дистония е получена от 41 случая от две популации, изследвани в периода 1950 и 1982 г. Между двете проучвания има минимум петкратна разлика в резултатите като нито едно от тях не представя информация за разпределението на заболяемостта по възраст и пол и само един от всички случаи не е представител на бялата раса [292].

Според отделен доклад заболяемостта от тортиколис във Финландия е 1/100 000, но не е публикувана информация за методологията на проучването [139].

Болестността от първична дистония е изследвана в редица проучвания [21, 68, 82, 97, 114, 123, 126, 138, 178, 225, 236, 247, 251, 264, 277, 281, 308, 328, 365, 414] и варира между 30-7320/1 000 000 за дистония с начало в зряла възраст и между 2-50/1 000 000 за дистония с ранно начало. Резултатите за болестността

от генерализирана дистония варират от 0,3/1 000 000 според германско проучване на населението, потърсило специализирана помощ в здравните центрове, базирано на 4 случая [178] до 50/1 000 000 в китайско популационно врата-до-врата проучване, базирано върху 3 случая [251].

За фокални и сегментни дистонии болестността варира от 30/1 000 000, базирано върху 3 случая, идентифицирани чрез популационно проучване врата-до-врата в Китай [251], до 2250/1 000 000 базирано на 6 случая, идентифицирани чрез популационна извадка на възрастни в Италия [277]. Според епидемиологични проучвания на популацията, живееща в Рочестър, Минесота, болестността е 3,4/100 000 за генерализирана и 30/100 000 за фокална дистония [292]. Според епидемиологично проучване в САЩ, базирано на документални източници, болестността от първична торзионна дистония е 329/1 000 000 [403]. Проучвания на диагностицирани случаи в Япония и Европа оценяват болестността между 101-150/1 000 000 [138, 264].

Болестността от генерализирана дистония сред източноевропейските евреи (Ашкенази), живеещи в Изрел е 680/1 000 000 или двойно по-голяма в сравнение с популацията в САЩ [414].

Проучване в Южен Тирол, Австрия, изследва рандомизирана извадка от популацията над 50 год., където болестността от първична дистония е изчислена на 7320/1 000 000 на базата на 6 случая, сред избраната възрастова популация, въпреки че 95% от доверителният интервал е в доста широки граници – между 3190 и 15 640 заради малката група изследвани. Според резултатите от това проучване дистонията в зряла възраст е относително често срещано неврологично заболяване [277].

Разликата в болестността при различните проучвания може частично да бъде обяснена с различните методи на изследване и с факта, че всички съобщени стойности са приблизителни. Няма достъпни коригирани стойности, а вариациите са по-големи когато не е възможно

съобразяването на извадката с оказващи влияние показатели като средна възраст, пол, рискови фактори.

Епидемиологични проучвания, базирани върху търсенето на специализирана помощ, включващи пациенти от центрове за третични грижи (клиники за апликация на ботулинов токсин) [68, 138, 178, 281, 328, 414] представят обща болестност от 61-117/1 000 000 за фокални дистонии и [68, 138, 178, 281, 328] и 3-50/1 000 000 за генерализирани дистонии [178, 308]. Този подход не отчита различията в достъпа до медицински грижи и повлияването от лечението при пациентите с различни видове дистонии. Това е важно поради факта, че някои дистонии са по-трудни за разпознаване, така че погрешно диагностицираните и пациентите с по-леки форми могат да не потърсят медицинска помощ, което може да доведе до изкривяване на резултатите. При епидемиологичните проучвания на болестността от дистония, основани върху търсенето на медицинска помощ, се повишава рискът за грешка в оценяването на показателя болестност, както и за възникването на неточности при сравняването на различните подгрупи пациенти. Броят на наблюдаваните случаи в ограничени популации е твърде нисък, за да могат да бъдат оценени разпределението по пол, възраст, етнически параметри и др. [113, 404]. Истинската популационна заболяемост и болестност от дистонии е неизвестна. Наличните данни за болестност обикновено са резултат от проучвания само на диагностицирани случаи и следователно, не дават информация за реалният брой заболели. Освен това голяма част от пациентите, особено с фокални дистонии, не са диагностицирани или са диагностицирани погрешно [292]. Едни от най-надеждните резултати са получени от проучване на болестността в Североизточна Англия – 485/1 000 000, където са обхванати и някои преди това недиагностицирани случаи [68]. Болестността от генерализирана дистония в Северна Англия е изчислена на 14,2/1 000 000, а от фокална дистония – 129/1 000 000 [126, 214].

Повечето автори приемат за най-честа форма на първичната торзионна дистония фокалната дистония, като най-голям дял се пада на първичната цервикална дистония с болестност между 57- 90/1 000 000. Болестността от блефароспазъм варира между 17-80/1 000 000, а от крампи при писане между 14-61/1 000 000 [403].

Според епидемиологичните данни за Европа се открива преобладаване на женския пол при всички форми на първична дистония, с изключение на графоспазъма [138, 178].

Болестността от вторична дистония не е известна, но се оценява приблизително на по-малко от 20-25% от болестността от първичната дистония [403].

Недостигът на епидемиологични познания за заболяването определя в известна степен ограниченията в методите за неговото лечение и превенция [404].

5. СКАЛИ ЗА ОЦЕНКА НА ДИСТОНИИТЕ

През последните 30 години все повече внимание се обръща на необходимостта от оценка на въздействието на болестта и терапевтичните интервенции върху здравето на индивида [309, 358]. Здравето, обаче, не може да бъде измерено директно, което налага използването на определени индикатори - скали за оценка на различни аспекти на заболяването (напр. симптоми) или за извличане мнението на пациентите по отношение на собственото им здраве и качество на живот (напр. психологическо благосъстояние) [86, 191]. Разработването и усъвършенстването на методите за измерване на здравния статус и качество на живот е довело до необходимостта от създаване на различни критерии за добри измервателни техники, чрез които да се легитимират наистина добрите инструменти. Редица статии и обзори предлагат

критерии за оценка на въпросници относно здравния статус и качеството на живот [54, 103, 107, 127, 130, 142, 162, 188-190, 220].

Едни от най-широко използваните и превърнали се в „златен стандарт“ са създадените в средата на 1990 правила и критерии за оценка на въпросници и скали от the Scientific Advisory Committee (SAC) of the Medical Outcomes Trust. Пет години по-късно тези критерии са ревизирани и усъвършенствани, предвид нарастващия брой теории и технологии, върху които са разработвани подобни инструменти [11, 253, 388]. SAC дефинират осем изисквания, с които трябва да бъде съобразен добрият инструментариум за оценяване. Те включват: 1) концептуален и измервателен модел; 2) валидност; 3) надеждност; 4) повлияване от терапията; 5) интерпретабилност; 6) натоварване върху оценяващия и попълващия скалата (respondent and administrative burden); 7) алтернативни форми и 8) културална и езикова адаптация (преводи). За всяко от споменатите изисквания са дефинирани специфични критерии, чрез които скалите подлежат на оценяване [11, 23]. По предложение на SAC, допълнително към осемте критерия се включват експлицитни критерии за следните измервателни характеристики: 1) съдържателна валидност (content validity); 2) вътрешна съгласуваност (internal consistency); 3) критерийна валидност (criterion validity); 4) конструктивна валидност (construct validity); 5) възпроизводимост (reproducibility); 6) отговор (responsiveness); 7) ефект на минималните и максимални аспекти на скалата (floor and ceiling effects) и 8) интерпретабилност (interpretability). Тези допълнителни критерии са базирани върху различни експертни становища, защото липсват емпирични доказателства в подкрепа на каквито и да било експлицитни критерии за качество на здравните въпросници [80, 309, 358]. Според Caroline и съавт. съдържателната валидност е една от най-важните характеристики на измерването. Само ако съдържателната валидност на даден въпросник е адекватна, си струва използването на инструмента и

оценката на останалите характеристики на измерването. По-нататък, за целите на разработването на въпросника, се изисква наличието на различни характеристики като се дава предимство на възпроизводимост и отговор [80].

Предвид данните от направения от Bressman и съавт. обзор, минимумът за една добра измервателна скала трябва да включва психометрична оценка на надеждността, валидността, а при оценка на ефекта от лечение, и на повлияването от лечението [404]. Надеждността на дадено измерване отразява степента, в която то е свободно от случайна грешка. Надеждността е важен параметър на всяка оценъчна скала, който доказва, че всяка промяна, свързана с терапия, която настъпи в изследваните групи пациенти се дължи на ефекта от терапията, а не на проблем в скалата. Съществуват два основни подхода за оценка на надеждността: вътрешна съгласуваност (internal consistency) (функция на броя на въпросите и тяхната ковариация в скалата) и тест-ретест възпроизводимост (дали едно и също измерване води до същия резултат при повторното му приложение) [157]. Валидността е обхвата до който скалата измерва това, за което е предназначена да мери. Съществуват два основни типа валидност: валидност на съдържанието (до колко добре измерването обхваща прицелните компоненти) и конструктивна валидност (тества очакваните вътрешни и външни взаимовръзки) [27]. Ако се налага използването на нова скала за оценка на ефектите от дадена интервенция е необходима оценка на терапевтичния отговор. Повлияването от лечението е показател за способността на измерването да открие значителна промяна на състоянието във времето, като например значителна редукция на симптоматиката [122, 221, 366, 371].

Към момента се използват редица скали за оценка на тежестта на дистониите, включващи: Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS), Barry-Albright Dystonia (BAD) Scale, Burke-Fahn-Marsden Scale (BFM), Unified Dystonia Rating Scale (UDRS), Jankovic

Blepharospasm Rating Scale, Blepharospasm Disability Scale, Cranial Dystonia Questionnaire [214], Arm Dystonia Disability Scale (ADDS), Writer's Cramp Rating Scale (WCRS) [413], The Dystonia Evaluation Scale (DES), Dexterity Displacement Device (DDD) [363] и други [393].

При една част от скалите, оценката се извършва от клиницист, експерт в областта, а при друга част болните сами попълват въпросниците, относно тяхното качество на живот. Налични са три клинични скали за оценка на генерализираната дистония: the Burke-Fahn-Marsden rating scale, Unified Dystonia Rating Scale и Global dystonia rating scale [17, 92]. Създадени са над 10 скали за оценка на цервикалната дистония, но най-широко използваните са Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, Tsui scale и Cervical Dystonia Severity Scale [17]. От множеството скали за оценка на дистониите, само тези, които изпълняват базисните клинометрични критерии за надеждност и валидност, и евентуално повлияване от терапията, са представени по-долу: [393, 404].

5.1. Скали, при които оценката се извършва от клиницист

Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS). Целта на TWSTRS е да измери тежестта на симптомите, степента на инвалидизация и чувството за болка при пациенти с цервикална дистония. Тя се използва предимно при проучвания на терапевтични ефекти. TWSTRS е сложна скала, съставена от субскали за тежест, инвалидизация и болка. Субскалата за тежест (TWSTRS SEVERITY) е десет-степенна скала за обективна оценка на тежестта на симптомите на дистония, преценена от изследовател - клиницист и включваща 5 пункта. Тежестта на дистонията се оценява като затруднения при движение на главата в различни посоки на базата на 2-, 4- и 5-степенни скали. Допълнително се оценяват продължителността на симптоматиката, повлияването от сетивни трикове, повдигане на рамото и обхвата на

движение на базата на 3-, 4-, 5- и 6-степенни скали. Субскалата за инвалидизация (TWSTRS DISABILITY) е шест-степенна скала, оценяваща субективното усещане на пациента, за това как се справя с изпълнението на ежедневните дейности, работа, четене, шофиране. Субскалата за болка (TWSTRS PAIN) е три-степенна скала за субективното болково усещане на пациента, свързано с дистонията - тежестта на болката, нейната продължителност и инвалидизацията, дължаща се на болка [94].

Психометрични параметри: Представени са надеждност и валидност. TWSTRS – субскалите показват приемлива междуизследователска (inter-rater) надеждност (ICC>0,71–0,85); а по отношение на валидността - умерени корелации вътре в скалата (r>0,61–0,68) [95, 404]. Изследователският екип от Торонто доказва високи стойности на междуизследователска надеждност и надеждност при наличието на подобрение след терапия за цялата скала и отделните субскали на TWSTRS – 0,71-0,85. Валидността на скалата, също е висока – r=0,61-0,68. [358, 371].

Kaji и съавт. изследват междуизследователската (inter-rater) надеждност при оценка на пациенти с цервикална дистония, чрез TWSTRS и TWSTRS субскалата за тежест (преведена на японски) сред 27 екзаминатори (невролози), използвайки видеозаписа на двама пациента. Заедно с общия брой точки за тежест на TWSTRS, вътрекласовите корелации (intraclass correlations (ICC)) и по-ниския лимит на 95% доверителния интервал са пресметнати като показател за междуизследователска надеждност. Постигнат е висок ICC от 0,745, който е сравнен с ICC от 0,763, постигнат в друго проучване, проведено извън Япония. Получените резултати доказват, че TWSTRS има добра междуизследователска (inter-rater) надеждност, което предполага, че тази скала е достатъчно надеждна да бъде използвана като точен и лесно достъпен изследователски инструмент по време на лечението на

цервикалната дистония [222]. Нивото на съгласие на недихотомните компоненти е сигнификантно, с Kendall's коефициента на съвпадение (concordance) W в границите между 0,98 и 0,76 ($p<0,01$, за всички измервания) [91].

Unified Dystonia Rating Scale (UDRS) и Global Dystonia Rating Scale (GDS). Целта на UDRS и на GDS е да измерят тежестта симптомите на дистонията, фокусирайки се върху отделни части на тялото. И двете скали се оценяват от клиницист. UDRS оценява 14 области от тялото, включващи глава, туловище и крайници. Всяка област се оценява по 5-степенна скала за тежест на симптомите (от липса на дистония до много тежка) и 5-степенна скала за продължителност на симптоматиката (от акционна до дистония в покой) [92, 404].

GDS дава глобална оценка на тежестта за всяка част от тялото, базирана на 0-10 степенна скала (където 0=липса на дистония, а 10=тежко изразена дистония). Общият резултат е равен на сумата от точките, събрани при оценката от всяка област на тялото [371, 404].

Психометрични характеристики: Скалите са представени само с данни за надеждност. UDRS и GDS скалите имат приемлива вътрешна съгласуваност (internal consistency) (Cronbach's alfa>0,91) и приемлива междуизследователска (inter-rater) надеждност при цялостната оценка (ICC>0,71), но по-вариабилна междуизследователска (inter-rater) надеждност при оценяване на отделните региони на тялото (weighted k=0,52–0,90) [92, 198, 404].

The Burke–Fahn–Marsden Dystonia Scale (BFM). За количествено оценяване на първичната торзионна дистония е предложена скала в две части – двигателна скала, базирана на оценка на екзаминатора и скала за инвалидизацията – базирана върху преценката на пациента за седем сфери, засягащи ежедневните дейности [404]. Променливата клинична

изява на дистониите прави проблематично създаването на оценъчна скала с приемливи клинометрични характеристики. Burke-Fahn-Marsden скалата за оценка на дистонии е първата скала, призната заради нейните клинометрични качества [146, 169]. Основното приложение на скалата е при проучвания, свързани с ефекта от лечение [221, 358, 366]. BFM скалата е широко използвана при оценката на терапевтичния изход от лечението на първични дистонии, както на генерализирани, така и на различни фокални форми и комбинации, като пациентите най-често са оценявани преди терапевтичната интервенция (хирургия - палидотомия, DBS; ботулинов токсин или медикаментозно лечение) и на 1, 3, 6 и 12 месец след стартиране на терапията като в повечето случаи оценяването се извършва от „заслепен“ експерт, съответно оценява се предимно двигателната част от скалата [45, 168, 244, 255, 386, 396, 400]. Пет-степенната двигателна скала измерва наличието и тежестта на дистония в девет области на тялото - различни анатомични региони в областта на главата, торсът и крайниците. Двигателните разстройства в областта на торсът и крайниците се умножават по коефициент 1, без значение дали дистонията обхваща проксимален или дистален сегмент, а тези в областта на очите, устата и врата по коефициент 0,5 поради презумпцията, че причиняват по-лека инвалидизация. Субскалата за тежест варира от 0 (липсва дистония) до 4 (тежка дистония) за всяка една от деветте области на тялото. Субскалата за провокиращ фактор разглежда ситуацията, предизвикала дистония и варира от 0 (липсва дистония) до 4 (дистония в покой). Крайният резултат в BFM двигателната скала се формира от сбора на резултатите за провокиращ фактор, тежест на симптоматиката и коефициента за съответната телесна област. Максималният сбор точки е 120 [404), 140].

Пет-степенната скала за инвалидизация обхваща седем области, свързани с изпълнението на ежедневни активности като писане, обличане, ходене, лична хигиена, хранене. Максималният сбор точки от

тази скала е 30. Колкото по-висок е резултатът, толкова по-тежко е засягането [146, 278].

Психометрични характеристики: Представени са данни за надеждност и валидност на скалата. Двигателната скала показва приемлива междуизследователска (inter-rater) и вътрешна/повторна (intra-rater) надеждност (r>0,85, r>0,98, респективно). Представени са данни за конструктивна валидност под формата на корелации между скалата за глобална тежест и тази за инвалидизация (r>0,69) [66, 221, 404]. Авторите са измерили валидността на двигателната скалата, сравнявайки резултатите от оценката на тежестта на дистонията с попълнената от болните скала за инвалидизация и освен това са оценили междуизследователската (inter-rater) и вътрешната/повторна (intra-rater) надеждност на скалата, сравнявайки резултатите от прегледи на пациенти, извършени от четирима независими екзаминатора, както и резултатите от прегледи на същите пациенти от същите екзаминатори, повторени през различен период от време. Авторите стигат до заключението, че двигателната скала е валиден и надежден индикатор за тежестта на първичната торзионна дистония [66]. Според резултатите на Krystkowiak и съавт. за надеждността на BFM скалата сред мултицентрови проучвания за дистонии вътрешната/повторна (intra-rater) надеждност при включване е по-добър показател за заслепения изследовател, отколкото за клиничните изследователи. Междуизследователската (inter-rater) надеждност (сравнява заслепения изследовател с всеки клиничен изследовател) е "много добра" при включване, "отлична" след един месец и "добра" на 3, 6 и 12 месец. Според авторите заслепяването (за разлика от видео наблюдението) е най-вероятно ключовия фактор за по-добрата вътрешна/повторна (intra-rater) надеждност и може да възпроизведе по-точна оценка отколкото клиничното оценяване. Следователно заслепяването трябва да се провежда системно в мултицентрови проучвания. Тъй като междуизследователската

надеждност е добра при обучените незаслепени изследователи, BFM скалата може също така да бъде използвана при проследяването на пациенти с дистония в центровете за двигателни нарушения, в клиничната практика [243].

В проведено мултицентрово проучване 25 експерти по дистония оценяват UDRS, BFM и GDS за вътрешна съгласуваност, междуизследователска надеждност и клинична приложимост. Съгласно стандартизиран видеопротокол са записани сто пациента с дистония. Всеки екзаминатор изследва по 20 пациента, използвайки UDRS, BFM и GDS – скалите в случайна последователност. След което екзаминаторът оценява всяка скала по отношение леснотата и за употреба. Статистическият анализ използва Cronbach's alfa, Intraclass correlation coefficients (ICC) - коефициент за междугрупова корелация, generalized weighted k statistic (генерализирана weighted k) и коефициента на съгласуваност (съвпадение) - Kendall's coefficient of concordance. UDRS, BFM и GDS имат висока степен на вътрешна съгласуваност, Cronbach's alfa варира от 0,89 до 0,93. Всяка скала показва висока междуизследователска надеждност за крайния резултат, с ICC от 0,71 до 0.78. Това показва, че въпреки индивидуалните разлики, които съществуват между отделните параметри вътре в скалата, оценяващите възприемат крайния резултат по сходен начин. Степента на междуизследователска съгласуваност (inter-rater agreement) за отделните параметри при всичките три скали (BFM, UDRS, GDS) е отлична, оценявана както чрез коефициента на Kendall за съгласуваност, така и чрез генерализирана weighted k статистика. Резултатите при измерване на субскалите за тежест на двигателната симптоматика и в UDRS, и във BFM показват най-голяма степен на съгласуваност между изследователите (Inter-rater agreement) с Kendall's 0,54–0,87; 0,37–0,91. Коефициентът на Kendall за степен на съгласие между различните изследователи е най-нисък при оценка на долната половина на лицето,

челюстта и ларинкса (GDS) и горната половина на лицето и очите (UDRS k=0,52; BFM, k=0,52; GDS, k=0,58). Всичките три скали имат сходен модел, предполагащ трудности в оценяването на дистонията именно в тези анатомични области. Вероятното обяснение за този резултат би могло да бъде по-често повтарящите се нормални движения на лицевата мускулатура като мигане и лицеви гримаси, които трудно биха могли да се разграничат от лека интермитентна дистония. Друга причина може да е това, че видеозаписът, посочен в протокола, не предоставя достатъчно ясна информация за тази област от тялото. Модифицираните категории „продължителност“ в UDRS и „провокиращ фактор“ в BFM показват по-ниска степен на съгласие, отколкото останалите параметри в скалите за тежест на двигателните нарушения [92].

Крайните резултати и от трите скали корелират помежду си във висока степен - корелации на Pearson от 0.983 (UDRS и GDS), 0,977 (BFM и UDRS) и 0,980 (BFM и GDS). Според 74% от изследователите GDS е лесна за приложение, а само 5% от тях намират UDRS лесна за приложение [92]. BFM скалата е най-широко използваната до момента скала за оценка на тежестта на дистонията. 38% от оценяващите я намират лесна за приложение. Според резултатите от проведеното проучване може да се предположи, че част от ограниченията на BFM се дължат на вариабилната дефиниция на изследваните области на тялото и на коефициента за тежест 0,5, който смъква общия брой точки наполовина при блефароспазъм, оромандибуларна и цервикална дистония. Въпреки тези ограничения, BFM скалата се е наложила като стандартен инструмент за измерване на изхода (резултата) [65, 92, 169, 371, 395].

Tsui Scale. Целта на скалата е да измери движенията и наличието на тремор при пациенти с цервикална дистония. Намира приложение

предимно при проучванията за ефекта от ботулинов токсин. Състои се от три основни пункта: оценявани от клиницист движения и скали за тремор. Амплитудата на движение на главата и позицията й се оценяват на базата на 4-степенни скали. Треморът се измерва чрез 3-степенна скала, вариращa от липсващ до тежък тремор. Третата, 4-степенна скала, оценява показателя повдигане на рамото.

Психометрични характеристики: Представени са резултати само за надеждност на скалата, която показва приемлива междуизследователска (inter-rater) надеждност (r>0,85) [387, 404].

5.2. Скали, оценявани от пациента

Cervical Dystonia Impact Scale (CDIP-58). Целта на CDIP-58 е да измери осем аспекта на здравето, повлияни от цервикалната дистония и е създадена за целите на клинични проучвания, одит и лекарствени проучвания. Съдържа 58 въпроса, разпределени в: три скали за оценка на симптомите; две скали, свързани с активността и три психосоциални скали. Високите резултати са показател за по-лошо здраве [404].

Налични са както традиционните, така и нови психометрични техники. Новите психометрични подходи (Rasch анализи) разкриват добро представяне на CDIP-58, като резултатите са подкрепени и от традиционните психометрични анализи (Cronbach's alfa=0,92–0,97, item-total correlations=0,64–0,91, test–retest reproducibility=0,83–0,96). Умерена към висока ефективност на скалата се отчита при изследване на влиянието на ботулинов токсин във всичките осем здравни измерения [74-76, 404].

Craniocervical Dystonia Questionnaire-24 (CDQ-24). Целта на CDQ-24 е да измери въздействието на краниоцервикалната дистония върху качеството на живот. Разработена е за използване в клинични

проучвания. Съдържа 24 въпроса, формиращи 5 скали: стигма, емоционално благополучие, болка, изпълняване на ежедневни дейности и социален/семеен живот. Високите стойности показват лошо здраве [404]. Психометрични характеристики: Оценени са показатели за валидност (вътрешна съгласуваност) и надеждност при пациенти с цервикална дистония и блефароспазъм: Cronbach's alfa варира от 0,77 до 0,89. CDQ-24 субскалите показват умерени към високи корелации с тези на SF-36 субскалите, измерващи подобни аспекти (Pearson's correlation r=0,50–0,73; p<0,001, всяка) [276, 375, 404].

Functional Disability Questionnaire. Целта на Functional Disability Questionnaire е да измери инвалидизацията, дължаща се на цервикална дистония в областта на четири сфери - социална, физическа активност, самообслужване и дейности и занимания през свободното време. Висок резултат е показател за лошо здраве. Скалата има много добра вътрешна съгласуваност (Cronbach's alfa=0,92) и тест-ретест възпроизводимост (ICC=0,93). Данните за конструктивна валидност са подкрепени от основният анализ на компонентите - Principal components analysis (PCA) [201, 302, 404].

Body Concept Scale. Целта на Body Concept Scale е да измери влиянието на цервикалната дистония. Съдържа 22 семантично различни скали в четири раздела: скорост/сила, постурални/двигателно свързани, самооценъчно/естетични критерии и напрежение. Високите точки показват негативна оценка за собственото тяло. Представени са психометричните показатели надеждност и валидност. Скалата е с много добра вътрешна съгласуваност (Cronbach's alfa=0,95) и тест-ретест възпроизводимост (ICC= 0,87) [201, 280, 404].

Ways of Coping Checklist. Целта на Ways of Coping Checklist е да се измери възможността за справяне с проблемите при цервикална дистония. Съдържа 64 въпроса, оформени в шест раздела: фантазии за постигане на удовлетвореност, минимизиране на лечението, негативна оценка/справяне, когнитивно реструктуриране, вяра и инструментално купиране. По-високите резултати показват по-лошо справяне. Представени са психометричните характеристики надеждност и валидност. Скалата има приемлива вътрешна съгласуваност (Cronbach'salfa=0,70). Конструктивната валидност е подкрепена от PCA [62, 100, 201, 404].

Freiberg Questionnaire for Dystonia (тортиколис-версия). Целта на Freiberg Questionnaire е да измери поведенческите аспекти на болните с цервикална дистония. Въпросникът съдържа отворени въпроси, дихотомни и 5-точкови скали. Въпросите включват информация за историята на заболяването, хода на болестта, предходното лечение, настоящи неврологични и психосоциални проблеми. Психометрични характеристики – надеждност и валидност, са представени за психосоциалната субскала, при която се установява приемлива вътрешна съгласуваност (Cronbach's alfa=0,87). Конструктивната валидност е подкрепена от PCA [180, 203, 344, 404].

5.3. Силни страни на съществуващите скали

Съществуващите скали за оценка на дистониите покриват широк диапазон важни аспекти на болестта, включително симптоматика, ежедневни дейности и аспекти на психосоциално функциониране, което осигурява на изследователите добра палитра алтернативни инструменти за различни изследователски цели [366, 371, 393]. Оценката се осъществява или от клиницист, или от пациента, или комбинация от двете, което предоставя избор за вида на използваната скала, комбиниране или

сравняване на клиничните и самооценъчните скали [404]. Психометричните характеристики на отделните скали осигуряват полезна информация за изследователя относно избора на дадена скала [18, 198, 404].

5.4. Слаби страни на съществуващите скали

Болшинството от съществуващите скали имат редица недостатъци. Основните ограничения на скалите, оценявани от клиницист са, че резултатът зависи предимно от външен наблюдател и не се взема под внимание мнението на пациента за влиянието на неговото заболяване върху физическото, психическото и социалното му състояние. Повечето от скалите, оценявани от пациента, се фокусират предимно върху психологическите измерения на заболяването [18, 164, 404].

Оценяваните от клиницист TWSTRS и the Burke–Fahn–Marsden Scale са най-популярните инструменти в клинични проучвания, свързани с дистония. UDRS и GDS са нови скали за оценка генерализирана дистония, но все още се усеща необходимост от създаване и развиване на нови инструменти, следвайки стандартните препоръки [221, 404].

5.5. Културална адаптация

Клиницистите и изследователите без подходящ инструмент за измерване на качеството на живот, свързано със здравето, на техния собствен език са изправени пред два варианта: 1) да развият нов инструмент за измерване или 2) да модифицират инструмент, който преди това е бил валидиран на друг език, процес, известен като културална адаптация [179]. Acquardo и съавт. правят систематичен обзор на 891 източника, разглеждащи преведени на различни езици скали/въпросници, оценяващи качество на живот, свързано със здравето, попълвани от пациенти. От тях са подбрани и обстойно анализирани 45 статии, свързани с предложения, сравнения и критики относно методите на

превеждане и културална адаптация на скалите [15]. Повечето от тях препоръчват подход, при който преводът, адаптацията и валидацията се осъществяват на няколко етапа, но не са установени категорични доказателства, че този подход води до по-качествен превод. Няма емпирично доказателство в подкрепа на който и да било отделен метод [15, 104, 219].

Guillemin, Beaton et al. предлагат набор от стандартизирани препоръки за културална адаптация, базирани на предшестващи обширни анализи в сферата на психологията и социологията. Тези насоки включват препоръки за постигане на семантичен, идиоматичен, практичен и концептуален еквивалент в превода. Beaton и колеги постулират, че е необходимо да се извърши културална адаптация за всички скали, попълвани от пациенти. Препоръките на Beaton и екип са тези, които към момента се прилагат от AAOS Outcomes Committee, както и от редица други авторски колективи [33, 34, 179]. Според тях процеса на превод обхваща шест етапа, описани по-долу:

Етап I: Прав превод. Препоръчва се превеждането от оригиналния на таргетния език да се извърши от поне двама независими преводача, като първият преводач (П1) трябва да бъде информиран за концепцията/идеята на въпросника и трябва да има медицинско образование, с цел превода да е еквивалентен на измерваната перспектива (еквивалентност на инструмента). Вторият преводач (П2) е „незапознат“ със спецификата на тематиката, с цел да се осъществи превод, близък до свободно използвания език. Всеки преводач представя писмен доклад за причините, поради които е избрал дадени думи или фрази, трудностите или оставащите неясноти по превода.

Етап II: Синтез на двата превода и формиране на окончателен вариант (П1-2). Отново с писмен доклад се документират взетите решения, възникналите проблеми и тяхното разрешаване.

Етап III: Обратен превод. Минимум двама, напълно „заслепени“ за оригиналната версия преводачи превеждат синтезираната (П1-2) версия обратно на оригиналния език. Целта е да се провери дали преведената версия отразява същите съдържателни пунктове, както оригинала. Двамата преводачи следва да бъдат непросветени в тематиката индивиди, чийто майчин език е този, на оригиналът. Те отразяват работата си в писмен доклад.

Етап IV: Експертен комитет. Този комитет трябва да бъде съставен от методологисти, медицински специалисти, професионални преводачи и всички преводачи, участвали до момента. Ролята на този комитет е да оформи предварителната версия на въпросника и да се изгладят всички противоречия. Целта е да се постигнат четири типа еквивалентност: семантична (еквивалентност в значението на думите), идиоматична (еквивалентност в изразните средства), практическа (засегнатите ситуации в оригинала трябва да са адекватни на тези в таргетната популация) и концептуална (изследваната концепция да е валидна и за таргетната култура). Всички решения се документират.

Етап V: Тестване на предварителната версия. В идеалния случай въпросникът трябва да се тества на 30-40 човека. Всеки от тях трябва да попълни въпросника, както и да бъде разпитан за значението на всеки въпрос. Този етап осигурява ориентировъчна оценка на съдържателната валидност (content validity).

Етап VI. Подаване на документацията на изследователите или на координационен комитет за известяване за процеса на адаптация с цел доказване, че всички стъпки са направени и изцяло документирани [15, 34].

Guillemin и съавт. прилагат тези препоръки към 17 културални адаптации на инструменти за измерване на качество на живот, подбрани чрез обширен литературен обзор. Докладваните стандарти варират в различните проучвания, но нивото на съгласие между оценките на отделните изследователи за проучванията е близко до отлично (weighted

kappa=0,66-0,93), което предполага, че предложените препоръки са лесни за използване. Последващи проучвания са необходими за очертаване и разграничаване на необходимите от незадължителните етапи в процеса на адаптация [179].

Flávio Augusto Sekeff-Sallem и съавт. за първи път валидират TWSTRS за бразилските португалци съгласно международните критерии, приети от AAOS. След осъществяването на прав и обратен превод авторите провеждат предварителен тест с 30 пациента. Пациентите под 8 години и тези, с начално образование, имали сериозни затруднения с разбирането на цялата скала, поради което скалата е подложена на ремоделиране, без да се загуби нейното концептуално (съдържателно) и семантично значение. Преработената скала е тествана върху 15 пациента с добро ниво на разбиране. Към момента на публикуването авторите са в процес на валидация на вече адаптираната скала. Включващите критерии са: [1] клинично поставена диагноза цервикална дистония; [2] възраст над 18 години; [3] пациенти без когнитивен дефицит, приспособени спрямо образователния ценз бариерни граници на Mini-Mental State Examination (MMSE); [4] информирано съгласие на пациентите за участие в проучването. Стъпките, предприети за адаптация са в съответствие с препоръките, предложени от Guillemin и съавт. и са били правени преди това от няколко автора [351]. Още няколко латиноамерикански автори правят културална адаптация и валидация на скали за оценка симптомите и изхода от лечение при Паркинсонова болест – NMSS, SCOPA-PS следвайки препоръките на Guillemin и съавт., преминавайки през етапите на прав и обратен превод, тестване и клинометрично валидиране. Следвайки препоръките на Guillemin и съавт. авторите показват отлични резултати относно качеството на латиноамериканските версии на въпросниците като полезни, надеждни и валидни инструменти за оценяване на качеството на живот и здравен статус при болните с Паркинсоновата болест [79, 398].

През 1995 от Mapi Research Institute предлагат подобна на описаната от Beaton и съавт. методология, наречена процес на лингвистична валидация, в което обаче фигурира допълнителна стъпка – а именно международна хармонизация, която има значение при едновременното превеждане на оригиналната версия на съответния въпросник на няколко отделни езика [14, 269].

Swaine-Verdier et al. изследват широк диапазон въпросници и оспорват метода на прав и обратен превод като предлагат алтернативен вариант, при който се осъществява само прав превод - от оригиналния на таргетния език, от екип преводачи (5-7 човека) с различни профили. Техният аргумент е, че е по-добре да се постигне първоначално качество в превода, отколкото впоследствие да се правят проверки чрез обратен превод. Авторите обобщават, че преводът е само първата крачка в процеса на адаптация, като следващите стъпки включват пилотно тестване по метода на интервю лице-в-лице с няколко (15-20) представителя на таргетната група, за да се осигури лингвистична и съдържателна валидност. Следва оценка на психометричните характеристики на адаптирания въпросник с цел постигане на психометрична еквивалентност [367].

Perneger и съавт. сравняват преведен по метода “Geneva” въпросник за качество на живот, при който стъпките на превод и адаптация са доста опростени – необходими са трима преводача с медицинско образование, но от различни специалности, които правят три независими превода от оригинала, след което трите преведени версии се синтезират в една (от комитет от експерти в областта и лингвисти) и финалната версия се тества върху две групи (от 15 и 35 лица) от таргетната популация, с организирания по препоръките на AAOS „официален“ превод на IQOLA. В конкретния случай авторите не установяват значима разлика в психометричните характеристики на скалата, преведена чрез двете различните методики [312]. Falcao и съавт. стигат до подобно заключение,

сравнявайки два независими превода на въпросник за качеството на живот, свързано със здравето, попълнен от 50 болни с ревматоиден артрит. Първата версия представлява буквален превод на въпросника, а втората е резултат от процес на културална адаптация, следващ стриктно препоръките на Beaton и съавт и Guillemin и съавт. Двете версии показват сходни клинични и статистически значими корелации с проведените клинични и лабораторни изследвания в процеса на валидация на скалата. Поради това Falcao и съавт. предлагат опростяване на AAOS методологията като предлагат да се запазят основните етапи (прав и обратен превод, оценка от експертен комитет, тестване на предварителната версия), но да бъде редуцирана сложността на всеки един етап [102].

Acquardo и съавт. и Chassany и съавт. независимо един от друг съветват обратният превод да предложи възможно най-дословната/буквална версия [14, 83].

В обзор на 47 проучвания върху превод и оценка на въпросници Maneesriwongul и Dixon заключават, че необходимия минимум за прилагане на въпросник, създаден на друг език се състои в прав и обратен превод, оценка на психометричните характеристики и тестване сред таргетната езикова популация с цел откриване на грешки в превода и последващата им корекция [258]. До подобно заключение стигат и изследователският екип от The John Hopkins University при създаването на насоки и препоръки за превод на въпросника SIP [28].

В по-ранните си публикации от 1993 г. Guillemin и съавт. постулират, че културалната адаптация има два компонента: превод на въпросника за качество на живот и неговата адаптация, т.е. комбинация от буквален превод на отделни думи и изречения и адаптация, засягаща идиомите, конкретния културален контекст и стил на живот [179]. Според по-скорошни публикации на Mear и Acquardo (2002, 2004 г.) културалната

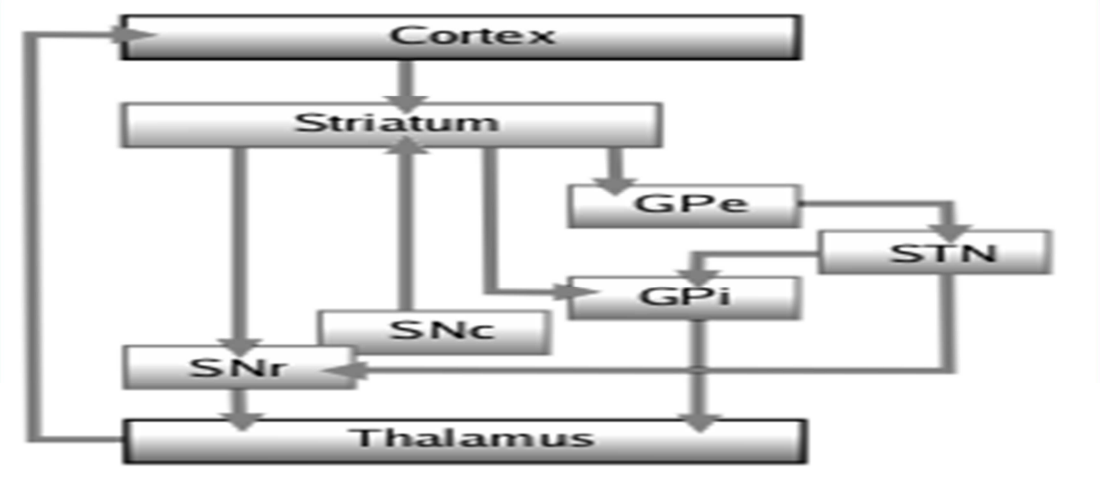
адаптация се определя в две стъпки: превод (лингвистична валидация) и оценка на психометричните качества (психометрична валидация) [14, 269]. Някои от авторите препоръчват провеждането на когнитивен тест в изследваната популация при тестването на въпросника, според Acquardo и съавт. това е мярка, която може да осигури запазването на концептуална еквивалентност между оригиналния източник и таргетните версии на въпросника [15].

6. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НА ПЪРВИЧНИТЕ ДИСТОНИИ

Патофизиологията на дистониите все още не е напълно изяснена. Въпреки това, основна роля при първичната дистония се отдава на функционално (липсва установен анатомичен субстрат) нарушение в системата: кора - базални ганглии - таламус - кора [372] (фиг.2.). Стриатумът получава редица аферентации - от интраламинарните таламични ядра, серотонинергична аферентация от дорзалното ядро на raphe в мезенцефалона, от педункуло-понтинното тегментално ядро. Изключително важни са глутаматергичната възбудна аферентация от неокортекса (предимно от челния и париетален дял); както и допаминергичните аферентации от substantia nigra, pars compacta, които имат както инхибиторен, така и възбуден ефект върху островърхите неврони в стриатума. Тези неврони са ГАМК-ергични и дават начало на два от основните екстрапирамидни пътища - директен и индиректен моторен път [183, 186]. Директният път (кора - стриатум - gl. pallidus int. - substantia nigra, pars reticularis - thalamus: nucl. VLA, nucl. VA - кора) има инхибиторен ефект върху изхода на базалните ганглии (gl. pallidus int.; substantia nigra, pars reticularis) и по този начин оказва възбудно влияние върху мозъчната кора. Индиректният път минава през стриатум - gl. pallidus ext. - nucl. Subthalamicus - gl. pallidus int. - thalamus: nucl. VLA,

nucl. VA - кора, като има активиращо действие върху изхода на базалните ганглии и като цяло инхибиторен ефект върху кората [44, 399]. Нарушение в равновесието между директния и индиректния път води до съответно хипокинетични (преобладаващо действие на индиректния път) или хиперкинетични двигателни нарушения. При дистониите е повишена активността и на директния, и на индиректния път [1, 6, 135].

Фиг.2. Схематично представяне на пътищата през базалните ганглии



Ролята на невромедиаторите в патогенезата е противоречива. Чрез двуизмерна J-абсорбираща магнитно резонансна спектроскопия Levy и Hallet установяват значително понижение на ГАМК в контралатералната сензомоторна кора и базалните ганглии при седем пациента с първична фокална дистония [249].

Чрез биохимичен анализ при пациенти с ранна генерализирана дистония е открито 30-80% намаление на мозъчния норепинефрин в заден и латерален хипоталамус и повишена концентрация в червеното тяло. Невронална загуба в латералния тегментум и компенсаторно повишение на норепинефрина чрез locus coeruleus в проекционните зони е една от хипотезите за обяснение на промените в нивата на норепинефрин, въпреки че на този етап не е доказана патофизиологична връзка с развитието на дистония [192]. Открити са промени в нивата на серотонин,

ацетилхолин, норадреналин (повишени), както и леко завишени мед и манган в лентиформеното тяло при първична дистония [37].

Връзката между възникването на дистония и концентрацията на допамин е сложна и трудно обяснима, тъй като са открити както завишени, така и понижени и нормални допаминови количества при пациенти с фокални и генерализирани дистонии. Установено е, че DYT 1 дистонията няма особена връзка с нигростриарната допаминергична система, което се потвърждава и от факта, че първичните дистонии не се повлияват от леводопа. Чрез Positron Emission Tomography (PET) е установено намаление на стриарните D2-рецептори с до 30% при пациенти с фокална дистония [211]. В експериментални модели с мишки Нейчев и екип успяват да индуцират клинично дистония, посредством фармакологични въздействия върху церебеларната кора като в същото време чрез методите на микродиализа установяват значителна редукция в освобождаването на стриарен допамин. Те предполагат, че клиничната експресия на дистоничните движения зависи както от влиянието на базалните ганглии, така и на малкия мозък. Техните резултати подкрепят хипотезата, че по-голяма е вероятността за възникване на дистония поради нарушения в невронни мрежи, общи за базалните ганглии и церебелума, отколкото като изолирана дисфункция в една единствена моторна система [289]. Brighita и съавт., Teo и съавт. чрез методите на транскраниална магнитна стимулация (TMC) също установяват изменения в церебеларната функция, предполагащи участие на церебелума в патофизиологията на първичните дистонии [59, 374].

За разкриване патофизиологичните механизми на дистониите, основно значение имат проучванията върху първичните фокални дистонии [12]. На този етап основна роля в патогенезата на дистониите се отдава на нарушената реципрочна инхибиция на нива базални ганглии, кора, мозъчен ствол, гръбначен мозък [12]. При извършване на двигателен акт кората активира определена двигателна система за изпълнението му като

останалите възможни движения, несвързани с акта, се потискат. Супресията на нежеланите движения се извършва благодарение на реципрочната инхибиция като по този начин действието се изпълнява прецизно и точно [5]. Нарушената инхибиция на моторната кора довежда до хипервъзбудимостта ѝ, което рефлектира върху активността на стволовите и сегментни гръбначномозъчни интерневрони и съответно води до промяна в стволовите (например абнормно възстановяване на R2 компонента на мигателния рефлекс при блефароспазъм) [40, 186, 266] и спинални рефлекси (удължен период на възстановяване на H-рефлекса при фокални дистонии на крайниците и тортиколис) [235, 256, 282, 303, 304, 341].

На спинално ниво нарушената реципрочна инхибиция се характеризира с едновременна контракция на мускули антагонисти при извършването на волево движение, с последващо мускулно напрежение и мускулен спазъм [185]. Електромиографски (ЕМГ) тези промени се регистрират като абнормно продължителни залпове от ЕМГ активност, едновременна контракция на мускули антагонисти, активиране на мускули, неангажирани в извършването на конкретен волеви двигателен акт [5, 151, 378]. Matsumura провежда редица проучвания с примати, на които локално апликира Bicuculline – ГАМК-антагонист, което предизвикало абнормни движения и промяна в двигателния патерн от реципрочна инхибиция към специфичната за дистонии едновременна контракция на мускули антагонисти [151, 265].

Нарушената корова инхибиция и последващата свръхвъзбудимост е причина за абнормните ексцесивни движения при пациентите с дистония. Това е добре демонстрирано от Ridding и съавт., прилагайки ТМС, при която се отвеждат абнормно повишени моторни евокирани потенциали (МЕП) от дистонните мускулни групи [131, 326, 327].

Интракортикалната инхибиция е нарушена и при подготовката на двигателния акт. Установена е недостатъчна корова инхибиция особено по време на дистоничните контракции, докато при по-леки промени е

възможно нормалното извършване на двигателния акт [35]. Електрофизиологични проучвания доказват абнормна активност от таламуса към премоторната кора, хипервъзбудимост и повишена пластичност на последната [168].

Друг феномен се свежда до абнормно увеличаване на коровото представителство при генетично предразположени индивиди на тези части от тялото, свързани с продължителни репетитивни активности [132]. Вероятно загубата на инхибиция е субстратът, позволяващ ексцесивни пластични промени в кората, а повтарящите се действия играят ролята на тригерен механизъм. Примери в това отношение са абнормно повишената амплитуда на R2 компонента на мигателния рефлекс при блефароспазъм, увеличаване на сензорното рецептивно представителство, а оттам и абнормна моторна активност (повишение на амплитудата на МЕП при ТМС) при професионалните дистонии - графоспазъм и т.н. [44, 254].

Нарушена е инхибиторната активност както в моторните, така и в сензорните системи, с резултат увеличена корова пластичност [12]. На пръв поглед дистонията е изцяло двигателно нарушение, но въпреки липсата на клинична сетивна симптоматика, детайлизирани проучвания върху пространствената и темпорална дискриминационна способност разкриват промени във видимо незасегнати участъци, което предполага, че сетивните структури се засягат първично, а не като следствие от двигателната абнормност [185].

Като темпорална дискриминационна способност се приема най-краткото време, за което два последователни стимула се възприемат като отделни. При пациенти с дистония са установени субклинични нарушения в кинезиестезията [320], графестезията и вибрационния усет. Редица автори изследват болни с цервикална и други фокални дистонии, при които клинично не се установява сетивен дефицит, но е регистриран повишен соматосензорен темпорален дискриминационен праг [29, 153, 342].

Скорошно проучване доказва, че нарушеният соматосензорен праг на темпорална дискриминация е обща характеристика за пациентите с първична фокална дистония и може да бъде подходящ скринингов тест за изследване на болни със субклинични сензорни нарушения [349]. В заключение - темпоралната дискриминация се засяга по-често при фокалните дистонии като степента на увреда корелира с тежестта на дистонията. Установени са промени и в клинично незасегнатите крайници [381].

Пространствената дискриминационна способност е най-малкото разстояние в пространството между два стимула, достатъчно, за да се възприемат като отделни. Нарушенията в пространствената дискриминация са наблюдавани при пациенти с графоспазъм, блефароспазъм, цервикална дистония и корелират с нарушението в съответното корово представителство в първичната сензорна кора, наблюдавано при дистонии [12, 379]. Повишение на соматосензорния пространствен дискриминационен праг се установява и при родственици от първа линия на болни с тортиколис [29, 379].

Сензорната дисфункция лесно може да бъде демонстрирана чрез промените в соматосензорните евокирани потенциали (ССЕП). Например N20 при стимулация от дистонично променен пръст показва нарушена репрезентация в първичната сензорна кора както на променения, така и на „незасегнатия" крайник [369]. PET изследвания на главния мозък по време на графоспазъм показват повишена активност на сензорната кора при поява или засилване на спазъма. Поради връзката между сензорната и моторната система, подобряване функцията на едната драстично променя активността на другата [183, 404]. Подобрението на пространствената ориентация чрез упражнения в четене на Брайлово писмо води до подобрение в моторните системи и улесняване на двигателния акт [305].

Още една илюстрация за връзката между сетивната и двигателната система е феноменът на „сетивните трикове", особено характерен за идиопатичните фокални дистонии. Той се състои в прилагането на разнообразни сетивни маневри, водещи до облекчение на дистонията. Например докосване по брадичката може да облекчи цервикалната дистония, леко притискане на клепачите намалява блефароспазъма [172, 275, 347]. В част от случаите „сензорните трикове" водят дори до редуциране на ЕМГ активността на m. sternocleidomastoideus, m. trapezius, m. splenius capitis, а чрез PET е намерена променена активност на париеталната кора по време на прилагането на тези сетивни прийоми при пациенти с цервикална дистония [44, 111]. От друга страна, определени сетивни стимули могат да засилят дистонията или да са отключващ механизъм, който да я предизвика. Например силният шум влошава тортиколиса, киселото засилва лингвалната дистония. Често блефароспазъмът започва със сърбеж и болки в очите, дразненето в гърлото може да е предвестник на спазмодична дистония и др. [404]. ТМС и ССЕП са използвани за доказване на абнормната реакция на кората към определени соматосензорни стимули, насочващи към наличие на първично нарушение в сензорните системи [183, 185, 313].

7. ИНСТРУМЕНТАЛНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ ПРИ ПЪРВИЧНИТЕ ДИСТОНИИ

Въпреки че повечето патоанатомични изследвания на болни, с идиопатична дистония не откриват значими структурни или биохимични изменения в мозъчния паренхим, функционалните и невроизобразителни изследвания на ЦНС биха дали възможност за разширяване познанията относно патофизиологията и диагностиката на първичните дистонии [46, 313, 319].

7.1. Доплерови методи

Според консенсуса на Европейското дружество по невросонология и мозъчна хемодинамика транскраниалната сонография, в съчетание с B-скениране в реално време на определени инфра- и супратенториални мозъчни структури може да се използва за откриването на някои характерни промени при определени двигателни нарушения: абнормна хиперехогенност на substantia nigra (SN) при болни от Паркинсонова болест, хиперехогенност на nucleus lentiformis при идиопатична дистония, болест на Wilson и атипични Паркинсонови синдроми (мултисистемна атрофия (МСА) и прогресивна супрануклеарна пареза (ПСП)), както и хиперехогенност на nucl. caudatus при болест на Huntington [9, 39, 47, 50, 128, 170, 401, 402]. Транскраниалната сонография е широко достъпен, сравнително бърз, безопасен и неинвазивен метод, като ограниченията за рутинното му използване биха могли да произтекат от затварянето на транстемпоралния костен прозорец за инсониране при по-възрастните пациенти и необходимостта от висококвалифициран персонал [9].

При анализ на замразена мозъчна тъкан при болни с първична дистония са установени значително завишени нива на мед в nucl. lentiformis, globus pallidus и putamen. Установено е и леко повишение на манган в putamen и таламус. Откритото повишение в съдържанието на мед и манган би могло да има отношение към патогенезата на първичните дистонии и да обясни ултразвуковите и магнитно-резонансните находки [36, 37]. При проведени доплерсонографски изследвания на пациенти с първични и симптоматични дистонни през последните 20 години са изследвани базалните ганглии (nucl. lentiformis, nucl. caudatus), raphe и таламус. Във висок процент от болните с различни форми на идиопатична дистония се установява хиперехогенеността в медиалния сегмент на контралатералното лентиформено ядро, като степента й корелира с тежестта на симптомите. При изследваните пациенти със

симптоматична дистония (медикаментозно индуцирана, късна и кинезигенна дистония) не се установяват промени в ехогенноста на nucleus lenticularis и таламус [286]. Повишената ехогенност може да се дължи на натрупване на тежки метали (мед) [36, 37]. При 31% от пациентите с идиопатична лицева дистония има повишена ехогенност на SN, за разлика от късните, невролептични дистонии, където SN е с нормална ехогенност [48].

При асимптомни пациенти с болест на Wilson също е установена хиперехогенност на лентиформеното тяло, като увеличаването на хиперехогенната зона корелира с клинична изява и задълбочаване на симптоматиката. Тази находка значително доближава дуплекс сонографската находка при идиопатична дистония [31].

Интересни са данните от проведено сравнително проучване върху находките в мозъчния паренхим на десет болни с идиопатична цервикална дистония, изследвани с ултразвукова доплерова сонография, МРТ и SPECT. При седем от десетте пациента, изследвани с транскраниално дуплекс скениране се открива хиперехогенна находка в медиалния сегмент на контралатералния nucleus lentiformis. При същите пациенти стандартното МРТ изследване е нормално, докато с Diffusion Tensor Imaging МРТ се визуализира хиперинтензна лезия само при един пациент. Със SPECT се открива леко, но статистически незначително редуциране на натрупването на радиолиганда Iodobenzamide (IBZM) в областта на дорзалните отдели на стриатум при девет от десетте изследвани болни [38].

7.2. Образна диагностика

Редица патоморфологични и невроизобразителни изследвания не установяват структурни промени в главния мозък [340]. Конвенционалната магнитно-резонансна томография (МРТ) при идиопатична дистония е нормална и нормалната МРТ обикновено е

необходимо условие за поставяне на диагноза първична дистония. В своите препоръки за добра клинична практика Albanese и съавт. съветват, че при възрастен пациент с поставена сигурна клинична диагноза първична дистония не е необходимо рутинно да се прави невроизобразително изследване на главния мозък, тъй като се предполага, че то ще бъде нормално [17].

Компютърна томография (КТ) може да се проведе ако има съмнение за заболявания, свързани с натрупване на калций или желязо [271].

Посредством Diffusion Tensor Imaging МРТ (DTI) са установени микроструктурни лезии на бялото мозъчно вещество в областта на понса, в близост до лявото горно малкомозъчно краче и двустранно в сензомоторната област при седем болни с първична дистония с доказана DYT1 и DYT6 мутация, при които резултатите от конвенционалните МРТ секвенции - Т1 и Т2, са нормални. Тези данни насочват към хипотезата, че нарушения в церебело-таламо-кортикалните пътища могат да бъдат причина за клинична манифестация на първична торзионна дистония [78]. Други авторски колективи откриват намалена дифузия и ултраструктурни лезии в бялото мозъчно вещество в областта на базалните ганглии, както и в коляното и тялото на корпус калозум [90], таламуса и прилежащото бяло вещество. Абнормния аксонален интегритет, водещ до прекъсване на потока информация, вероятно допринася за нарушеното моторно планиране и контрол при дистониите [53]. DTI показва намаление на фракционираната анизотропия в коляното на капсула интерна и двустранно увеличаване на дифузията по протежение на кортикобулбарния/кортикоспиналния тракт, лентиформеното тяло, вентрален таламус и малкомозъчното бяло и сиво вещество при двадесет пациента със спазмодична дистония. Тези МРТ находки корелират с постмортем хистопатологично верифицирана загуба на аксонална плътност и намаление на миелин, както и групирани минерални отлагания от калций, фосфор и желязо в паренхима и

съдовите стени в съответните области. Авторите предполагат, че установените лезии може да водят до промяна на централния контрол на волевата речева продукция и следователно това да е в основата на патофизиологията на спазмодичната дисфония [353]. Delmaire и съавт. установяват подобна DTI находка при изследвани болни с графоспазъм [117], но към момента няма данни за установени значими микроструктурни лезии при блефароспазъм [143].

Чрез МРТ морфометрия (VBM) е установено разрастване на сивото вещество в таламуса, двустранно в caput nucl. caudatui, горен темпорален лоб и ляв церебелум и намаление на сивото вещество двустранно в путамен. [296]. При друго изследване с VBM при общо тридесет и един пациента с първична торзионна дистония се установява разрастване на сивото вещество двустранно в globus pallidus internus, nucl. accumbens, префронталната кора, както и в левия долен париетален лоб [134]. Още няколко автора съобщават за увеличена плътност и обем на сивото вещество в церебелума, базалните ганглии и първичната соматосензорна кора при болни с цервикална дистония и графоспазъм, но на този етап все още не може да се твърди със сигурност дали находките отразяват вторична пластична реорганизация на кората вследствие прекомерната повторяемост на движенията [116, 124, 163].

Изследванията с функционална МРТ (fMRI) онагледяват как дистонията може да бъде свързана с абнормна кортикална активация по време на волево движение. Редица проведени чрез fMRI изследвания на болни с блефароспазъм [346], графоспазъм [298, 310, 316] и други фокални акционни дистонии на горен крайник [69] демонстрират активация на дълбоки мозъчни структури, в частност на базалните ганглии (установява се двустранно увеличена активация на путамен, опашатото тяло, вътрешния глобус палидус и латералния таламус) и кортикални полета, в зависимост от изпълняваните моторни задачи. Честа находка е и хиперактивация на церебелума и премоторните полета [49, 316), (318]. С

fMRI изследвания при липса на специфична задача, индуцираща дистония, е установена хиперактивност на първичната сензомоторна кора и каудалната част на допълнителното моторно поле при болни с блефароспазъм и фокална дистония на горен крайник [24, 111]. При fMRI проучване върху болни с блефароспазъм и цервикална дистония е демонстрирана хиперактивация на базалните ганглии при задачи, в които не се въвлича пряко дистоничната мускулатура [297].

Positron Emission Tomography (PET) изследванията доставят информация за зоните с нарушен мозъчен метаболизъм при различните видове дистонии и по време на различни състояния (в покой, при изпълнението на различни задачи или по време на дистонично неволево движение). Detante и съавт. изследват ефектите на дълбоката мозъчна стимулация на globus pallidus internus (GPi DBS) върху регионалния церебрален кръвен ток посредством PET с лиганд $H_2{}^{15}O$ по време на изпълнението на моторни задачи с джойстик от пациенти с първична генерализирана дистония. През времето, когато стимулаторът е изключен, при извършване на движения с дистонично засегнатата ръка се наблюдава хиперактивност в контралатералната дорзолатерална префронтална кора, gyrus frontalis medius, gyrus frontalis superior (поле 10), фронтоорбиталната кора и таламус. По време на унилатерална стимулация, GPi DBS индуцира понижаване на хиперактивността в същите области, както и в путамен. Съгласно получените резултати първичната дистония се асоциира с хиперактивност на префронталната кора, която може да бъде ефективно потисната чрез GPi DBS [119]. Известно е, че в повечето случаи идиопатичната торзионна дистония се унаследява по автозомно-доминантен начин. Въпреки изясняването на подлежащия генетичен дефект, не се установяват никакви структурни лезии, поради което се подозира, че най-вероятно в основата на заболяването лежи разстройство в биохимичните процеси. За да проверят дали има нарушена функция на ниво нигро-стриарни

допаминергични терминали, Playford и съавт. изследват единадесет пациента с идиопатична генерализирана торзионна дистония и позитивна фамилна анамнеза, използвайки PET с лиганд 18F-dopa. При осем от изследваните болни натрупването на 18F-dopa в путамена е в долната граница на нормата, а в останалите три случая натрупването на 18F-dopa е с над две единици (SDs) под нормата. Тъй като установената редукция е леко изразена, авторите предполагат, че е малко вероятно нарушенията в нигро-стриарния допаминергичен път да са в основата както на изявата, така и на тежестта на дистонията, а по-скоро са вторични изменения. На базата на тези резултати считат, че PET изследването с18F-dopa не е подходящ метод за скрининг на първична торзионна дистония [(314)]. Perlmutter и съавт. измерват чрез PET свързването на допаминергичния радиолиганд [18F] spiperone в путамена на двадесет и един болни с идиопатична фокална дистония (графоспазъм, оромандибуларна дистония и блефароспазъм). Те откриват намаление на Dopamine D2-рецепторното свързване в путамен и демонстрират за първи път рецепторно нарушение при идиопатичната дистония [(311)].

Редица автори, използвайки Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) с различни радиолиганди (най-често ^{123}IBZM) за допаминовия транспорт, също така установяват билатерална редукция на пост-синаптичното Dopamine D2-рецепторно свързване в стриатума при пациенти с цервикална, краниална и фокална дистония на горен крайник [(111)]. SPECT остава ценен метод в диференцирането на пациенти с дистония плюс синдроми, от пациенти с паркинсонизъм и вторични дистонии. Този метод е вече достъпен и по-евтин за приложение от PET. Пациентите с допа-повлияваща се дистония, например, имат нормална находка, докато тези с ювенилен паркинсонизъм показват намалено поглъщане на радиолиганда в стриатума. Предполага се, че при болни с

тремор, приличащ на паркинсоновия, но с нормален DATScan, има вероятност всъщност да страдат от дистония [17].

7.3. Неврофизиологични изследвания

Неврофизиологичните тестове не се използват рутинно в практиката при диагностиката на дистониите, но са полезни допълнителни диагностични методи, когато клиничната картина е противоречива или недостатъчна за поставяне на диагнозата [17]. Те, обаче, съществено допринасят за изясняване на патофизиологичните механизми на първичната дистония [44].

7.3.1. Електроенцефалография (ЕЕГ)

Електроенцефалографията се използва рядко в диагностиката на болни с първична дистония. Интерес представлява проучването на Li и съавт., които изследват шест пациента с миоклонус-дистония и верифицират миоклонуса и дистонията клинично и електромиографски. На всичките изследвани болни е проведено и ЕЕГ изследване, като не се установяват каквито и да било корелации на кортикалната електроенцефалографска находка с клиничните и електромиографски резултати [250].

Leon-Sarmiento и съавт. не установяват каквито и да било ЕЕГ промени, изследвайки болни с блефароспазъм [248].

7.3.2. Евокирани потенциали (ЕП)

7.3.2.1. Ендогенни корови потенциали

Бавна негативна ЕЕГ вълна, Bereitschaftspotential, може да се отведе от широки области на скалпа, преди началото на самоиндуцирано волево движение [194]. При болни с дистония е докладвана редукция в редица от компонентите на Bereitschaftspotential [391]. Leon-Sarmiento и съавт. регистрират Bereitschaftspotential около 500 ms преди волево мигане при болни с блефароспазъм [248].

Contingent negative variation (CNV) е бавен негативен ендогенен коров потенциал в задачи за време на реакция. Той характеризира коровото ниво на активация. Ранната компонента отразява нивото на очакване и се модулира от норадренергичната система, а късната компонента е свързана с готовността за моторен отговор и е под допаминов контрол [(4)]. Kaji и съавт. записват CNV-потенциала при дванадесет болни с цервикална дистония. При парадигмата за време на реакция се подават двойка предупредителни стимули, последвани от стимул, предизвикващ завъртане на главата. При пациентите с цервикална дистония се установяват значително понижени амплитуди на късните CNV за ротация на главата, сравнени със здрави контроли. Намаляването на амплитудата на CNV при извършване на специфична задача отразява нарушение в невроналната активност, необходима за подготовката за извършване на фазично движение на мускулите на врата и води до едновременна контракция на агониста и антагониста [(224)]. Пациентите с фокална дистония на горен крайник показват сходни абнормни находки при движение на ръката [(195)]. Може да се обобщи, че подготовката за двигателния акт е различна при болните с дистония, което, в част от случаите, води до нарушен мускулен контрол при започване на движението. Проблем може да настъпи дори, когато болният само си помисли за дадено движение. Възможно е тези кортикални промени да отразяват нарушение от изхода на базалните ганглии през таламус до кортикалните моторни полета [(2)].

7.3.2.2. Кортикални соматосензорни потенциали (ССЕП)

Сензорната дисфункция може да бъде демонстрирана чрез изследване на соматосензорни евокирани потенциали (ССЕП) [(30)]. Те се регистрират след периферно прагово електрическо дразнение, което предизвиква слаби мускулни контракции и се разпространява от периферните нерви до гръбначния мозък, мозъчния ствол и кората на главния мозък [(4)].

Късната компонента на ССЕП при стимулация на n. medianus може да бъде абнормна при дистония. Reilly и съавт. [324] установяват, че N30 нараства по амплитуда при графоспазъм, за разлика от Nardone и съавт. [284], които намират нормален N30 при цервикална дистония. Mazzini и съавт. [267] също получават намален отговор, а Grissom и съавт. [177, 186] установяват намаление на N30 при пациенти с фокална дистония на горен крайник. Поради силно вариабилните резултати, към настоящия момент е трудно да се направят генерални заключения.

Компонентите на N20 при стимулация на отделните пръсти показват нарушена репрезентация в първичната сензорна кора [30] като тези находки са валидни при изследване и на двете ръце (дистоничната и клинично незасегнатата ръка) при болни с фокална дистония на горен крайник [272]. Няколко изследвания демонстрират абнормно увеличаване на амплитудата на ССЕП при пациентите с дистония [370], но при единственото заслепено проучване не се установява сигнификантна разлика в амплитудите на ССЕП при болни с дистония, сравнени със здрави контроли или след приложение на ботулинов токсин [96].

7.3.3. Транскраниална магнитна стимулация (ТМС)

Транскраниалната магнитна стимулация се използва от години за активиране на моторната кора при индивиди в съзнание. При първична дистония прагът за електрична стимулация, както и централното проводно време по най-бързо провеждащите кортикоспинални влакна са в норма [377].

Tamura и съавт. провеждат ТМС с двойка свързани стимули (paired associative stimulation - PAS), т.е. прилагане на сетивен стимул, последван след 15-20 ms от единичен ТМС импулс [370] и докладват за преходно увеличение на коровата възбудимост, манифестирана чрез увеличение на P27 от ССЕП, тествани 15 мин след PAS. Установено е и абнормно повишаване и на моторните евокирани потенциали (МЕП),

което не се ограничава само до територията на стимулирания нерв, а включва и други мускули [322].

Проведени проучвания с кортикална ТМС показват намалена интракортикална инхибиция, намалена продължителност на периода на мълчание и абнормно повишаване на МЕП, пропорционално на увеличаването на интензитета на стимула и степента на мускулна контракция [17]. Установено е редуциране на интракортикалната инхибиция при болни с фокална дистония на горен крайник и в засегнатата, и в незасегнатата ръка [166, 327]. Sommer и съавт. съобщават за намалена интракортикална инхибиция при изследване на мускулите на ръката и при болни с идиопатичен блефароспазъм, без данни за дистонично засягане на горен крайник [362]. Намалената интракортикална инхибиция предполага увеличение на възбудимостта на кортикалното моторно поле, както и загуба на *surround* - инхибицията, което може да обясни феномена на прекомерна, неадекватна активация (overflow) при болните с дистония [360].

Коровият период на мълчание е друг маркер за повишена кортикална моторна възбудимост, който може да бъде изследван чрез ТМС. Периодът на мълчание представлява пауза в отвежданата волева ЕМГ активност, предизвикана от единичен ТМС стимул [407]. Продължителността на периодът на мълчание е редуцирана при пациенти с краниална, цервикална и дистония на горен крайник и при пациенти с блефароспазъм [101, 329].

Репетитивната транскраниална магнитна стимулация (рТМС) с честота 5 Hz и надпрагов интензитет предизвиква прогресивна фацилитация на амплитудата на МЕП, която се задържа и след края на стимулацията. Този феномен е свързан с краткотрайна възбуда на кортикалните ексцитаторни интерневрони. При пациенти с фокална дистония на горен крайник има абнормно възстановяване на МЕП фацилитацията, което предполага абнормен патерн на краткосрочната кортикална пластичност

[167]. Изследвани са промените във възбудимостта на моторната кора, предизвикани от периферна стимулация при пациенти с фокална дистония на горен крайник и цервикална дистония, сравнени със здрави контроли. Пациентите с графоспазъм показват значителна фацилитация на тестовата МЕП амплитуда. Централният процес на постъпване на сензорната информация е нарушен при дистонията и това може да допринесе за увеличението на моторната кортикална възбудимост [12]. Чрез ТМС е доказана разширена пространствена интеграция на проприорецепторните стимули в моторното представителство за ръката при здрави музиканти – пианисти. Докато усъвършенстването на двигателните умения при здравите музиканти се свързва с пространствено разрастване на сензорното и моторното корово представителство за ръката (сензо-моторна организация), то при музикантите с дистония това разрастване става прекомерно и вместо да подпомага, започва да нарушава моторния контрол на специфичното движение [335]. Проприорецептивният стимул директно активира поле 4 на моторната кора и е от особено значение за моторното обучение [67, 307]. Вместо до моторно обучение, при музикантите с дистония, ексцесивното разрастване на сензомоторното поле довежда до загуба на пространствената диференциация и мускулните проприоцептивни стимули активират възбудни импулсации към всички мускули на ръката, което се свързва и със загуба на моторния контрол върху извършването на специфично движение [336, 337]. Все още не може да се каже дали това е механизмът, предизвикващ срива в моторния контрол или е следствие от повтарящи се абнормни двигателни патерни. Според няколко проучвания дезорганизацията на сензомоторната интеграция е „ендофенотипен белег“ за дистония [321]. Въпреки това, след като реорганизация може да бъде индуцирана при здрави хора чрез краткосрочно или дългосрочно моторно обучение [331, 334] и е открита такава и при усърдно тренирани професионални музиканти [333], не може

да се изключи хипотезата, че коровата реорганизация би могла да представлява адаптационен механизъм към дистоничния патерн, а не причина за развитието му [332].

Данни за нарушена сензомоторна интеграция се предоставят от проучване, изследващо ефектите на периферна стимулация върху МЕП, предизвикани чрез ТМС, където инхибиторният ефект, нормално продуциран при стимулация на n. medianus липсва при болни с фокална дистония на ръката, но не и при болни с цервикална дистония [12].

7.3.4. Електромиографски методи (ЕМГ)

Дистонията се характеризира с неволеви мускулни контракции, които водят до спазми и абнормни пози [149]. При дистоничните движения могат да се намерят три типа неволева мускулна активност:

1) Най-често се отвежда неволева мускулна активност едновременно от мускулите агонисти и антагонисти, с удължена продължителност на залповете до няколко секунди, която се дължи на нарушена реципрочна инхибиция.

2) Повтарящи се, понякога ритмични залпове от мускулна активност, едновременно от мускулите агонисти и антагонисти, с продължителност 200-500 ms, разделени от сравнително равни периоди на мълчание. Характерно е наличието на постурален тремор с характеристика на есенциален.

3) Неритмични, краткотрайни – до 100 ms, залпове от активност, наподобяващи миоклонии. Те могат да се насложат върху активността от мускулните спазми или да се появят независимо [5].

При честотен анализ от m. sternocleidomastoideus и m. splenius capitis, при болни с тортиколис, се установяват залпове от ЕМГ активност с честота 4-7 Hz, които не се установяват при здрави лица. За възможна причина за находката се смята абнормна кортикоретикуларна и кортикоспинална импулсация, както и повишена възбудимост на

моторната кора [378]. С иглена и повърхностна ЕМГ от m. extensor carpi radialis и m. flexor carpi radialis е записана мускулната активност при извършване на специфични задачи, индуциращи дистония (графоспазъм). Установява се, че едновременната контракция на антагонистите при дистония е неврофизиологично различна от едновременната контракция на мускулите при волево движение и се дължи на абнормна синхронизация на пресинаптичните импулси към антагонистичната моторна единица. Едновременната контракция при дистониите би могла да бъде компенсаторна реакция под волеви контрол [151].

При извършване на движение, вместо нормалния патерн от краткотрайна алтерниращa мускулна активност в агониста и антагониста могат да се наблюдават пет различни електромиографски патерна:

1) Едновременна контракция на мускулите антагонисти
2) Удължена продължителност на залповете от активност до 1 sec
3) Тремор
4) Загубена селективна активация на мускулите, необходими за извършване на дадено движение (активността често обхваща и други мускули, които не са необходими за извършване на движението)
5) Липса на достатъчна мускулна активност за извършване на движението [5].

De Vries и съавт. карат пациенти с цервикална дистония да извършват флексия и екстензия в клинично незасегнат крайник - дясна китка, като извършваните движения се записват от мускулите на предмишницата посредством повърхностна ЕМГ. Въпреки че нито един от болните не се е оплакал от трудности при движение на китката, обективно е демонстрирана по-ниска средна ЕМГ амплитуда (flexor: 0,32 mV и extensor: 0,61 mV), в сравнение със здрави контроли (flexor: 0,67 mV; p=0,021 и extensor: 1,18 mV; p=0,068, гранично сигнификантна разлика). Средната контракция на екстензорната мускулатура е удължена при

пациентите (1860 ms), в сравнение с контролите (1334 ms; p=0,026). Получените резултати предполагат, че при болните с цервикална дистония има абнормна мускулна активация и в клинично незасегнатите части от тялото. Тези находки са в подкрепа на предходни концепции, според които при болните с дистония незасегнатите крайници за в „пре-дистонично“ състояние [109].

7.3.4.1. Треморограма

Пациентите с дистония често имат тремор на крайниците, клинично неразграничим от есенциалния тремор. Този тремор е ирегулярен, със сходна на есенциалния тремор честота, но със значително по-ниска амплитуда. Shaikh и съавт. предполагат, че есенциалният тремор и този, при цервикална дистония, произхождат от различни осцилаторни кръгове и имат различни механизми. Треморът при цервикална дистония произхожда от осцилатори с различни динамични характеристики, продуциращи ирегулярност на изхода, докато есенциалният тремор произхожда от осцилатори със сходни динамични характеристики – продуциращи по-регулярни залпове на изхода [352]. Често срещана находка при болните с дистония е и постурален тремор на ръцете, който е със сравнително ниска амплитуда и по-висока честота. Този вид тремор е често срещан при фамилна предиспозиция за цервикална дистония, но рядко корелира с тежестта на симптоматиката. Той е трудно разграничим от останалите видове постурален и акционен тремор на ръцете и електромиографски изключително много се доближава до усиления физиологичен тремор. Тези данни хвърлят нова светлина върху приетото становище, че треморът на ръцете при дистония е или дистоничен, или есенциален [121].

7.3.4.2. Рефлексология

7.3.4.2.1. Стволови рефлекси - мигателен рефлекс, палпебрален рефлекс, корнеален рефлекс, слухов стартъл рефлекс

Мотоневроните за m. orbicularius oculi започват унилатерално от ядрото на n. facialis, а за m. levator palpebrae - билатерално от централният каудален ядрен комлекс на ядрото на n. oculomotorius. Първичните сензорни аференти от корнеата и клепача окончават с най-голяма плътност в nucleus tractus spinalis n. trigemini, в медуларната му част. От каудалната част на nucleus tractus spinalis n. trigemini се изпращат възбудни проекции ипсилатерално към мотоневроните на m. orbicularis oculi. От nucl. principalis n. trigemini се изпращат двустранни възбудни проекции към мотоневроните на m. orbicularis oculi и инхибиторни проекции към мотоневроните на m. levator palpebrae. Тези структури изграждат централната част от веригата на мигателния рефлекс, който би следвало да се изяви с контракция на m. orbicularis oculi и инхибиция на m. levator palpebrae [(187)]. Електрическата стимулация на n. supraorbitalis предизвиква два (или повече) разделени във времето отговора от m. orbicularis oculi: ранен, първи отговор (R1 - компонент) и късни, втори отговори (R2, евентуално R3 - компоненти) [(228)]. R1 компонентът е кратък, едностранен и ипсилатерален на страната на стимула, с латенция от около 10 ms. R2 компонентът има латенция от около 30 ms, той е по-продължителен и при унилатерална стимулация се появява винаги двустранно [(20)]. Импулсите от R1 и R2 стигат до понс чрез първият тригеминален клон, n. ophthalmicus. За R1 те се провеждат през понса и се превключват през олигосинаптична верига, състояща се от един или два интерневрона, локализирани в близост до главното сензорно тригеминално ядро. Оттам, нервни влакна окончават върху мотоневрони на субнуклеуса на n. intermedius на VII ЧМН [(228)]. За R2 аферентните импулси се провеждат чрез десцендиращия тригеминален спинален тракт в pons и дорзолатералната medulla oblongata преди да

достигнат каудалното спинално ядро. Оттам импулсите се превключват през медуларните асцендиращи пътища, ипсилатерално на стимулираната страна и продължават нагоре, докато прекосят срединната линия на нивото на долната трета на medulla oblongata и продължат пътя си контралатерално. И двата аферентни пътя достигат ядрото на VII ЧМН в pons двустранно. Тригемино-фациалната връзка се осъществява през латералното тегментално поле, медиално на спиналното тригеминално ядро (nucl. tractus spinalis n. trigemini) [187]. Еферентната част на рефлексната дъга се състои от n. facialis и неговия клон n. intermedius. Мигателният рефлекс може да бъде повлиян от супрасегментни структури като кората и базалните ганглии [228) 307]. По-репродуктивният R1 служи като надежден показател за измерване на нервната проводимост по хода на съответната рефлексна дъга. Анализът на R2 спомага за локализацията на лезии на тригеминалния нерв, на лицевия нерв или стволови лезии [42]. Латенцията на R1 отразява проводното време по хода на тригеминалния и лицевия нерв и превключването на импулса в понса. Латенцията на R2, освен аксоналното проводно време, отразява и възбудимостта на интерневроните, както и забавянето в областта на синаптичната връзка [228]. В тясна връзка с възбудният мигателен рефлекс, е антагонистично действащият инхибиторен рефлекс на m. levator palpebrae, който отведен с биполярен иглен електрод, се представя като тонична ЕМГ активност на m. levator palpebrae. Инхибиторният отговор на m. levator palpebrae може да бъде регистриран заедно с възбудните отговори на мигателния (orbicularis oculi) рефлекс и се състои от два периода на мълчание: ранен, кратък, първи, билатерален (SP1) и късен, продължителен, билатерален, втори (SP2) период на мълчание. Ипсилатерално на стимулацията R1 на мигателния рефлекс се появява по време на SP1, докато контралатералният SP1 няма R1 аналог. SP2 се появява билатерално и конкурентно на билатералния R2 [187] . Възбудимостта на мигателния

рефлекс е под локалния контрол на инхибиторни интерневрони, които на свой ред получават десцендентна модулираща импулсация от базалните ганглии и кората [141].

Някои тригери могат да предизвикат блефароспазъм в генетично предразположени индивиди. Предразполагащо условие при експерименти с плъхове е 30% унилатерална загуба на допамин съдържащи неврони в substantia nigra, pars compacta [345]. Намаленото допаминово съдържание довежда до намалена инхибиция в тригеминалните вериги на мигателния рефлекс и води до отслабване на m. orbicularis oculi, което се манифестира клинично със спазми на затваряне на клепачите и други характерни за блефароспазъма симптоми [32]. Последващи проучвания също доказват, че слабостта на m. orbicularis oculi може да тригерира блефароспазъм като обясняват получените резултати с тезата, че ЦНС изработва нови връзки между силата на стимула, произхождащ от мигането и моторния залп, необходим за генерирането на адекватен по сила мигателен отговор [187]. Според някои автори абнормната аферентна импулсация води до постоянно повишено ниво на сензитизация, а ключова роля за променената пластичност имат именно интерневроните в дъгата на мигателния рефлекс [257]. Освен това отслабването на очния мускул намалява слъзния слой, покриващ корнеата, което води до корнеално дразнене и сухо око. Това състояние променя тригеминалната аферентна част на рефлексната дъга на мигателния рефлекс [187]. Нормално единичен тригеминален стимул предизвиква единичен мигателен отговор. При сухо око, обаче, същия тригеминален стимул води до серия допълнителни премигвания, които се появяват през константен интервал – т.е. мигателни осцилации. Сухото око може да служи като модел за тригериране на блефароспазъм. Тези мигателни осцилации може да се разглеждат като по-бавен вариант на репетитивните контракции на m. orbicularis oculi, характеризиращи блефароспазъма [81, 187]. Редица

наблюдения на болни с парализа на Bell, водеща, съответно, до слабост на m. orbicularis oculi, сочат, че впоследствие голяма част от тези болни развиват блефароспазъм [25, 85, 257, 368].

Според модерните теории блефароспазъмът се дължи на абнормна обработка на аферентната информация с последваща дезинтеграция на сензомоторната невронална програма на всички нива на централната нервна система, която се манифестира с дистонични движения у генетично предразположени индивиди. Специален интерес представлява електрично индуцираният мигателен рефлекс и особено R3 компонентът. Мигателният рефлекс има важно значение за разбирането на патофизиологията на блефароспазъма, за функционално ендофенотипизиране и проследяване на състоянието [248].

Патофизиологията на рефлексите, медиирани от V и VII ЧМН е изследвана при проучване върху шестнадесет болни с блефароспазъм и оромандибуларна дистония, сравнени със здрави контроли. ЕМГ активността на дистоничните спазми на периокуларната и мандибуларната мускулатура е подобна на тази, при мускулите, засегнати при генерализирана торзионна дистония. Латенцията на R1 и R2 компонентите на мигателния рефлекс и на корнеалния рефлекс са нормални. Амплитудата и продължителността на R1 и R2 и продължителността на корнеалния рефлекс, обаче, са повишени. При част от пациентите R1 компонентът е наличен и на страната, противоположна на стимула, докато при здрави хора той е наличен само ипсилатерално. Дистоничните движенията на долната челюст при всички пациенти са представени с нормални латенции. Резултатите сочат, че рефлексните дъги на VII ЧМН при блефароспазъм и оромандибуларна дистония са нормални. Въпреки това съществува абнормна възбудна импулсация, вероятно с произход от базалните ганглии към лицевите мотоневрони и интерневрони, медииращи рефлексите на VII ЧМН в ствола [41].

При електрическа стимулация на n. supraorbitalis чрез метода на двойка стимули (кондициониращ и тестов), нормално се регистрира по-голяма супресия на R2 отговора, в сравнение с R1. Степента на инхибиция е толкова по-изразена, колкото по-къси са интервалите между стимулите и се възстановява при по-дълги интервали между тях [229]. Цикълът на възстановяване на отношението между вторият към първият R2 отговор представлява мярка за степента на инхибиция в стволовите интерневронални мрежи, както и за входящата информация към тях, произлизаща от базалните ганглии и кората [383]. Този тест допринася за обективната оценка на реактивността в стволовите пътища при блефароспазъм като доказва, че дезинхибицията е важен физиологичен механизъм за развитието на заболяването [226]. При болни с дистония има дисоциация между кривата на възстановяване на двата отговора (на олигосинаптичния R1 и полисинаптичния R2), което демонстрира възбудни промени на интерневронално ниво [227, 389]. Кривите на възстановяване на мигателния рефлекс показват увеличена възбудимост на R2 отговора при пациенти с блефароспазъм и генерализирана дистония [133]. Същата абнормна находка се наблюдава и при болни със спазмодична дисфония, което навежда на мисълта, че дистонията засяга не само ларинкса, но и други анатомични структури [88]. Кривите на възстановяване показват намалена инхибиция при пациенти с краниална, цервикална, сегментна и генерализирана дистония [41, 133, 385], но не и при пациенти с екстракраниална сегментна дистония [306]. Дезинхибицията допринася за дистонията, редуцирайки обхвата до който нежеланите движения могат да бъдат потиснати. Признаци на дезинхибиция могат да бъдат установени и в клинично незасегнати части, например нарушена реципрочна инхибиция в незасегнатата ръка при болни с фокална дистония на горен крайник [84] и дезинхибиция на мигателния рефлекс при болни без блефароспазъм, но с друга форма на дистония [283].

При част от пациентите с блефароспазъм, различни сензорни трикове като докосване по лицето и др. могат клинично да облекчат спазма. Тяхната патофизиология все още не е известна. Установено е, че R2 отговорът на мигателния рефлекс се редуцира по време на прилагането на сетивни трикове, което предполага съществено влияние на сензорния стимул върху моторния отговор. Абнормно повишената крива на възстановяване на рефлекса, обаче, не се променя [172]. Повърхностната ЕМГ на m. orbicularis oculi помага за класифицирането на патерна на блефароспазъма [299] и разграничаването му от други неврологични състояния като апраксия на отваряне на клепача [217, 237].

Първичната торзионна дистония се асоциира с нарушена стволова функция, което се потвърждава от абнормния мигателен рефлекс при блефароспазъм и абнормната слухова стартъл реакция при цервикална дистония [228]. Muller и съавт. изследват слуховия стартъл рефлекс – стволов рефлекс, в отговор на неочакван силен звуков стимул, но при пациенти с блефароспазъм с цел разширяване познанията върху стволовите патофизиологични нарушения при дистония. Слуховите стартъл отговори се предизвикват чрез биаурални високочестотни звукови стимули, като в същото време с повърхностни ЕМГ електроди се отвежда двустранно активността от m. masseter, m. orbicularis oculi, m. sternocleidomastoideus и m. biceps brachii. Пациентите с блефароспазъм показали абнормности в слуховия стартъл рефлекс, усилен отговор и скъсени латенции (m. masseter, m. orbicularis oculi, m. sternocleidomastoideus). Получените резултатите са в подкрепа на предходни находки, насочващи към повишена стволова активност при болни с блефароспазъм, но отразяват различен модел стволова дисфункция, сравнени с находките при болни с цервикална дистония. Действително, скорошно проучване демонстрира промени в слуховия стартъл рефлекс при болни с цервикална дистония – сигнификантно намалени отговор и амплитуда, с нормални латенции [274]. На тази база

авторите изграждат хипотезата, че различни патофизиологични, механизми са въвлечени в двата вида фокална дистония. Предходните изследвания за възстановяване на кривите на мигателния рефлекс показват повишена интерневронална възбудимост в стволовите кръгове при пациенти с краниална и цервикална дистония [306, 385]. Слуховият стартъл рефлекс се медиира и интегрира от каудалната група ретикуларни ядра в понса, базалните ганглии, както и от по-висшестоящи структури. Следователно разстройства, свързани с нарушение в палидо-таламо-кортикалните кръгове могат да се презентират с абнормен слухов стартъл рефлекс [274]. В заключение, загубата на инхибиция на стволовите рефлекси при дистонията може да рефлектира в промяна на десцендентните проекции към инхибиторните неврони, които индиректно се модулират от палидо-таламо-кортикалния моторен кръг [274, 385].

7.3.4.2.2. Спинални рефлекси – рефлекс на разтягане

Повишената интерневронна активност се демонстрира с промени в различни неврофизиологични методики. Рефлексът на разтягане на мускула показва удължена продължителност на втория компонент [5].

7.3.4.2.3. Спинални рефлекси - тоничен вибрационен рефлекс

В контраст с фазичната активност на Т-рефлекса (фазичния рефлекс на разтягане на мускула) и Н-рефлекса, тоничният вибрационен рефлекс отразява бавната и продължителна рефлексна контракция на мускула при прилагането на вибрация върху самия мускул или сухожилието му [3, 64, 200]. Той отразява постуралните и волеви движения [87]. Има значение в оценката на реципрочната инхибиция, пресинаптичната инхибиция и централния, надсегментен контрол на волевите движения [228]. Употребата му не е особено разпространена в клиничната практика, поради голямата му вариабилност и участието на надспинални

структури в неговото осъществяване [3]. Все пак той може да се използва за диагностика на начална, субклинична слабост от централен произход, ригидност, спастичност, както и неволеви движения като дистония и др. [223, 245]. Методът има и известен терапевтичен ефект, който за съжаление трае само няколко минути. Въпреки това техниката би могла да се развие като обещаващ диагностичен тест при пациенти със спинално гръбначномозъчно увреждане и дистония [245].

7.3.4.2.4. Спинални рефлекси - H-рефлекс

H-рефлексът е спинален моносинаптичен рефлекс и се получава при електрическа стимулация на аферентните влакна на смесен нерв и активиране на мотоневроните към мускула. Така може да бъде измерена нервната проводимост по цялото протежение на аферентните и еферентните пътища, най-вече в проксималните части на периферните нерви [3, 228]. Той може да бъде намерен в определени мускулни групи на горните крайници, инервирани от n. medianus и n. radialis, но най-вече в мускулите на подбедрицата, инервирани от n. tibialis [333]. Предизвикана с оптимален електрически стимул, амплитудата на H-рефлекса може да даде информация степента на мотоневронна възбудимост [43, 234, 384]. Често супресията на H-рефлекса дава информация за различни състояния, особено проксимални периферни (коренчеви, плексусни) лезии, но също така може да отрази увреда в пресинаптична инхибиция по IA аферентните влакна [3, 339, 390]. Измерването на H-рефлекса подпомага количествената оценка на супраспинални и сегментни влияния върху алфа мотоневроните [118, 155]. Той може да бъде използван в диагностиката на първична дистония [55].

Техниката с двойка стимули (кондициониращ и тестов стимул) дава информация за ефектите на реципрочната инхибиция, както и промяната в мотоневронната възбудимост [228]. Кривите на възстановяване на H-рефлекса показват повишена фацилитация при болни с първична

дистония [5]. При болни с генерализирана дистония се установява сигнификантно увеличена крива на възстановяване в ранната инхибиторна фаза на H-рефлекса от m. soleus, в сравнение с кривата на възстановяване при фокална дистония, което предполага по-голяма степен на дезинхибиция при генерализираните форми. И болните с генерализирана, и болните с фокална дистония показват значително по-висока крива на възстановяване на късната, възбудна, фаза на рефлекса, в сравнение със здрави контроли [341]. Според Koelman и съавт. кривата на възстановяване на H-рефлекса от m. soleus е полезен неврофизиологичен показател за разграничаване на пациентите с дистония от здравите контроли, особено в нейната късна, възбудна фаза. Освен това те смятат, че получените находки отразяват наличието на клинично нарушение в изследвания засегнат крайник, а не тежестта на симптоматиката [235]. Реципрочната инхибиция на H-рефлекса във флексорната мускулатура на ръката е изследвана при пациенти с графоспазъм и различни професионални дистонии. Първата фаза, отразяваща реципрочната инхибиция е в норма, за разлика от по-късната фаза на пресинаптична инхибиция, където се установява редукция на отговора. Подобни находки, обаче, са установени и при болни със симптоматична хемидистония. В последващо проучване същите автори намират отклонения и в късната (пресинаптична), и в ранната фаза на реципрочна инхибиция, изследвайки болни с лезии на ЦНС (хемиплегия и хемипареза), дължащи се на мозъчен инсулт. Следователно получените резултатите представляват интерес, но не са специфични за диагностиката на идиопатичната фокална дистония [282].

7.3.4.2.5. F-вълна

F-вълната е акционен потенциал, предизвикан от мускула при супрамаксимална електрическа стимулация на нерва, което се дължи на антидромно активиране на мотоневроните в преден рог. В сравнение с

М-отговора има по-малка амплитуда, нестабилна форма, по-дълга и променяща се латенция. В по-дисталните точки на стимулиране латенцията на F- вълната е по-дълга [3].

Латенцията е най-постоянният параметър на F-вълната и се използва за определяне скоростта на провеждане по двигателните влакна на периферните нерви. Минималната латенция на F-вълната отразява скоростта по най-бързо провеждащите влакна [3, 228].

При нормални индивиди честотата на поява на F-вълната варира, но средно е в порядъка на 79%. Възможно е честотата на F-вълната да отразява възбудните промени в големите моторни единици, с бързо провеждащи аксони, ако е вярна хипотезата, че клетките на Renshow инхибират малките моторни единици по-ефективно [129]. Амплитудата и честотата на поява на F-вълните са показател за възбудимостта на мотоневроните, така, както и Н-рефлексът [3, 228]. В противовес на общите разбирания, сравнението между двете методики трудно може да разграничи дали промените в мотоневронната активност се дължат на пресинаптичен или на постсинаптичен дефект [193, 228].

F-вълната се променя при лезии на централния двигателен неврон, водещи до свръхвъзбудимост на мотоневроните в предните рога – голяма по амплитуда вълна, понякога надминаваща и М-отговора, увеличена продължителност и увеличен процент на поява [152, 196, 197, 263, 273]. F-вълната се променя – предимно за сметка на увеличение на амплитудата и при заболявания на периферния двигателен неврон [156, 228].

Интерес представлява проучването на Wohlfarth и съавт., които изследват обективно, с методите на повърхностната ЕМГ, пациенти с тортиколис и графоспазъм преди и след апликацията на ботулинов токсин. Сравнявани са сумарният моторен акционен потенциал (СМАП), скороста на провеждане по моторните влакна, минималните и средните латенции на F-вълната и процентът на поява на F-вълната при 30

стимула на нелекуваните мускули за всяка страна (n. ulnaris – m. abductor digiti minimi, n. peroneus – m. tibialis anterior). СМАП и скоростта на провеждане по моторните влакна не показват сигнификантни промени. И за двата изследвани нерва, обаче, и минималната, и средната латенция на F – вълната са леко удължени 1 седмица след лечението и се възстановяват до изходните стойности след около 5 седмици. Отбелязва се редукция в процента на получаване на F-вълната 1 седмица след терапията за десния улнарен и двата перонеални нерва. Малко вероятно е тези резултати да се дължат на увредена невромускулна трансмисия, а най-вероятно са вследствие от намаляването на възбудимостта на алфа-мотоневроните (след терапията с ботулинов токсин) и в нелекуваните мускули. Редукция на активността на мускулното вретено или промени във възвратната инхибиция също се обсъждат като възможни причини [409].

Установено е, че интратекалната апликация на Baclofen също променя F-вълната – предимно нейната амплитуда и средна продължителност [125].

7.3.4.2.6. Изследвания и сравнителни проучвания на F-вълната и H-рефлекса

F-вълната често се използва за изучаване на мотоневронната възбудимост, но някои автори предполагат, че в сравнение с H-рефлекса F-вълната е в по-ниска степен чувствителна към промените на мотоневронната възбудимост [193, 252].

От друга страна, техниката за получаване на H-рефлекса страда от редица методологични несъвършенства: той не отразява само мотоневронната възбудимост, но и промените в инхибиторните механизми, действащи на нивото на Ia аферентната синаптична връзка, провеждаща рефлекса; не може напълно да се изключи възможността за провеждане на H-рефлекса не само чрез моносинаптичната верига, но и чрез допълнителни не-моносинаптични пътища, или редуцирането му

вследствие на олигосинаптична инхибиция (например автогенна Ib инхибиция и инхибиция чрез клетките на Renshaw); промените във възбудимостта на интерневроните по хода на тези олигосинаптични връзки също допринасят за промени в амплитудата на отговорите, т.е. те не са зависими само от променената възбудимост на мотоневроните; H-рефлексът се отвежда най-добре от m. soleus и m. flexor carpi radialis и по-рядко от m. quadriceps femoris, m. tibialis anterior и m. extensor carpi radialis и само по изключение от малките мускули на ръката и стъпалото. Поради това изследването е ограничено само до определен брой мускули [193]. Според редица проучвания F-вълната може да осигури независима мярка за степента на възбудимост на мотоневроните [154, 155]. F-вълната се предизвиква при антидромна реактивация на мотоневроните при надпрагови стимули. Това е разликата с H-рефлекса, който изчезва при такъв интензитет на стимула, поради колизия на антидромния залп в моторния аксон. F-вълната, за разлика от H-рефлекса, се регистрира най-добре от дълбоките, малки мускули на ръката и стъпалото и представлява специален интерес при изследването на тези мускули. Предполага се, че големината на F-вълната (следователно вероятността за повторна възбуда на мотоневрона след антидромната стимулация) зависи от мотоневронната възбудимост. Връзката между мотоневронната възбудимост и големината на F-вълната е сложна, тъй като повторното възбуждение зависи от рефрактерния период на аксона. Следователно намаление на F-вълната може да се установи както при силна фацилитация на мотоневроните, така и при инхибиция. Като цяло, изглежда, че повишената мотоневронна възбудимост рефлектира чрез увеличаване на F-вълната, но тази връзка не винаги е еднозначна [140]. Очевидно амплитудата на F-вълната не би следвало да се променя при пресинаптична инхибиция по Ia нервните окончания. Следователно може да се оспорва тезата, че промените на F-вълната и H-рефлекса са сравними и осигуряват

индиректна оценка за промените в пресинаптичната инхибиция, провеждана по Ia аферентите, защото тя всъщност медиира само H-рефлекса [193].

Начините за активация на мотоневроните при H-рефлекса (бавни, ранно възбудими единици) и F-вълната (предимно бързи моторни единици) може да са толкова различни, че тяхната чувствителност в отразяването на промените във възбудимостта на мотоневроните да е коренно различна [193].

Ефектите на волева контракция на различни мускули върху H-рефлекса се изучават в редица проучвания, за да се установи дали полученият отговор е достатъчно надежден, за да бъде използван за диагностични цели [63, 228, 270]. Burke и съавт. установяват, че при волева контракция на мускула, амплитудата на H-рефлекса е по-голяма (в сравнение с покой) и той може да бъде регистриран при по-малък интензитет на стимула, но получените резултати са достатъчно репродуктивни само при изследване на рефлекса от m. tibialis anterior и m. abductor policis brevis. При сравняване на латенциите на H-рефлекса, с тези на F-вълната не са установени статистически значими промени в латенциите на H-рефлекса при релаксиран и контрахиран мускул. Минималните латенции на F-вълните от m. abductior policis brevis и m. tibialis anterior са по-кратки, в сравнение с латенциите на H-рефлекса, но това не важи за m soleus. За m. soleus F-вълните се отвеждат само от най-бързо провеждащите моторни единици, вероятно точно тези, които са с по-малка готовност на възстановяване при H-рефлекса. Авторите заключават, че за повечето моторни единици H-рефлекса и F-вълната се евокират преференциално от различни мотоневрони, съответно ниско- и високопрагови [63].

В клинико-електромиографско проучване на болни с цервикална дистония са изследвани отговорите от мускулите на долните крайници при стимулацията на n. tibialis (H-рефлекс, M-отговор, F-вълна) и мускулната електрическа активност в покой и по време на дистонични

хиперкинезии. На базата на получените ЕМГ отговори е наблюдавана инхибиция на рефлексната възбудимост на алфа-мотоневроните (Hmax/Mmax в m. soleus е редуцирана в 50-67%). Промените в Hmax/Mmax съотношението в m. gastrocnemius са непостоянни. Силно впечатление правят получените резултати за значителна вариабилност на амплитудата на Н-рефлекса. Изказва се предположение за дискоординация на активността на сегментния невронален апарат, включващ алфа и гама мотоневроните и интерневроните при идиопатична торзионна дистония, въпреки че няма яснота за конкретните механизми на това разстройство. Обсъжда се ролята на спиналния апарат в развитието на дистоничните хиперкинезии [290].

7.3.4.2.7. ТМС и периферна ЕМГ стимулация – МЕП, Н-рефлекс, F-вълна

Richardson и съавт. изследват ефектите на периферна електрическа стимулация върху кортикалната възбудимост и *surround*-инхибицията, индуцирана от волево мускулно движение при болни с фокална дистония на горен крайник, като за целта измерват дигиталната късоаферентна инхибиция (dSAI), МЕП и F-вълната. Болните получават електрическа стимулация на пръст/периферен нерв, последвана след определен интервал от ТМС стимулация. Между отделните групи изследвани не се установява промяна във F-вълните от n. ulnaris, което предполага, че промените в дигиталната късоаферентна инхибиция са медиирани по-скоро на кортикално, отколкото на спинално ниво. Според авторите, въпреки че F-вълната има своите ограничения като мярка за гръбначномозъчна възбудимост, тя все пак е важен показател, който надеждно може да бъде измерван в таргетните мускули, което би било трудно изпълнимо, използвайки други техники, напр. Н-рефлекса, за мускулите на ръцете [325]. Чрез транскраниална магнитна стимулация, стимулирайки цервико-медуларната връзка и впоследствие прилагайки

електрическа стимулация на периферен нерв, авторите изследват H-рефлекса, F-вълната, МЕП и някои други показатели при движение на контралатералния (незасегнат) крайник при болни с дистония. МЕП от цервико-медуларната връзка не показали отклонение от нормата, за разлика от H-рефлекса и F-вълната, които показали значително понижение при движение в контралатералния крайник, което авторите интерпретират като нарушение в постсинаптичната инхибиция или дисфацилитация на големите моторни единици. Понижението на H-рефлекса при нормални СМАП се свързва с нарушена пресинаптична инхибиция по Ia аферентните влакна, медиирани от супрасегментни структури [81]. При още едно ТМС проучване през 2004 г., Sohn и Hallet стимулират с магнитен импулс моторната кора, след предшестваща ЕМГ електрическа стимулация на m. flexor digitorum superficialis. Установена е лека супресия на МЕП от abductor digiti minimi по време на движение на показалеца и значително увеличена амплитуда и процент на поява на F-вълната. Описаните промени се асоциират с намалена кортикална възбудимост [360].

8. ГЕНЕТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Диагностиката на дистонията се извършва предимно на базата на клиничната оценка на състоянието и изключването на други възможни причини (ултразвукови, образни изследвания, електрофизиологични методи, фармакологични и биохимични тестове и др.) [403].

Единственият сигурен метод за диагностика на идиопатичната торзионна дистония е изследването на DYT гените (DYT1-DYT15). Както класическата идиопатична генерализирана торзионна дистония с начало в детска възраст, така и първичните фокални дистонии с начало в късна възраст се унаследяват по автозомно-доминантен път, но с

намалена пенетрантност на гена (за фокалните форми генната пенетрантност е около 5-12%, а за генерализираната – около 30%), следователно отрицателният резултат не отхвърля диагнозата [5, 404]. Към момента достъпно в рутинната практика е единствено изследването за DYT1 чрез молекулярен генетичен тест на TOR1A гена [58, 232].

9. ЛЕЧЕНИЕ НА ДИСТОНИИТЕ

Лечението на първичните дистонии е симптоматично. Освен самото заболяване е уместно, също така, да се лекуват често срещаната при тези болни реактивна депресия, както и усложненията при дългогодишен ход на заболяването – радикулопатии, миелопатии, ортопедични аномалии и други [106].

9.1. Медикаментозна терапия

Медикаментозната терапия се използва предимно в случаите на генерализирана дистония или като допълнителна терапия при лечението на фокалните форми, провеждано основно с ботулинов токсин, въпреки, че към момента няма данни от клинични проучвания, потвърждаващи синергичния им ефект [106, 209].

Най-широко използвани за лечение на различните форми на дистония са антихолинергичните медикаменти, бензодиазепините и Baclofen [106].

9.1.1. Допаминергични медикаменти

Леводопа е средство на избор при лечението на допа-повлияващата се дистония като са постигнати отлични ефекти рамките на 100-750 mg/дн [17, 293]. Симптомите на допа-повлияващата се дистония в някои случаи се облекчават и от допаминови агонисти [246]. Няма клинични доказателства в подкрепа на ползата от леводопа или допаминови агонисти при

лечението на останалите форми на дистония, а около 20% от болните дори чувстват субективно влошаване [17].

9.1.2. Антидопаминергични медикаменти – блокери на допаминовите рецептори (haloperidol, pimozide, clozapine, risperidone) и изчерпващи допаминовите депа (tetrabenazine, reserpine)

Употребата на допамин-рецепторните блокери е силно ограничена, тъй като могат да предизвикат необратими невролептични двигателни нарушения. Съществуват данни, че clozapine може да бъде ефективен при невролептична дистония [106], но не е доказана ефективност при идиопатичните дистонии [17]. Няма достатъчно доказателствени данни за терапевтичния ефект на risperidone върху различните форми на идиопатична дистония [17]. Няколко, макар и малки, клас IV проучвания доказват добра терапевтична ефективност на tetrabenazine. Установява се и симптоматично облекчение на симптоматиката от класическия невролептик haloperidol. [17].

9.1.3. Антихолинергични медикаменти

Ефективни при генерализирана дистония в около 40% от случаите, но при част от проучванията за цервикална дистония не се установява особено повлияване, а са съобщени повече странични ефекти, в сравнение с ботулиновия токсин. Употребата им е уместна при млади хора и давност на дистонията под пет години [106]. Две малки плацебо-контролирани проучвания показват ефект от приложението на trihexyphenidyl при лечението на идиопатична дистония с начало в детска възраст и симптоматични дистонии. Но при пациенти с краниална дистония не се установява статистически значима разлика между периферно действащи, централно действащи антихолинергици и плацебо. Според авторите не се установява съществен ефект от

холинергични медикаменти по отношение на фокалните форми на идиопатична дистония с начало в късна възраст [17, 174].

9.1.4. Бензодиазепини

Най-широко използвани са clonazepam и diazepam. Имат добър ефект при леките форми на дистония [106]. Има данни, че употребата на бензодиазепини в комбинация с антихолинергици, особено когато последните не са показали достатъчна ефективност, добре повлияват симптомите на блефароспазъм и миоклонус-дистония. Това вероятно се дължи на миорелаксиращия им ефект [22].

9.1.5. Baclofen

Като дериват на ГАМК, baclofen води до редукция на гръбначномозъчната интерневронна и мотоневронна свръхвъзбудимост. В ретроспективно проучване е доказан добър терапевтичен ефект, особено при първична торзионна дистония с начало в детска възраст и не толкова добър ефект при идиопатични дистонии в късна възраст [173]. При дистонии с начало в зряла възраст, ефектът му е изучаван предимно при лечение на оромандибуларна и генерализирана дистония, като в част от случаите показва добра ефективност [106].

Интратекалното приложение на baclofen се използва при тежките форми на генерализирана дистония, но употребата му в последните години намалява с развитието на дълбоката мозъчна стимулация (DBS). Не са събрани достатъчно данни за проследяване на изхода от лечението при първичните дистонии, но има сигурни доказателства за терапевтичния му ефект при симптоматичните форми, особено тези, които се съпътстват от спастицитет [17, 125].

9.1.6. Други

Част от болните са показали добър терапевтичен отговор към tetrabenazine, diphenhydramine [106]. Прилагани са още алкохол, lidocaine, phenytoine, carbamazepine, tizanidine, L-tryptophan, естрогени, lithium, cannabidiol, propranolol без доказана сигурна клинична ефективност (налични са проучвания само клас IV и то само за част от споменатите медикаменти) [17, 209]. Към момента няма репрезентативни извадки за терапевтичния ефект от valproate [359].

9.1.7. Комбинирана медикаментозна терапия

Комбинираното лечение включва тройни комбинации от медикамент, изчерпващ допаминовите депа, допаминов рецепторен блокер и антихолинергичен медикамент. В други случаи се използват комбинации от антихолинергични медикаменти и бензодиазепини [5].

9.2. Хемоденервация

Терапията с ботулинов токсин не променя структурните и функционални увреди в ЦНС, но отслабва свръхактивността на мускулите, причиняваща болка и инвалидизация, чрез блокиране на пресинаптичното освобождаване на ацетилхолин в невромускулния синапс [355]. Поради молекулярния търновер в невромускулния синапс и разрастването на колатерали, невроналната активност започва да се възвръща след около 3 месеца, с напълно възстановяване функцията след приблизително 6 месеца [60]. Някои нервни терминали не се засягат при апликацията на токсина и позволяват съкращаване на инжектираните мускули, но с по-слаб интензитет. Тази „слабост" позволява подобрение в позицията и функцията на дистоничния мускул, като степента на слабост зависи от дозата, а продължителността на ефекта - от приложения серотип ботулинов токсин [338].

Съществуват седем серотипа ботулинов токсин, A-G [208]. Два от тях - тип A (Botox, Dysport, Xeomin, Sculptra, Reloxin, Vistabel) и тип B (Myoblock, Neurobloc) са проучвани най-интензивно и са достъпни в търговската мрежа за клинична употреба [5], като и двата типа са с доказана ефективност по отношение на лечението на фокалните дистонии, но не е ясно дали единият тип има предимство пред другия [93]. Ботулинов токсин F е подложен на множество клинични проучвания, но не е навлязъл широко в употреба поради кратка продължителност на ефекта - около месец [106]

Клиничните ефекти се проявяват напълно след една седмица от инжектирането на токсина и продължават приблизително 3-4 месеца. Ботулиновият токсин е чужд протеин и може да действа като антиген. При някои пациенти това води до образуването на неутрализиращи антитела и резистентност към терапията, но ако токсина се инжектира през интервал, не по-чест от 3 месеца, този риск значително намалява [208].

Ботулиновия токсин е средство на избор при лечение на блефароспазъм и се прилага като терапия още от 1983 г. - умерено до значително подобрение се наблюдава в около 95% от случаите. Най-честите странични ефекти, възникващи под 10% от случаите включват птоза, диплопия, сълзене, локална хеморагия, отзвучаващи в рамките на две седмици [207, 212, 354].

Оромандибуларната дистония рядко се повлиява от медикаментозна терапия и не подлежи на хирургично лечение. Инжектирането на ботулинов токсин в m. masseter, и/или m. temporalis, значително повлиява дистонията и облекчава дизартрията и дъвкателните нарушения в 80-100%. Временно нарушение в гълтането е най-честият страничен ефект, наблюдаван в по-малко от 20% [212, 354].

Добро повлияване на симптоматиката е отчетено при фокална дистония на горен крайник – 77% и при други форми на фокална дистония – 90% [212, 354].

Цервикалната дистония е една от най-често срещаните първични дистонии и най-честата и добре проучена индикация за приложение на ВТХ като в ретроспективен пет-годишен анализ се установява терапевтичен ефект в около 90% от случаите [212]. Като резултат от ранна интервенция с ВТХ, рядко се развиват вратни контрактури. Вратните контрактури, неправилната мускулна селекция и дозировка са сред причините за първично-неповлияващата се дистония [26, 354]. Възможно е да възникнат системни странични ефекти като обща слабост и неразположение, вследствие хематогенно разпространение на токсина, но това се случва рядко, при по-висока доза и редки посещения от страна на пациента [285].

Ботулиновият токсин е средство на избор в купирането на ларингеалната дистония (и аддукторната, и абдукторната форма) като подобрение настъпва в 75-95%. Страничните ефекти се изразяват в трудности при преглъщане в около 60%, преминаващи за 3-7 дни и/или транзиторна хипофония [5, 207].

Няма абсолютни контраиндикации за приложението на ботулиновия токсин. Относителни такива са наличие на инфекция в областта на инжектиране, миастения гравис и миастеноподобни симптоми, латерална амиотрофична склероза, състояние след прекаран полиомиелит, употреба на аминогликозиди, бременност и лактация [5, 285].

9.3. Хирургично лечение

9.3.1. Дълбока мозъчна стимулация (DBS)

Дълбоката електрическа стимулация на вътрешния globus pallidis (GPi) е с доказана ефективност при болни с първична генерализирана торзионна

дистония, сегментна дистония или пациенти с усложнена цервикална дистония, при които останалите терапевтични стратегии не дават желания резултат [77, 241]. Обсъжда се приложението й в лечението на симптоматични дистонии (например хемидистония), status dystonicus, професионални дистонии и др. [241, 397]. Установява се значимо подобрение в клиничната симптоматика и качество на живот в около 40-90% от болните с генерализирана, както и със сегментна дистония, обективизирано с клиничните скали за оценка на генерализирана дистония – BFM, UDRS и GDRS, като се съобщава за дълготраен (минимум двугодишен) ефект от лечението [52, 99, 238, 279, 357]. Изключително добри резултати се постигат и при деца с DYT1 генерализирана първична торзионна дистония [98]. Пациенти с усложнен тортиколис (сагитално и латерално изместване, антероколис и различни комбинации, тремор на главата и др.) показват много добри резултати след DBS при едно- и двугодишно проследяване и оценяване на състоянието с TWSTRS [137, 231, 242]. Стимулацията чрез микроелектроди, локализирани директно в постеровентралната част на GPi осигурява най-добър цялостен ефект [238, 382]. В заключение може да се каже, че DBS е ефективен метод за лечение на първичните дистонии, с приемлив профил на безопасност и рядко негативно повлияване на когницията [397].

9.3.2. Невроаблативни техники

ЦНС радиочестотната аблация включва таламотомията и палидотомията. Намират приложение при лечението на пациенти с тежки и рефрактерни форми на дистония, но също така са свързани с по-висок периоперативен риск и риск от късни усложнения [17, 211]. Според ретроспективното проучване на Yoshor и съавт., пациентите, подложени на палидотомия демонстрирали значително по-добри дългосрочни резултати, в сравнение с тези, подложени на таламотомия [410]. До

момента, обаче, липсват достатъчно проучвания, сравняващи двата метода [17].

9.3.3. Селективната периферна денервация (с/или без последваща миоектомия)

Методът е показан предимно при пациенти с идиопатична цервикална дистония, неповлияващи се от лечение с ботулинов токсин или медикаментозна терапия. Болни с тремор на главата или фазични/миоклонични движения не са подходящи. Съобщава се за добър дългосрочен ефект в до 2/3 от оперираните и ниска честота на страничните ефекти [17, 56].

9.3.4. Интрадурална предна цервикална ризотомия и селективна рамисектомия

При цервикална дистония се цели селективна денервация, чрез която да се постигне отслабване на мускулния спазъм. Ретроспективни проучвания показват значимо подобрение на симптомите на дистонията, както и добър дълготраен ефект. Тези методи по-късно се заместват от периферната денервация или миотомия, а след ерата на ботулиновия токсин са почти изоставени [159, 240]. Други проучвания показват вариабилни резултати по отношение на ефект и усложнения, но като цяло рутинната им употреба не се препоръчва [17].

9.3.5. Микроваскуларна декомпресия

Включва дисециране на вертебралната или долна задна малкомозъчна артерия от XI ЧМН, горните цервикални коренчета или ствола. Тъй като дистоничните спазми рядко се ограничават само до мускулатурата, инервирана от XI ЧМН, както и липсата на достатъчно постоперативни данни са причина метода да бъде използван по изключение в клиничната практика [218].

9.3.6. Миотомия

Целта на манипулацията е да се контролират симптомите на дистонията чрез частично сециране на определени мускули. Не се прилага в рутинната практика [239].

Страничните ефекти от периферните хирургични интервенции включват пареза/парализа на ръката, слабост във врата и дисфагия [211].

Периферните хирургични интервенции за блефароспазъм включват селективна нервна авулзия и миоектомия, показващи вариабилни резултати [51, 150].

9.4. Други лечебни интервенции

Съществуват данни от проведено проучване на болни с дистония на горен крайник, подложени на продължителна имобилизация, според които при по-голямата част от болните настъпва умерено към значително подобрение. Възможното патофизиологично обяснение е, че продължителната имобилизация води до пластична кортикална реорганизация, свързана с инактивитета [317]. В друго проучване за използване на ортезни средства при болни с графоспазъм, резултатите са противоположни – доказана е безполезността на ортезното средство [373].
Голям брой проучвания показват положителен ефект от физиотерапия и рехабилитация, различни техники на моторно и сензорно обучение, предимно при болни с фокални форми на дистония [71, 73, 199, 268, 412].
Нискочестотната транскраниална магнитна стимулация в продължение на 20 минути повлиява благоприятно дистонията за около 3 часа [5].
Транскутанната електрическа нервна стимулация на мускулите на предмишницата е показала добър ефект при болни с графоспазъм [380].

Прилагането на проприоцептивни техники, особено вибрации, върху дистоничния мускул има добър ефект при професионалните фокални дистонии (например при музиканти) [5, 335].

Лечението чрез акупунктура, акупресура, биофийдбек и поведенчески модификации няма съществен ефект върху първичните дистонии [5].

Бъдещите насоки за развитието на лечението на идиопатичните дистонии са свързани с напредъка на науката в тази област, като надеждите се фокусират върху усъвършенстване на неврохирургичните похвати, разработването на генна терапия и терапия със стволови клетки [211].

10. ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР

От направената литературна справка става ясно, че дистониите, в това число и първичната дистония, са изключително хетерогенна група по отношение на клинична изява, тежест на симптоматиката, възраст на възникване и други признаци, което понякога затруднява диагностицирането на по-ранните и леки стадии на заболяването. Тези предпоставки създават трудности при определяне честотата на дистониите, затова и повечето епидемиологични проучвания в тази сфера са свързани с търсенето на медицинска помощ, въпреки че резултатите от такъв вид проучвания водят до редица неточности в интерпретацията на получената информация. Съществуват някои противоречиви становища, но според повечето епидемиологични данни дистонията е рядко заболяване, като все още реалната популационна заболяемост и болестност остават недостатъчно добре проучени. Основните причини за това са свързани с липсата на регистри на болните с дистония в световен мащаб, както и с клиничната и етиологична хетерогенност на заболяването. До момента не открихме публикувана информация за честотата на дистониите за България.

В световен мащаб се засилват тенденциите, свързани с измерване на влиянието на болестта върху качеството на живот, както и ефекта от различни манипулации и терапевтични интервенции. Поради това широко приложение намират скалите за оценка на тежеста на отделните видове дистонии. От направената справка не успяхме да установим валидирана за нашата страна скала за оценка на тежестта на дистониите.

По отношение на патогенезата на първичните дистонии – въпреки, че редица образни и патобиохимични изследвания откриват някои микроструктурни промени и отклонения в биохимични процеси, все още не е установена категорична мозъчна лезия, с която да се обясни

заболяването. Основният патофизиологичен процес е свързан с нарушената инхибиция на всички нива на ЦНС. Неврофизиологичните методи не се използват рутинно в клиничната практика, но съществено допринасят за разкриването на редица от патофизиологичните механизми при дистониите. Електромиографските методи, в частност електроневрографските изследвания, с използване на повърхностни електроди, са широко достъпни, неинвазивни и безопасни, а в същото време биха могли да доставят ценна информация за състоянието на стволовите и спинални рефлекси при болните с първична дистония, както и да бъдат оценени характеристиките на дистоничните движения, а при наличие на тремор – и характеристиките на тремора.

Лечението на дистониите е изцяло симптоматично. Фокалните форми се лекуват преди всичко с ботулинов токсин, а генерализираните и терапевтично резистентни дистонии – неврохирургично, като изключително добри резултати са постигнати с DBS. В България сравнително отскоро навлезе лечението на дистониите чрез DBS, като на този етап не успяхме да открием публикувани материали за най-често прилаганите лечебни интервенции при болните с идиопатична дистония и терапевтичният им ефект.

Гореописаните изводи от направения литературен обзор налагат провеждането на проучване относно честотата на заболяването в България, анализ на някои клинични и неврофизиологични характеристики, както и адаптация на въпросници, оценяващи качеството на живот при болните с дистония сред българската популация.

ГЛАВА II: ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ:

Целта на настоящата работа е да се извършат комплексни клинични и неврофизиологични проучвания при болни с първична дистония с оглед на по-задълбоченото разбиране на патофизиологичните механизми и клиничната вариабилност на заболяването.

ЗАДАЧИ:

Задача 1. Проучване на данни за честотата и разпределението по пол, възраст и други признаци, на болните с идиопатична дистония в България.

Подзадачи:

1.1. Проучване на наличните епидемиологични данни за заболяемостта и болестността от първична дистония в България.

1.2. Проверка за налични регистри на болните до момента.

1.3. Преглед на наличната медицинска документация в специализирано третично звено за лекарска помощ - УМБАЛНП „Св. Наум“ за период от четири години.

1.4. Клинична проверка и оценка на откритите чрез медицинската документация случаи.

1.5. При получаване на статистически значима извадка – оценка на различни демографски характеристики – пол, възраст и др.

Задача 2. Осъществяване на различни клинико-демографски, клинични и клинико-инструментални интерпретации, преглед на терапевтичните интервенции.

Задача 3. Културална адаптация на the Burke-Fahn-Marsden scale (BFM) и Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) - скалите за оценка на дистония.

Подзадачи:

3.1. Лингвистична адаптация на двете скали за оценка на дистониите, съгласно международните критерии.

3.2. Психометрична валидация на скалите.

Задача 4. Изследване и интерпретиране на определени електрофизиологични параметри при болни с първична дистония – стволовият мигателен рефлекс и спиналните H-рефлекс и F-вълна.

Подзадачи:

4.1. Електромиографско изследване на латенциите и продължителността на R1 и R2 компонентите на мигателния рефлекс при болни с различни форми на първична дистония.

4.2. Търсене на абнормна билатерална поява на R1 компонента на мигателния рефлекс.

4.3. Изследване на H-рефлекса и проверка на неговата възпроизводимост от мускулите на горни крайници.

4.4. Изследване на параметрите на F-вълната – минимална латенция, честота на поява, амплитуда, предизвикани при стимулация на n. medianus и n. ulnaris при болни с различни форми на първична дистония.

ГЛАВА III: МАТЕРИАЛИ, МЕТОДИ И ИЗСЛЕДВАН КОНТИНГЕНТ

1. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1.1. Документални методи

За проучване на наличните епидемиологични данни за честотата на болните с първична (идиопатична) дистония в България е проведено официално запитване до Националния център по здравна информация (НЦЗИ) и Националната здравноосигурителна каса (НЗОК).

Направен е преглед на болничния архив за хоспитализираните болни с диагноза идиопатична дистония за период от четири години в една университетска болница - УМБАЛНП “Св. Наум“ – гр. София, със специализирана клиника по „Двигателни нарушения“.

Прегледани и изследвани са част от болните, преминали стационарно лечение в болницата през споменатия период.

Допълнително са прегледани и изследвани болни, които не са постъпвали за лечение в УМБАЛНП “Св. Наум“ по време на изследвания четиригодишен период.

1.2. Демографски методи

Изчисляване на основните показатели за честотата на първичните дистонии. Оценка на различни демографски характеристики – пол, възраст, населено място.

1.3. Клинични методи

Клиничните методи включват подробна анамнеза на настоящото заболяване, фамилна анамнеза, соматичен статус, неврологичен статус,

отчитане на давността на заболяването, оценка на налични придружаващи заболявания, проследяване на терапевтичните схеми (медикаментозна терапия, апликация на ботулинов токсин, хирургични интервенции, физиотерапия и рехабилитация). Специално внимание е обърнато на провежданите към момента на прегледа или в миналото консултации с офталмолог/неврофталмолог, отоневролог и психиатър.

От неврологичния статус акцентът е поставен върху засегнатите мускули, както и евентуалното повлияване на симптомите от сетивни трикове. Отчетено е наличието на клинично изявен тремор и неговата електромиографска характеристика.

Корелирани са данните от неврологичният статус с качеството на живот и тежестта на симптоматиката, измерени чрез BFM-Bg и TWSTRS-Bg скалите.

Изключени са други причини, които биха могли да доведат до клинична изява на дистония.

1.4. Инструментални методи

Внимателно са описани проведените в миналото инструментални изследвания и са проведени текущи такива, във връзка със заболяването. Анализирани са резултатите от следните инструментални изследвания:

- Електромиографски изследвания
- Образни изследвания – рентгенографски изследвания на шиен и торакален отдел на гръбначния стълб; КТ на главен мозък и/или шиен отдел; МРТ на главен мозък и/или шиен отдел на гръбначен мозък
- Електроенцефалограма
- Дуплекс скениране на магистралните съдове на главата/транскраниална доплерова сонография

Анализиран е електромиографският патерн на мускулната активност, както и видът тремор.

Отделено е внимание на данните от проведените инструментални изследвания с оглед изключването на подлежаща патология, на която, евентуално, биха могли да се дължат дистоничните прояви.

1.5. Методология на лингвистичната адаптация на скалите за оценка на дистониите - the Burke-Fahn-Marsden scale (BFM) и Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)

The Burke-Fahn-Marsden scale е създадена за оценка на тежестта на дистонията. Състои се от две субскали – оценявана от клиницист двигателна субскала и субскала за инвалидизацията, попълвана от самия пациент.

Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) е създадена за оценка на тежестта на цервикалната дистония. Състои се от три субскали. Първата - за обективна оценка на тежестта на тортиколиса се оценява от клиницист; а другите две субскали - за инвалидизацията и за болката, причинени от тортиколиса – се попълват от самия пациент.

До момента тези две скали нямат официален превод на български език и не са валидирани за България.

За ползването на оригинала за целите на културална адаптация на BFM - скалата за българската популация, е взето устно разрешение от един от съавторите – Stanely Fahn, на V Международен симпозиум за дистония, проведен в Барселона, Испания през 2011 г. David Marsden, съавтор, е починал.

За ползването на оригинала за целите на културална адаптация на TWSTRS за българската популация, е взето писмено съгласие от един от авторите – Anthony E. Lang.

Езиковата адаптация на скалите е осъществена според етапите и критериите, приети в литературата, като основно сме се придържали към препоръките на Gulillemin, Beaton и съавтори:

Етап I. Скалите са 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 език на много добро писмено и говоримо ниво (сертифициран) – немедицинско лице и незапознат със спецификата на изследвания проблем, направи собствен, независим превод на оригиналната скала.

Етап II. От двата превода, след обсъждане и изглаждане на някои несъответствия, се синтезира краен вариант – трети превод.

Етап III. Синтезираният, трети, превод е подложен на обратен превод и съпоставка с оригиналният документ от двама професионални преводачи – лингвисти, със заключение, че преведеният текст отговаря смислово на оригиналния, с известни допълнения и дребни различия във формулировките.

Етап IV. Постигна се нова версия на превода –„предварителна“, като се взеха под внимание всички препоръки и се редактираха някои различия в изразите, водещи до дребни противоречия в разбирането на текста.

Етап V. Тестване на предварителната версия. Всички тествани лица са от български произход, с майчин език - български.

Предварителната версия на BFM и на TWSTRS е раздадена на 5 лекари с цел проверка на разбираемостта на преведените въпроси.

Предварителните версии на субскалите, попълвани от пациента са тествани върху 5 болни с дистония, всичките на възраст над 18 години, като предварително им е проведен Mini Mental Test Examination (MMSE) и получените резултати са отчетени над 26 т. (максимум 30 т.). Всеки от тях е попълнил въпросите от BFM субскалата за инвалидизация и от TWSTRS субскалите за инвалидизация и болка и е разпитан за разбираемостта и значението на всеки въпрос.

Допълнително, предварителната версия на BFM субскалата за инвалидизация и на TWSTRS субскалите за инвалидизация и болка са раздадени на 10 доброволеца - здрави контроли, които са получили кратко разяснение относно заболяването.

След предварителното тестване на скалите са направени някои малки корекции – непроменящи по смисъл на текста. По този начин се оформиха окончателните версии на BFM – скалата: BFM-Bg и на TWSTRS – TWSTRS-Bg.

Етап VI. Предстои подаване на документацията за известяване на процеса на адаптация с цел доказване, че всички стъпки са направени и изцяло документирани.

1.6. Методология на психометричната валидация на скалите

След попълване на скалите от всички изследвани болни, получените данни са статистически обработени посредством специализирания статистически пакет SPSS версия 13,0. За критично ниво на значимост се прие $\alpha = 0,05$.

Изследвани са статистическите показатели – минимална (Min), максимална (Max) и средна ($\overline{X}$) стойност, стандартно отклонение (SD).

Психометричната валидация на скалите се извърши посредством изследване на основните психометрични характеристики – надеждност и валидност.

Методи за валидиране и надеждност на скали:

1. Показатели за надеждност (reliability)

- Корелационен коефициент на Кронбах – алфа (Cronbach's alpha coefficient) – показател за вътрешна съгласуваност (internal consistency)
- Корелации между отделните въпроси в скалата (Inter-item correlations)
- Intraclass correlation cofficient (ICC) – показател за вътрешна/повторна надеждност (intra-rater reliability)

2. Показатели за валидност (validity)

- Рангов корелационен коефициент на Spearman (Spearman's correlation coefficient) – показател за конструктивна валидност (construct validity).

1.7. Апаратни методи

За изследване на мигателния рефлекс и на F-вълната от мускулите на горен крайник са използвани два двуканални електромиографски апарата – Teca Synergy и Medtronic, свързани с персонални компютри – за усилване, възпроизвеждане и анализ на резултатите. За изследване на H-рефлекса от горен крайник е използван само двуканалният електромиографски апарат Medtronic.

Използвани са повърхностни биполярни стимулиращи електроди за електростимулация в моторните точки на периферните нерви. Изборът на стимулация е определян от съпротивлението на изследваната структура. За намаляване на кожното съпротивление е поставяна електродна паста както върху отвеждащите, така и върху стимулиращите електроди.

За изследване на мигателния рефлекс е прилагана единична електростимулация.

За изследване на H-рефлекса от мускулите на горен крайник е прилагана единична електростимулация с постепенно увеличаване на стимулите от субмаксимална до супрамаксимална стимулация.

При изследването на F-вълната от мускулите на горен крайник е прилагана единична електростимулация за регистриране на M-отговора, последвана от 10 последователни електростимулации за регистриране на F-вълната. Използвани са максимални и супрамаксимални стимули.

1.8. Методика на изследване на мигателния рефлекс

Пациентът е легнал, отпуснат, с леко притворени клепачи [228].

Мигателният рефлекс е изследван с повърхностни електроди при електрическо стимулиране на n. supraorbitalis и отвеждане на отговорите

от m. orbicularis oculi. Отвеждащият електрод е поставян в долния ъгъл на орбитата, върху m. orbicularis oculi, близо до вътрешния кант, двустранно. Референтният електрод е поставян на 2 см встрани (латерално) от долния край на m. orbicularis oculi, двустранно. Заземяващият електрод е поставян под брадичката. Катодът е поставян над foramen supraorbitalis, а анодът – на 2 см ростралнo [228]. Стимулирането започва откъм страната на отвеждащия електрод в точката на n. supraorbitalis за регистриране на ранния и късния ипсилатерален отговор. След това се стимулира n. supraorbitalis от другата страна за отвеждане на късния контралатерален отговор.

Продължителността на стимулите е 0,5 ms (по литературни данни оптимални резултати се получават при стимулация с продължителност на стимула между 0,1-0,5 ms [3, 81, 228]).

Интензитетът на стимулите е 3-10 mA [41, 228].

Измерени са латенциите и продължителността на ранния и късния отговор [3].

За норма на латенцията на ипсилатералния на ситмулацията R1 компонент се прие 10,5±0,8 ms [228]. R1 се смята за удължен над 13 ms.

Нормално контралатерален R1 компонент не се получава.

За норма на латенцията на ипсилатералния R2 компонент се прие 30,5±3,4 ms, като тя не бива да надвишава 40 ms [228].

За норма на латенцията на контралатералния R2 компонент се прие 30,5±4,4 ms, като тя не бива да надвишава 41 ms [228].

Разликите в латенциите между ипси- и контралатералният R2, получени при единична стимулация, не бива да надвишават 5 ms [228].

Според изследванията на Lenman и съавт. и Ritchie и съавт. от 1983 г. латенциите на ипсилатералния и на контралатералния R2 компонент са в границите от 21 до 40 ms [3].

За норма на продължителността на ипсилатералния на ситмулацията R1 компонент се прие 7,9±1,6 ms [3, 230].

За норма на продължителността на ипсилатералния R2 компонент се прие 38,2±6,8 ms [3, 230].

Според нормите на Sandrini и съавт. от 1985 г. продължителността и на ипси-, и на контралатералният R2 компонент е до 40 ms, а на R1 компонента – до 4,7 ms [3].

Ишпекова и сътр. и Kimura и съавт. приемат за норма на амплитудата на ипсилатералния на стимулацията R1 компонент 402±208 mcrV, а за норма на амплитудата на ипсилатералния R2 компонент: 497±211 mcrV [3, 229]. Въпреки това, според Kimura и съавт. амплитудата на R1 и R2 в норма може да варира в широки граници при отделните индивиди [228]. Няма представени стандартизирани данни за амплитудата на контралатералният R2 [3]. Тъй като амплитудата на R1 и R2 компонентите на мигателния рефлекс е изключително вариабилна и поради тази причина по-трудно интерпретабилна, в настоящето проучване не сме я анализирали.

1.9. Методика на изследване на Н-рефлекса от горни крайници

За отвеждане Н-рефлекс от m. brachioradialis, инервиран от n. radialis (C6-7-8) и m. flexor carpi radialis, инервиран от n. medianus (C7-8) е приложена следната методика:

Болният е в легнало положение, в покой, с отпуснати и подпрени на кушетката предмишници.

N. medianus е стимулиран на лакътната гънка, а n. radialis - в латералната част на ръката, на четири пръста над epicondilus lateralis. Продължителността на стимулите е 0,5 ms (по литературни данни оптимални резултати се получават при стимулация с продължителност на стимула между 0,5-1,0 ms [3, 81, 228]). Стимулира се субмаксимално като интензитетът на стимула се увеличава бавно и постепенно до получаване на максимална амплитуда на Н-рефлекса, след което се подават супрамаксимални стимули за получаване на директен М-

отговор. Катодът се поставя проксимално. Отговорите се отвеждат с биполярен повърхностен електрод, като активният електрод се поставя в моторната зона на мускула, референтният електрод се поставя върху processus styloideus radialis, а заземяващият – върху дорзалната част на ръката [3]. Определянето на H-рефлекса от m. flexor carpi radialis може да се използва за диагностика при увреда на C6-7 коренчета или определяне на увредата на Ia аферентните влакна [3].

Латенцията на H-рефлекса от m. flexor carpi radialis варира от 15-22,5 ms със средна латенция 17,07±1,77 ms, а междинната латенция (M-H) е между 12,0-20,5 ms със средни стойности 14,47±1,77 ms [3].

Според Kimura и съавт. амплитудата на H-рефлекса е в рамките на 2,4±1,4 mV, а латенцията – в границите на 29,5±2,4 ms [228].

1.10. Методика на изследване на F-вълната от горни крайници

Отведени и анализирани са F-вълни от m. abductor digiti minimi, инервиран от n. ulnaris (C8-Th1) и m. abductor policis brevis, инервиран от n. medianus (C7-8) на десен горен крайник.

Болният е в легнало положение, в покой, с отпуснати и подпрени на кушетката предмишници, лактите са в пълна екстензия.

Стимулиран е n. medianus в областта на китката - на 7 см в проксималната гънка на китката и на нивото на лакътя за отвеждане на дистален и проксимален M-отговор. Прилагани са супрамаксимални стимули с продължителност 0,2 ms. Измерено е разстоянието между стимулиращите точки върху кожата със сантиметър [3].

При стимулиране на n. medianus в областта на китката M-отговорите и F-вълните се отведоха с биполярен повърхностен електрод от m. abductor policis brevis. Активният полюс се постави върху средната част на мускула, а референтният – върху сухожилието му, в основата на палеца. Стимулирането на китката се осъществи на 7 см от активния полюс, между m. palmaris longus и m.flexor carpi radialis. Катодът се

постави проксимално, а заземяващият електрод - върху флексорната повърхност на предмишницата [3].

Стимулиран е n. ulnaris в областта на китката - на 7 см проксимално от записващите електроди върху m. abductor digiti minimi и на нивото на лакътя – на 5 см под epicondylus medialis, за отвеждане на дистален и проксимален М-отговор. Прилагани са супрамаксимални стимули с продължителност 0,2 ms. Измерено е разстоянието между стимулиращите точки върху кожата със сантиметър [3].

При стимулиране на n. ulnaris в областта на китката М-отговорите и F-вълните се отведоха с биполярен повърхностен електрод от m. abductor digiti minimi. Активният полюс се постави върху средната част на мускула, а референтният – върху сухожилието му, в основата на пети пръст. Стимулирането на китката се извърши на 7 см от активния полюс, медиално от m. flexor carpi ulnaris. Катодът се постави проксимално, заземяващият електрод - върху флексорната повърхност на предмишницата [3].

За отвеждане на F-вълни от областта на китката се извършиха по 10 последователни супрамаксимални стимулации за всеки изследван нерв с продължителност на електрическия стимул 0,2 ms и интензитет 80-100 mA, т.е. с около 15-25% по-висок от необходимия за получаване на М-отговор с максимална амплитуда [3].

Изследвани са следните характеристики:

1) Дистална латенция на М-отговора (Новачкова, 1980) - норма за n. medianus – 4,8 (3,0-5,0) ms, норма за n. ulnaris — 3,3 (2,2-5,0) ms [3]. Дистална латенция (китка) на М-отговора (Kimura, 2001) - норма за n. medianus – 3,49±0,34 ms, горна граница на нормата – 4,2 ms; норма за n. ulnaris — 2,59±0,39 ms, горна граница на нормата – 3,4 ms [228].
2) Проксимална латенция (лакът) на М-отговора (Kimura, 2001) - норма за n. medianus – 7,39±0,69 ms, горна граница на нормата –

8,8 ms; норма за n. ulnaris — 6,1±0,69 ms, горна граница на нормата – 7,5 ms [228]. Скорост на провеждане по двигателните влакна - лакът-китка (Новачкова, 1980) - норма за n. medianus – 55,2 (48,0-70,0) ms, норма за n. ulnaris – 54,9 (47,0-70,0) ms [3]. Скорост на провеждане по двигателните влакна за разстоянието китка - лакът (Kimura, 2001) - норма за n. medianus – 57,7±4,9 ms, долна граница на нормата – 48 ms; норма за n. ulnaris – 58,7±5,1 ms, долна граница на нормата – 49 ms [228].

3) Дистална амплитуда (от изоелектричната линия до първия негативен пик) - китка по Kimura, 2001 - норма за n. medianus – 7,0±3,0 mV, долна граница на нормата – 3,5 mV; норма за n. ulnaris – 5,7±2,0 mV, долна граница на нормата – 2,8 mV [228].
4) Проксимална амплитуда (от изоелектричната линия до първия негативен пик) - лакът по Kimura, 2001 - норма за n. medianus – 7,0±2,7 mV, долна граница на нормата – 3,5 mV; норма за n. ulnaris – 5,5±1,9 mV, долна граница на нормата – 2,7 mV[228].

Горните показатели са анализирани с оглед откриването на евентуална демиелинизационна или аксонална увреда на изследваните периферни нерви.

5) Минимална латенция на F-вълните – норма за китката за n. medianus 26,6 (24,4-28,8) ms, с горна граница на нормата до 31 ms; норма за китката за n. ulnaris 27,6 (25,4-29,8) ms, с горна граница на нормата до 32 ms по Kimura и съавт [228].
6) Процент на поява на F-вълните – норма 55-79% по Abbuzzese и съавт., 1985; Milanov, 1992 [3].
7) Амплитуда на F-вълните – Максималната амплитуда на F-вълната варира от 0,4-0,6 mV (Abbuzzese и съавт., 1985; Milanov, 1992), а средната амплитуда – от 0,15-0,3 mV (Liberson и съавт., 1985; Peioglou-Harmoussi и съавт., 1985; Peioglou-Harmoussi и съавт., 1986, Fisher, 1988; Milanov, 1992, Milanov 1995) [3].

Според Nelson и съавт., 1990 амплитудата на F-вълната за n. medianus в областта китката е средно 288,3 (155,0-421,6) μV., според Peioglou-Harmoussi и съавт., 1985 – 225 μV.

За n. ulnaris се съобщават норми от 150 mcrμV (Fierro и съавт., 1990) до 209 μV (Peioglou-Harmoussi и съавт., 1985) [(3)].

1.11. Статистически методи

След получаване на резултатите, последните са нанасяни в електронни таблици и впоследствие статистически обработени посредством специализирания статистически пакет SPSS версия 13,0.

За критично ниво на значимост се прие $\alpha = 0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато P стойността (P-value) е по-малка от α.

А) Дескриптивна статистика. Направена бе дескриптивна статистика, включваща:

- Вариационен анализ (количествени променливи) – изследвани са средна стойност ($\overline{X}$), стандартно отклонение (SD), стандартна грешка (SE), персентили, минимум (Min), максимум (Max).
- Честотен анализ (номинални и рангови променливи), абсолютни и относителни честоти.
- Графични изображения.

Б) Методи за проверка на хипотези. От методите за проверка на хипотези са използвани:

1. Параметрични методи

- Т-тест при две независими извадки (Independent Samples T-Test) – за проверка за равенство на две средни при нормално разпределение.
- Еднофакторен дисперсионен анализ (One-Way ANOVA).

2. Непараметрични методи

- Тест на Kolmogorov-Smirnov и тест на Shapiro-Wilk – за проверка за нормалност на разпределението на количествените променливи. В

случаите на не нормално разпределение на параметрите на групите, се налагаше използването на непараметрични тестове.

- Тест на Mann-Whitney – за сравняване на две независими групи, когато разпределението не е нормално; изчисление на интервалните данни.
- Тест на Kruskal-Wallis – за сравняване на повече от две независими групи, когато разпределението не е нормално.
- Знаково-рангов тест на Wilcoxon (Wilcoxon Signed Ranks Test) – при сравняване на две свързани групи, когато разпределението не е нормално.
- Тест χ^2 (Chi-square test) или точен тест на Fisher (Fisher's exact test) – за търсене на връзка между две качествени променливи; изчисление на категорийните данни.
- Изчислени са следните корелационни коефициенти:

1) Kendall's correlation coefficient.
2) Spearman's correlation coefficient.

2. ИЗСЛЕДВАН КОНТИНГЕНТ

2.1. Общо изследвани болни

През м. януари 2009 г. се направи официално запитване до Националния Център по Здравна Информация (НЦЗИ) за честотата на болните с дистония в България и разпределението им по пол, възраст и местоживеене. Отговорът, получен от НЦЗИ е, че заболяването не се проследява и липсват регистри на болните с дистония за страната.

През 2010 и 2013 г. се направи запитване до Националната Здравноосигурителна Каса (НЗОК) за броя регистрирани болни в страната с диагноза идиопатична дистония в рамките на една календарна година – съответно за 2010 и 2011 г. Тъй като заболяването е включено в МКБ-10 с три кода: G 24.1 – Идиопатична фамилна дистония; G 24.2 – Идиопатична нефамилна дистония и G 24.4 – Идиопатична орофациална дистония, е получен официален отговор на запитването за посочените МКБ-кодове:

По МКБ-10, с диагноза G 24.1 – Идиопатична фамилна дистония, за 2010 г. са хоспитализирани 3 болни, а за 2011 г. – също 3 болни.

По МКБ-10, с диагноза G 24.2 – Идиопатична нефамилна дистония, за 2010 г. са хоспитализирани 41 болни, а за 2011 г. – 40 болни.

По МКБ-10, с диагноза G 24.4 – Идиопатична орофациална дистония за 2010 г. са хоспитализирани 8 болни, а за 2011 г. – 12 болни.

Според получената справка, за 2010 г. общо 52 болни в страната с диагноза идиопатична дистония са хоспитализирани, т.е. са получили достъп до третична здравна помощ. През 2011 г. са хоспитализирани общо 55 болни с диагноза идиопатична дистония.

Успоредно с проведените официални запитвания до НЦЗИ и НЗОК, се проведе проучване на болничната документация на хоспитализираните болни с диагноза идиопатична дистония (G 24.1, G 24.2, G 24.4) в

УМБАЛНП „Св. Наум“ - гр. София за период от четири години – от 01.01.2008 г. до 01.01.2012 г.

За проверения четиригодишен период в болницата са хоспитализирани общо 103 пациента с диагноза идиопатична дистония, както следва: за 2008 г. – 30 болни, за 2009 г. – 31 болни, за 2010 г. – 18 болни и за 2011 г. – 24 болни.

От всички прегледани за периода 103 хоспитализации в архива на УМБАЛНП „Св. Наум“ при 19 е преценено, че би могло да се касае за симптоматична дистония, на базата на друго заболяване (патологични образни, лабораторни изследвания и др., които вероятно биха могли да бъдат причина за развитие на дистония). Тези болни са изключени при последващите анализи.

За хоспитализираните през 2010 г. симптоматична дистония е установена при един болен, а за хоспитализираните през 2011 г. – при шест болни. От справката на НЗОК не би могло да се провери дали при част от хоспитализираните болни впоследствие се отхвърля диагнозата или се доказва на по-късен етап симптоматична дистония.

От данните, получени при преглед на болничния архив на УМБАЛНП “Св. Наум“ за четиригодишния период общо 12 болни са хоспитализирани повторно, а 4 болни са с 3 и повече хоспитализации. От тях за 2010 г. един пациент е бил хоспитализиран повторно в рамките на същата година, а за 2011 г. – двама болни са били повторно хоспитализирани в рамките на годината. Съответно за тези болни повторните им хоспитализации са изключени от анализа на броя хоспитализирани лица на година.

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.

От всичките документално прегледани 103 болни, 84 са с потвърдена диагноза идиопатична дистония, като от тях клинично са прегледани и изследвани 67 болни. По-голямата част от болните са прегледани по време на стационарният им престой, а с друга част е осъществен контакт на по-късен етап. С една част от болните не е било възможно осъществяването на контакт, а друга част от болните са отказали да бъдат повторно изследвани поради различни причини, най-често свързани с дълго пътуване, причиняващо дискомфорт.

През 2012 г. са прегледани и изследвани допълнително още 8 болни, които не са били хоспитализирани в болницата през разглеждания период.

Следователно за периода от 2008 до 2012 година в УМБАЛНП „Св. Наум“ клинично са прегледани и изследвани общо 75 болни между 23 и 82 години, с клинично доказана идиопатична дистония.

2.2. Болни, изследвани чрез BFM-скалата

Чрез BFM-скалата са изследвани 75 пациента с диагноза идиопатична дистония, като изследването е провеждано в УМБАЛНП „Св. Наум“.

За включващи критерии са приети:

1) клинично поставена диагноза идиопатична дистония;

2) пациенти над 18 години;

3) пациенти без данни за когнитивен дефицит, приспособен спрямо образователния ценз;

4) информирано съгласие на пациентите за участие в проучването.

Всичките пациенти са дали информирано съгласие да бъдат изследвани чрез BFM - скалата.

Всички изследвани пациенти са над 18 години - във възрастовия диапазон между 23 и 82 години, със средна възраст 52,8 (SD=16) години. От изследваните болни 52 (69,3%) са жени със средна възраст 53,7

(SD=16,5) години, а 23 (30,7%) са мъже със средна възраст 50,6 (SD=15,2) години.

Всички пациенти са посещавали училище и имат завършено минимум основно образование (минимум осем-годишно образование).

Всички изследвани пациенти са без данни за дементен синдром.

От всичките 75 изследвани болни с идиопатична дистония – 5 болни (6,6%) са с генерализирана, 17 болни (22,7%) са със сегментна и 53 болни (70,7%) са с фокална дистония, като от болните с фокална дистония 30 пациента (40%) са с цервикална, 5 (6,7%) са с орофациална, 5 (6,7%) са с дистония на горен крайник и 13 (17,3%) са с блефароспазъм.

BFM субскалата за тежест на двигателната симптоматика е изследвана от един екзаминатор с медицинско образование, с познания в сферата на двигателните нарушения.

Отговорите от въпросите на BFM субскалата за инвалидизация са дадени от изследваните болни, като въпросите им са прочетени, а техните отговори - вписани от изследователя, попълнил субскалата за тежест на двигателната симптоматика**.**

BFM скалата е приложена от един и същ изследовател върху един и същ контингент болни при сходни условия двукратно, с разлика между двете изследвания от около един месец (± 3 дни).

2.3. Болни, изследвани чрез TWSTRS

TWSTRS е приложена върху 30 пациента с диагноза идиопатична цервикална дистония и 9 пациента със сегментна дистония, с водеща клиника от страна на цервикалните мускули и дискретно изразена симптоматика от други анатомични региони. Изследванията са проведени в УМБАЛНП „Св. Наум“.

За включващи критерии се приеха:

1) клинично поставена диагноза идиопатична дистония;

2) пациенти над 18 години;

3) пациенти без данни за когнитивен дефицит, приспособен спямо образователния ценз;

4) информирано съгласие на пациентите за участие в проучването.

Всичките пациенти са дали информирано съгласие да бъдат изследвани чрез TWSTRS - скалата.

Всички изследвани пациенти са над 18 години - във възрастовия диапазон между 24 и 82 години, със средна възраст 49,5 (SD=15) години. От тях 27 (69,2%) са жени със средна възраст 48,9 (SD=15,8) години и 12 болни (30,8%) са мъже със средна възраст 50,7 (SD=13,7) години.

Всички изследвани пациенти са посещавали училище и са завършили поне основно образование (т.е. имат минимум осем-годишно образование).

Всички изследвани пациенти са без данни за дементен синдром.

TWSTRS – субскалата за оценка на тежестта на тортиколиса е изследвана от един изследовател с медицинско образование, с познания в сферата на двигателните нарушения.

Отговорите от въпросите на TWSTRS субскалите за оценка на инвалидизацията и болката са дадени от изследваните болни, като въпросите им са прочетени, а техните отговори - вписани от изследователя, попълнил субскалата за тежест на симптоматиката**.**

TWSTRS скалата е приложена от един и същ изследовател върху един и същ контингент болни при сходни условия двукратно, с разлика между двете изследвания от около един месец (± 3 дни).

2.4. Болни, при които е изследван мигателен рефлекс

Изследван е мигателният рефлекс по описаната методика при 20 болни между 28 и 72 години, със средна възраст 56,6 (SD=12,3) години с давност на заболяването средно 4,75 (SD=5,3) години. От тях 35% (7

болни) са мъже, на средна възраст 55,6 (SD=13,6) години и 65% (13 болни) са жени, на средна възраст 57,2 (SD=12,1) години.

Общо 11 болни (55%) са с блефароспазъм, 4 пациента (20%) с цервикална дистония, 3 (15%) със синдром на Мейдж, 1 (5%) с генерализирана дистония и 1 (5%) с орофациална дистония.

Всички болни са изследвани в УМБАЛНП „Св. Наум“ за периода от 2008 до 2013 г. Всички болни са дали устно съгласие да бъдат изследвани като преди това са получили информация за целите и същността на изследването.

2.5. Болни, при които е изследван H-рефлекс от мускулите на горен крайник

H-рефлекс от мускулите на десен горен крайник (m. brachioradialis, m. flexor carpi radialis) е изследван при общо 6 болни – 3 пациента с блефароспазъм и 3 пациента с цервикална дистония. Средна възраст на пациентите е 55 (SD=3,7) години, с давност на заболяването 4,8 (SD=6,7) години. Всички болни са изследвани в УМБАЛНП „Св. Наум“ за периода от 2011 до 2013 г. Всички болни са дали устно съгласие да бъдат изследвани като преди това са получили информация за целите и същността на изследването.

2.6. Болни, при които е изследвана F-вълна от мускулите на горен крайник

F-вълната от мускулите на десен горен крайник (m. abductor digiti minimi, m. abductor policis brevis) е изследвана при 36 болни на средна възраст 53 (SD=14) години, от които 23 пациента (63,9%) са жени, а 13 (36,1%) са мъже. Средната давност на заболяването е 3,8 (SD=0,6) години. От изследваните болни 13 (36%) са с цервикална дистония, 7 (19,4%) с блефароспазъм, 2 (5,6%) с орофациална дистония, 2 (5,6%) с

дистония на десен горен крайник, 9 (27,8%) болни са със сегментна дистония и 2 (5,6%) - с генерализирана дистония.

Всички болни са изследвани в УМБАЛНП „Св. Наум“ за периода от 2008 до 2013 г. Всички болни са дали устно съгласие да бъдат изследвани като преди това са получили информация за целите и същността на изследването.

ГЛАВА IV: РЕЗУЛТАТИ

1. РЕЗУЛТАТИ ОТ ДОКУМЕНТАЛНАТА ИЗВАДКА

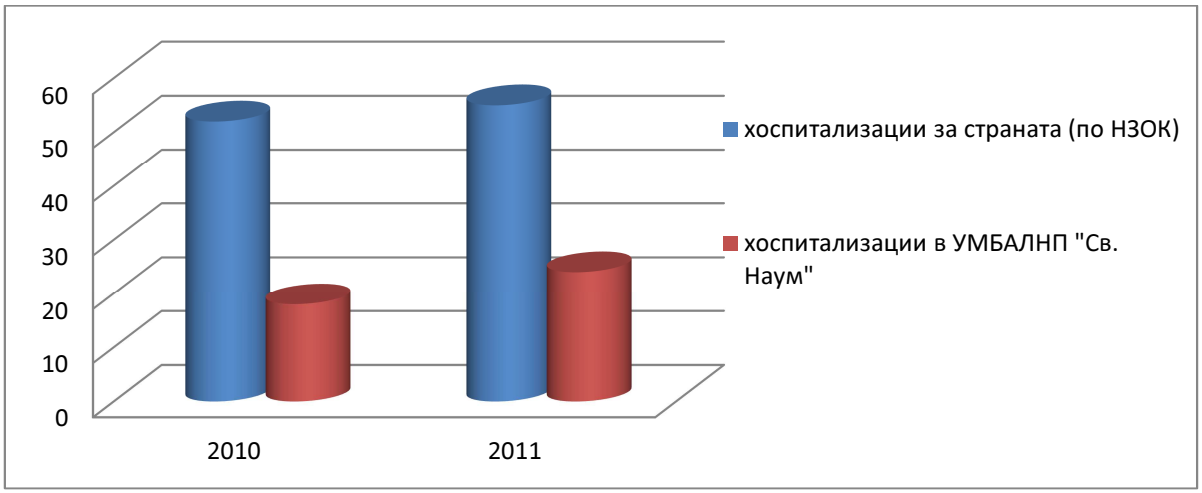
1.1. Болестност

Периодната болестност в проценти за страната за 2011 г., изчислена на базата на съответната формула, включваща общия брой стари и нови заболявания за 2011 г. – т.е. 55 случая (по данни на НЗОК за 2011 г.) разделени на старите+новите случаи+незаболелите за същия период т.е. населението на страната – 7364570 души (по данни на Националния Статистически Институт (НСИ) за преброяване на населението през 2011 г.), е 0,00074681889%, с 95% CI [$-5{,}4944e^{-6} + 9{,}4419\ e^{-6}$] при (p=0,05) или 0,00075%, или по-малко от 0,001%.

1.2. Ретроспективен документален анализ на болните с дистония

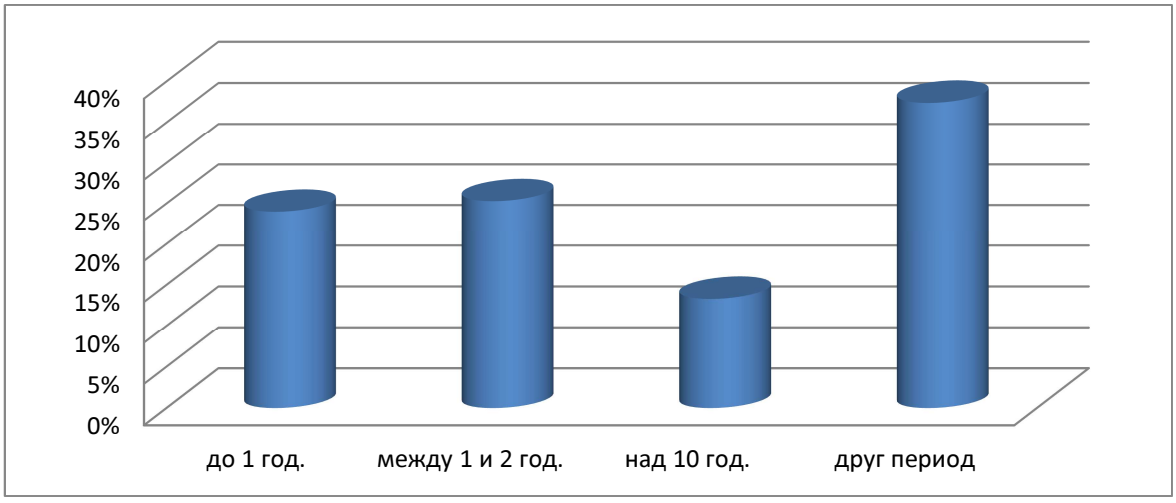
За 2010 г. и за 2011 г. в УМБАЛНП „Св. Наум“ са хоспитализирани съответно 18 и 24 болни с първична (идиопатична) дистония, средно 21 (SD=4,2) болни. За страната (по данни на НЗОК) за 2010 г. и 2011 г. със същата диагноза са хоспитализирани 52 болни през 2010 г. и 55 болни през 2011 г., средно 53,5 (SD=2,1) болни. Съответно за 2010 г. 34,6% от хоспитализациите за страната са преминали през УМБАЛНП „Св. Наум“, а за 2011 г. – 43,6%, средно 39,25% или годишно малко над 1/3 от хоспитализираните болни в страната с диагноза идиопатична дистония преминават през УМБАЛНП „Св. Наум“ (което не изключва хоспитализирането на тези болни и в други болници), (фиг.3.).

Фиг.3. Брой годишно хоспитализирани болни с идиопатична дистония



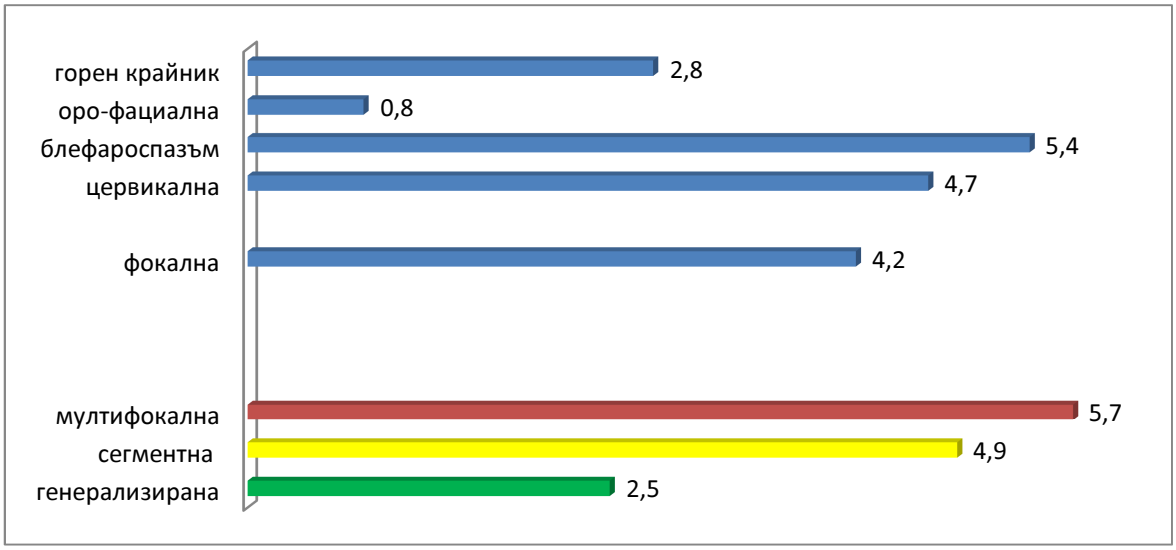
От извадката, получена на базата на преглед на медицинската документация от болничния архив на УМБАЛНП „Св. Наум“ за четиригодишен период жените са 66,7%, а мъжете – 33,3%. Възрастовият диапазон на изследваните болни е от 23 до 82 години като средната възраст на болните е 53,7 (SD=16,4) години. От първите оплаквания до поставяне на диагнозата минават средно 4,2 (SD=6,2) години, като в около 24% диагнозата е поставена за по-малко от година от началото на заболяването, в 25,3% диагнозата е поставена между първата и втората година от началото на оплакванията, а в около 13,3% от случаите диагнозата се поставя след повече от 10 години от появата на първите оплаквания (фиг.4.).

Фиг.4. Време от началото на оплакванията до поставяне на диагноза



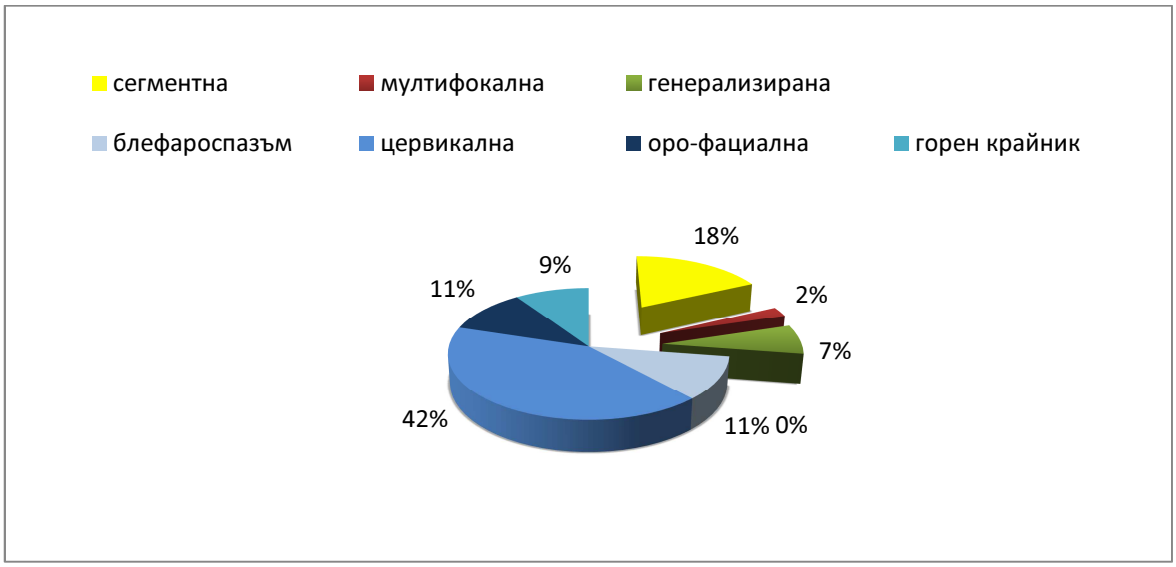
При генерализираните дистонии заболяването е диагностицирано средно за 2,5 (SD=3,0) години от началото на оплакванията, а при фокалните форми – средно за 4,2 (SD=6,6) години. От фокалните дистонии най-бързо се диагностицира орофациалната дистония – средно за 0,8 (SD=1,2) г., а най-бавно – блефароспазъма – средно за 5,4 (SD=7,2) години. Цервикалната дистония се диагностицира средно за 4,7 (SD=7,3) години, а фокалната дистония на горен крайник – средно за 2,8 (SD=4,5) години. Сегментите дистонии се диагностицират средно за 4,9 (SD=5,8) години. Мултифокалните дистонии се диагностицират средно за 5,7 (SD=5,7) години (фиг.5.).

Фиг. 5. Време (год.) за диагностициране на отделните видове дистонии



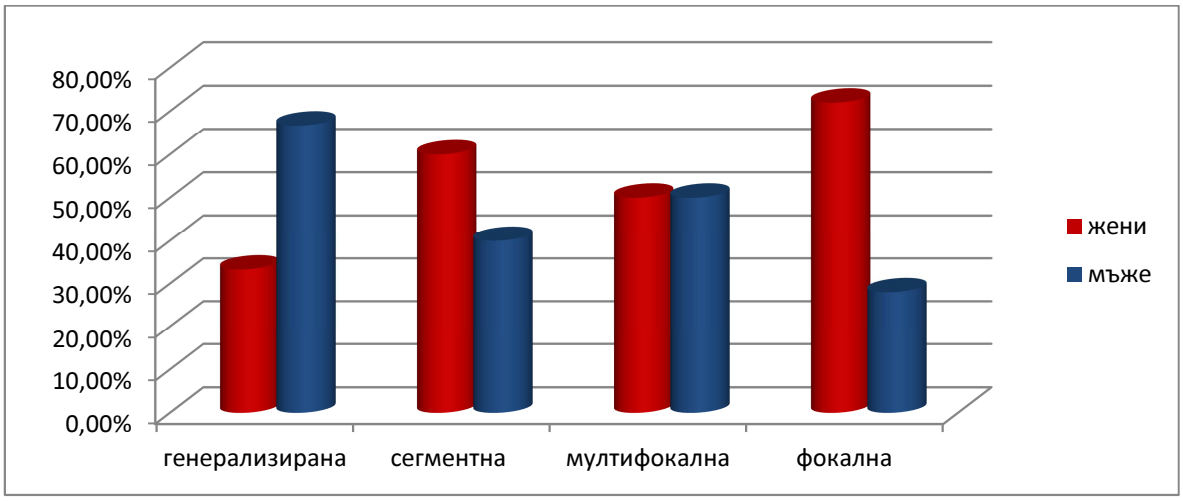
Най-много болни са с фокална дистония – 72,6%, като най-голям дял се пада на пациентите с цервикална дистония – 41,7%. Болните с блефароспазъм са – 10,7%, тези с орофациална дистония – 10,7 %, а болните с фокална дистония на горен крайник – 9,5%. Болните със сегментна дистония са 17,9%, като голям дял се пада на пациентите с краниоцервикална дистония – около 26,6% от сегментните дистонии. Болните с мултифокална дистония са 2,4%, а тези с генерализирана – 7,1% (фиг.6.).

Фиг.6. Разпределение на видовете първични дистонии



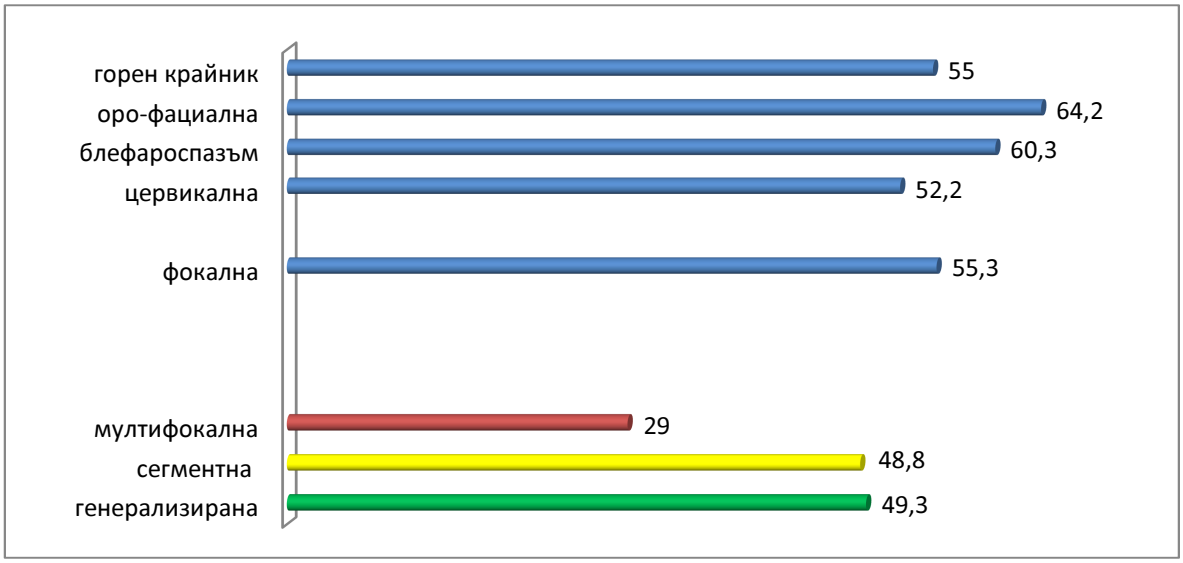
При болните с фокална дистония преобладава женският пол – около 72%, а съответно мъжете са около 28%. При всички видове фокална дистония също преобладава женският пол – при цервикална дистония жените са 71,4%, при блефароспазъм – 77,8%, при орофациална дистония – 77,8% и при фокална дистония на горен крайник – 62,5%. При болните със сегментна дистония се установява леко превалиране на женският пол – 60% жени и 40% мъже, като при болните с краниоцервикална дистония преобладават мъжете - 75%. При пациентите с генерализирана дистония се установява превалиране на мъжкият пол – около 66,7% от болните са мъже, жените са съответно около 33,3%. При мултифокалната дистония мъжете и жените са по 50%, базирано на два случая (фиг.7.).

Фиг.7. Съотношение между половете при отделните видове дистонии



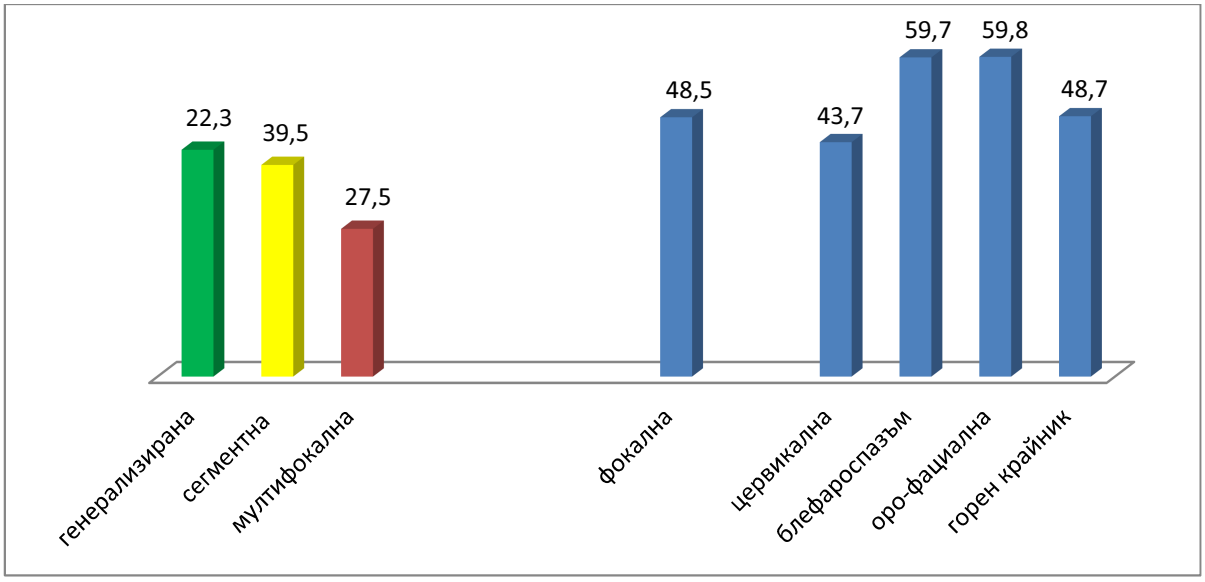
По отношение на възрастовото разпределение (към 2012 г.) – средната възраст на болните с фокална дистония е 55,3 (SD=15,6) години, като средната възраст на болните с цервикална дистония е 52,2 (SD=15,5) години, на болните с блефароспазъм – 60,3 (SD=24,9) години, на болните с орофациална дистония – 64,2 (SD=15,6) години и на болните с фокална дистония на горен крайник – 55 (SD=14,4) години. Средната възраст на пациентите със сегментна дистония е 48,8 (SD=17,7) години. Средна възраст на болните с генерализирана дистония – 49,3 (SD=16,0) години. Средната възраст на болните с мултифокална дистония е 29 (SD=8,5) години (фиг.8.).

Фиг.8. Средна възраст на пациентите спрямо вида дистония (към 2012)



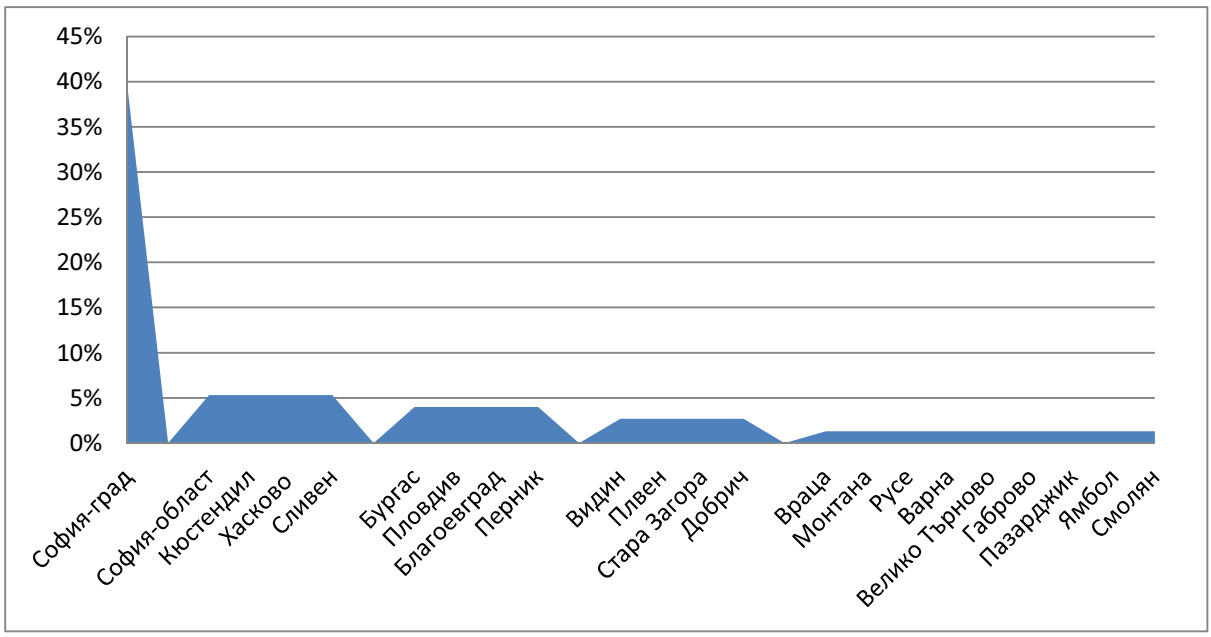
Според възрастта на възникване, фокалните дистонии започват средно на 48,5 (SD=15,6) години, като цервикалната дистония започва средно на 43,7 (SD=14,9) години, блефароспазъмът – на 59,7 (SD=7,6) години, орофациалната дистония – на 59,8 (SD=15,3) години и фокалните дистонии на горен крайник – на 48,7 (SD=17,1) години. Изявата на генерализираната дистония започва средно на 22,3 (SD=18,1) години. Сегментната дистония започва средно на 39,5 (SD=19,8) години, а мултифокалната – на 27,5 (SD=6,4) години (фиг.9.).

Фиг.9. Възраст (години) на възникване на дистонията



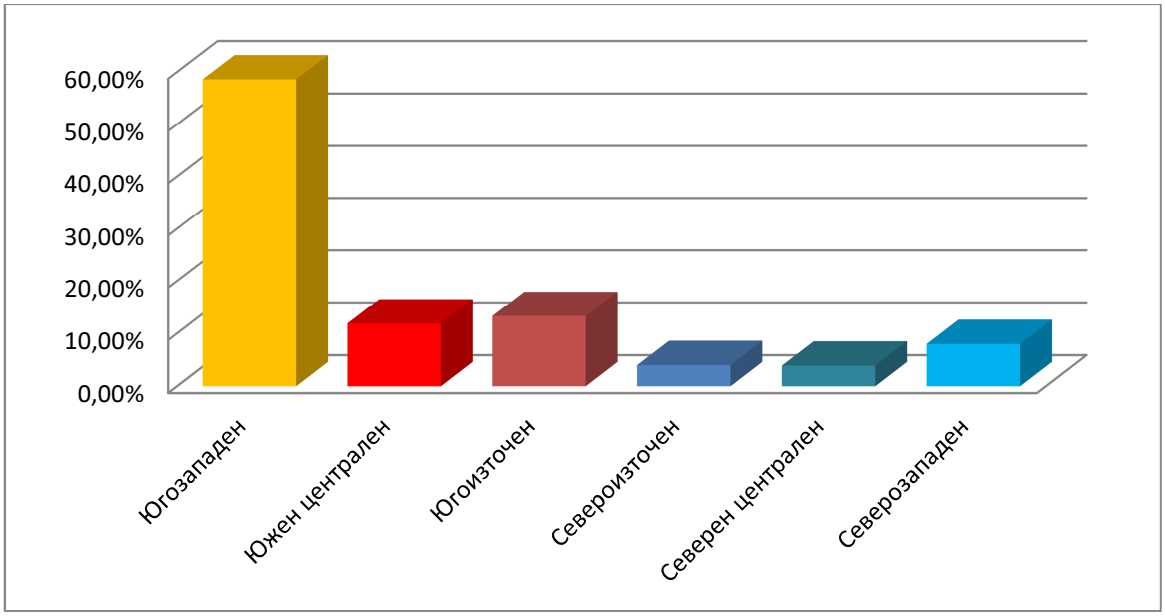
Според населеното място най-много болни са от Софийския регион – 45,3%, като от София-град са 40%, а София-област – 5,3%. От областите Кюстендил, Хасково и Сливен – са хоспитализирани по 5,3%. От областите Бургас, Пловдив, Благоевград и Перник – по 4%. От областите Видин, Плевен, Стара Загора, Добрич - са хоспитализирани около 2,7%, а от областите Враца, Монтана, Русе, Варна, Велико Търново, Габрово, Пазарджик, Ямбол и Смолян – 1,3% (фиг.10.).

Фиг. 10. Разпределение на болните по области



Същите тези болни, разпределени по райони са както следва: от Югозападен район – 58,6%, Южен централен район – 11,9%, Югоизточен район – 13,3%, Североизточен район – 4% , Северен Централен район – 3,9% и Северозападен район – 8% (фиг.11.).

Фиг.11. Разпределение на болните по райони



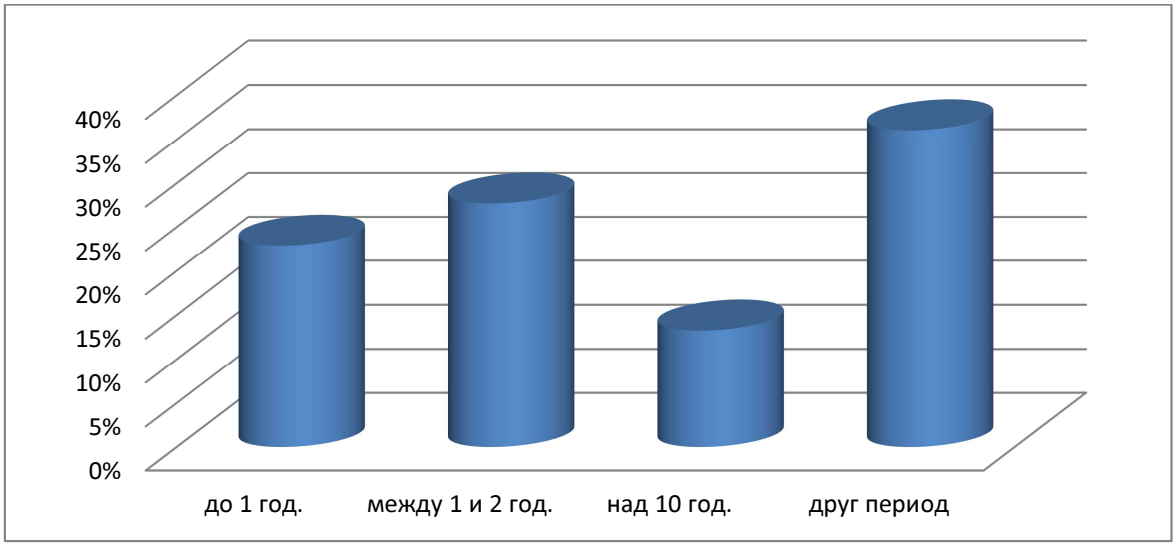
Болните от Южна България са значително повече от тези от Северна България, а болните от западните части на България са повече от тези от източните.

1.3. Анализ на всички изследвани (документално и клинично) болни с идиопатична дистония

При добавяне на данните от изследваните допълнително 8 болни към описаните 84 случая демографските параметри са следните:

Възрастовият диапазон на изследваните болни е от 23 до 82 години. Средната възраст на болните е 53,5 (SD=16,4) години. Жените са 66,3%, а мъжете – 33,6%. От първите оплаквания до поставяне на диагнозата минават средно 4,1 (SD=5,2) години, като в около 22,9 % диагнозата е поставена за по-малко от година от началото на заболяването, в 27,7% диагнозата е поставена между първата и втората година от началото на оплакванията, а в около 13,25% от случаите диагнозата се поставя след повече от 10 години от появата на първите оплаквания (фиг.12.).

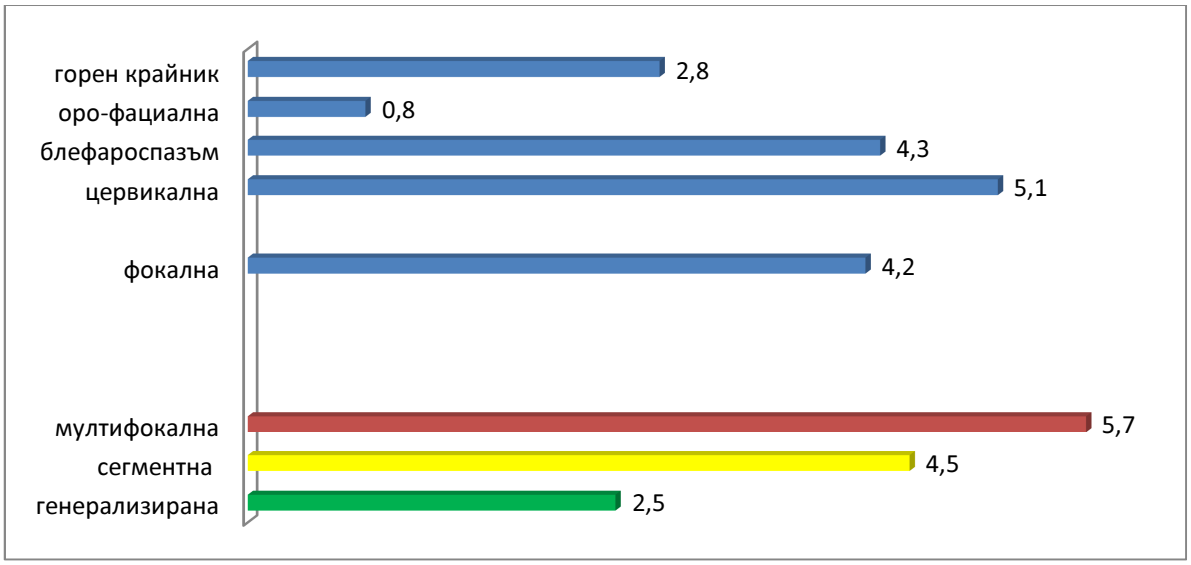
Фиг.12. Време за поставяне на диагнозата



При генерализираните дистонии заболяването е диагностицирано средно след 2,5 (SD=3,0) години от началото на оплакванията, а при фокалните форми – средно след 4,2 (SD=6,4) години. От фокалните дистонии най-

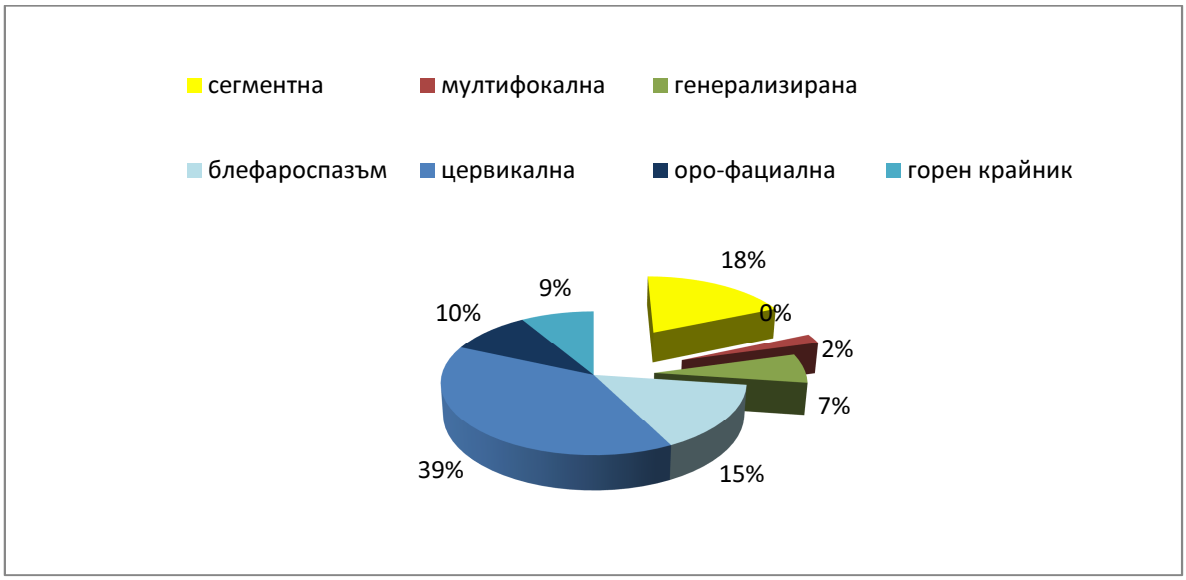
бързо се диагностицира орофациалната дистония – средно за 0,8 (SD=1,2) години, а най-бавно – цервикалната дистония – средно за 5,1 (SD=7,2) години. Блефароспазъма се диагностицира средно за 4,3 (SD=5,4) години, а фокалната дистония на горен крайник – средно за 2,8 (SD=4,5) години. Сегментите дистонии се диагностицират средно за 4,5 (SD=5,3) години. Мултифокалните дистонии се диагностицират средно за 5,7 (SD=5,7) години (фиг.13.).

Фиг.13. Време (год.) за диагностициране на отделните видове дистонии



Най-много болни са фокална дистония – 72,9%, като най-голям дял се пада на пациентите с цервикална дистония – 39,1%, болните с блефароспазъм са – 15,2% , тези с орофациална дистония – 9,7 %, а болните с фокална дистония на горен крайник – 8,6%. Болните със сегментна дистония са 18,4%, като голям дял се пада на пациентите с краниоцервикална дистония – около 23,5% и на болните със синдром на Мейдж – 23,5%. Болните с мултифокална дистония са 2,2%, а тези с генерализирана – 6,5% (фиг.14.).

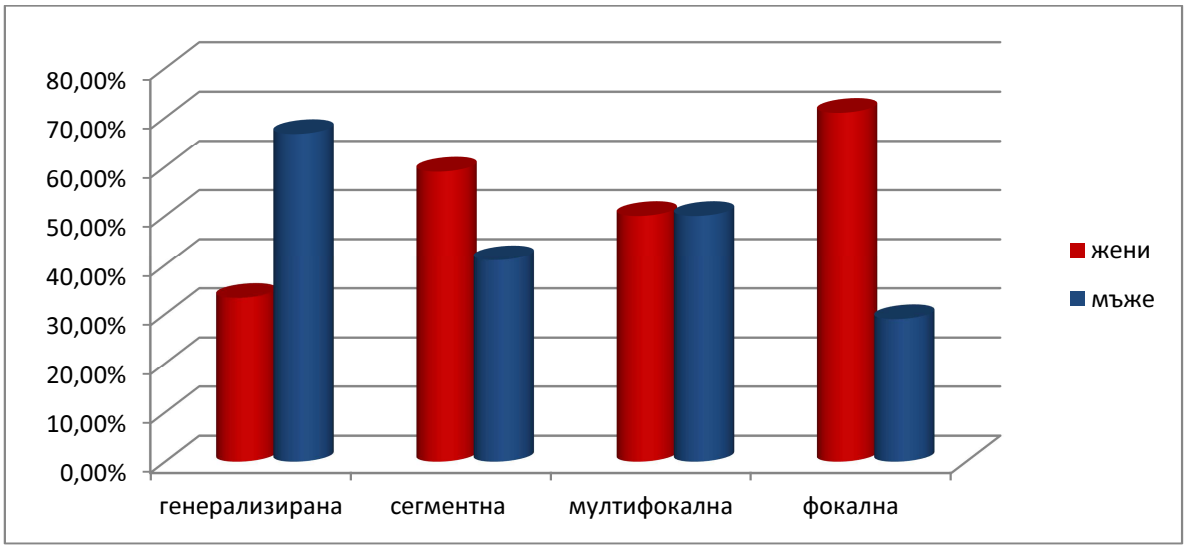
Фиг.14. Разпределение на видовете първични дистонии



При болните с фокална дистония преобладава женският пол – около 71%, а съответно мъжете са около 29%. При всички видове фокална дистония също преобладава женският пол – при цервикална дистония жените са 72,2%, блефароспазъм – 71,4%, орофациална дистония – 77,8% и фокална дистония на горен крайник – 62,5%.

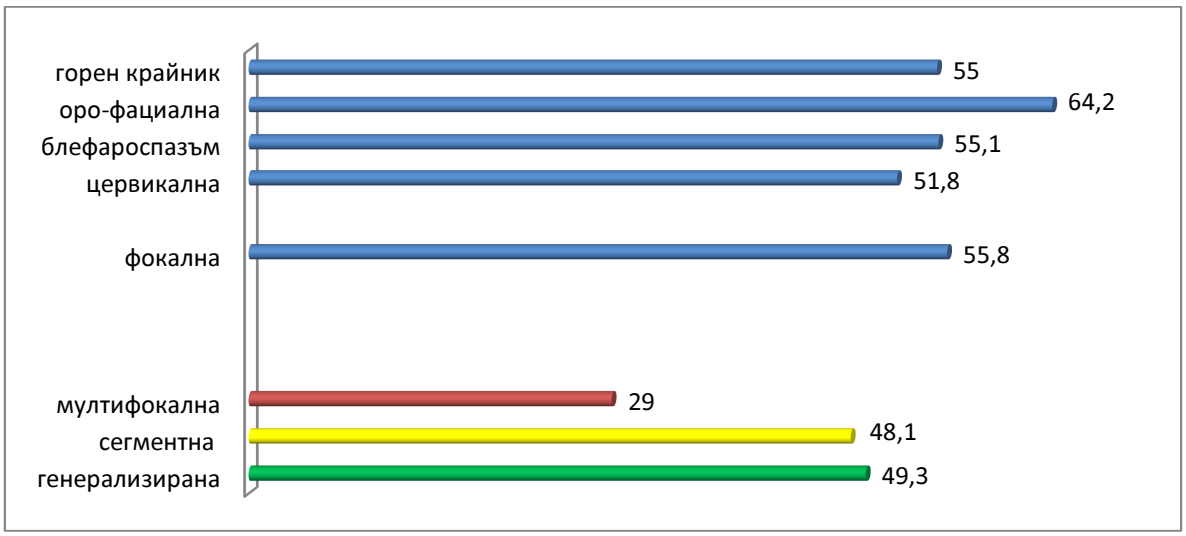
При болните със сегментна дистония се установява леко превалиране на женският пол – 59% жени и 41% мъже, като при болните с краниоцервикална дистония преобладават мъжете - 75%, а синдрома на Мейдж се среща еднакво и при двата пола, базирано на 4 случая и съставлява общо 23,5% от сегментните дистонии. При пациентите с генерализирана дистония се установява превалиране на мъжкият пол – около 66,7% от болните са мъже, жените са съответно около 33,3%. При мултифокалната дистония мъжете и жените са по 50%, базирано на два случая (фиг.15.).

Фиг.15. Съотношение между половете при отделните видове дистонии



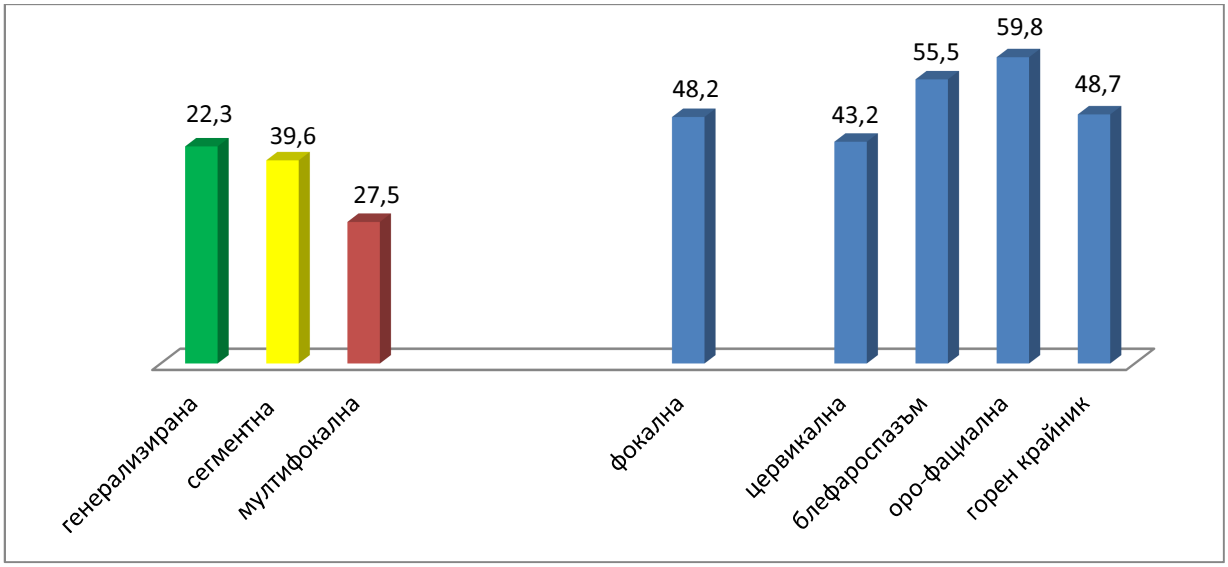
По отношение на възрастовото разпределение (към 2012 г.) – средната възраст на болните с фокална дистония е 55,8 (SD=16,0) години, като средната възраст на болните с цервикална дистония е 51,8 (SD=16,4) години, на болните с блефароспазъм – 55,1 (SD=21,3) години, на болните с орофациална дистония – 64,2 (SD=16,6) години и на болните с фокална дистония на горен крайник – 55 (SD=14,4) години. Средната възраст на пациентите със сегментна дистония е 48,1 (SD=17,5) години. Средна възраст на болните с генерализирана дистония – 49,3 (SD=16,0) години. Средната възраст на болните с мултифокална дистония е 29 (SD=8,5) години (фиг.16.).

Фиг.16. Средна възраст на болните спрямо вида дистония (към 2012)



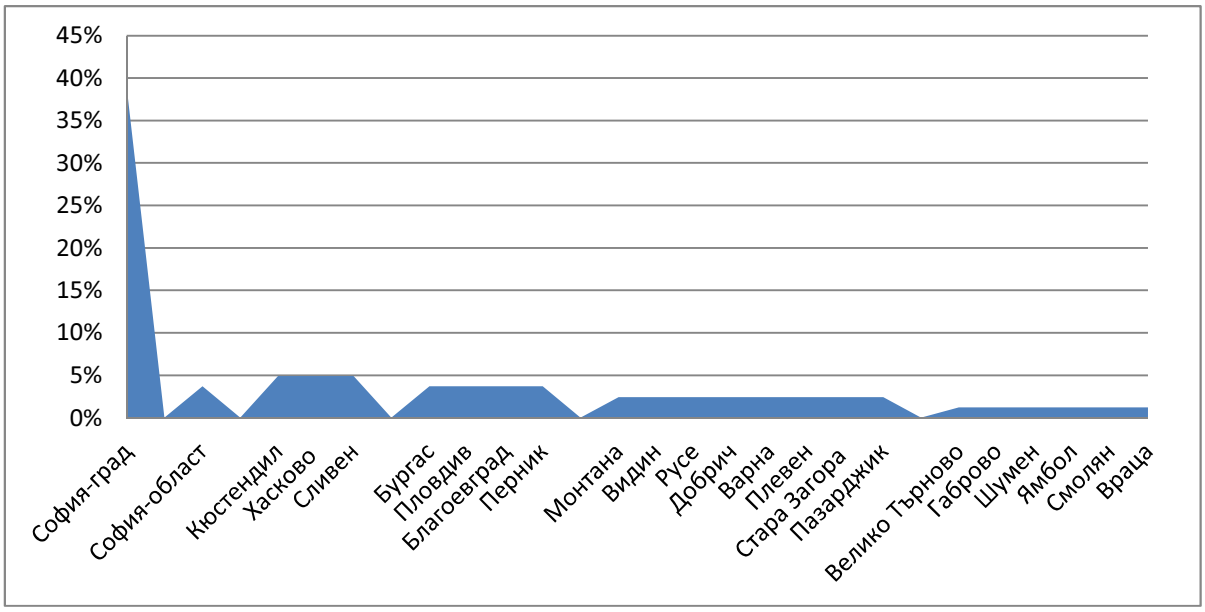
Според възрастта на възникване, фокалните дистонии започват средно на 48,2 (SD=15,6) години, като цервикалната дистония започва средно на 43,2 (SD=15,1) години, блефароспазъмът – на 55,5 (SD=11,4) години, орофациалната дистония – на 59,8 (SD=15,3) години и фокалните дистонии на горен крайник – на 48,7 (SD=17,1) години. Началото на поява на генерализираната дистония е средно на 22,3 (SD=18,1) години. Сегментната дистония започва на 39,6 (SD=19,3) години, а мултифокалната – на 27,5 (SD=6,4) години (фиг.17.).

Фиг.17. Възраст (години) на възникване на дистонията



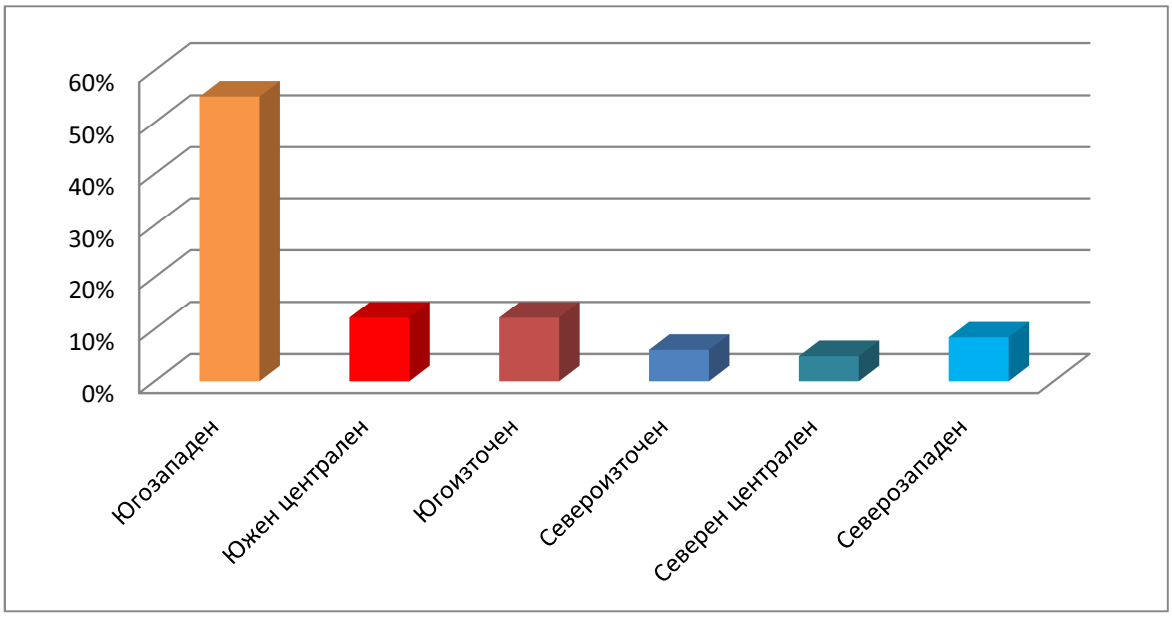
Според населеното място най-много болни са от Софийския регион – 42,7%, като от София-град са 39%, а София-област – 3,7 %. От областите Кюстендил, Хасково и Сливен – са хоспитализирани по 4,9%. От областите Бургас, Пловдив, Благоевград и Перник – по 3,7%. От областите Видин, Плевен, Стара Загора, Добрич, Монтана, Русе, Варна и Пазарджик - са хоспитализирани около 2,4%, а от областите Враца, Велико Търново, Шумен, Габрово, Ямбол и Смолян – 1,2% (фиг.18.).

Фиг.18. Разпределение на болните по области



Същите тези болни, разпределени по райони са както следва: от Югозападен район – 55%, Южен централен район – 12,2%, Югоизточен район – 12,2%, Североизточен район – 6% , Северен Централен район – 4,8% и Северозападен район – 8,4% (фиг.19.).

Фиг.19. Разпределение на болните по райони



След добавянето на новите осем случая се запазва същото разпределение - болните от Южна България са значително повече от тези от Северна

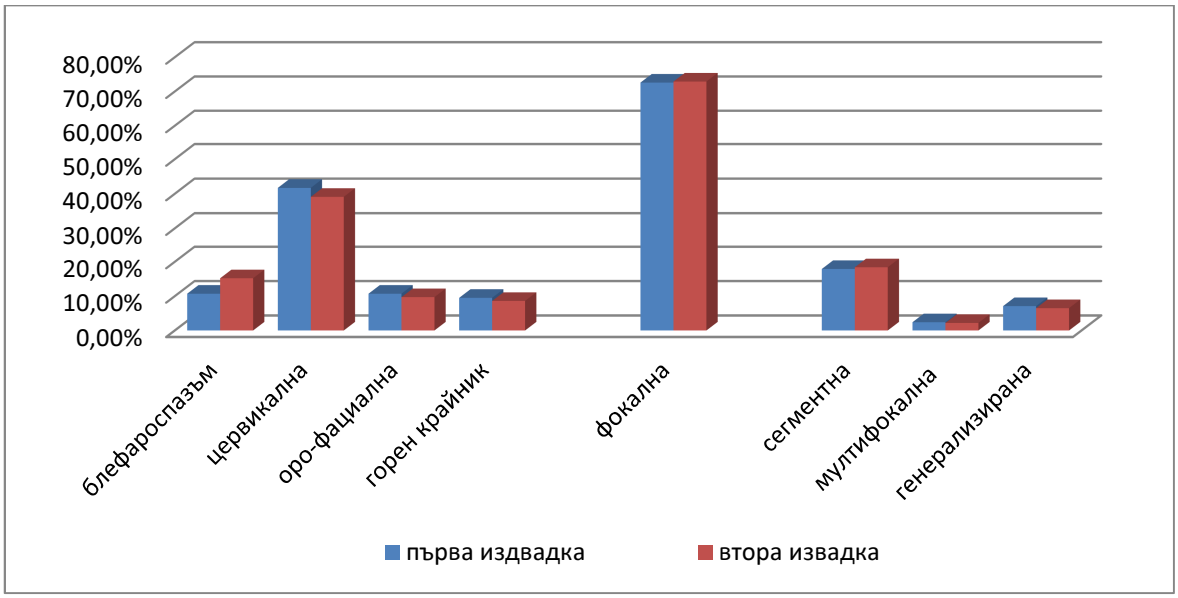
България, а болните от западните части на България са повече от тези от източните.

1.4. Сравняване на данните от двете извадки

При сравняване на резултатите от двете извадки – тази от 84 болни, прегледани само ретроспективно за периода 01.01.2008 г. – 01.01.2012 г. и тази от 92 болни, включваща предните болни и прегледаните допълнително през 2012 г. 8 случая се установи, че не се отчита сигнификантна промяна в получените резултати по отношение на разпределението по пол (U=3415,5, p=0,778, ns), възраст (U=3089,0, p=0,935,ns) и време от началото на оплакванията до поставяне на диагнозата (U=3098,5, p=0,960, ns).

Не се установява статистически значима разлика между двете извадки при съотношението между отделните видове дистонии χ^2(6, n=176)=0,864, p=0,99 (ns), (фиг.20.).

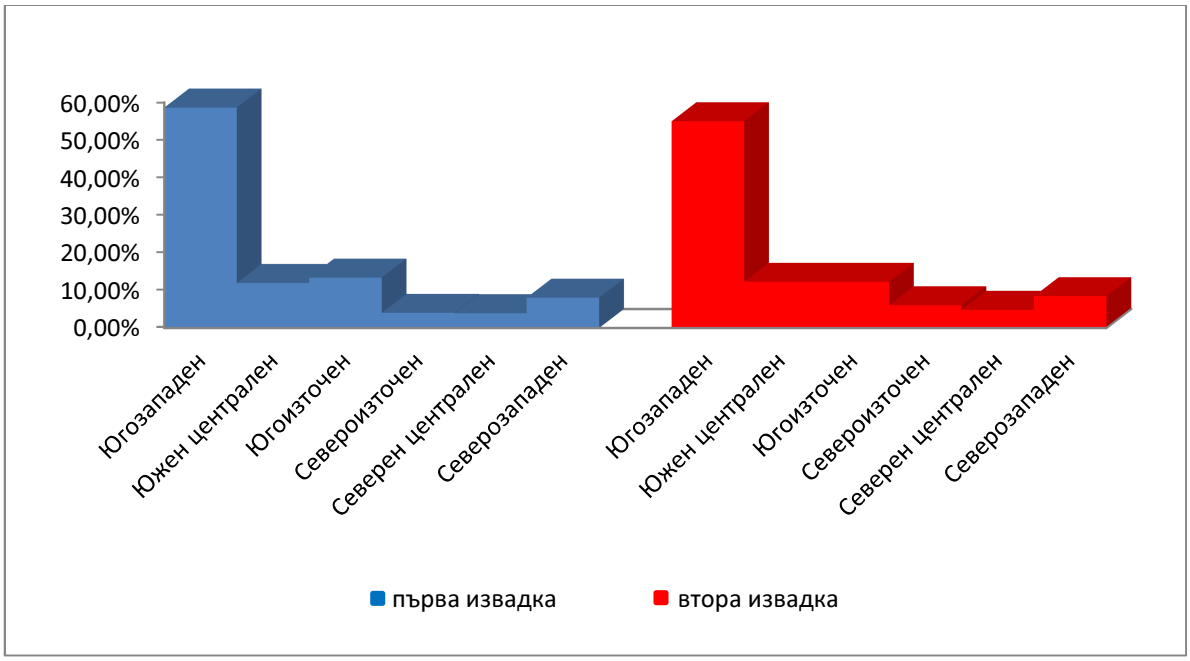
Фиг.20. Разпределение на видовете дистонии в двете извадки



По отношение на разпределението на болните по области при втората извадка се установява леко намаление на болните от София – област, статистическо незначимо, p>0,05 (ns), незначима промяна в процентното

разпределение на болните по области, p>0,05 (ns). При добавяне на допълнителните осем случая е регистриран един болен от гр. Шумен, като в предходната извадка от този град не са били регистрирани случаи. Съответно не се променя съотношението на болните по райони – и за двете извадки болните от Южна България са значително повече от тези от Северна България, а болните от западните части на България са повече от тези от източните (фиг.21.).

Фиг.21. Разпределение на болните по райони в двете извадки



Обобщение на резултатите: По съответната формула процентът на периодната болестност за страната за 2011 г. е 0,00074681889% с 95% CI [-5.4944e^{-6} + 9.4419 e^{-6}] при p=0,05 или 0,00075%, или около 0,001%. Според получените резултати, базирани върху документални източници на потърсилите специализирана помощ лица, идиопатичната дистония е рядко заболяване за нашата държава.

При добавяне на осемте допълнителни случая, към болните, прегледани по медицинска документация с потвърдена диагноза идиопатична дистония, демографските данни не се променят значително, p>0,05 (ns). Налице са някои малки, статистически незначими разлики в извадките

като едната от тях е увеличаване на делът на болни със синдром на Мейдж, като се запазва междуполовото съотношение. Промени се и съотношението време от началото на оплакванията до поставяне на диагнозата/вид дистония, като при анализа на случаи само от болничния архив най-късно сред фокалните дистонии се диагностицира блефароспазъмът, а при включване и на допълнително прегледаните през 2012 г. пациенти - най-късно се диагностицира цервикалната дистония (от фокалните форми). Разликата между двете извадки, обаче, не е статистически значима, $p>0,05$ (ns).

2. РЕЗУЛТАТИ ОТ КЛИНИЧНАТА ИЗВАДКА

2.1. Клинико-демографски характеристики

Клинично са прегледани и изследвани 75 болни с идиопатична дистония през периода 2008-2012 година.

Изследваните 75 болни са на възраст между 23 и 82 години със средна възраст 52,8 (SD=16,0) години. От тях 52 (69,3%) са жени, на средна възраст 53,7 (SD=16,5) години, а 23 болни (30,7%) са мъже, на средна възраст 50,6 (SD=15,2) години (табл.1).

Табл.1. Възраст и пол на клинично изследваните болни

		Възраст							
	N	**Mean**	**SE**	**SD**	**Median**	**Min**	**Max**	**Percentiles**	
								25th	**75th**
Общо	75	52,8	1,9	16,0	54,0	23,0	82,0	39,0	65,0
Мъже	23	50,6	3,2	15,2	54,0	23,0	73,0	37,0	64,0
Жени	52	53,7	2,3	16,5	54,5	23,0	82,0	39,0	67,8

Най-много болни (35,1%) са от град София. От София-област и страната прегледаните болни в УМБАЛНП “Св. Наум“ са значително по-малко, като най-голяма част от тях са от област Сливен (6,8%), следвани от София-област (5,4%), Кюстендил (5,4%) и Пловдив (5,4%), а от останалите области прегледаните болни са по-малко от 5% за област (табл.2.). Прави впечатление преобладаване на болните от южните региони на страната.

Повече от половината прегледани болни са с кратка давност на заболяването – до 2 години от началото на оплакванията. Най-много болни (25,3%) са с едногодишна давност на дистонията, 14,7% са с давност на оплакванията по-малко от година и 12% са с двугодишна давност на заболяването. Отбелязва се известен пик на болни, потърсили специализирана помощ на четвъртата (9,3%), деветата (5,3%) и петнадесетата (5,3%) година от заболяването (табл.3.).

Табл.2. Населено място

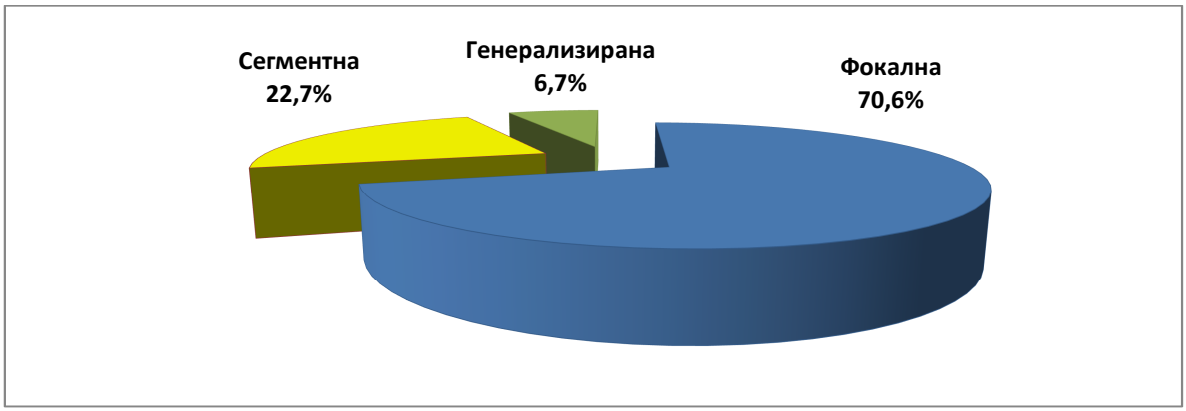
Област	**N**	**%**
Благоевград	3	4,1
Бургас	2	2,7
Варна	2	2,7
В. Търново	1	1,4
Видин	2	2,7
Добрич	2	2,7
Кюстендил	4	5,4
Монтана	3	4,1
Пазарджик	2	2,7
Перник	2	2,7
Плевен	3	4,1
Пловдив	4	5,4
Русе	2	2,7
Сливен	5	6,8
Стара Загора	2	2,7
Хасково	3	4,1
Шумен	1	1,4
Ямбол	1	1,4
София-град	26	35,1
София-област	4	5,4
Общо	74	100,0

Табл.3. Давност на дистонията

Давност на дистонията (години)	**N**	**%**
0	11	14,7
1	19	25,3
2	9	12,0
3	2	2,7
4	7	9,3
5	3	4,0
6	3	4,0
7	1	1,3
8	2	2,7
9	4	5,3
10	2	2,7
13	2	2,7
15	4	5,3
16	1	1,3
17	1	1,3
18	1	1,3
23	1	1,3
24	1	1,3
33	1	1,3
Общо	75	100

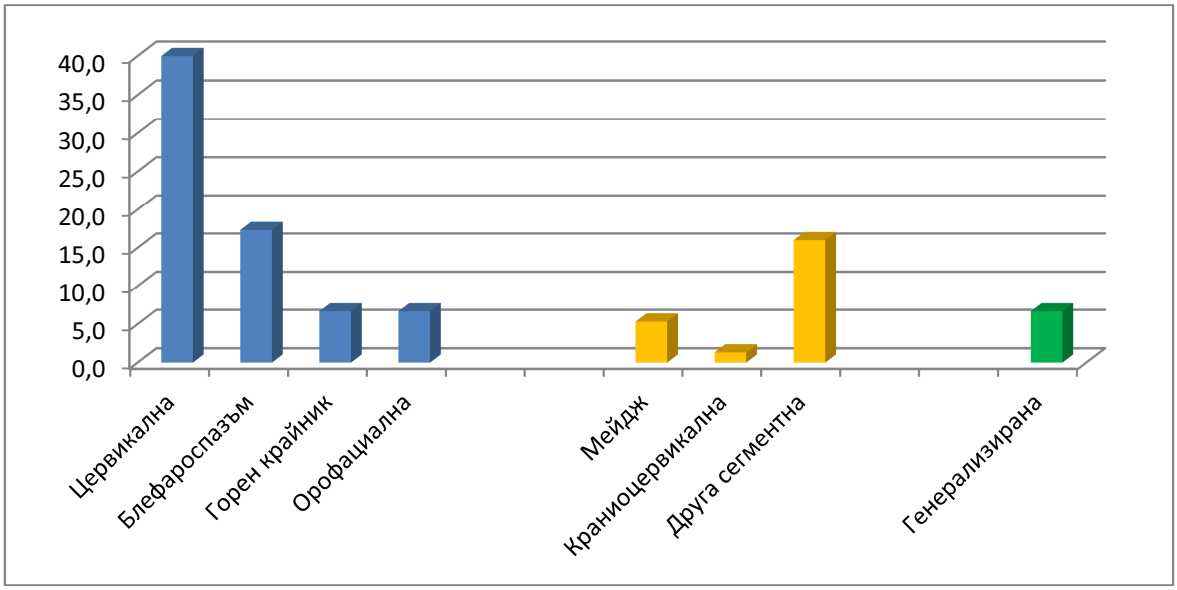
От прегледаните болни най-голяма част се пада на тези, с фокална дистония – 53 пациента (70,6%), след това – на болните със сегментна дистония – 17 болни (22,7%), а най-малко са болните с генерализирана дистония – 5 човека (6,7%). В настоящата извадка не се установяват болни с мултифокална дистония (фиг.22.).

Фиг.22. Разпределение на видовете дистония в клиничната извадка



От болните с фокална дистония най-много са тези, с цервикална – 30 болни, последвани от болните с блефароспазъм – 13 болни, а прегледаните с орофациална и дистония на горен крайник са по пет човека. При болните със сегментна дистония сравнително често се срещна синдромът на Мейдж – 4 пациента, при един пациент се установи краниоцервикална дистония, а при останалите 12 пациента – различни комбинации от засягане на торс и горен крайник или засягане на долната част на лицето, в комбинация с тортиколис и въвличане на аксиалната мускулатура, със или без засягането на горен крайник; срещна се и варианта – засягане на два горни крайника и аксиална мускулатура (фиг.23.).

Фиг. 23. Анатомично разпределение на дистониите



При всички видове първични дистонии се отчита леко преобладаване на женският пол като единствено при генерализираната дистония се забелязва сигнификантно превалиране на мъжкият пол (p=0,013), (табл.4.).

Табл.4. Полово съотношение между отделните видове дистония

Вид дистония	**Мъже**		**Жени**		**p**
	N	**%**	**N**	**%**	
Фокална	13	56,5	40	76,9	0,073
Сегментна	6	26,1	11	21,2	0,638
Генерализирана	4	17,4	1	1,9	**0,013**
Общо	23	100,0	52	100,0	
Вид дистония – анатомично разпределение	**Мъже**		**Жени**		**p**
	N	**%**	**N**	**%**	
Цервикална	8	34,8	22	42,3	0,542
Блефароспазъм	4	17,4	9	17,3	0,992
Горен крайник	1	4,3	4	7,7	0,589
Орофациална	0	0,0	5	9,6	0,124
Мейдж	2	8,7	2	3,8	0,389
Краниоцервикална	1	4,3	0	0,0	0,131
Друга сегментна	3	13,0	9	17,3	0,646
Генерализирана	4	17,4	1	1,9	**0,013**
Общо	23	100,0	52	100,0	

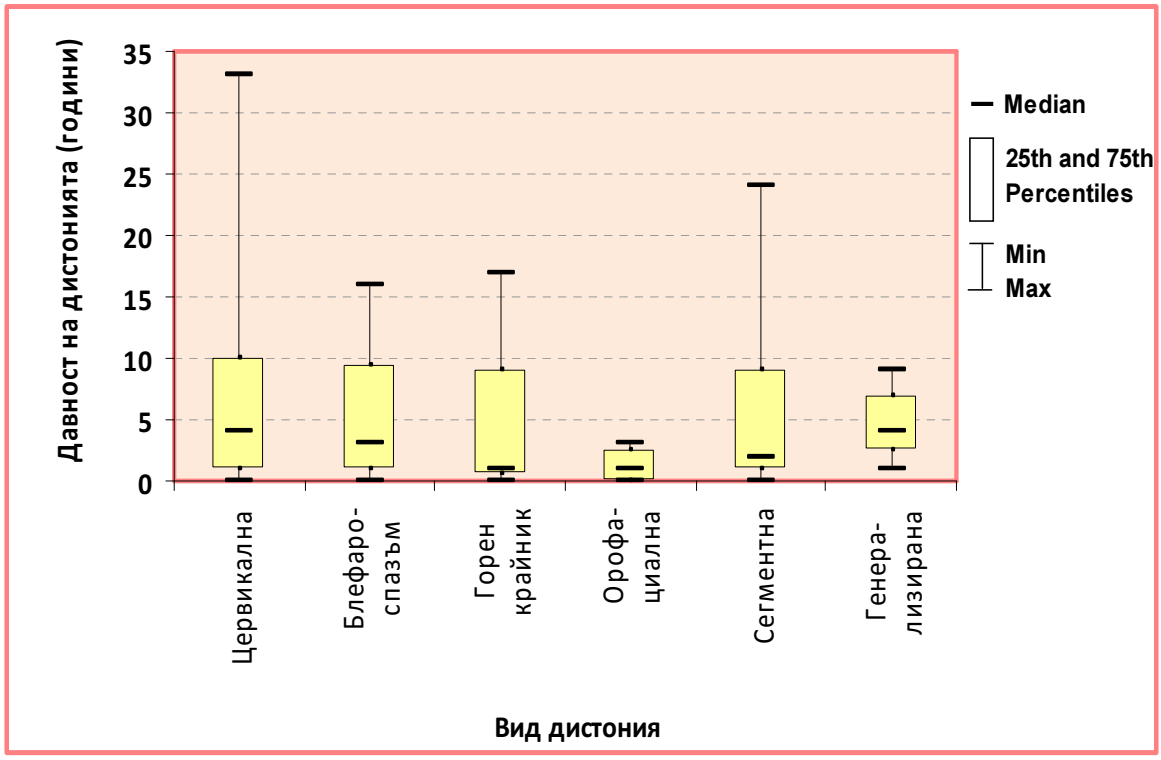
Отчитат се сигнификантни разлики между възрастта на пациентите и видът дистония. Най-млади са болните с генерализирана и сегментна дистония със средна възраст съответно 49,8 (SD=17,9) и 46,3 (SD=16,3) години, като при тях е отчетено и най-ранно начало на възникване на оплакванията. Болните с цервикална и дистония на горен крайник са на средна възраст съответно 50,7 (SD=15,3) и 50,8 (SD=11,2) години, а най-възрастни са болните с блефароспазъм и орофациална дистония – на средна възраст съответно 62,5 (SD=13,0) и 66,8 (SD=15,9) години.
Следователно възрастта на пациента и видът дистония, от който страда, са в пряка зависимост (p=0,028), (табл.5.).

Табл.5. Възрастово съотношение между отделните видове дистония

Вид дистония – анатомично разпределение	N	Възраст				
		$\bar{X}$	SD	Min	Max	p
Цервикална	30	50,7	15,3	24,0	82,0	**0,028**
Блефароспазъм	13	62,5	13,0	28,0	80,0	
Горен крайник	5	50,8	11,2	41,0	64,0	
Орофациална	5	66,8	15,9	39,0	77,0	
Сегментна	17	46,3	16,3	23,0	74,0	
Генерализирана	5	49,8	17,9	23,0	70,0	

Давността на заболяването при изследваната извадка варира от по-малко от една до 33 години – средно 5,4 (SD=7,0) години за фокалните форми, 5,3 (SD=6,5) години за сегментните и 4,6 (SD=2,9) години за генерализираната дистония. Между отделните видове идиопатична дистония – фокална (цервикална, блефароспазъм, орофациална и дистония на горен крайник), сегментна (синдром на Мейдж, краниоцервикална и други) и генерализирана не се отчита сигнификантна разлика по отношение на давността на оплакванията p=0,4 (ns), (фиг.24.).

Фиг. 24. Корелации между давността и вида дистония



2.2. Клинични и клинико-инструментални характеристики

2.2.1. Фамилна анамнеза

При 4 болни (5,3%) има данни за фамилна обремененост по отношение на дистония и/или тремор**.**

При един пациент с генерализирана дистония има положителна фамилна анамнеза – баща със сегментна дистония.

При един болен с блефароспазъм и усилен физиологичен тремор има положителна фамилна анамнеза – майка, болна от блефароспазъм и с дългогодишен тремор на двете ръце.

При още двама болни има положителна фамилна анамнеза за есенциален тремор като и двамата болни са с цервикална дистония, без клинични данни за тремор към момента на прегледа, но с електромиографски данни – единият за дистонични залпове неволева активност, а другият - за есенциален тремор на Минор тип А.

2.2.2. Рискови фактори

По отношение на рисковите фактори за развитие на дистония при 6 болни (2 с блефароспазъм, 2 с цервикална, 1 с орофациална и 1 с генерализирана дистония) са налице анамнестични данни за травма на главата (болните са с нормална КТ находка), като при 4 от тях травмата е с краткотрайна загуба на съзнание. Следователно при 8% от прегледаните болни с дистония има анамнеза за предшестваща травма на главата.

При един болен с блефароспазъм – 7,7% от пациентите с блефароспазъм, има данни за предшестващи често рецидивиращи конюнктивити.

2.2.3. Сетивни трикове

По отношение на повлияването на различните видове първични дистонии от прилагането на сетивни трикове се установява значимо

облекчаване на симптоматиката от приложението на различни сетивни трикове (най-често докосване по бузата, врата, клепачите, брадичката) при пациентите с цервикална дистония ($p<0,0001$).

2.2.4. Тремор

При общо 41 болни има клинични данни за тремор и/или абнормна треморограма.

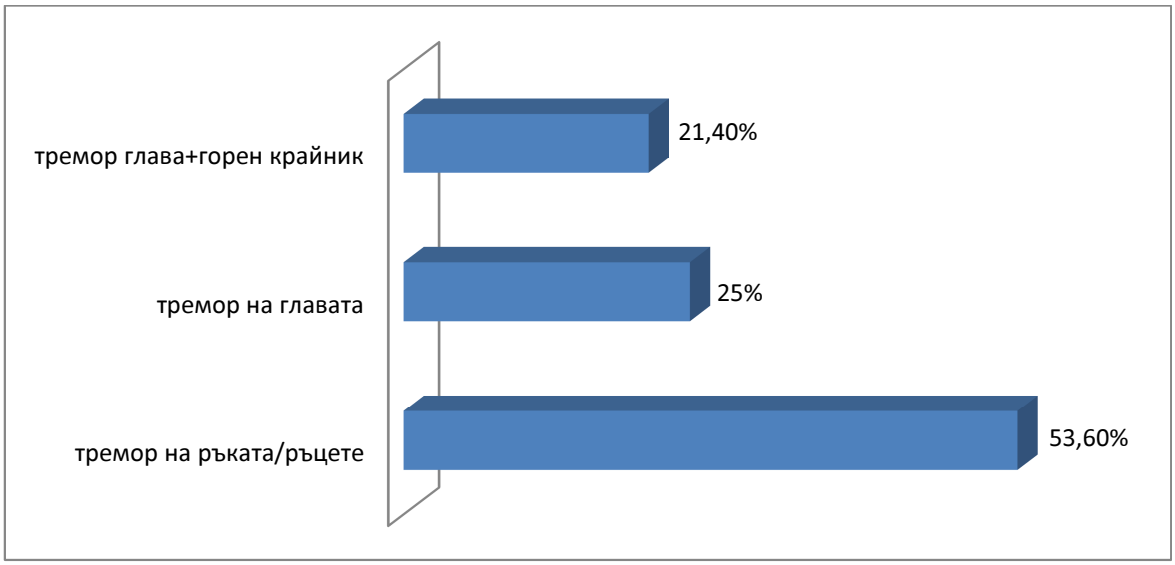
От тях 21 пациента са с цервикална дистония, 4 – с блефароспазъм, 3 – с орофациална и 3 – с дистония на горен крайник (общо 31 пациента с фокална дистония), 8 пациента са със сегментна и 2 пациента – с генерализирана дистония.

При 28 от прегледаните болни има клинични данни за тремор, като при 15 пациента треморът засяга само крайниците - единият или и двата горни крайника, при 7 болни треморът е само на главата, а при 6 болни треморът обхваща глава и ръка/ръце. От тях 13 пациента са с цервикална дистония, 3 – с блефароспазъм, 3 – с орофациална и 2 – с дистония на горен крайник, 5 пациента са със сегментна и 2 пациента – с генерализирана дистония.

При 10 от болните с клинични данни за тремор не е провеждана треморограма.

При останалите 18 пациента треморът е и клинично, и електромиографски верифициран, като от тях 7 пациента са с цервикална дистония, 1 – с блефароспазъм, 3 – с орофациална и 1 – с дистония на горен крайник, 4 пациента са със сегментна и 2 пациента – с генерализирана дистония (фиг.25.).

Фиг. 25. Клинични характеристики на тремора



При общо 31 от прегледаните болни е проведена треморограма.

При 10 болни има ЕМГ данни за дистонични залпове от неволева мускулна активност в изследваните мускули в покой.

При 10 болни има електромиографски верифициран тремор с характеристиките на дистоничен тремор.

При 6 болни има електромиографски данни за усилен физиологичен тремор.

При 2 болни има електромиографски данни за есенциален тремор на Минор тип А и при 2 болни – за есенциален тремор на Минор тип В.

При един пациент има електромиографски верифициран мезенцефален тремор.

При 5 болни има ЕМГ данни за тремор, без клинично да е наблюдаван такъв към момента на прегледа, вероятно поради дискретната изява на тремора или поради това, че последният е с непостоянен характер (фиг.26.).

Фиг. 26. ЕМГ характеристики на тремора



2.2.5. Консултации

Отделено е внимание на проведените по време на прегледа/болничния престой или в миналото консултативни прегледи с офталмолог/неврофталмолог, отоневролог и психиатър.

От изследваните болни общо 16 са прегледани от неврофталмолог като от тях половината са без отклонения от неврофталмологичния статус. При 5 болни (31,3%) е установена хипертонична ретинопатия, двама болни (12,5%) са с данни за глаукома, а един пациент с цервикална дистония (6,3%) има преживяна в миналото травматична лезия на VI ЧМН.

Общо 14 пациента имат отоневрологично изследване, като при 6 от тях (42,9%) то е нормално, при 5 болни (35,7%) е диагностициран периферен отоневрологичен синдром, 1 болен (7,1%) е с централен отоневрологичен синдром и 2 болни (14,3%) са с комбиниран отоневрологичен синдром.

Десет болни са прегледани от психиатър като при всичките има данни за психични нарушения – 4 болни (40%) са с данни за депресивен епизод, 2

болни (20 %) са с тревожно-депресивен епизод, установен към момента на прегледа. По един случай (10%) е диагностициран със социална фобия, с протрахирана реакция на стрес (10%) и с дисоциативно личностово разстройство (10%). Един болен (10%) е с доказана шизофрения (с начало след дистонията), без психотична симптоматика към момента на прегледа.

В изследваната извадка не се установява статистически значима връзка между честотата и разпределението на неврофталмологичната, отоневрологичната или психиатрична симптоматика спрямо видът на дистонията, p>0,05 (ns), (табл.6.).

Табл.6. Вид дистония и проведени консултативни прегледи

Вид дистония – анатомично разпределение	**Неврофталмологично изследване**		**p**
	Норма n (%)	**Патология n (%)**	
Цервикална	1 (14,3)	3 (33,3)	0,384
Блефароспазъм	2 (28,6)	1 (11,1)	0,373
Горен крайник	2 (28,6)	0 (0)	0,087
Орофациална	1 (14,3)	1 (11,1)	0,849
Сегментна	1 (14,3)	4 (44,4)	0,197
Вид дистония – анатомично разпределение	**Отоневрологогично изследване**		**p**
	Норма n (%)	**Патология n (%)**	
Цервикална	1 (16,7)	4 (50)	0,197
Блефароспазъм	2 (33,3)	1 (12,5)	0,347
Горен крайник	1 (16,7)	0 (0)	0,231
Сегментна	1 (16,7)	2 (25)	0,704
Генерализирана	1 (16,7)	1 (12,5)	0,826
Вид дистония – анатомично разпределение	**Психиатрична консултация**		**p**
	Не n (%)	**Да n (%)**	
Цервикална	24 (36,9)	6 (60)	0,165
Блефароспазъм	12 (18,5)	1 (10)	0,509
Горен крайник	5 (7,7)	0 (0)	0,362
Орофациална	4 (6,2)	1 (10)	0,653
Сегментна	15 (23,1)	2 (20)	0,826
Генерализирана	5 (7,7)	0 (0)	0,363

2.2.6. Инструментални изследвания

Отделено е внимание на проведените по време на прегледа/болничния престой или в миналото инструментални изследвания.

Общо 42 от болните са провели образно изследване – КТ/МРТ на главен мозък. При 34 от тях (81%) то е рамките на нормата, а при 8 болни (19%) има данни за корова атрофия, без да е отбелязана друга патологична находка.

Общо 22 болни са провели образно изследване – рентгенография/КТ/МРТ на шиен отдел. Нормални резултати са отчетени при 3 пациента (13,6%), 7 болни (31,8%) са с данни за дискова херния, а 12 болни (54,5%) – с остеохондрозни изменения на гръбначния стълб.

Резултатите от проведените образни изследвания не корелират с вида на дистонията p>0,05 (ns), с изключение на болните със сегментна дистония, при които се отчита сигнификантно по-висок процент на корова атрофия (p=0,003), (табл.7.).

Табл.7. Вид дистония и проведени образни изследвания

Вид дистония – анатомично разпределение	**Образни изследвания гръбнак/шия**			**p**
	Норма n (%)	**Дискова херния n (%)**	**Остеохондрозни изменения n (%)**	
Цервикална	3 (100)	5 (71,4)	7 (58,3)	0,937
Горен крайник	0 (0)	1 (14,3)	2 (16,7)	
Сегментна	0 (0)	1 (14,3)	3 (25)	
Вид дистония – анатомично разпределение	**КТ/МРТ главен мозък**			**p**
	Норма n (%)	**Корова атрофия n (%)**		
Цервикална	10 (29,4)	0 (0)		0,078
Блефароспазъм	7 (20,6)	0 (0)		0,159
Горен крайник	4 (11,8)	0 (0)		0,308
Орофациална	4 (11,8)	1 (12,5)		0,952
Сегментна	7 (20,6)	6 (75)		**0,003**
Генерализирана	2 (5,9)	1 (12,5)		0,516

При 4 болни е проведена електроенцефалография – при 3 болни (75%) изследването е в рамките на нормата, а при 1 болен (25%) има данни за дифузни неспецифични промени.

При 7 болни е проведено доплер/дуплекс скениране на магистралните артерии на главния мозък или транскраниална доплерова сонография, като при всичките липсва значима съдова патология.

Сигнификантна връзка между отчетената патология при проведените изследвания и консултации и давността на основното заболяване се установява единствено при болните с дистония и отоневрологична симптоматика (p=0,031), (табл.8.). Съответно с повишаване на давността на дистонията се покачва и отоневрологичната патология.

Табл.8. Давност на дистонията и проведени изследвания и консултации

Проведено изследване	**Резултат**	**Давност на дистонията**							
		N	$\overline{X}$	**SD**	**Median**	**Min**	**Max**	**Percentiles**	
								25th	**75th**
Неврофталмолог	Норма	7	2,6	1,9	2,0	1,0	6,0	1,0	4,0
	Патология	9	5,9	8,3	1,0	0,0	23,0	0,5	12,5
Отоневролог	Норма	6	1,7	1,2	1,0	1,0	4,0	1,0	2,5
	Патология	8	11,8	10,1	10,0	1,0	33,0	3,0	15,0
Психиатър	Не	65	5,1	5,9	2,0	0,0	24,0	1,0	8,5
	Да	10	6,7	10,7	1,5	0,0	33,0	1,0	9,0
КТ/МРТ главен мозък	Норма	34	4,8	6,9	2,0	0,0	33,0	1,0	8,0
	Корова атрофия	8	3,0	3,0	2,0	0,0	9,0	1,0	5,3
Образни изследвания гръбнак/шия	Норма	3	3,7	5,5	1,0	0,0	10,0	0,0	10,0
	Дискова херния	7	5,1	6,5	1,0	0,0	18,0	1,0	8,0
	Остеохондрозни	12	4,8	7,0	2,0	0,0	24,0	1,0	4,8

Проведено изследване	**Резултат**	**Давност на дистонията**				
		N	**Median**	**Min**	**Max**	**p**
Неврофталмолог	Норма	7	2,0	1,0	6,0	0,786
	Патология	9	1,0	0,0	23,0	
Отоневролог	Норма	6	1,0	1,0	4,0	**0,031**
	Патология	8	10,0	1,0	33,0	
Психиатър	Не	65	2,0	0,0	24,0	0,875
	Да	10	1,5	0,0	33,0	
КТ/МРТ главен мозък	Норма	34	2,0	0,0	33,0	1,000
	Корова атрофия	8	2,0	0,0	9,0	
Образни изследвания гръбнак/шия	Норма	3	1,0	0,0	10,0	0,887
	Дискова херния	7	1,0	0,0	18,0	
	Остеохондрозни	12	2,0	0,0	24,0	

2.2.7. Придружаващи заболявания

По отношение на придружаващите заболявания, установени в миналото, както и на новооткритата съпътстваща патология (табл.9.), най-много болни са с неврологични – 32 болни (42,7%) и кардиологични – 25 пациента (33,3%) придружаващи заболявания, следвани от психиатричните – 17 болни (21,3%) и очни – 10 болни (13,3%) придружаващи заболявания.

Най-честото придружаващо заболяване е артериалната хипертония – от която страдат 24 от изследваните (32%). На второ място е вертеброгенната патология – 19 болни (25,3%), като от тях 12 са с остеохондрозни изменения (16%) и 7 болни (9,3%) – с дискови хернии.

На трето място по честота са болните с придружаваща депресивна симптоматика – 11 болни (14,6%), като 7 (9,3%) от тях към момента преживяват/или са преживели депресивен, а 4 болни (5,3%) – тревожно-депресивен епизод. Общо 8 пациента (10,7%) са с данни за отоневрологичен синдром.

Табл.9. Придружаващи заболявания

Сърдечно-съдови	**N**	**% от общия брой**	**% от патологията**
Артериална хипертония	24	32,0	96,0
Исхемична болест на сърцето	1	1,3	4,0
Общо патология	25	33,3	100,0
Не	50	66,7	
Общо	75	100,0	
Ендокринни	**N**	**% от общия брой**	
Захарен диабет - тип II	2	2,7	
Не	73	97,3	
Общо	75	100,0	
Бъбречни	**N**	**% от общия брой**	**% от патологията**
Нефректомия	1	1,3	16,7
Пиелонефрит	2	2,7	33,3
Нефролитиаза	2	2,7	33,3
Киста на бъбрек	1	1,3	16,7
Общо патология	6	8,0	100,0
Не	69	92,0	
Общо	75	100,0	

Неврологични	**N**	**% от общия брой**	**% от патологията**
Дискова херния	7	9,3	21,9
Остеохондроза	12	16	37,5
Алкохолна невропатия	1	1,3	3,1
Диабетна невропатия	1	1,3	3,1
Отоневрологичен синдром	8	10,7	25,0
Епилепсия – ремисия	1	1,3	3,1
Мигрена	1	1,3	3,1
Състояние след парализа на Бел	1	1,3	3,1
Общо патология	32	42,7	100,0
Не	43	57,3	
Общо	75	100,0	
Очни	**N**	**% от общия брой**	**% от патологията**
Глаукома	3	4,0	30,0
Амавроза на ляво око	1	1,3	10,0
Катаракта	5	6,7	50,0
травматична лезия на VI ЧМН	1	1,3	10,0
Общо патология	10	13,3	100,0
Не	65	86,7	
Общо	75	100,0	
Психиатрични	**N**	**% от общия брой**	**% от патологията**
Тревожно-депресивен епизод	4	5,3	23,5
Депресивен епизод	7	9,3	41,2
Социална фобия	1	1,3	5,9
Шизофрения	3	4,0	21,4
Протрахирана реакция на стрес	1	1,3	5,9
Дисоциативно личностово р-во	1	1,3	5,9
Общо патология	17	22,7	100,0
Не	58	78,7	
Общо	75	100,0	
Ортопедични	**N**	**% от общия брой**	**% от патологията**
Коксартроза	2	2,7	50,0
Фрактура на ребра	1	1,3	25,0
Ендопротеза на тазобедрена става	1	1,3	25,0
Общо патология	4	5,3	100,0
Не	71	94,7	
Общо	75	100,0	
Други	**N**	**% от общия брой**	**% от патологията**
Етилизъм	2	2,7	12,5
Травма	6	8,0	37,5
Операция по повод карцином	5	6,7	31,3
Ревматоиден артрит	1	1,3	6,3
Глухота	1	1,3	6,3
Хепатит В	1	1,3	6,3
Общо патология	16	21,3	100,0
Не	59	78,7	
Общо	75	100,0	

Установява се статистически значима връзка между блефароспазъма и ортопедичната и травматична патология (p=0,02), което би могло да се дължи на по-честите травми при тези болни, свързани с нарушения очен контрол при движение.

Отчита се сигнификантна връзка между наличието на цервикална дистония и друга неврологична симптоматика (p=0,0002) – най-често вертеброгенна патология или отоневрологичен синдром, което би могло да се интерпретира с влияние на спазъма на шийната мускулатура при тортиколис върху подлежащите структури в шийният отдел на гръбначния стълб и с евентуалната промяна в сензорната информация за положението на главата.

В останалите случаи не се установява статистически значима връзка между вида на дистонията и честотата на съпътстващата патология, p>0,05 (ns). По отношение влиянието на давността на дистонията върху придружаващите заболявания, обобщените характеристики са представени на таблицата по-долу (табл.10.).

Табл.10. Давност на дистонията и придружаващи заболявания

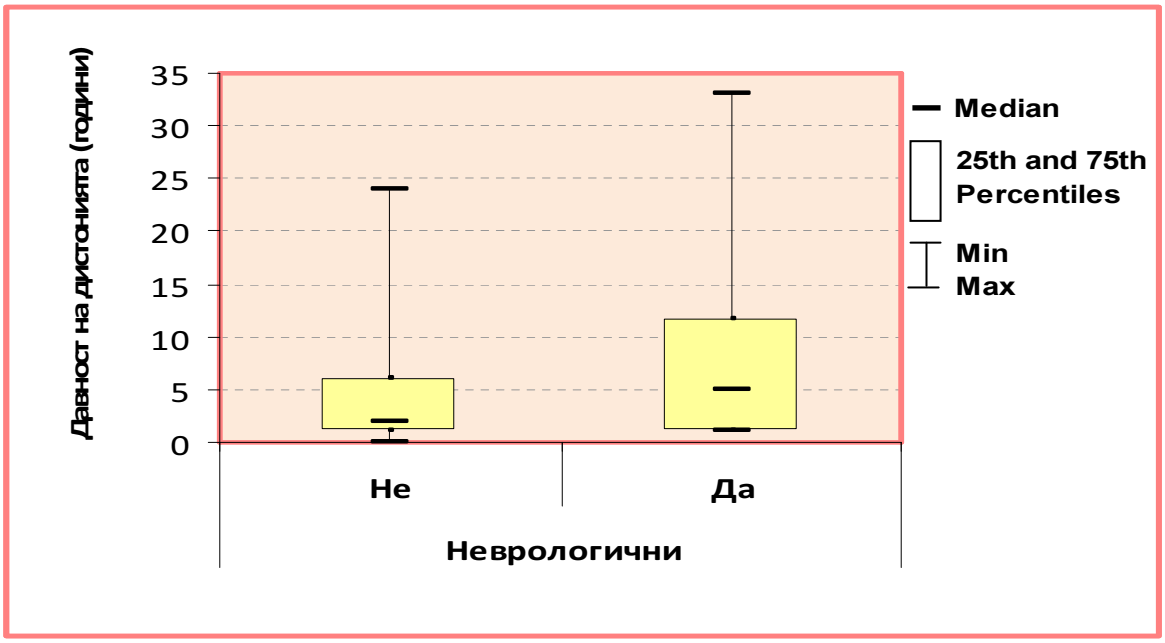
Придружаващо заболяване	**Резултат**	**N**	**Давност на дистонията**						
			$\overline{X}$	**SD**	**Median**	**Min**	**Max**	**Percentiles**	
								25th	**75th**
Бъбречни	Не	69	5,1	6,7	2,0	0,0	33,0	1,0	7,5
	Да	6	8,2	5,8	7,5	1,0	18,0	4,0	12,0
Неврологични	Не	57	4,4	5,4	2,0	0,0	24,0	1,0	6,0
	Да	18	8,4	9,0	5,0	1,0	33,0	1,0	11,8
Очни	Не	66	5,6	6,8	2,0	0,0	33,0	1,0	8,3
	Да	9	3,7	5,1	1,0	0,0	15,0	0,5	6,0
Психиатрични	Не	59	5,1	6,0	2,0	0,0	24,0	1,0	8,0
	Да	16	6,2	8,7	2,5	0,0	33,0	1,0	8,3
Ортопедични	Не	72	5,5	6,6	2,0	0,0	33,0	1,0	8,5
	Да	4	3,3	2,8	3,5	0,0	6,0	1,5	5,25
Сърдечно-съдови	Не	50	4,8	5,7	2,0	0,0	24,0	1,0	7,25
	Да	25	6,5	8,1	4,0	0,0	33,0	1,0	9,5
Ендокринни	Не	73	5,3	6,7	2,0	0,0	33,0	1,0	8,0
	Да	2	5,0	7,1	5,0	0,0	10,0	2,5	7,5
Други	Не	59	5,0	6,0	2,0	0,0	24,0	1,0	8,0
	Да	16	6,5	8,5	3,5	0,0	33,0	1,0	8,8

Давността на дистонията оказва сигнификантно влияние единствено върху неврологичните придружаващи заболявания (p=0,27), (фиг.27.) и не повлиява развитието на останалата придружаваща патология, p>0,05 (ns), (табл.11).

Табл.11. Статистически корелации между давността на дистонията и придружаващите заболявания

Придружаващо заболяване	**Резултат**	**N**	**Давност на дистонията**			**p**
			Median	**Min**	**Max**	
Бъбречни	Не	69	2,0	0,0	33,0	0,075
	Да	6	7,5	1,0	18,0	
Неврологични	Не	57	2,0	0,0	24,0	**0,027**
	Да	18	5,0	1,0	33,0	
Очни	Не	66	2,0	0,0	33,0	0,331
	Да	9	1,0	0,0	15,0	
Психиатрични	Не	59	2,0	0,0	24,0	0,809
	Да	16	2,5	0,0	33,0	
Ортопедични	Не	71	2,0	0,0	33,0	0,682
	Да	4	3,5	0,0	6,0	
ССС	Не	50	2,0	0,0	24,0	0,574
	Да	25	4,0	0,0	33,0	
Ендокринни	Не	73	2,0	0,0	33,0	0,809
	Да	2	5,0	0,0	10,0	
Други	Не	59	2,0	0,0	24,0	0,476
	Да	16	3,5	0,0	33,0	

Фиг. 27. Връзка между давност и придружаваща патология



По отношение възрастта на изследваните болни и връзката с придружаващата основното заболяване патология се установява статистически значима връзка единствено между покачването на възрастта и развитието на сърдечно-съдова патология (p=0,0001), (табл.12.).

Табл.12. Статистически корелации между възрастта на болните и придружаващите заболявания

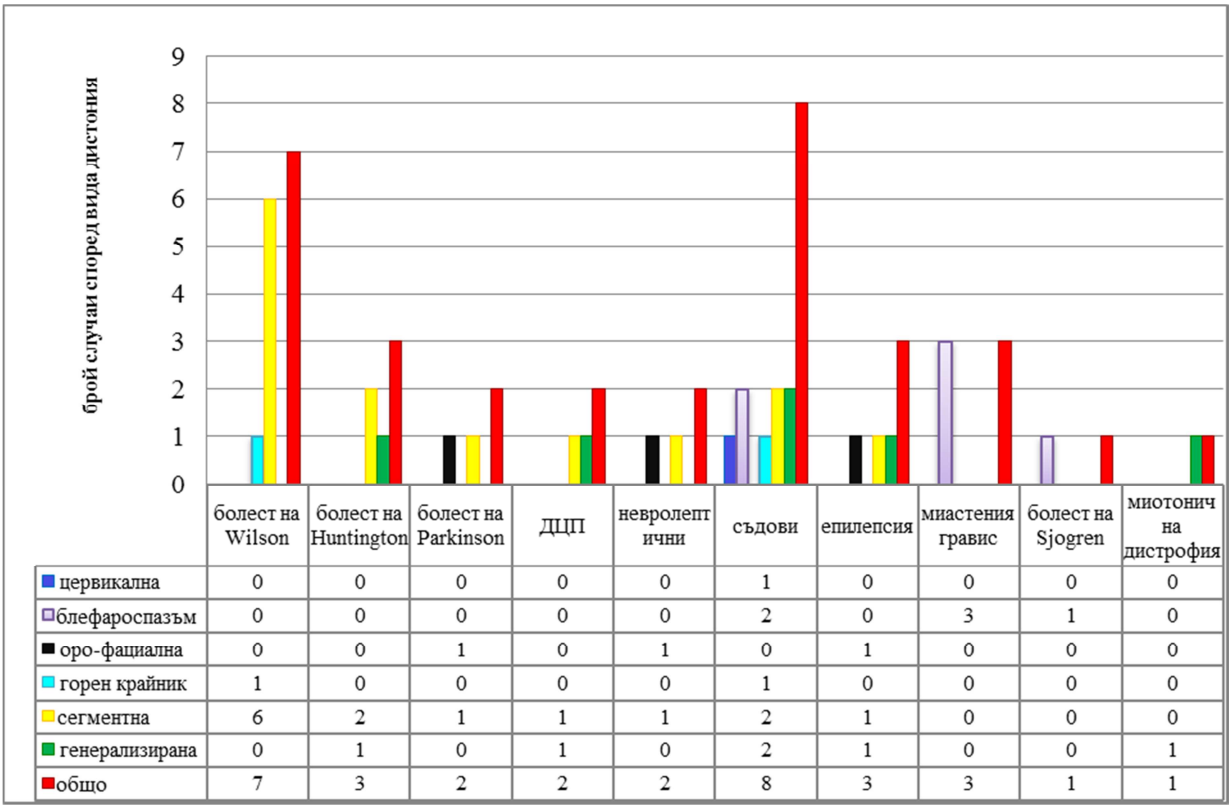
Придружаващо заболяване	Резултат	N	Възраст				
			$\overline{X}$	SD	t	df	p
Бъбречни	Не	69	52,5	16,6	-0,48	73	0,629
	Да	6	55,8	7,7			
Неврологични	Не	57	52,3	16,5	-0,49	73	0,627
	Да	18	54,4	14,7			
Очни	Не	66	51,8	15,9	-1,38	73	0,171
	Да	9	59,7	16,0			
Психиатрични	Не	59	52,9	16,8	0,13	73	0,898
	Да	16	52,3	13,5			
Ортопедични	Не	71	51,8	15,9	-1,52	73	0,132
	Да	4	69,5	7,6			
ССС	Не	50	46,9	15,1	5,22	73	0,0001
	Да	25	64,5	10,7			
Ендокринни	Не	73	52,3	16,0	-1,46	73	0,148
	Да	2	69,0	11,3			
Други	Не	59	52,6	15,8	-0,15	73	0,881
	Да	16	53,3	17,3			

2.2.8. Диференциална диагноза

В диференциално-диагностично отношение са изключени следните заболявания: болест на Wilson – отхвърлена при 7 болни, болест на Huntington - при 3 болни, болест на Parkinson – при 2 пациента, детска церебрална парализа (ДЦП) – при 2 пациента, невролептична дискинезия/дистония – при 2 болни, съдова генеза на дистонията е изключена при 8 пациента, епилепсия – отхвърлена при 3 болни, миастения гравис – при 3 болни с блефароспазъм, болест на Sjogren – при 1 пациент с блефароспазъм и миотонична дистрофия – при 1 болен с генерализирана дистония.

Най-големи диагностични затруднения възникват при болните със сегментна дистония – 14 случая, следвани от болните с генерализирана дистония и блефароспазъм – по 6 случая (фиг.28.).

Фиг.28. Отхвърлени заболявания в диференциално-диагностичен план



	болест на Wilson	болест на Huntington	болест на Parkinson	ДЦП	невролептични	съдови	епилепсия	миастения гравис	болест на Sjogren	миотонична дистрофия
цервикална	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
блефароспазъм	0	0	0	0	0	2	0	3	1	0
оро-фациална	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0
горен крайник	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
сегментна	6	2	1	1	1	2	1	0	0	0
генерализирана	0	1	0	1	0	2	1	0	0	1
общо	7	3	2	2	2	8	3	3	1	1

2.2.9. Терапевтични интервенции

По време на болничния престой/клиничния преглед пациентите са били лекувани с различни медикаменти или медикаментозни комбинации, описани по-долу (табл. 13.). Само 5 болни от цялата извадка (6,8%) са били лекувани само с един медикамент, като при един от тях е инжектиран ботулинов токсин (BTX). Останалите 68 болни (93,2%) са лекувани с комбинации от два или повече медикамента. Двама болни (2,7%) не са провеждали лечение към момента на прегледа.

Най-често използваната терапевтична схема включва комбинацията от Akineton, Baclofen и Rivotril – 15 болни (20,5%). На второ място по честота е медикаментозната комбинация от Baclofen и Rivotril – 9 болни

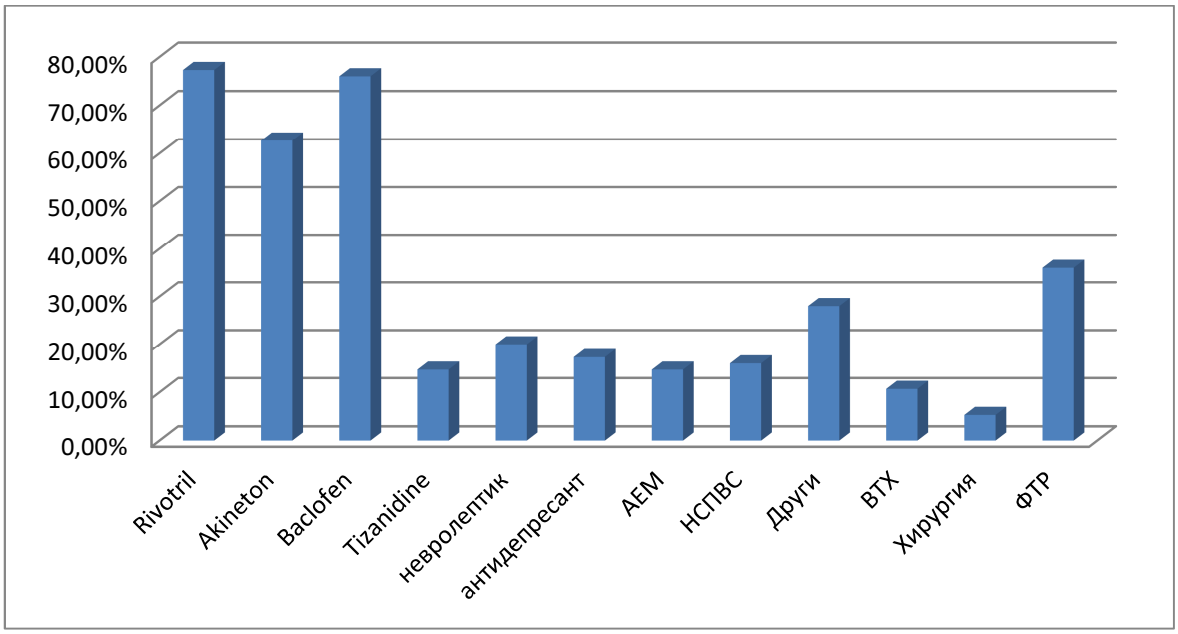
(12,3%). По-рядко използвани са комбинациите Akineton и Baclofen – 6 пациента (8,2%); Akineton и Rivotril – 5 болни (6,8%) и Akineton, Baclofen, Rivotril и нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС) – 4 болни (5,5%). Останалите медикаменти и медикаментозни комбинации са прилагани в под 5% от случаите.

Табл.13. Използвани медикаменти и медикаментозни комбинации

Медикамент/медикаментозна комбинация	**N**	**%**
Akineton + BTX	1	1,4
Akineton + Baclofen	6	8,2
Akineton + Baclofen + леводопа/агонист	1	1,4
Akineton + Baclofen + Rivotril	15	20,5
Akineton + Baclofen + Rivotril + НСПВС	4	5,5
Akineton + Baclofen + Rivotril + невролептик	2	2,7
Akineton + Baclofen + Rivotril + антидепресант	2	2,7
Akineton + Baclofen + Rivotril + PK-Merz	1	1,4
Akineton + Baclofen + невролептик	1	1,4
Akineton + Baclofen + PK-Merz	1	1,4
Akineton + Baclofen + PK-Merz + леводопа/агонист	1	1,4
Akineton + Rivotril	5	6,8
Akineton + Rivotril + Tizanidine	1	1,4
Akineton + Rivotril + Tizanidine + НСПВС + антидепресант	1	1,4
Akineton + Rivotril + АЕМ + PK-Merz	1	1,4
Akineton + Rivotril + PK-Merz	1	1,4
BTX	1	1,4
Baclofen	1	1,4
Baclofen + Rivotril	9	12,3
Baclofen + Rivotril + НСПВС	1	1,4
Baclofen + Rivotril + невролептик	1	1,4
Baclofen + Rivotril + антидепресант	1	1,4
Baclofen + АЕМ	1	1,4
Baclofen + PK-Merz + антидепресант	1	1,4
Rivotril	1	1,4
Rivotril + леводопа/агонист	3	4,1
Rivotril + Tizanidine	2	2,7
Tizanidine	2	2,7
Tizanidine + невролептик	2	2,7
НСПВС + миорелаксант + АЕМ + невролептик	1	1,4
Антидепресант	1	1,4
Антидепресант + АЕМ	1	1,4
Общо	73	100

По анамнестични и документални данни за всички приемани до момента на прегледа/хоспитализацията медикаменти най-често използваният медикамент е Rivotril, предписван при 58 от пациентите (77,3%), следван от Baclofen, който е прилаган при 57 болни (76%). Akineton е приеман от 47 пациента (62,7%). Tizanidine е изписван при 11 болни (14,7%). Невролептици са приемали 15 пациента (20%), като най-често използваните от тях са Haloperidol, Leponex, Fluanxol, Solian, Chlorprothixen, Rispolept и др. Антидепресанти са приемани от 13 болни (17,3%) като най-често използваните са Remirta, Amitriptyline и Seropram. Антиепилептични медикаменти са предписвани на 11 пациента (14,7%), най-често – валпроат и Gabaneural, по-рядко Carbamazepine. Общо 12 болни (16%) са приемали НСПВС за облекчаване на спазъма, свързан с дистонията. Значително по-рядко са предписвани други медикаменти – в единични случаи леводопа/допаминов агнист, PK-Merz, различни миорелаксанти (Mydocalm, Myolastan), Lucetam и други – общо съставляващи 28% от предписваните медикаменти. Ботулинов токсин е прилаган на 8 пациента (10,7%), като всички регистрирани апликации са еднократни към датата на прегледа/хоспитализацията. Хирургични интервенции са претърпели 4 болни (5,3%) – като при един болен е извършена дълбока мозъчна стимулация на globus pallidus (операцията е извършена след датата на последния преглед и резултатите от нея не са разглеждани в настоящата разработка), при двама болни е извършена периферна денервация в шиен отдел, а при един пациент (с блефароспазъм) - козметична операция на клепачите. Различни физиотерапевтични техники и двигателна рехабилитация са провели 27 (36%) от изследваните болни (фиг.29.).

Фиг.29. Използвани средства за лечение на дистониите



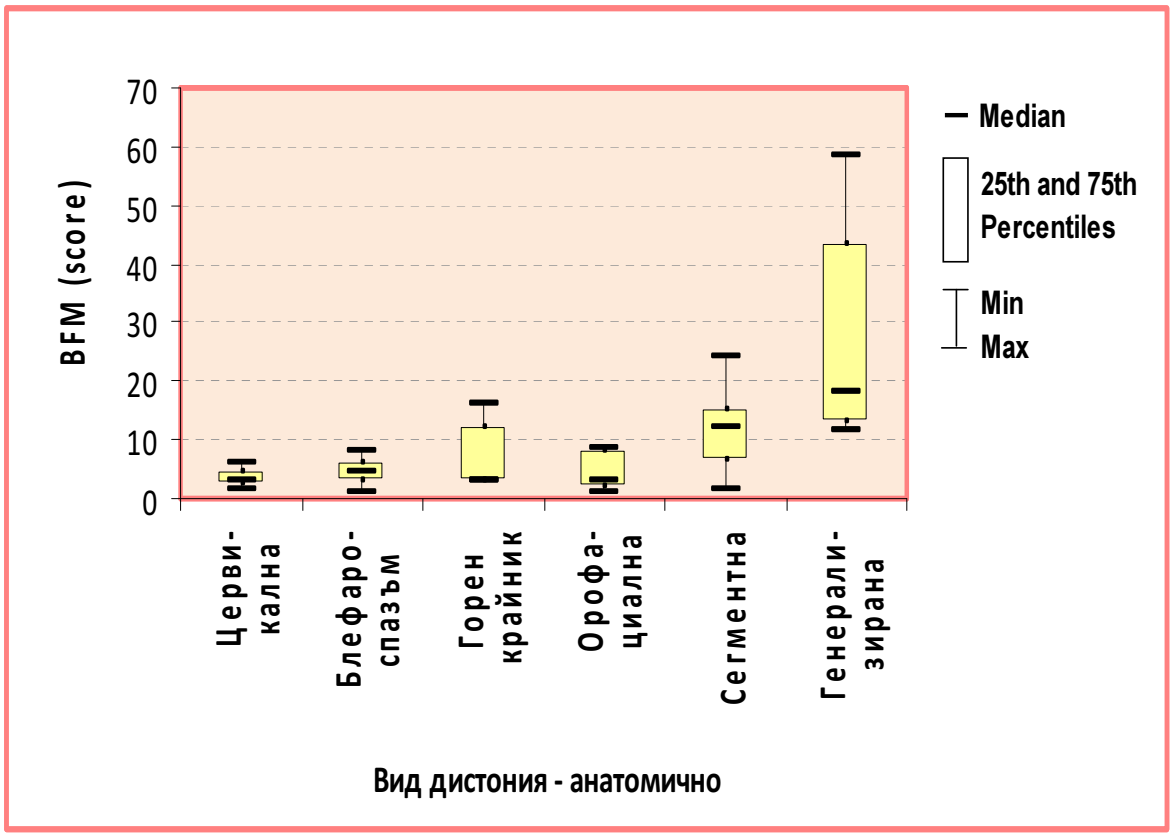
2.2.10. Корелации между клиничните характеристики и скалите за оценка на дистониите

BFM скалата за тежест на двигателната симптоматика при болните с дистония разделя тялото на девет анатомично обособени региона. Прилагайки скалата върху изследваната извадка пациенти, при които клинично се установи наличието на фокална (цервикална, блефароспазъм, орофациална и дистония на горен крайник), различни комбинации на сегментна и генерализирана дистония, целим да разберем до колко скалата е приложима в условията на досегашната клинична практика за оценка на дистониите (фиг.30.). Аналогично за BFM скалата за инвалидизация (фиг.31.) и TWSTRS скалата за оценка на тортиколиса (фиг.32.). На таблицата по-долу (табл.14.) са представени крайните резултати от BFM скалите за оценка на тежестта на двигателната симптоматика и на инвалидизацията и TWSTRS, съпоставени с клинично диагностицираните видове дистонии.

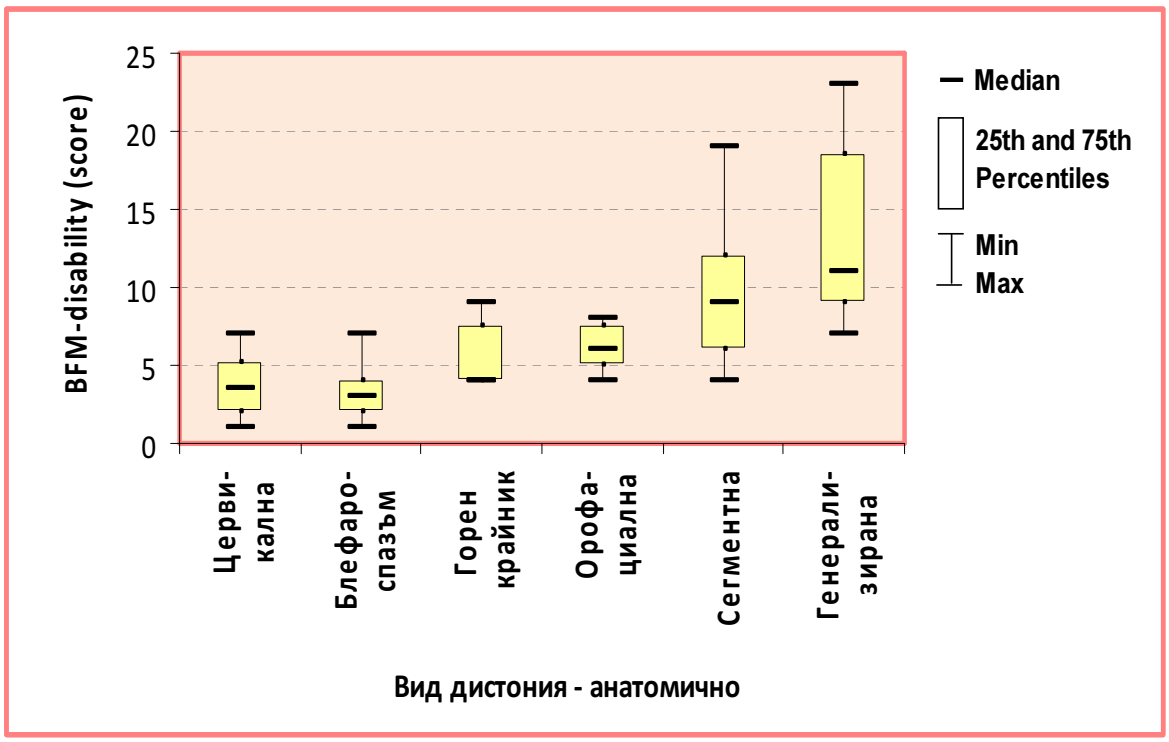
Табл.14. Съпоставка между клиничната диагностика на видовете дистонии и крайните резултати от скалите за оценка на дистониите

Скала	Вид дистония - анатомично	N	$\overline{X}$	SD	Median	Min	Max	Percentiles	
								25th	75th
BFM	Цервикална	30	3,7	1,5	3,0	1,5	6,0	2,8	4,5
	Блефароспазъм	13	4,5	2,0	4,5	1,0	8,0	3,0	6,0
	Горен крайник	5	6,6	5,7	3,0	3,0	16,0	3,0	12,0
	Орофациална	5	4,6	3,2	3,0	1,0	8,5	2,0	8,0
	Сегментна	17	11,4	6,1	12,0	1,5	24,0	6,8	15,0
	Генерализирана	5	26,1	19,1	18,0	11,5	58,5	13,0	43,3
BFM-disability	Цервикална	30	3,8	1,8	3,5	1,0	7,0	2,0	5,3
	Блефароспазъм	13	3,3	1,6	3,0	1,0	7,0	2,0	4,0
	Горен крайник	5	5,4	2,2	4,0	4,0	9,0	4,0	7,5
	Орофациална	5	6,2	1,5	6,0	4,0	8,0	5,0	7,5
	Сегментна	17	9,7	4,5	9,0	4,0	19,0	6,0	12,0
	Генерализирана	5	13,2	6,0	11,0	7,0	23,0	9,0	18,5
TWSTRS	Цервикална	30	33,8	12,7	33,5	12,0	60,0	23,8	46,0
	Сегментна	9	29,7	14,2	31,0	10,0	50,0	15,5	42,0

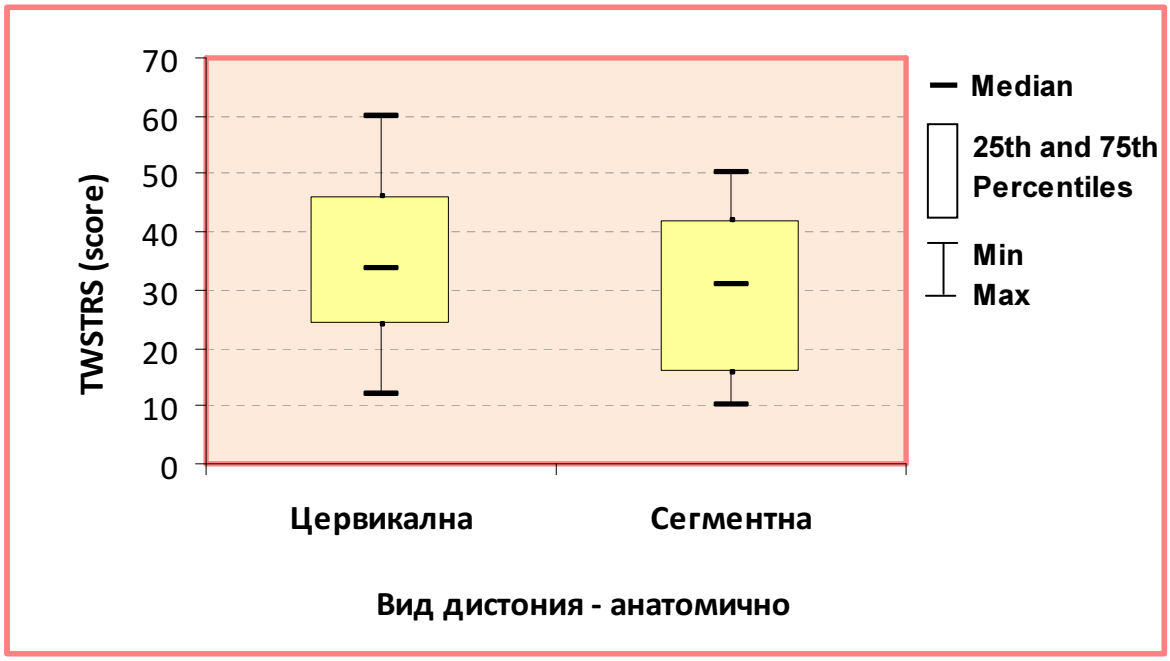
Фиг.30. Клиничен преглед спрямо резултатите от BFM-movement scale



Фиг.31. Клиничен преглед спрямо резултатите от BFM-disability scale



Фиг.32. Клиничен преглед спрямо резултатите от TWSTRS



Установява се статистически значима разлика в резултатите от BFM скалата за оценка на тежестта на дистонията ($p<0,0001$) и за оценка на инвалидизацията ($p<0,0002$) спрямо отделните видове дистония според анатомичното засягане – цервикална, блефароспазъм, орофациална,

дистония на горен крайник, сегментна и генерализирана дистония, което представлява клинично доказателство за специфичността на скалата по отношение на изследваните анатомични региони (табл.15.).

При TWSTRS скалата не се установява сигнификантна разлика, p=0,473 (ns), между изследваните болни със сегментна и цервикална дистония. Това се дължи на факта, че включените болни със сегментна дистония целенасочено са подбрани така, че водещата симптоматика да е от страна на шийната мускулатура, а останалите симптоми да са дискретно проявени, тъй като TWSTRS скалата е създадена за оценка на цервикалната дистония. Липсата на значими различния в двете групи показва, че при изследваните болни със сегментна дистония наистина водеща е цервикалната симптоматика (табл.15.).

Табл.15. Корелации между клиничната оценка и оценката от скалите

Скала	**Вид дистония - анатомично**	**N**	**Median**	**Min**	**Max**	**P**
BFM	Цервикална	30	3,0	1,5	6,0	**<0,0001**
	Блефароспазъм	13	4,5	1,0	8,0	
	Горен крайник	5	3,0	3,0	16,0	
	Орофациална	5	3,0	1,0	8,5	
	Сегментна	17	12,0	1,5	24,0	
	Генерализирана	5	18,0	11,5	58,5	
BFM-disability	Цервикална	30	3,5	1,0	7,0	**<0,0002**
	Блефароспазъм	13	3,0	1,0	7,0	
	Горен крайник	5	4,0	4,0	9,0	
	Орофациална	5	6,0	4,0	8,0	
	Сегментна	17	9,0	4,0	19,0	
	Генерализирана	5	11,0	7,0	23,0	
TWSTRS	Цервикална	30	33,5	12,0	60,0	0,473
	Сегментна	9	31,0	10,0	50,0	

Възрастта на изследваните болни не повлиява резултатите от приложените скали p>0,05 (ns).

Един месец след първоначалният преглед скалите са приложени повторно върху същият контингент болни, при приблизително сходни

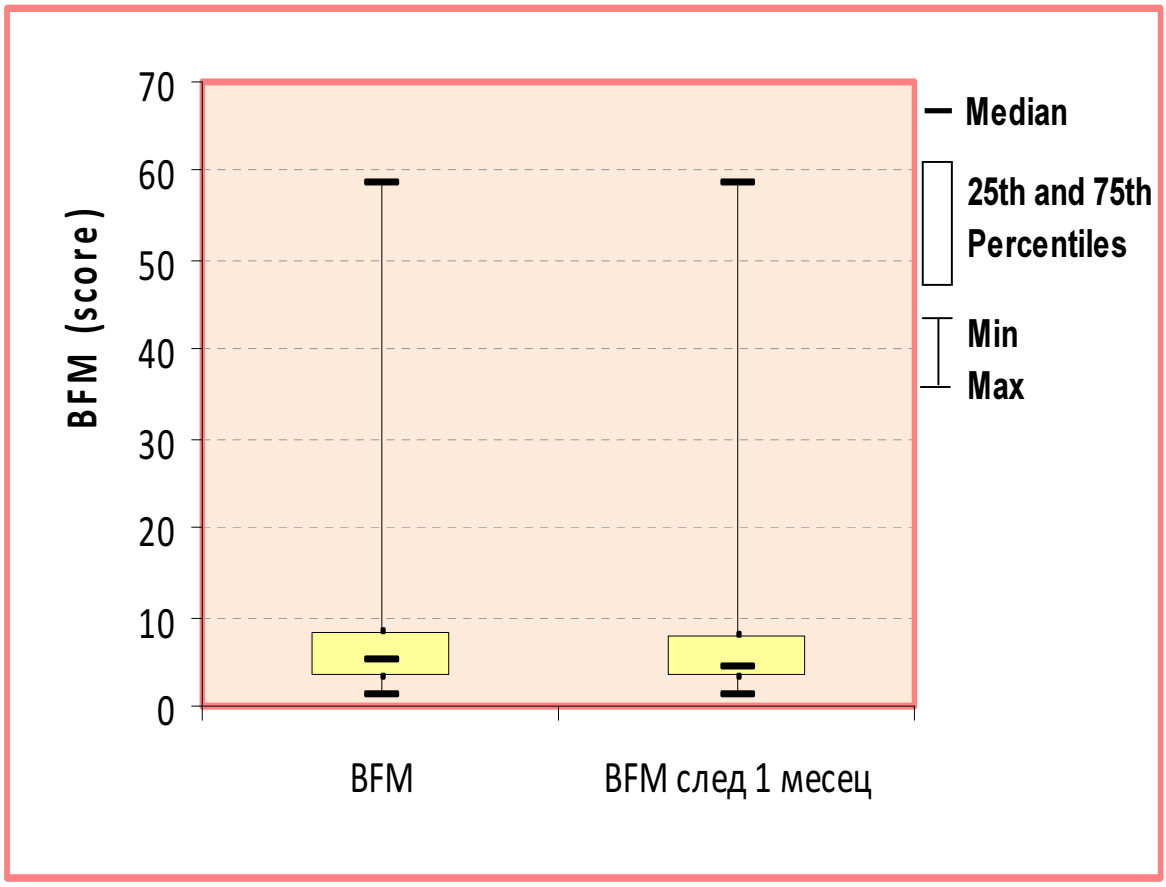
условия. Крайните резултати от повторното приложение на скалите са описани в таблицата по-долу (табл.16.).

Табл.16. Крайни резултати от повторното приложение на скалите

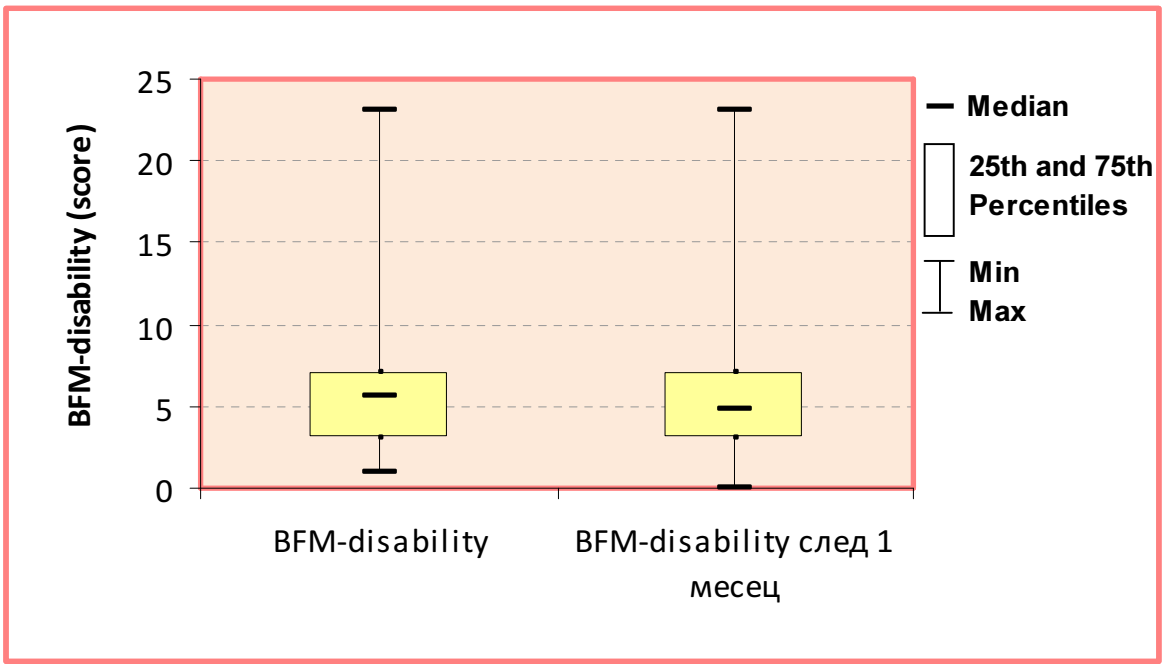
Скала	N	$\overline{X}$	SD	Median	Min	Max	Percentiles	
							25th	75th
BFM	73	7,4	8,3	5,2	1,0	58,5	3,0	8,3
BFM след 1 месец	73	7,0	8,3	4,5	1,0	58,5	3,0	8,0
BFM-disability	73	6,0	4,3	5,6	1,0	23,0	3,0	7,0
BFM-disability след 1 месец	73	5,7	4,4	4,8	0,0	23,0	3,0	7,0
TWSTRS	38	33,4	13,5	32,5	10,0	60,0	22,8	46,0
TWSTRS след 1 месец	38	32,3	14,3	33,5	10,0	60,0	19,8	46,0

Отчита се известно повлияване, но не се установява изразена разлика в сборните резултати между двата прегледа, p>0,05 (ns) (фиг. 33-35).

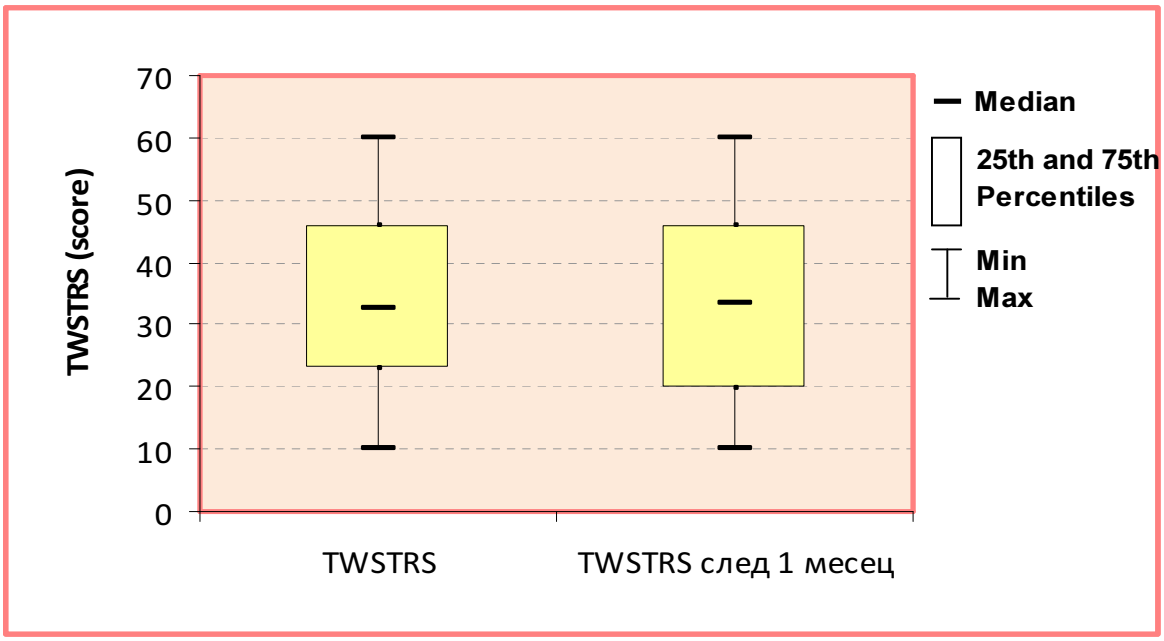
Фиг.33. Резултати от BFM-movement scale след 1 месец



Фиг.34. Резултати от BFM-disability scale след 1 месец



Фиг.35. Резултати от TWSTRS след 1 месец



Обобщение на резултатите: При 5,3% от изследваните има положителна фамилна анамнеза за дистония и/или тремор. В 8% от изследваните болни има анамнеза за предшестваща травма на главата, а в 7,7% от болните с блефароспазъм – за често рецидивиращи конюнктивити.

Регистрира се сигнификантно повлияване на оплакванията от приложението на сетивни трикове при болните с цервикална дистония.

Малко над половината от болните с дистония имат и тремор.

От фокалните дистонии са прегледани болни с цервикална дистония, блефароспазъм, орофациална и дистония на горен крайник (графоспазъм, професионални). От сегментните дистонии са изследвани болни със синдром на Мейдж, краниоцервикална дистония и различни комбинации от засягане на аксиална мускулатура, горни крайници, глава. Давността на заболяването варира от под една до 33 години, средно 5,4 години. Изследвани и анализирани са корелации между вида на дистонията, възрастта на болните и давността на заболяването с наличните придружаващи заболявания и резултатите от проведените консултативни прегледи и инструментални изследвания. Придружаващите заболявания са разделени в 8 категории според честотата им в изследваната извадка – неврологични, сърдечно-съдови, психиатрични, очни, ортопедични, бъбречни, ендокринни и други. Статистически значима зависимост се установява при блефароспазъма с честотата на травматичната и ортопедична патология. Давността на цервикалната дистония корелира с честотата на неврологичната съпътстваща симптоматика - предимно вертеброгенна патология и отоневрологични нарушения. В останалите случаи придружаващите заболявания се развиват независимо от дистонията като последната не ги повлиява, така като и те не оказват сигнификантно влияние върху нея.

По-чести диференциално-диагностични затруднения възникват при болестта на Wilson, на Huntington, както и при съдовите заболявания.

Основното лечение на всички форми на дистония в изследвания контингент е медикаментозната терапия – най-често медикаментозни комбинации от бензодиазепини (Rivotril), Akineton и Baclofen. В единични случаи е отчетено значително повлияване на симптоматиката, но като цяло терапевтичният ефект е бавен и частичен.

3. РЕЗУЛТАТИ ОТ КУЛТУРАЛНАТА АДАПТАЦИЯ НА THE BURKE-FAHN-MARSDEN SCALE (BFM) ЗА БЪЛГАРСКАТА ПОПУЛАЦИЯ

3.1. Лингвистична адаптация

3.1.1. Резултати от етапите на превода

При осъществяването на втория прав превод (Етап I), се съобщи за трудност с превеждането на термините: „weight factor" и "severity factor". След консултация се стигна до консенсус терминът „weight factor" да бъде преведен като „коефициент", предвид, че с него се мултиплицира резултатът за всеки един въпрос от двигателната скала и числовите му стойности са предварително зададени в скалата като 0,5 или 1,0. Така преведен, терминът запазва смисловото си съдържание. Терминът "severity factor" се преведе като „фактор тежест на симптоматиката". Терминът "provoking factor" се преведе като „фактор, провокиращ дистония", което въпреки, че представлява по-дълга фраза, запазва смисълът на оригинала и като звучене е по-близко до „фактор тежест на симптоматиката".

В частта „хранене" при превеждането на „finger food only" възникнаха колебания между вариантите „може да се храни само с пръсти" и „не може да използва прибори". Първият вариант предлага по-близък до оригинала превод, но в контекста на скалата предизвиква известни неясноти, заради това се предпочете вторият вариант. „mild food" се преведе с най-близко смисловото „течно-кашава храна". Поради липса на точен български еквивалент на терминът „anarthria" в частта от скалата, оценяваща разбираемостта на говора, последният се замени с описателната фраза "неразбираем говор". В частта „хигиена и обличане" вариантът на отговор „clumsy; independent" беше преведен описателно – „съществува известна несръчност, но може самостоятелно да извършва

хигиенните си навици“ и съответно „съществува известна несръчност, но може да се облича самостоятелно“.

В процеса на дискусии на Етап IV – за постигане на разбираема, но концептуално еквивалентна на оригинала предварителна версия, се изгладиха някои противоречия в превода и се добавиха някои допълнителни – уточняващи думи, непроменящи смислово изразите, с цел, по-лесно разбиране на текста.

Основното затруднение при превеждането на субскалата за инвалидизация се отчете при превода на термините „feeding” и “eating/swallowing”, тъй като на български език и двата термина се превеждат като „хранене“. След известни дискусии се взе решение категорията „feeding“ да се преведе като „хранене“, а категорията “eating/swallowing” да остане само „преглъщане“.

3.1.2. Резултати от пилотното тестване

При раздаването на предварителната версия на двигателната субскала, лицата с медицинско образование са попитани за предпочитанието им към някои изрази, за които са останали известни колебания след преводите. В частта „дясна/лява ръка“ на изречението “Obvious dystonia, but not disabling.” 4 от запитаните (80%) са предпочели превода „Видима дистония, но неинвалидизираща“ пред „Видима дистония, но ненарушаваща ежедневните функции.“. В частта „десен/ляв крак“ от превода на изречението „Severely impairs walking or requires assistance.” 3 от запитаните (60%) са предпочели варианта „Тежко нарушение на походката или необходимост от чужда помощ.“ пред „Тежко нарушение на походката или необходимост от помощни средства.“. В частта „тяло“ изречението „Definite bending, but not interfering with standing or walking.” всичките 5 интервюирани (100%) са предпочели да се преведе като „Видимо навеждане, което не пречи на изправения стоеж или ходенето.“ вместо „Определено навеждане, което не пречи на

изправения стоеж или ходенето.“. Интервюираните лица намират първият израз за по-разбираем, въпреки че е семантично по-отдалечен от оригиналът. Не са докладвани допълнителни забележки или препоръки.
Предварителната версия на субскалата за инвалидизация е тествана върху 20 лица – 5 с медицинско образование, 10 доброволеца - здрави контроли над 18 години и с минимум завършено основно образование и 5 болни с идиопатична дистония. Въпросите са оценени като разбираеми и лесни за отговаряне, с някои изключения, изброени по-долу: Десет от тестваните (50%) са изказали съмнение, че „нормален“ във въпроса за оценка на говора би могло да се тълкува по различни начини. Поради това терминът „нормален“ се замени с описателната фраза „напълно разбираем“. Шестима от изследваните (30%) са изказали съмнение, че „нормално“ във въпроса за хигиена би могло да не се разтълкува еднозначно, поради което терминът е заместен с описателният израз „без затруднения в поддържането на хигиенните навици“. Според едно от тестваните лица (5%) вариантът на отговор „нормално“ в частта „обличане“ не е достатъчно ясен. Дискутира се дали терминът „нормално“ да бъде заменен с „без затруднения“, но тъй като останалите изследвани не съобщиха за неяснота в обсъжданите въпроси, накрая се прие да остане дословният превод на термина – т.е. „нормално“.

3.1.3. Резултати от прилагане на окончателния вариант

След внасянето на последните корекции, окончателната версия на BFM-Bg е изследвана върху 75 болни с идиопатична дистония. 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 са съобщили, че добре разбират скалата като цяло, както и всеки един от въпросите по отделно. Пациентите не са имали затруднения при отговарянето на въпросите и не са се нуждаели

от допълнителни разяснения. Няма въпроси, на които да не е отговорено.

3.2. Психометрична валидация на BFM

Резултатите за надеждност и валидност са представени на табл. 17-26.

Табл.17. Резултати от двигателната субскала, оценявана от клиницист

BFM-двигателна скала			BFM (резултат)				BFM (резултат след 1 месец)			
		N	$\overline{X}$	SD	Min	Max	$\overline{X}$	SD	Min	Max
BFM (Краен резултат)		75	7,32	8,15	1,00	58,40	6,91	8,21	1,00	58,40
ОЧИ	провокиращ фактор	75	0,87	1,45	0,00	4,00	0,79	1,34	0,00	4,00
	фактор тежест	75	0,91	1,48	0,00	4,00	0,83	1,36	0,00	4,00
	Коефициент	75	0,50	0,00	0,50	0,50	0,50	0,00	0,50	0,50
	Резултат	75	1,30	2,38	0,00	8,00	1,06	2,05	0,00	8,00
УСТА	провокиращ фактор	75	0,41	0,96	0,00	4,00	0,36	0,86	0,00	3,00
	фактор тежест	75	0,40	0,90	0,00	3,00	0,37	0,88	0,00	3,00
	Коефициент	75	0,50	0,00	0,50	0,50	0,50	0,00	0,50	0,50
	Резултат	75	0,48	1,21	0,00	6,00	0,43	1,12	0,00	4,50
ГОВОР И ГЪЛТАНЕ	провокиращ фактор	75	0,23	0,65	0,00	3,00	0,21	0,64	0,00	3,00
	фактор тежест	75	0,27	0,74	0,00	3,00	0,25	0,74	0,00	3,00
	коефициент	75	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00
	Резултат	75	0,49	1,66	0,00	9,00	0,48	1,66	0,00	9,00
ВРАТ	провокиращ фактор	75	1,49	1,39	0,00	4,00	1,48	1,39	0,00	4,00
	фактор тежест	75	1,55	1,45	0,00	4,00	1,52	1,45	0,00	4,00
	коефициент	75	0,50	0,00	0,50	0,50	0,50	0,00	0,50	0,50
	Резултат	75	1,99	2,14	0,00	8,00	1,96	2,21	0,00	8,00
ДЯСНА РЪКА	провокиращ фактор	75	0,37	0,80	0,00	4,00	0,36	0,80	0,00	4,00
	фактор тежест	75	0,49	1,03	0,00	4,00	0,48	1,00	0,00	4,00
	Коефициент	74	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00
	Резултат	75	0,91	2,44	0,00	16,00	0,88	2,43	0,00	16,00
ЛЯВА РЪКА	провокиращ фактор	75	0,40	0,90	0,00	4,00	0,40	0,90	0,00	4,00
	фактор тежест	75	0,41	0,93	0,00	4,00	0,40	0,92	0,00	4,00
	Коефициент	75	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00
	Резултат	75	0,96	2,64	0,00	16,00	0,95	2,64	0,00	16,00
ТОРС	провокиращ фактор	75	0,20	0,64	0,00	3,00	0,20	0,64	0,00	3,00
	фактор тежест	75	0,32	0,96	0,00	4,00	0,32	0,96	0,00	4,00
	Коефициент	75	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00
	Резултат	75	0,61	2,06	0,00	12,00	0,61	2,06	0,00	12,00
ДЕСЕН КРАК	провокиращ фактор	75	0,09	0,44	0,00	3,00	0,08	0,43	0,00	3,00
	фактор тежест	75	0,12	0,54	0,00	3,00	0,11	0,53	0,00	3,00
	коефициент	75	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00
	Резултат	75	0,24	1,26	0,00	9,00	0,23	1,26	0,00	9,00
ЛЯВ КРАК	провокиращ фактор	75	0,13	0,55	0,00	3,00	0,11	0,51	0,00	3,00
	фактор тежест	75	0,12	0,49	0,00	3,00	0,12	0,49	0,00	3,00
	коефициент	75	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00
	Резултат	75	0,27	1,28	0,00	9,00	0,24	1,26	0,00	9,00

Табл.18. BFM двигателна субскала

$\overline{X}$	**Вариабилност**	**SD**	**Брой въпроси**
23,6419	227,825	15,09389	36

Табл.19. Анализ на надеждността (reliability) на BFM субскалата за тежест на двигателната симптоматика: чрез изследване на Cronbach's alpha coefficient и Inter-item correlations

Статистически анализ на въпросите в скалата	**Средни стойности**	**Вариабилност**	**Обща корелация на коригираните въпроси**	**Cronbach's alpha**
Провокиращ фактор 1	22,6419	227,825	,000	,794
Провокиращ фактор 2	23,5068	216,723	,658	,783
Коефициент 1	23,1419	227,825	,000	,794
Коефициент 2	22,6419	227,825	,000	,794
Фактор тежест 1	23,3716	199,939	,722	,769
Фактор тежест 2	23,2365	216,817	,382	,786
Фактор тежест 3	23,3716	213,459	,634	,780
Фактор тежест 4	22,1014	223,794	,043	,799
Фактор тежест 5	23,1419	218,182	,280	,788
Фактор тежест 6	23,2230	212,316	,536	,781
Фактор тежест 7	23,3176	211,990	,529	,781
Фактор тежест 8	23,5203	216,024	,714	,782
Фактор тежест 9	23,5203	217,010	,724	,783
Краен резултат	23,5473	219,159	,646	,785

Cronbach's alpha	0,79
Inter-item correlations	0,18

Високият коефициент Cronbach's alpha (0,79) и ниските Inter-item correlations (0,18) демонстрират добра вътрешна съгласуваност на скалата, което е показателно за добра надеждност на използваната скала.

Табл.20. Анализ на надеждността (reliability) на BFM субскалата за тежест на двигателната симптоматика: чрез оценка на вътрешната/повторна надеждност (intra-rater reliability) посредством изследване на Intraclass correlation coefficient (ICC)

Еднократно измерване	ICC	95% Доверителен интервал		F - статистика към стойност 0		
		Долна граница	Горна граница	Стойност	df1	df2
ОЧИ	,986	,977	,991	151,999	74	74
УСТА	,901	,845	,937	20,075	74	74
ГОВОР И ГЪЛТАНЕ	,982	,971	,988	111,576	74	74
ВРАТ	,998	,996	,998	820,892	74	74
ДЯСНА РЪКА	,979	,968	,987	95,613	74	74
ЛЯВА РЪКА	,998	,996	,999	901,329	74	74
ТОРС	,999	,998	,999	2092,243	74	74
ДЕСЕН КРАК	1,000	.	.	.	74	.
ЛЯВ КРАК	,996	,993	,997	475,000	74	74
КРАЕН РЕЗУЛТАТ	,992	,987	,995	243,877	74	74

Субскалата за тежест на двигателната симптоматика, оценявана от клиницист, представя отлични стойности на ICC>0,9 (r=0,90-1,0) поотделно за всеки въпрос, както и за крайния резултат. Това показва

много добра възпроизводимост на резултатите и е мярка за добрата надеждност на скалата.

Табл.21. Резултати от BFM - субскалата за инвалидизация, оценявана от пациента

BFM-инвалидизация	N	BFM-инвалидизация (резултат)				BFM-инвалидизация (резултат след 1 месец)			
		$\overline{X}$	SD	Min	Max	$\overline{X}$	SD	Min	Max
Говор	75	0,52	1,04	0,00	3,00	0,49	1,02	0,00	3,00
Писане	75	0,84	1,28	0,00	4,00	0,84	1,28	0,00	4,00
Хранене	75	0,85	0,93	0,00	3,00	0,83	0,92	0,00	3,00
Преглъщане	75	0,28	0,63	0,00	3,00	0,28	0,63	0,00	3,00
Хигиена	75	1,12	0,93	0,00	4,00	1,03	0,97	0,00	4,00
Обличане	75	0,73	0,84	0,00	4,00	0,76	0,85	0,00	4,00
Ходене	75	1,67	1,15	0,00	4,00	1,51	1,19	0,00	4,00
Краен резултат	75	5,96	4,28	1,00	23,00	5,68	4,38	0,00	23,00

Табл. 22. BFM - инвалидизация

$\overline{X}$	Вариабилност	SD	Брой въпроси
5,73	19,198	4,382	7

Табл.23. Анализ на надеждността (reliability) на BFM субскалата за инвалидизация: чрез изследване на Cronbach's alpha coefficient и Inter-item correlations

Статистически анализ на въпросите в скалата	Средни стойности	Вариабилност	Обща корелация на коригираните въпроси	Cronbach's alpha
Говор	5,49	14,361	,354	,715
Писане	5,17	14,713	,192	,772
Хранене	5,16	13,704	,539	,671
Преглъщане	5,73	15,333	,515	,691
Хигиена	4,89	12,691	,710	,629
Обличане	5,28	13,042	,739	,631
Ходене	4,35	14,338	,296	,734

Cronbach's alpha	0,77
Inter-item correlations	0,32

Високият коефициент Cronbach's alpha (0,77) и сравнително ниските Inter-item correlations (0,32) представят добра вътрешна съгласуваност на скалата. Това е показателно за добра надеждност на използваната скала.

Табл.24. Анализ на надеждността (reliability) на BFM субскалата за инвалидизация: чрез оценка на вътрешната/повторна надеждност (intra-rater reliability) посредством изследване на Intraclass correlation coefficient (ICC)

Еднократно измерване	**ICC**	**95% Доверителен интервал**		**F - статистика към стойност 0**		
		Долна граница	**Горна граница**	**Стойност**	**df1**	**df2**
Говор	,987	,980	,992	160,78	74	74
Писане	1,000	.	.	.	74	.
Хранене	,984	,975	,990	128,58	74	74
Преглъщане	1,000	.	.	.	74	.
Хигиена	,934	,894	,959	31,077	74	.
Обличане	,981	,971	,988	108,260	74	74
Ходене	,942	,892	,967	39,360	74	74
Краен езултат	,985	,972	,991	148,526	74	74

Скалата показва отлични стойности на ICC>0,9 (r=0,93-1,0) поотделно за всеки въпрос, както и за крайния резултат, което демонстрира много добра възпроизводимост на резултатите и е мярка за добрата надеждност на използвания инструмент.

Табл. 25. Анализ на валидността (validity) на скалата – сравнение между двете субскали на BFM

Spearman's Correlations		**BFM – двигателна**
BFM – инвалидизация	r	0,625
	p	**<0,0001**
	N	75

При сравняване на резултатите от двигателната субскала и субскалата за инвалидизация се установява висока, статистически значима корелация (r=0,625, p<0,01).

Табл. 26. Анализ на валидността (validity) на скалата – сравнение между двете субскали на BFM след 1 месец:

Spearman's Correlations		**BFM – двигателна**
BFM – инвалидизация	r	0,637
	p	**<0,0001**
	N	75

При повторното сравняване на резултатите от двигателната субскала и субскалата за инвалидизация, отново се установява висока, статистически значима корелация (r=0,637, p<0,01).

Според получените резултати BFM скалата е валиден инструмент за оценка на тежестта на първичната дистония.

4. РЕЗУЛТАТИ ОТ КУЛТУРАЛНАТА АДАПТАЦИЯ НА TORONTO WESTERN SPASMODIC TORTICOLLIS RATING SCALE (TWSTRS) ЗА БЪЛГАРСКАТА ПОПУЛАЦИЯ

4.1. Лингвистична адаптация

4.1.1. Резултати от етапите на превода

По време на етапите на прав и обратен превод, до оформянето на предварителната версия, основните дискусии се свързваха с предложения за по-описателно превеждане на някои термини и фрази, особено на тези, които нямат точен еквивалент в българския език или буквалният им превод би променил смисъла на изречението в контекста. Например „excursion" във фразата „maximal excursion" се преведе като "обем на движение", така както и "range" в израза "approximates ½ possible range" се преведе като „обем на движение". Използвани са и някои допълнителни, уточняващи думи, например: "lateral/sagittal shift" се преведе като „латерално/сагитално отклоняване на главата", "disability scale", "pain scale" се преведоха като „скала за оценка на инвалидизацията", „скала за оценка на болката" и др. По-описателният стил на превеждане е възприет основно за субскалата, оценяваща тежестта на тортиколиса. Прецени се, че не е необходимо латинските термини да се заменят с български еквиваленти, тъй като те фигурират единствено в субскалата, оценявана от клиницист.

Отпадат някои думи, които на български биха причинили ненужна тавтология, без отпадането им да причини смислови различия, например "partial or only limited relief" се преведе „частично облекчение"; "selected activities very difficult and hampered" остава на български като „определени дейности създават силни затруднения" и т.н. Такъв тип отпадане на един от синонимите в дадено изречение се отчете предимно при превода на субскалите, оценяващи инвалидизацията и болката.

4.1.2. Резултати от пилотното тестване

Предварителната версия на цялата скала е раздадена на 5 медицински лица. Въпросите са оценени като разбираеми, не са докладвани забележки и препоръки.

Предварителните версии на субскалите за оценка на инвалидизацията и болката са тествани върху 20 лица – 5 с медицинско образование, 10 здрави контроли – над 18 години и с минимум завършено основно образование и 5 болни с цервикална дистония. Пациентите и доброволците не са интервюирани по субскалата, оценяваща тежестта на тортиколиса, тъй като последната се попълва само от клиницист. Двете субскали като цяло и въпросите по отделно са оценени като разбираеми. Единственото затруднение възникна в част ІІІБ „Продължителност на болката“, където възможните отговори са представени като процент от денонощието, в който пациентът изпитва болка. Повечето от изследваните се забавиха при отговора на този въпрос, а четирима от тях (20%) са съобщили, че изпитват затруднения в пресмятането на процентите. Поради това се взе решение в скалата да бъдат добавени и часовите еквиваленти на споменатите проценти за улеснение на изследваните.

4.1.3. Резултати от прилагането на окончателния вариант

След последните корекции се оформи окончателната версия на TWSTRS-Bg която е изследвана върху 39 пациента. 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 са съобщили, че добре разбират скалата като цяло, както и всеки един от въпросите и не се нуждаят от допълнително уточняване. Няма въпроси, на които да не е отговорено.

4.2. Психометрична валидация на TWSTRS

Резултатите за надеждност и валидност са представени на табл. 27-30.

Табл. 27. Резултати от TWSTRS – дескриптивна статистика

TWSTRS	N	TWSTRS (резултат)				TWSTRS (резултат след 1 месец)			
		$\overline{X}$	SD	Min	Max	$\overline{X}$	SD	Min	Max
I (A1)	39	2,67	0,77	1,00	4,00	2,59	0,82	1,00	4,00
I (A2)	39	1,46	0,85	0,00	4,00	1,38	0,85	0,00	4,00
I (A4)	39	0,33	0,48	0,00	1,00	0,33	0,48	0,00	1,00
I (A5)	39	0,08	0,27	0,00	1,00	0,08	0,27	0,00	1,00
I (Б)	39	5,49	1,64	2,00	8,00	5,44	1,77	2,00	8,00
I (В)	39	1,54	1,76	0,00	11,00	1,54	1,76	0,00	11,00
I (Г)	39	0,54	0,68	0,00	2,00	0,54	0,68	0,00	2,00
I (Д)	39	1,15	1,11	0,00	3,00	1,13	1,13	0,00	3,00
I (Е)	39	1,41	1,53	0,00	4,00	1,41	1,53	0,00	4,00
II (А)	39	1,97	1,14	0,00	4,00	1,92	1,13	0,00	4,00
II (Б)	39	2,10	1,05	0,00	4,00	2,05	1,07	0,00	4,00
II (В)	39	0,33	0,90	0,00	4,00	0,26	0,79	0,00	4,00
II (Г)	39	2,31	1,17	0,00	4,00	2,18	1,23	0,00	4,00
II (Д)	39	1,64	1,01	0,00	4,00	1,51	1,02	0,00	4,00
II (Е)	39	2,05	0,94	1,00	4,00	2,03	0,96	1,00	4,00
III (А)	39	3,59	2,01	0,00	9,00	3,38	2,07	0,00	9,00
III (Б)	39	2,33	1,13	1,00	5,00	2,33	1,08	1,00	5,00
III (В)	39	1,62	1,31	0,00	4,00	1,59	1,23	0,00	4,00

Табл. 28. Анализ на надеждността (reliability) на скалата: чрез изследване на Cronbach's alpha coefficient и Inter-item correlations

Изследвани променливи	Cronbach's alpha	Промяна
I (A1) Максимален обем на движение: Ротация	0,9047	-0,01031
I (A2) Латероколис	0,9160	0,001043
I (A3) Антероколис/Ретроколис	0,9132	-0,001818
I (A4) Латерално отклоняване на главата	0,9132	-0,001810
I (A5) Сагитално отклоняване на главата	0,9230	0,008051
I (Б) Продължителност	0,9082	-0,006749
I (В) Ефект от прилагане на сетивни трикове	0,9082	-0,006749
I (Г) Повдигане на рамо/Предно изместване	0,9235	0,008557
I (Д) Обем на движенията	0,9173	0,002296
I (Е) Време	0,9042	-0,01080
II (А) Работа	0,9031	-0,01184
II (Б) Ежедневни дейности и самообслужване	0,9020	-0,01300
II (В) Шофиране	0,9055	-0,009510
II (Г) Четене	0,9197	0,004769
II (Д) Телевизия	0,9047	-0,01032
II (Е) Дейности извън дома	0,9026	-0,01235
III (А) Степен на болката	0,9030	-0,01195
III (Б) Продължителност на болката	0,9098	-0,005199
III (В) Инвалидизация, дължаща се на болката	0,9112	-0,003756

Cronbach's alpha	0,9150
95% lower confidence limit	0,8790
Inter-item correlations	0,33

Високият коефициент Cronbach's alpha (0,92) и сравнително ниските Inter-item correlations (0,33) представят добра вътрешна съгласуваност (internal consistency) на скалата. Това е показателно за една добра надеждност на използваната скала.

Табл. 29. Анализ на надеждността (reliability) на TWSTRS: чрез оценка на вътрешната/повторна надеждност (intra-rater reliability) посредством изследване на Intraclass correlation coefficient (ICC)

Еднократно измерване	ICC	95% Доверителен интервал		F статистика към стойност 0			
		Долна граница	Горна граница	Стойност	df1	df2	Sig
I (A1)	,939	,886	,968	33,741	38	38	,000
I (A2)	,947	,900	,972	38,667	38	38	,000
I (A3)	,969	,941	,983	64,459	38	38	,000
I (A4)	1,000	1,000	1,000	,000	38	38	,000
I (A5)	1,000	1,000	1,000	,000	38	38	,000
I (Б)	,947	,902	,972	36,207	38	38	,000
I (В)	,992	,984	,996	234,385	38	38	,000
I (Г)	,945	,897	,971	34,385	38	38	,000
I (Д)	,990	,981	,995	194,895	38	38	,000
I (Е)	1,000	1,000	1,000	,000	38	38	,000
II (А)	,960	,926	,979	49,158	38	38	,000
II (Б)	,886	,793	,938	16,275	38	38	,000
II (В)	,838	,713	,911	11,339	38	38	,000
II (Г)	,885	,793	,938	16,809	38	38	,000
II (Д)	,864	,757	,927	14,198	38	38	,000
II (Е)	,986	,973	,993	140,368	38	38	,000
III (А)	,963	,925	,981	60,139	38	38	,000
III (Б)	,937	,884	,967	30,111	38	38	,000
III (В)	,944	,897	,970	34,176	38	38	,000
Краен резултат	,955	,915	,976	44,671	38	38	,000

Скалата представя отлични стойности на ICC>0,80 (r=0,838-1,0) поотделно за всеки въпрос, както и за крайния резултат, което демонстрира много добра възпроизводимост на резултатите и е мярка за добрата надеждност на инструмента.

Табл.30. Анализ на валидността (validity) на скалата – сравнение между двете субскали на BFM и TWSTRS

Spearman's Correlations		**BFM-двигателна**	**BFM-инвалидизация**
TWSTRS	R	0,490	0,370
	P	**0,001**	**0,019**
	N	40	40

При сравняване на резултатите от TWSTRS скалата и двигателната субскала на BFM се установява сравнително висока, статистически значима корелация (r=0,490, p<0,05).

При сравняване на резултатите от TWSTRS скалата и субскалата за инвалидизация се установява умерена, статистически значима корелация (r=0,370, p<0,05).

Според получените резултати TWSTRS скалата е валиден инструмент за оценка на тежестта на първичната цервикална дистония.

Обобщение на резултатите: Получените резултати и за двете скали показват добро ниво на разбиране при лица над 18 години. И двете скали се представят с добри психометрични характеристики.

5. РЕЗУЛТАТИ ОТ ИЗСЛЕДВАНЕТО НА МИГАТЕЛНИЯ РЕФЛЕКС

При всичките 20 пациента (100%) латенциите на R1, ипсилатералният R2 и контралатералният R2 компоненти на мигателния рефлекс са в норма. Средните латенции са съответно: за R1 – 10,87 (SD=0,7) ms, за ипсилатералният R2 – 29,88 (SD=5,1) ms и за контралатералният R2 – 28,55 (SD=4,7) ms.

При 55% (11 пациента) е изследвана продължителността на R1 компонента.

При 50% (10 пациента) са изследвани продължителността на ипси- и контралатералният R2 компоненти на мигателния рефлекс.

Средната продължителност на R1 компонента при почти всички изследвани (90,9%) болни, с изключение на един, е в норма [6,3-9,5 ms] според нормите на Kimura и съавт., 1975 г. със средна продължителност на R1 отговора от 7,55 (SD=1,1) ms. При един болен (9,1%) се установи леко повишена продължителност на R1 компонента – 9,7 ms.

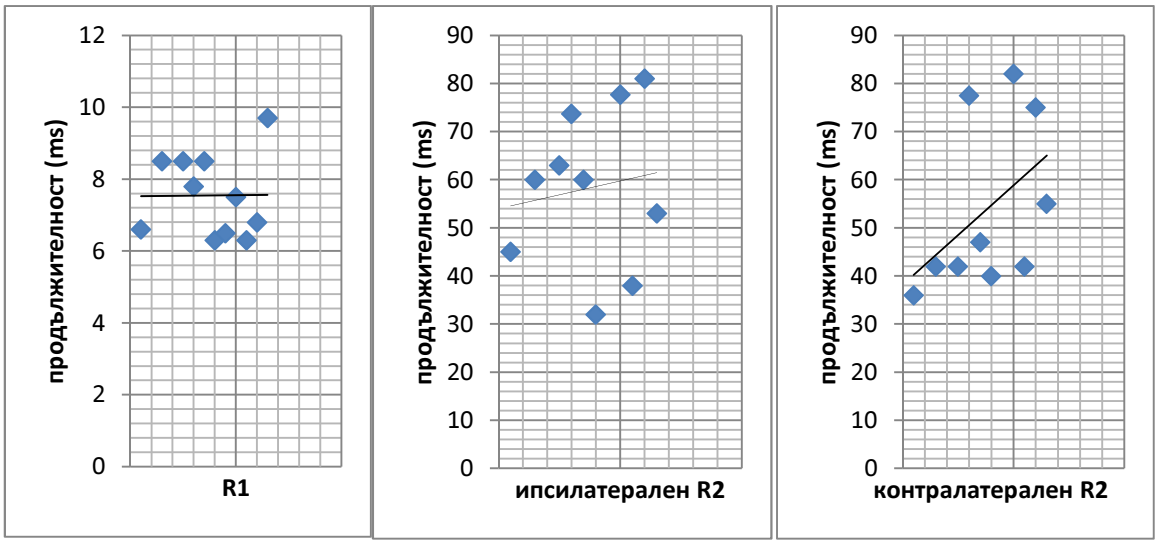
Според нормите на Sandrini и съавт, 1985 [до 4,7 ms] всичките изследвани болни са с удължена продължителност на R1 компонента.

Средната продължителност на ипсилатералният R2 компонент, обаче, при повечето болни (80%) се оказа удължена [при норма от 31,4-45 ms по Kimura и съавт., 1975; до 40 ms по Sandrini и съавт, 1985] със средна продължителност на R2 отговора от 58,34 (SD=16,6) ms. При двама болни (20%) продължителността на ипсилатералният R2 отговор е в границите на нормата – съответно 38 и 32 ms, средно 35 (SD=4,2) ms.

Средната продължителност на контралатералният R2 компонент, при повечето болни (80%) също така се оказа удължена [норма до 40 ms по Sandrini и съавт, 1985] със средна продължителност на контралатералният R2 отговор от 53,85 (SD=17,6) ms. При двама болни (20%) продължителността на контралатералният R2 отговор е в

границите на нормата – съответно 36 и 40 ms, средно 38 (SD=2,8) ms (фиг.36).

Фиг.36. Продължителност на отговорите на мигателния рефлекс

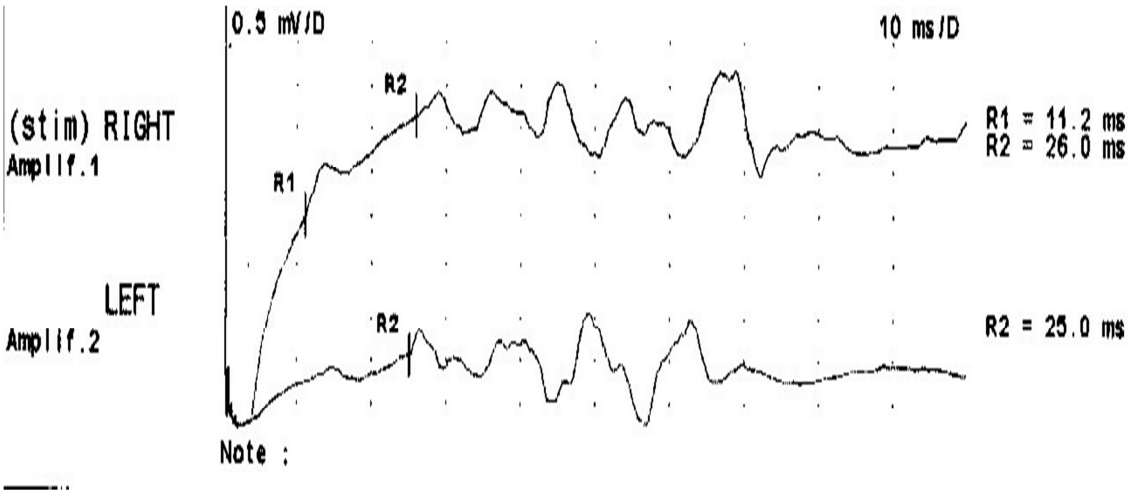


При двама (10%) от всички изследвани 20 (100%) пациента се регистрира както ипси-, така и контралатерален на стимулацията R1 отговор с латенции съответно 11,2 ms и 11,3 ms (фиг. 37-39).

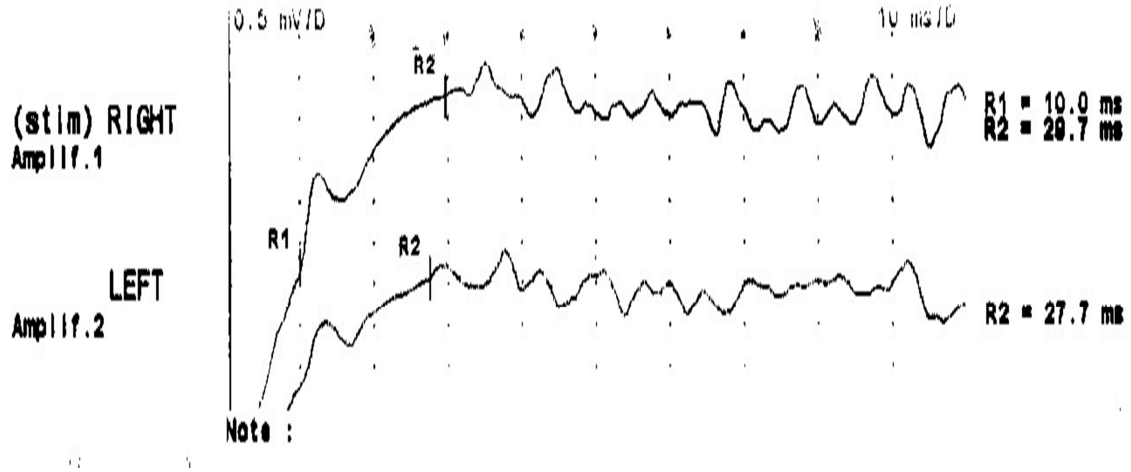
След R1 компонента и при двамата пациента са регистрирани R2 и контралатерален R2 отговори с удължена продължителност – за първия пациент R2 е 60 ms, а контралатералният R2 - 47 ms, за втория пациент R2 е 77,7 ms, а контралатералният R2 - 82 ms.

Двамата болни са с клиника на блефароспазъм, с давност на заболяването за първия пациент – 1 година, а за втория – 3 години. Единият пациент е от мъжки, а другият – от женски пол.

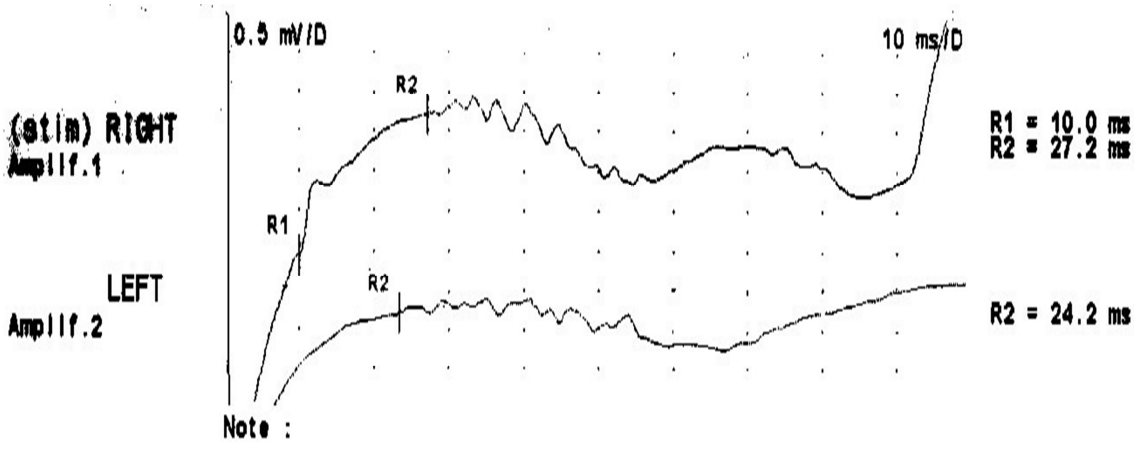
Фиг. 37. Пациент №1 с контралатерален R1



Фиг.38. Пациент №2 с контралатерален R1



Фиг.39. Пациент с блефароспазъм без контралатерален R1



Не се установява статистически значима връзка между давността на заболяването и нарушенията в продължителността на компонентите на мигателния рефлекс, p>0,05 (ns). Видът дистония (цервикална, синдром на Мейдж, блефароспазъм, орофациална) не оказва влияние върху продължителността на отговорите на мигателния рефлекс, p>0,05 (ns). Полът и възрастта също не корелират с ЕМГ промените, p>0,05 (ns), (табл.31.).

Табл.31. Корелации между възрастта на пациентите, видът дистония и давността й спрямо промяната в параметрите на мигателния рефлекс

Kendall's correlation coefficient		**години**	**вид дистония**	**давност**
Продължит. R1	Correlation coefficient	-,143	,145	-,193
	significance.	,582	,603	,459
Продължит. R2	Correlation coefficient	,368	-,112	,209
	significance.	,148	,682	,412
Продължит. R2k	Correlation coefficient	,141	-,143	,071
	significance.	,583	,604	,782
Spearman's correlation coefficient				
Продължит. R1	Correlation coefficient	-,167	,202	-,255
	significance.	,644	,576	,476
Продължит. R2	Correlation coefficient	,416	-,124	,246
	significance.	,232	,733	,493
Продължит. R2 k	Correlation coefficient	,241	-,194	,093
	sinificance.	,503	,591	,798

Обобщение на резултатите: От получените резултати може да се обобщи, че латенциите на R1 и R2 компонентите на мигателния рефлекс

ипси- и контралатерално са в норма при 100% от изследваните болни с блефароспазъм, цервикална дистония, синдром на Мейдж и орофациална дистония. При 80% от изследваните ипсилатералният R2 отговор показва удължена продължителност. При 80% от изследваните контралатералният R2 отговор показва удължена продължителност.

Според нормите на Sandrini и съавт. 100% от изследваните болни показват удължена продължителност на R1 компонента, но според нормите на Kimura и съавт. продължителността на R1 компонента е в границите на нормата при 90.9%.

В 10% се регистрира R1 компонент както на страната на стимулацията, така и контралатерално, при единичен стимул.

Не се установяват значими корелации между ЕМГ находките и полът, възрастта, вида на дистонията (блефароспазъм, цервикална дистония, синдром на Мейдж или орофациална дистония) и давността на заболяването.

6. РЕЗУЛТАТИ ОТ ИЗСЛЕДВАНЕТО НА Н-РЕФЛЕКСА

Н-рефлекс от n. radialis на дясната ръка е изследван при 4 болни (1 с блефароспазъм и 3 с цервикална дистония) със средна възраст 54 (SD=4,5) години и давност на заболяването 5,5 (SD=8,3) години. При трима от болните (един с блефароспазъм и двама с цервикална дистония) се обсервира получаването на Н-рефлекс, но според получените параметри, не е изключено да се касае за втора вълна на М-отговора. Латенцията на поява и на трите регистрирани Н-отговори е под 27,1 ms (долната граница за латенция на Н-рефлекса по Kimura, 2001), поради което не е сигурно че регистрираният отговор е търсеният Н-рефлекс. При всички изследвани болни, амплитудите на предполагаемите Н-отговори са под 1 mV (долна граница по Kimura, 2001). При четвъртия болен (цервикална дистония) Н-рефлекс изобщо не се регистрира.

Н-рефлекс от n. medianus на дясната ръка е изследван при 5 болни (2 с блефароспазъм и 3 с цервикална дистония) със средна възраст 53 (SD=2,9) години и давност на заболяването 5,6 (SD=7,2) години.

При един пациент (цервикална дистония) получените Н-латенции и М-Н латенции са доста под долната граница за m flexor carpi radialis, n. medianus, което предполага, че регистрираният отговор може да не е Н-рефлекс, а вероятно втора вълна на М-отговора.

При останалите четирима болни – 80% (2 с блефароспазъм и 2 с цервикална дистония) се регистрират отговори, с латенции, съответстващи на нормите за латенция на Н-рефлекса от m. flexor carpi radialis, n. medianus, и междинни (Н-М) латенции, също в рамките на нормата (по Schimscheimer, 1987), но със значително снижени амплитуди, под 1 mV (под долната граница на нормата по Kimura, 2001).

На базата на тези четири случая (80% от изследваните) се получиха следните резултати:

- средна латенция на H-рефлекса за n. medianus = 17,2±0,85 ms;
- средната междинна (H-M) латенция n. medianus = 15,6±1,6 ms;
- средната амплитуда на H-рефлекса = 0,4±0,35 mV;
- средното процентно съотношение на максималната амплитуда на H към максималната амплитуда на M-отговора (Hmax/Mmax) = 7,8%.

Обобщение на резултатите: Не се отведе надежден отговор от m. brachioradialis (n. radialis). От m. flexor carpi radialis (n. medianus) се отведе H-рефлекс в 80% от изследваните с латенции в рамките на нормите, но със силно снижена амплитуда на H-отговора и съответно намалено процентно съотношение Hmax/Mmax.

7. РЕЗУЛТАТИ ОТ ИЗСЛЕДВАНЕТО НА F-ВЪЛНАТА

Дисталната латенция на М-отговора за n. medianus варира от 3,1 до 4,75 ms със средна стойност 3,7 (SD=0,6) ms.

Проксималната латенция е от 6,2 до 8,8 ms, средно 7,5 (SD=0,95) ms.

Скоростта на провеждане варира от 48 до 70,2 ms със средна скорост на провеждане по двигателните влакна – 58,6 (SD=6,3) ms.

Дисталната амплитуда на М-отговора варира от 2,0 до 11,5 mV, като само при един от изследваните е регистрирана амплитуда от 2,0 mV като при същия болен е отчетена и ниска проксимална амплитуда на М-отговора за n. medianus (2,0 mV). Болният е с доказана аксонална невропатия за n. medianus dex. Средната дистална амплитуда е 6,0 (SD=2,9) mV. Проксималната амплитуда варира от 1,3 до 9,6 mV – амплитуда от 1,3 mV е регистрирана при един болен, а амплитуда от 2,0 mV – при описания вече по-горе пациент, останалите болни имат проксимална амплитуда в границите на нормата. Средната проксимална амплитуда на М-отговора за n. medianus е 4,6 (SD=2,4) mV.

За n. ulnaris дисталната латенция варира от 2,3 до 4,5 ms със средни стойности 2,9 (SD=0,5) ms.

Проксималната латенция е от 5,8 до 7,9 ms, средно 7,2 (SD=0,9) ms.

Скоростта на провеждане по двигателните влакна за n. ulnaris варира от 52,0 до 80,6 ms, средно 58,8 (SD=8,2) ms.

Дисталната амплитуда на М-отговора е от 1,8 до 10,5 mV, средно 6,6 (SD=2,4) mV, като само при един пациент е отчетена дистална амплитуда от 1,8 mV, при останалите изследвани тя е в границите на нормата.

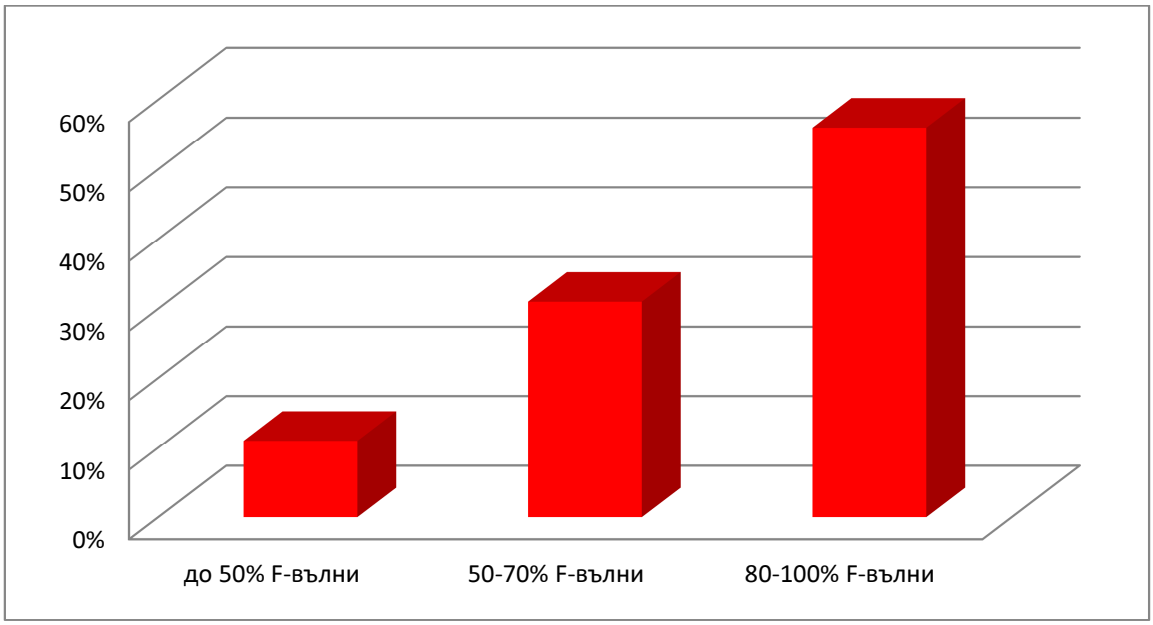
Проксималната амплитуда на М-отговора за n. ulnaris варира от 4,0 до 9,2 mV, със средни стойности 5,7 (SD=1,5) mV.

Минималната латенция на F-вълните за n. medianus варира от 22,5 до 33 ms със средна минимална латенция 26,64 (SD=2,2) ms. Само при един изследван се отчита минимална латенция над нормата – 33 ms, като при същия болен F-вълни се получават само в 30%. Един пациент е регистриран с минимална латенция на F-вълните от n. medianus – 22,5 ms. Останалите болни са с минимални латенции в рамките на нормите, приети от Kimura и съавт., 2001 – между 24,4-28,8 ms.

Процентът на поява на F-вълните за n. medianus е от 30 до 100%, средно 77,1% (SD=25,4) (фиг.40).

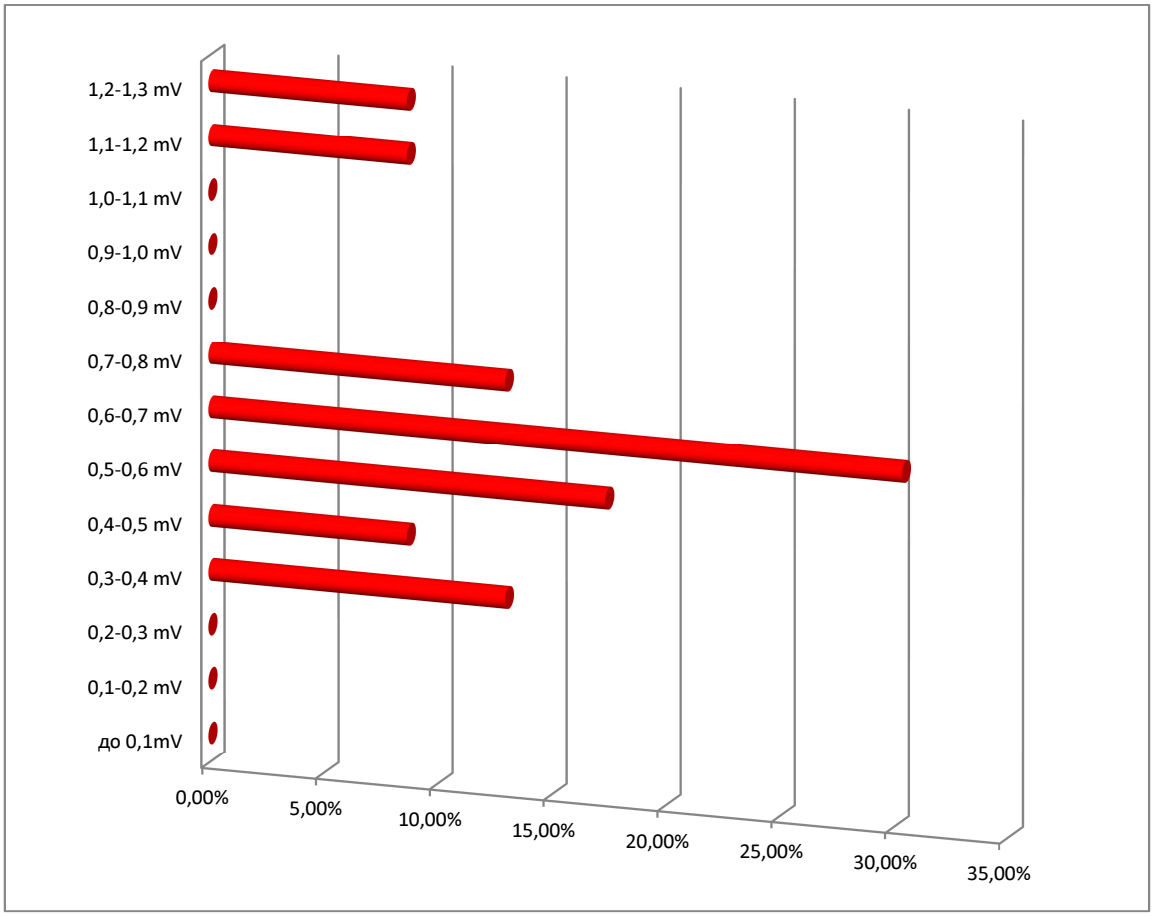
При 20 (55,6% от изследваните) болни F-вълна се регистрира в над 80%, а при 15 (41,7% от изследваните) болни F-вълна се регистрира в 100%.

Фиг.40. Процентно разпределение на F-вълните от n. medianus



Амплитудата на F-вълната от n. medianus варира между 0,35-1,2 mV, средно 0,68 (SD=0,27) mV (фиг.41).

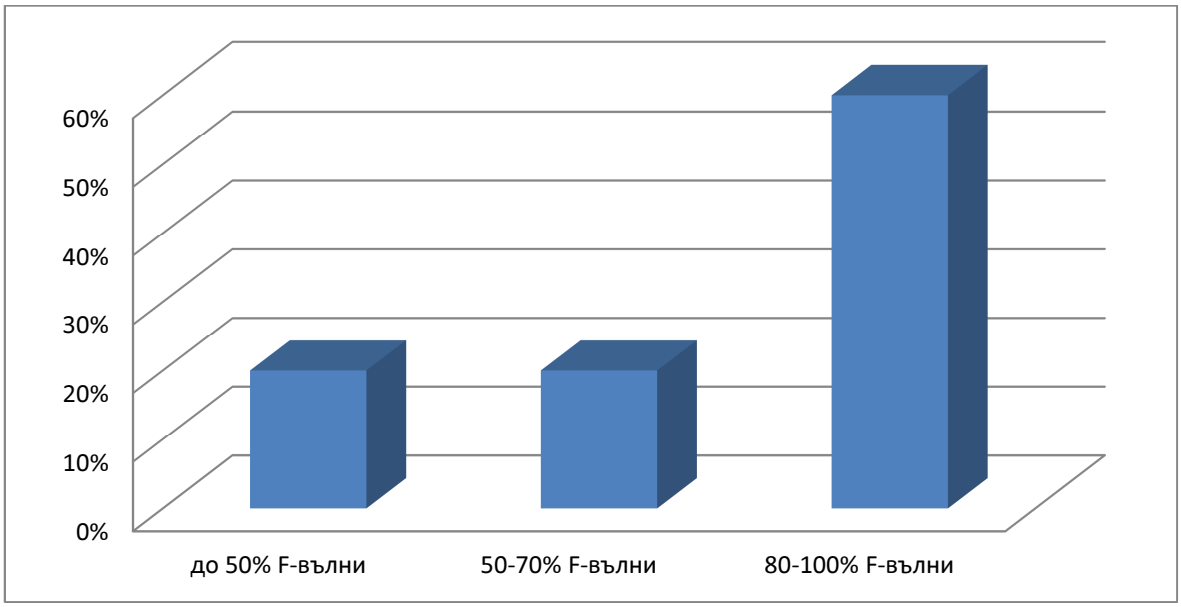
Фиг.41. Амплитуда на F-вълните от n. medianus



За n. ulnaris минималната латенция на F-вълната варира от 22,2 до 30,7 ms, средно 26,9 (SD=2,4) ms. Извън нормите за минимална латенция на F-вълната за n. ulnaris по Kimura и съавт., 2001 са двама от изследваните, при които се отчитат по-ниски стойности – съответно 22,2 ms и 23,5 ms. Процентът на поява на F-вълните за n. ulnaris е от 40 до 100%, средно 79,1% (SD=28,8), (фиг.42).

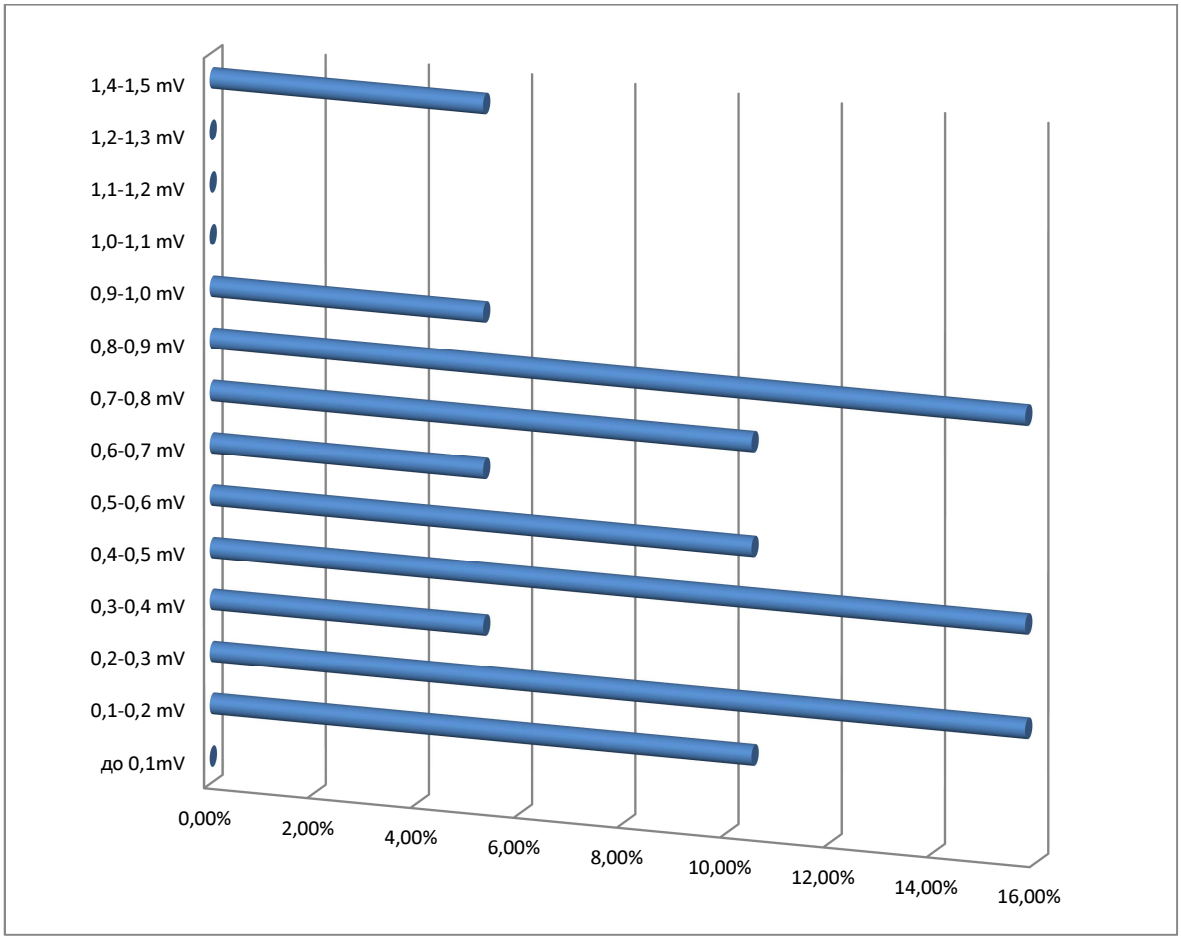
При 22 (61,1% от изследваните) болни F-вълна се регистрира в над 80%, а при 16 (44,4% от изследваните) болни F-вълна се регистрира в 100%.

Фиг.42. Процентно разпределение на F-вълните от n.ulnaris



Амплитудата на F-вълната от n. ulnaris варира между 0,19-1,4 mV, средно 0,58 (SD=0,32) mV (фиг.43).

Фиг.43. Амплитуда на F-вълните от n. ulnaris



Получената средна стойност на минималната латенция на F-вълната за n. medianus в изследваната група – 26,64 ms (SD=2,2; SE=0,4), не се различава значимо t(31)=0,111, p=0,912, (ns) от установената в литературата – 26,6 ms (Kimura и съавт., 2001).
Това не е така за получената средна стойност за амплитудата на F-вълната за n. medianus в изследваната група – 0,68 mV (SD=0,27; SE=0,06), която показва изразена статистически значима разлика t(22)=7,018, p<0,0001, от стойностите, описани в литературата – средно 0,3 mV.

Получената средна стойност на минималната латенция на F-вълната за n. ulnaris при изследваните болни – 26,86 ms (SD=2,4; SE=0,45), не се различава значимо t(27)=-1,647, p=0,111, (ns) от установената в литературата – 27,6 ms (Kimura и съавт., 2001).
Получената средна стойност за амплитудата на F-вълната за n. ulnaris в изследваната група – 0,58 mV (SD=0,32; SE=0,07), показва статистически значима разлика t(19)= 5,795, p<0,0001, от тази установена в литературата – средно 0,15-0,2 mV.

При петте пациента, на които е изследван H-рефлекс от n. medianus, с данни за нормални латенция на H-отговора и междинна (H-M) латенция и силно снижена амплитуда със значително снижение на индекса Hmax/Mmax, резултатите от изследването на СМАП и F-вълната за същия нерв са следните: средна дистална латенция на M-отговора е 3,2 (SD=0,1) ms; средната проксимална латенция 6,7 (SD=0,5) ms; средната дистална амплитуда 7,2 (SD=4,0) mV, средната проксимална амплитуда 3,9 (SD=3,4) mV и средната скорост на провеждане по двигателните влакна – 58,2 (SD=6,6) ms. Минималната латенция на F-вълните е средно 25,1 (SD=0,5) ms, регистрират се в 80%, със средна амплитуда – 0,5 (SD=0,34) mV.

При девет от изследваните болни има данни от проведени образни изследвания за налична шийна патология, вариращa от изгладена шийна лордоза до дискови протрузии на няколко нива. При четирима от тях се установяват дискови хернии в шийния отдел. Единствено при двама от изследваните (22,2%) – един болен с малка дискова херния на C5-6 и един, с данни за задни ръбови остеофити на C5-6, се установи намален процент на поява на F-вълните – при първия болен – в 30% за n. medianus, при нормална минимална латенция и амплитуда – 0,64 mV и липсващи F-вълни за n. ulnaris, а при вторият болен – в 30% за n. medianus и в 40% за n. ulnaris. При втория болен се установяват нормални минимални латенции, но много висока амплитуда на F-вълната и за двата изследвани нерва – над 1,0 mV. При всички останали болни (7 пациента или 77,8%) минималните латенции на F-вълната са в границите на нормата, амплитудите са в рамките на нормата или повишени, а процентите на поява на F-вълната варират от 70 до 100% за n. medianus и от 60 до 100% за n. ulnaris. Данните от статистическият анализ не показват значима връзка между наличната шийна патология и минималната латенция, честотата и амплитудата на F-вълните, $p>0,05$, (ns).

Обобщение на резултатите: При изследваните болни се регистрират M-отговори с латенция и амплитуда в рамките на нормата, с някои единични изключения и нормални скорости на провеждане по двигателните влакна.

По отношение на минималната латенция на F-вълните се установява само един болен (2,8%) с удължена минимална латенция.

От всички изследвани болни при нито един не се установява намалена амплитуда на F-вълната. Средната амплитуда и за двата изследвани нерва е над средните стойности, приети в литературата, а за n. medianus

– дори и над максималните докладвани стойности за амплитуда на F-вълната.

F-вълните и за двата изследвани нерва се регистрират с повишена честота в повече от половината изследвани болни – в над 55,6% от изследваните за n. medianus и в над 58,3% за n. ulnaris.

ГЛАВА V: ОБСЪЖДАНЕ

Според повечето публикувани до момента епидемиологични данни дистонията е рядко заболяване [43, 228], въпреки че съществуват някои противоположни становища [277], а окончателният отговор изисква повече изследвания в тази насока.

Поради тези причини първата задача на настоящия труд е да се проучат данните за честотата на заболяването в България.

От направената литературна справка става ясно, че все още истинската популационна заболяемост и болестност от дистонии е неизвестна като едни от основните затруднения при провеждането на епидемиологични проучвания в тази сфера са свързани с липсата на регистри на болните с дистония в световен мащаб, както и с клиничната и етиологична хетерогенност на заболяването [287, 372, 404].

Както в повечето страни, така и в България към момента липсва регистър на болните с първична дистония и пред нас стоят същите трудности за определяне честотата на заболяването.

Заболяемостта е динамична мярка за риска за развитие на конкретно заболяване и се изчислява като отношение на броят на новите случаи на заболяване на лица за даден период и населението в риск за същия период. Източниците за събиране на информация за заболяемостта най-често са документални и могат да бъдат по обращаемост, по хоспитализации, по смъртност, по специални учетни форми, по временна и трайна неработоспособност [8]. Данните, събрани от настоящото проучване не са достатъчни, за да се изчисли заболяемостта от идиопатична дистония в България, тъй като не разполагаме с данни за населението в риск и за новозаболелите случаи. Освен това в литературата не са установени категорични данни за сигурни рискови

фактори за възникването на идиопатична дистония [12, 110, 115, 171, 182, 204, 262, 292, 294, 315, 343].

Ако, обаче, се приеме за популация в риск цялото население на страната [2, 7], продължават да липсват данни за новооткритите случаи в национален мащаб. През 2011 г. в УМБАЛНП „Св. Наум“ са новооткрити и потвърдени 15 случая на идиопатична дистония. Ако приемем, че преминалите болни през УМБАЛНП „Св. Наум“ са около 1/3 от тези за страната, можем да направим предположение, че за страната са диагностицирани около 45 случая за 2011 г. Тогава заболяемостта за страната за 2011 г. би се изчислила грубо на 0,0000061103364% или 0,61/100 000. Разбира се, едно такова изчисление е твърде ориентировъчно и хипотетично, тъй като ние никога не бихме могли да сме сигурни дали 1/3 от новооткритите случаи за страната са диагностицирани в УМБАЛНП “Св, Наум“. Освен това няма как да се отчете броя на новозаболелите, но недиагностицирани случаи, както и на погрешно диагностицираните случаи.

Болестността представлява броят на болните, общо или от определено заболяване, сред населението в даден момент - моментна болестност (point prevalence) или за специфичен период от време - периодна болестност (period prevalence), включваща както новите, така и старите случаи [415]. Следователно периодната болестност за страната за 2011 г. може да бъде и е изчислена в настоящето проучване.

Периодната болестност за България за 2011 г. , изчислена на базата на общия брой стари и нови заболявания за страната за 2011 г. – т.е. 55 случая (по данни на НЗОК за 2011 г.) разделени на старите+новите случаи+незаболелите за същия период т.е. населението на страната – 7364570 души (по данни на НСИ за преброяване на населението през 2011 г. [7]) е изчислена на около 0,00075%, или около 0,001%. Съответно може да се заключи, че при така проведеното обсервационно проучване, идиопатичната дистония е рядко заболяване за нашата държава. Тъй

като при по-рядко срещащи се здравни резултати се предпочита по-голям множител с цел коефициентът да бъде цяло и лесно за възприемане число [2], периодната болестност за страната за 2011 г. се изчислява на 7,4681889/1 000 000 или 7,5/1 000 000.

От справката от НЗОК не се получава информация за броя на повторните хоспитализации на едно и също лице в рамките на изследваната година, нито за броя на погрешно диагностицираните случаи (при които впоследствие се отхвърля диагнозата идиопатична дистония).

Хипотетично, ако в случаите, регистрирани в НЗОК за 2011 г. няма нито един погрешно диагностициран случай и нито една повторна хоспитализация в рамките на годината, то болестността от идиопатична дистония е 7,5/1 000 000. Тази цифра представлява болестността, изчислена само на базата на болните, потърсили специализирана медицинска помощ (в специализирани структури - третични звена, и то работещи с НЗОК), което предполага, че реалната болестност (като се включат недиагностицираните и погрешно диагностицираните случаи, както и здравно неосигурените лица) е по-голяма.

Хипотетично, ако в случаите, регистрирани в НЗОК за 2011 г. има налични погрешно диагностицирани случаи и/или повторни хоспитализации в рамките на годината, то болестността от идиопатична дистония за страната е по-ниска.

Като се изключи броят на повторните хоспитализации в рамките на годината и се изключат лицата, при които на по-късен етап е доказана симптоматична дистония за хоспитализираните в УМБАЛНП „Св. Наум“ и ако се приеме хипотезата, че всички регистрирани случаи в НЗОК за годината са имали еднократна хоспитализация и на по-късен етап не е отхвърлена диагнозата идиопатична дистония, тогава за 2010 г., както и за 2011 г. хоспитализираните в УМБАЛНП “Св. Наум“ болни с идиопатична дистония съставляват 39,25% или около 1/3 от броя

хоспитализирани лица със същата диагноза в страната. Ако се приеме, че част от регистрираните в НЗОК хоспитализации са повторни в рамките на годината или че при част от пациентите впоследствие се отхвърли диагнозата идиопатична дистония, то процентът на преминалите през УМБАЛНП „Св. Наум“ случаи ще бъде по-голям. Съответно, на базата на получената информация от НЗОК за 2010 и 2011 г. през болницата са преминали най-малко около 1/3 от регистрираните в НЗОК хоспитализациии като, разбира се, съществува голяма вероятност част от тези хоспитализации да са преминали и през други болници. Това доказва, че резултатите от настоящото проучване биха могли да се приемат за репрезентативни по отношение на болните с първична дистония, потърсили специализирана помощ в цялата страна.

Недостатъкът на настоящето изследване е както при повечето проучвания в тази сфера в световен мащаб, а именно, че е основано 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 (в това число голяма част от леките и ранните форми на заболяването), болните, потърсили доболнична помощ при специалист, който не работи с НЗОК и повечето здравно неосигурени лица. При този тип епидемиологични проучвания се повишава рискът за грешка в оценяването на показателя болестност, както и за възникването на неточности при сравняването на различните подгрупи пациенти [138, 292].

Болестността от първична дистония в редица проучвания варира между 2-50/1 000 000 за дистония с ранно начало и между 30-7320/1 000 000 за дистония с начало в зряла възраст [105, 112, 403]. Според епидемиологично проучване в САЩ, базирано на документални източници, болестността от първична торзионна дистония е 329/1 000 000 [403]. Проучвания на диагностицирани случаи оценяват болестността от дистония в Япония между 61-150/1 000 000 [138, 264]. За няколко европейски страни

приблизителната годишна болестност от първична дистония варира от 101 до 254/1 000 000 [85], като тя е най-висока за скандинавските държави, което се свързва с по-задълбоченото търсене на леките и начални форми на заболяването [21, 247]. За периода между 1996-1997 г. за осем европейски страни приблизителната годишна болестност е изчислена на 152/1000 000 [138]. Според епидемиологични проучвания на популацията, живееща в Рочестър, Минесота, болестността е 3,4/100 000 за генерализирана и 30/100 000 за фокална дистония [292].

Според нашите резултати болестността от идиопатична дистония за България е приблизително 7,5/1 000 000, което я прави значително по-ниска от повечето съобщавани епидемиологични резултати за болестност. Вероятно реалната болестност е по-висока от изчислената в настоящото изследване, но това би могло да се докаже при подобряване на събираемостта на данните и усъвършенстване на методите за скрининг и диагностика.

Повечето автори приемат за най-честа форма на първичната торзионна дистония фокалната дистония [105, 112, 138] като най-голям дял се пада на първичната цервикална дистония [403]. Получените резултати от настоящото изследване не се различават от литературните данни.

Според епидемиологичните данни в Европа се открива преобладаване на женския пол при всички форми на първична дистония, с изключение на графоспазъма [138, 178]. Според нашите резултати женският пол е по-чест при повечето идиопатични дистонии. Изключение правят краниоцервикалната и генерализираната дистония, където преобладават мъжете, а при мултифокалната дистония мъжете и жените са еднакво представени (базирано на два случая).

Средната възраст за възникване на заболяването в българската популация не се различава съществено от тази за европейския регион. Много близки са стойностите за възрастта на възникване на различните форми на фокална дистония, сравнени със същите в повечето

европейски държави, Япония, Индия, Египет [21, 111, 123, 161, 365]. Отчетени са по-големи различия в средната възраст за начало на генерализираната дистония [138].

В САЩ от началото на заболяването до поставяне на диагнозата минават средно 4-8 години [5]. В проучваната извадка от началото на оплакванията до поставяне на диагнозата минават средно 4,1 (SD=5,2) години, като в около половината случаи (51%) диагнозата се поставя до втората година от началото на оплакванията, а в 13% - след 10 и повече години от началото на заболяването.

По отношение териториалното разпределение – най-много случаи са регистрирани от Софийска област – на първо място и в значително открояващ се висок процент – около 40% от София-град. Следват София-област и окръзите в Южна България – Кюстендил, Хасково и Сливен, като болните от всички останали окръзи са под 5% на окръг. Тези данни биха могли да бъдат обяснени, от една страна, с демографското разпределение на населението, концентрирано предимно в и около столицата, а от друга – с местоположението на УМБАЛНП „Св. Наум“ – в град София, на което може да се дължи по-високата посещаемост на лечебното заведение от жителите на съответния град.

По отношение на клинико-демографските характеристики, описани при клинично прегледаните и изследвани болни, получените резултати съвпадат с тези, от изследваната по документи извадка, с някои малки изключения, което се обяснява с факта, че прегледаните болни представляват голяма част от болните, прегледани първоначално документално. Резултатите, свързани с честотата на отделните форми на дистония според анатомичното разпределение на симптоматиката, средната възраст на болните с различни форми на първична дистония и разпределението на пациентите според пола подчертано се доближават до описаните в литературата данни. Единственото различие е

установеното превалиране на мъжкия пол при генерализираната дистония, което би могло да се дължи на малкия брой изследвани болни с генерализирана дистония.

По литературни данни почти всички форми на идиопатична торзионна дистония са с автозомно-доминатно унаследяване и вариабилна пенетрантност [211, 214, 404]. От прегледаните 75 пациента фамилна анамнеза за дистония се установява само при двама болни. Следователно, може да се предположи, че в голямата част от изследваните случаи дистонията е възникнала спорадично. В подкрепа на това предположение са данните от направената литературна справка, според която фокалната дистония в зряла възраст най-често възниква спорадично [58, 295]. В изследваната извадка болните с генерализирана дистония са 5 човека, а преобладават случаите на фокална дистония в зряла възраст. Разбира се, за потвърждаване на горното предположение са необходими допълнителни генетични изследвания.

Повечето литературни източници посочват травмата като един от най-честите рискови фактори за поява на дистония в засегнатата област [204]. Травма на главата се асоциира с появата на краниална дистония, както и на фокална дистония на горен крайник в до 10%. При 8% от прегледаните болни има анамнеза за предшестваща травма на главата, което съвпада с данните, съобщени в литературата, въпреки че в нашата извадка част от болните, преживели травма на главата са развили цервикална, а един пациент – генерализирана дистония.

По данни от направената справка кератити, конюнктивити, увеити и наранявания на очите могат да доведат до блефароспазъм в 10-20% [182]. От прегледаните болни с блефароспазъм в 7,7% има данни за предшестващи често рецидивиращи конюнктивити, което се доближава до съобщеното в литературата.

Съобщава се за протективен ефект на артериалната хипертония върху развитието на дистонията [115]. В нашата извадка, обаче, не се установява сигнификантна взаимовръзка между двете заболявания.

Отоневрологичните тестове при пациенти с идиопатична цервикална дистония често показват нарушения в механизмите, свързани с информацията за позицията на главата [61, 364] като повечето автори предполагат, че вестибуларните нарушения са вторични спрямо дистонията, вероятно вследствие на пролонгираната абнормна позиция на главата [89]. В нашата извадка половината от болните с отоневрологична патология са с цервикална дистония, въпреки че процентът на болните с цервикална дистония и отоневрологичен синдром не е сигнификантно по-висок от останалите форми на дистония. Независимо от това се установява статистически значима връзка между увеличаването на давността на дистонията и появата на отоневрологична симптоматика.

По отношение прилагането на сетивни трикове установяваме значимо повлияване на оплакванията от такива маневри при болните с цервикална дистония. Тези резултати съвпадат с данните, съобщавани в литературата [214, 404].

Още в определението за дистония е залегнала концепцията за тясната връзка на заболяването с тремора като се описват разнородни варианти на тремор при идиопатичната дистония [10, 214]. При около половината от изследваните болни се установява наличие на клинично или електромиографски верифициран тремор. В повечето случаи преобладава дистоничният тремор, но е регистриран и есенциален тремор, така, както е описано и в литературата. При един пациент с орофациална дистония е регистриран мезенцефален тремор. Пациентът е с анамнестични данни за дългогодишен тремор, а началото на дистонията е през 2009 година. От неврологичният статус не се установява друга патология, няма данни за придружаващи заболявания

или системен прием на медикаменти, проведени са КТ на главен мозък и ЕЕГ, които са без отклонения от нормата. Ето защо се прецени, че при този пациент дистонията е идиопатична. В литературата са описани случаи, макар и рядко, когато тремор, обхващащ главата и/или тялото с честота 2-5 Hz може да предшества или да бъде първоначална изява на идиопатична фокална дистония, а също така са описани и случаи на Паркинсонов и церебеларен тремор при пациенти с дистония [214].

По отношение на придружаващите заболявания се установява статистически значима зависимост при блефароспазъма с честотата на травматичната и ортопедична патология. Този резултат може да се обясни с нарушения зрителен контрол при този вид дистония или, евентуално, с по-високата възраст на болните с блефароспазъм в нашата извадка (въпреки че не е отчетена сигнификантна връзка между възрастта на болните и развитието на травматична или ортопедична патология). Установена е статистически значима зависимост и при давността на цервикалната дистония с честотата на неврологичната съпътстваща симптоматика, предимно от страна на гръбначния стълб и отоневрологични нарушения, което би могло да се обясни с продължителното механично влияние на тортиколиса върху шийния отдел на гръбначния стълб и нарушената проприоцепция, водеща до промяна в сетивната информация за положението на главата. В останалите случаи не се отчита значима връзка между честотата на придружаващата патология, давността на основното заболяване и възрастта на пациентите. Изключение правят сърдечно-съдовите заболявания, но е известно, че техният брой нараства с възрастта във всяка популация и това не е специфично свързано с дистонията. Поради това може да се обобщи, че с малки изключения, придружаващите заболявания се развиват независимо от дистонията като последната не ги повлиява, така както и те не оказват сигнификантно влияние върху нея.

Най-честите диференциално-диагностични затруднения в изследвания контингент възникват при болестта на Wilson и съдовите заболявания. По-рядко е правена диференциална диагноза с болест на Huntington, Паркинсонова болест, невролептични дискинезии/дистонии, ДЦП, епилепсия, а при блефароспазъма – с миастения гравис и синдром на Sjogren.

В световен мащаб „златен стандарт“ в лечението на фокалните форми на дистония е ботулиновият токсин [207, 212, 354]. В проучваната извадка ботулинов токсин е прилаган само на 8 болни и нередовно. Причините за ограничената му употреба са свързани, вероятно, с финансови затруднения. Съответно основното лечение на дистониите в изследваната извадка остава медикаментозната терапия. Най-често използваните медикаменти са бензодиазепините (Rivotril), Baclofen и Akineton като в по-голямата част от случаите се използват различни медикаментозни комбинации. В единични случаи се установява значително и сравнително бързо повлияване на симптоматиката, но като цяло ефектът от терапията настъпва бавно и не се отчита драматично повлияване на симптомите. В подкрепа на това заключение са и данните от проведените през един месец скали за оценка на дистониите, при които не се установява съществена промяна в сумарните крайни резултати.

Тенденциите в световен мащаб са за разработване и усъвършенстване на скали за измерване на свързаното със здравето качество на живот, в това число и при дистониите, както и все по-широкото им използване при различни проучвания (основно свързани с тежест на заболяването, степен на инвалидизация и отговор на терапевтични интервенции).

В България не съществува валидирана скала за оценка на дистониите и поради тази причина третата задача на дисертационният труд е да се

адаптира за българската популация съществуваща вече подходяща скала за оценка на дистониите.

По отношение избора на скала се облегнахме на данните от литературата, според които за разлика от редица скали за оценка на дистониите, TWSTRS и BFM скалите съдържат както субскали, за обективна клинична оценка на симптоматиката, така и въпросници, 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). Освен това и двете скали са представени с отлични психометрични характеристики [404].

Взе се решение да се адаптират и двете скали – BFM – защото е подходяща за оценка както на генерализирана, така и на цялото многообразие от фокални и сегменти форми на дистония и TWSTRS – защото до момента е смятана за „златен стандарт“ в оценката на цервикалната дистония [351], а според редица епидемиологични проучвания, това е най-често срещаната форма на идиопатична дистония [403].

Процесът на културална адаптация се състои от два основни етапа – лингвистична и психометрична валидация на скалата за новата популация [13, 269]. Лингвистичната валидация обхваща няколко основни етапа – на прав и обратен превод, тестване сред таргетна популация, а при едновременното й валидиране за няколко страни – и международна хармонизация. Само по този начин може да се постигне семантична и концептуална еквивалентност между оригинала и новата скала [13].

В настоящата разработка стриктно сме се придържали към международно приетите етапи за постигане на езикова валидация и според получените резултати и двете езиково адаптирани скали показаха добро ниво на разбираемост за лица над 18 години и със завършено минимум основно образование.

В процеса на езиковата адаптация на скалите срещнахме някои трудности. Guillemin, Beaton и сътрудници съветват пилотното тестване на въпросника да се проведе върху 30-40 човека. Тъй като първичната дистонията е рядко заболяване, пилотно тестване върху такава бройка пациенти е трудно осъществима. При по-задълбочени проучвания в литературата установихме, че и при други, по-често срещани заболявания редица автори провеждат тестване върху далеч по-малка извадка – от 5-10-15 човека, като като в същото време показват отлични резултати на адаптираните въпросници [13]. Все пак, за по-висока прецизност при установяване на разбираемостта на скалите помолихме 10 здрави лица – доброволци, да прочетат въпросниците и да коментират използваните изрази, като предварително им дадохме кратка информация за естеството на изследвания проблем. Допълнително основание да поканим и здрави доброволци е, че болните с фокална дистония (най-често срещаната форма на дистония) биха имали същото ниво на разбиране като здравите лица относно тези въпроси, които не касаят засегнатия в техния случай анатомичен регион. Например болни с фокална дистония на горен крайник биха попълнили въпроса за проблеми при гълтане със същото ниво на разбиране, както здравите контроли.

Въпреки че международните препоръки за постигане на езикова адаптация се отнасят за въпросници за качество на живот, попълвани от болните, помолихме 5 лица с медицинско образование също да дадат своето мнение и препоръки за преведените варианти на скалите, още повече, че те съдържат субскали, изследвани от клиницист.

В оригиналните скали TWSTRS и BFM всяка от субскалите е обозначена като “scale”, а самите автори при коментирането им използват термина „subscale”. Този дискрепанс създаде известни колебания дали субскалите в преводната версия да бъдат преведени с тяхното смислово

значение т.е. “субскали” или да останат така, както е в оригинала. Избрахме да се придържаме към оригинала.

Най-голямата промяна, която внесохме в процеса на езиковото адаптиране на скалите, е добавянето на часове в TWSTRS субскалата за оценка на болката, поради затруднението на голяма част от изследваните да пресмятат времето в проценти. Подобен проблем са срещнали Sekeff-Sallem и сътрудници, адаптирайки TWSTRS за бразилската популации, които също са дали отговорите в часове [351].

За целите на валидация BFM скалата е изследвана върху 75, а TWSTRS - върху 39 болни. Всички изследвани оценяват скалите като цяло и отделните им въпроси като разбираеми и няма въпрос, на който да не е отговорено.

Според различни автори за изследване на психометричните показатели и особено за оценка на вътрешната съгласуваност, е необходим обем на извадката от 10-100 човека, въпреки че част от тях препоръчват обем на извадката от 50-100 човека [376]. Тъй като дистонията е рядко заболяване, съответно цервикалната дистония се среща още по-рядко, и за двете скали броят на изследваните пациенти представлява репрезентативна извадка, при оценена приблизителна годишна болестност от първична дистония около 7,5/1 000 000 за страната.

За оценка на надеждността при валидирането на скали най-важните и съответно най-често измерваните показатели са вътрешна съгласуваност (internal consistency) и Intraclass correlation (ICC). Често се налага измерването на междуизследователска надеждност (inter-rater reliability), вътрешна/повторна (intra-rater reliability) надеждност или тест-ретест възпроизводимост (test-retest rebroducibility), корелации между отделните въпроси в скалата (Inter-item correlations) и др.

Според предложените от Nunnally and Bernstein критерии добра вътрешна съгласуваност се постига при Cronbach’s alfa от 0,70-0,90 [291].

Според данните от литературата ICC>0,70 е показател за добра надеждност [80].

При оценка на надеждността на BFM-Bg – двигателната субскала са отчетени високи стойности на Cronbach's alfa (0,79) и ниски Inter-item correlations (0,18). Отчетени са и високи стойности за вътрешна/повторна надеждност (r=0,9-1,0), като получените резултати са близки до съобщените от авторите на оригинала (r>0,98) [35, 150, 128].

Следователно BFM-Bg двигателната субскала е надежден инструмент за оценка на тежестта на двигателната симптоматика при идиопатичната дистония.

При оценка на надеждността на BFM-Bg – субскалата за инвалидизация са отчетени високи стойности на Cronbach's alfa (0,77), сравнително ниски Inter-item correlations (0,32) и високи стойности за вътрешна/повторна надеждност (r=0,93-1,0), което демонстрира добра надеждност на инструмента.

Изследвана е конструктивната валидност (construct validity) на BFM-Bg под формата на корелации между субскалата за тежест на двигателната симптоматика и субскалата за инвалидизация, като резултатите от двете субскали са повторно сравнени след 1 месец. За изследване на силата на взаимоотношенията е използван коефициентът на Spearman (Spearman's correlations coefficient). При корелиране на двете субскали се установяват високи, статистически значими резултати (r=0,625, r=0,637 - след 1 месец, p<0,01). Получените резултати са сравнени с данните за валидност на оригиналната скала, за която са представени резултати за конструктивна валидност под формата на корелации между скалата за глобална тежест и тази за инвалидизация (r>0,69) [35, 150, 128], представящи оригиналната скала като валиден и надежден индикатор за отчитане на тежестта на първичната дистония [150].

Според получените резултати BFM скалата е валиден инструмент за оценка на тежестта на първичната дистония.

При оценка на надеждността на TWSTRS са отчетени високи стойности на Cronbach’s alfa (0,92) и сравнително ниски Inter-item correlations (0,33), както и високи стойности за вътрешна/повторна надеждност (r=0,838-1,0), което е показателно за добра надеждност на използваната скала.

Конструктивната валидност (construct validity) е изследвана под формата на корелации между скалите TWSTRS и BFM. Част от параметрите, изследвани в TWSTRS субскалата за обективна оценка на тежестта на тортиколиса са оценявани в BFM субскалата за тежест на двигателната симптоматика. В TWSTRS субскалата за инвалидизация се изследват някои параметри, сходни с изследваните в BFM субскалата за инвалидизация – напр. ходене, ежедневни активности и др. В BFM скалата няма аналог на TWSTRS субскалата за болка. Поради сходствата между редица от изследваните параметри в двете скали, решихме да оценим конструктивната валидност на TWSTRS, сравнявайки я по отделно с вече валидираните за българската популация BFM субскала за тежест на двигателната симптоматика и BFM субскала за инвалидизация. За изследване на силата на взаимоотношенията е използван коефициентът на Spearman (Spearman's correlations coefficient). При сравняване на резултатите от TWSTRS скалата с двете субскали на BFM се установиха умерени до сравнително високи, статистически значими корелации (r=0,370-0,490, p<0,05). Получените резултати са сравнени с данните за валидност на оригиналната скала, за която са представени резултати за конструктивна валидност под формата на корелации между отделните субскали (r = 0,61-0,68) [35, 129, 105, 136]. Нашите резултати са по-ниски, но съпоставими с тези на авторите, валидирали оригинала. По-ниските резултати се дължат основно на наличието на субскалата за болка в TWSTRS, която няма аналог в BFM скалата.

Според получените резултати TWSTRS скалата е валиден инструмент за оценка на тежестта на първичната цервикална дистония.

По отношение на неврофизиологичните проучвания – изследвахме стволовият мигателен рефлекс и спиналните H-рефлекс и F-вълна върху болни с различни форми на дистония.

Стволовият мигателен рефлекс е изследван при 20 болни. Латенциите на R1, ипсилатералният R2 и контралатералният R2 компоненти на мигателния рефлекс са в норма при 100% от изследваните болни. При 80% от изследваните ипсилатералният R2 отговор е с удължена продължителност. При 80% от изследваните контралатералният R2 отговор е с удължена продължителност. В 10% се регистрира R1 компонент както на страната на стимулацията, така и контралатерално, при единичен стимул като последващите R2 отговори са с удължена продължителност. Такъв електромиографски патерн не е характерен за здрави лица, при нормални условия. Получените резултати са доста сходни с тези на Berardelli и съавт. при изследването на 16 болни с блефароспазъм като 12 от тях са и с оромандибуларна дистония, сравнени със здрави контроли. Авторите установяват нормални латенции на R1 и R2 компонентите на мигателния рефлекс, но повишени амплитуда и продължителност на R1 и R2. При 6 от пациентите са регистрирали R1 компонент и на страната, противоположна на стимула, последвана от R2 ипси- и контралатерален отговор с удължена продължителност, докато при здрави хора R1 е наличен само ипсилатерално. Амплитудата на контралатералният R1 отговор е винаги по-малка от тази на ипсилатералният. Според получените резултати Berardelli и съавт. правят заключението, че рефлексните дъги на VII ЧМН при блефароспазъм и оромандибуларна дистония са интактни, но въпреки това съществува абнормна възбудна импулсация, вероятно с произход от базалните ганглии към лицевите мотоневрони и интерневрони, медииращи рефлексите на VII ЧМН в ствола [41]. Известно е, че при здрави индивиди понякога би могло да се индуцира

контралатерален R1 отговор, но само при използване на фацилитиращи маневри [41, 408], каквито не са прилагани при изследваните болни. Друго състояние, при което би могло да се индуцира двустранен R1 компонент е недобре лекувана парализа на Bell с развитие на патологични синкинезии [187]. Никой от изследваните болни няма клинични и анамнестични данни за преживяна периферна лезия на VII ЧМН. Поради това единственото обяснение за получените ЕМГ находки остава повишена възбудимост на интерневроните, участващи в мигателния рефлекс, най-вероятно на базата на абнормна импулсация от базалните ганглии [41].

Н-рефлексът може да бъде регистриран в определени мускулни групи на горни крайници, инервирани от n. medianus и n. radialis, но най-вече в мускулите на подбедрицата, инервирани от n. tibialis [3]. Тъй като повечето изследвания на Н- рефлекса са провеждани върху мускулите, инервирани от n. tibialis anterior, решихме да се опитаме да отведем рефлекса от мускулите на горни крайници. Единият стимулиран нерв е n. medianus, който също така сме стимулирали при изследването на F-вълната, а другият - n. radialis.

Въпреки стриктното следване на методиката, описана от Ишпекова и съавтори [3], не успяхме да получим достатъчно надеждни и възпроизводими отговори при изследването на Н-рефлекса от мускулите на предмишницата, които да позволяват интерпретиране.

Може би получихме незадоволителни резултати, защото болните са изследвани в покой, а според Burke и съавт., рефлексът най-добре се получава (амплитудата му е най-голяма) при волево мускулно съкращение [3, 63]. Освен това авторите установяват, че при волева контракция Н-рефлексът може да бъде регистриран при по-малък интензитет на стимула, но получените резултати са достатъчно възпроизводими само при изследване на рефлекса от m. tibialis anterior и

m. abductor policis brevis [63]. Следователно получаването на H-рефлекса от изследваните мускули на горен крайник – m. brachioradialis (n. radialis) и m. flexor carpi radialis (n. medianus), не е достатъчно възпроизводимо.

Според Hultborn и съавт. H-рефлексът най-добре се отвежда от m. soleus и m. flexor carpi radialis и по-рядко от m. quadriceps femoris, m. tibialis anterior, и m. extensor carpi radialis и само по изключение от малките мускули на ръката и стъпалото. Поради това изследването е ограничено само до определен брой мускули [193]. Това може да е друга причина, поради която не успяхме да отведем сигурни отговори от m. brachioradialis (n. radialis). Meunier и съавт. успяват да регистрират приемлив H-рефлекс в покой от m. extensor carpi radialis (n. radialis) само при двама от общо 31 изследвани [270].

Възможно е да не се получават надеждни резултати поради малкия брой изследвани (6 болни) или поради евентуалната липса на отчетливо нарушение в инхибиторния контрол, както и липса на клинично засягане в изследваните крайници (болните са с цервикална дистония и блефароспазъм, а не са изследвани такива с фокална дистония на горен крайник). Според Kimura и съавт. H-рефлекс се получава у здрави хора само при стимулация на n. tibialis и n. medianus [228]. В такъв случай, вероятно, не би следвало да очакваме регистрирането на H-рефлекс при стимулация на n. radialis в клинично незасегнати анатомични области.

Получените резултати от изследването на H-рефлекс от n. medianus показват нормална латенция на H-отговора, нормална междинна (H-M) латенция и силно снижена амплитуда, съответно със значително снижение на индекса Hmax/Mmax.

При изследване на H-рефлекс от n. tibialis anterior, m. soleus при болни с идиопатична торзионна дистония Novikova и съавт. установяват значително снижение на съотношението Hmax/Mmax с над 50%. За m. gastrocnemius, обаче, резултатите варират значително – от снижение на

индекса Hmax/Mmax, до увеличение на същия за сметка на повишаване на амплитудата на H-рефлекса. Авторите установяват значителни вариации в амплитудата на H-рефлекса. В m. soleus се съдържат множество тонични влакна, а в m. gastrocnemius – предимно фазични и поради това авторите заключават, че потискането на H-рефлекса в m. soleus и повишената възбудимост, установена чрез повишаване на амплитудата на рефлекса в m. gastrocnemius предполагат нарушение на взаимодействието между тоничната и фазичната система. На тази основа те изграждат хипотезата, че в присъствието на супраспинален източник на патологична импулсация, десцендиращите импулси претърпяват значителни промени на спинално ниво, а базисните свойства на мотоневронните басейни определят до голяма степен изявата на конкретните дистонични хиперкинези и спазми [290]. Получените резултати за H-рефлекса от m. flexor carpi radialis (n. medianus) се доближават до резултатите на Novikova и съавт. за H-рефлекса от m. soleus (n. tibialis anterior), вероятно защото и двата мускула имат сходен строеж - съдържат предимно тонични влакна.

F-вълна от мускулите на горен крайник - m. abductor digiti minimi (n. ulnaris) и m. abductor policis brevis (n. medianus) е изследвана при 36 пациента с дистония. Получените средни стойности на минималната латенция на F-вълната за n. medianus и n. ulnaris не се различават значимо от установените в литературата като от всички изследвани се установява само един болен с удължена минимална латенция.

При нито един пациент не се установява намалена амплитуда на F-вълната. Средната амплитуда и за двата изследвани нерва е над средните стойности, приети в литературата, а за n. medianus - дори и над максималните докладвани стойности за амплитуда на F-вълната.

F-вълните и за двата нерва се регистрират с повишена честота в повече от половината изследвани болни – в над 55,6% от изследваните за n. medianus и в над 58,3% за n. ulnaris.

Амплитудата и честотата на поява на F-вълните са показател за възбудимостта на мотоневроните, така, както и H-рефлекса [3, 228]. F-вълната се променя при лезии на централния двигателен неврон, водещи до свръхвъзбудимост на мотоневроните в предните рога – голяма по амплитуда вълна, понякога надминаваща и M-отговора, увеличена продължителност и увеличен процент на поява [152, 196, 197, 263, 273]. F-вълната се променя – предимно за сметка на увеличение на амплитудата и при заболявания на периферния двигателен неврон [156, 228]. В нашата извадка само при един болен се установява силно намаление на честотата на F-вълната със значително увеличена амплитуда на изследваните n. medianus и n. ulnaris и налична шийна патология. Успоредното повишаване на честотата и на амплитудата, обаче, насочва към увреда на централния двигателен неврон. Интерес представлява проучването на Wohlfarth и съавт., които са изследвали с методите на повърхностната ЕМГ, пациенти с тортиколис и графоспазъм. СМАП и скоростта на провеждане по моторните влакна не са показали сигнификантни промени. Преди започване на лечение с ботулинов токсин авторите са установили по-кратки минимална и средна латенция и по-високи амплитуди на F-вълните, в сравнение със същите показатели след лечението, което отдават на намалена възбудимост на алфа-мотоневроните след приложението на ботулинов токсин. Според Wohlfarth и съавт. промените в латенцията и амплитудата на F-вълните преди и след терапията се дължат на промени във възвратната инхибиция [409]. Установено е, че интратекалната апликация на Baclofen също променя F-вълната – предимно нейната амплитуда и средна продължителност [125].

Някои автори предполагат, че F-вълната е в по-ниска степен чувствителна към промените на мотоневронната възбудимост, в сравнение с H-рефлекса [193, 252], а според редица проучвания F-вълната може да осигури независима мярка за степента на възбудимост на мотоневроните [154, 155]. F-вълната се предизвиква при антидромна реактивация на мотоневроните при надпрагови стимули. Това е разликата с H-рефлекса, който изчезва при такъв интензитет на стимула, поради колизия на антидромния залп в моторния аксон. За повечето моторни единици H-рефлексът и F-вълната се евокират преференциално от различни мотоневрони, съответно ниско- и високопрагови [63]. F-вълната, за разлика от H-рефлекса, най-добре се регистрира от дълбоките, малки мускули на ръката и стъпалото и представлява специален интерес при изследването на тези мускули. Предполага се, че големината на F-вълната зависи от мотоневронната възбудимост. Връзката между мотоневронната възбудимост и големината на F – вълната е сложна, тъй като повторното възбуждение зависи от рефрактерния период на аксона. Като цяло, изглежда, че повишената мотоневронна възбудимост рефлектира чрез увеличаване на F-вълната, но тази връзка не винаги е еднозначна [140]. Амплитудата на F-вълната не би следвало да се променя при пресинаптична инхибиция по Ia нервните окончания и следователно може да се оспорва тезата, че промените на F-вълната и H-рефлекса са сравними и осигуряват индиректна оценка за промените в пресинаптичната инхибиция, провеждана по Ia аферентите, защото тя всъщност медиира само H-рефлекса [193].

По литературни данни въпреки че F-вълната има своите ограничения като мярка за гръбначномозъчна възбудимост, тя все пак е важен показател, който надеждно може да бъде измерван в таргетните мускули, което би било трудно изпълнимо при използването на други техники, напр. H-рефлекса, за мускулите на ръцете [325].

От представените резултати може да се приеме, че основно амплитудата

и, донякъде, честотата, а не толкова латенцията на F-вълната са важни при изследването на пациенти с първична дистония. Повишената амплитуда и честота показват промяна във възбудимостта на алфа мотоневрона, която може да бъде приета като показател за дисфункционалния баланс на интерневронната система и евентуално надсегментните влияния върху нея при заболяването.

В заключение, от направената литературна справка се установява, че електрофизиологичните проучвания в значителна степен допринасят за разкриване на патофизиологичните механизми на първичните дистонии. Повечето от тях, обаче, не се използват рутинно в клиничната практика. Поради това се спряхме на електромиографските методи, в частност на електроневрографските изследвания, с използване на повърхностни електроди, които са сравнително широко достъпни, неинвазивни и безопасни, а в същото време биха могли да доставят ценна информация за състоянието на стволовите и спинални рефлекси при първичните дистонии. Получените от нас резултати от изследването на стволовия мигателен рефлекс, както и на спиналните H-рефлекс и F-вълна се доближават до някои резултати, съобщавани в литературата.

ГЛАВА VI: ИЗВОДИ

1. Първичната дистония е рядко заболяване за страната, според проведеното епидемиологично проучване по обращаемост. Вероятно реалната болестност от идиопатична дистония е по-висока.
2. Най-честата форма на първична дистония е фокалната, а най-честата форма на фокална дистония е цервикалната.
3. Женският пол преобладава при повечето форми на първична дистония.
4. Най-много болни с първична дистония са от южните региони на страната.
5. Диагнозата се поставя средно след около 4 години от началото на оплакванията.
6. Давността на дистонията оказва влияние върху честотата на вертеброгенната и отоневрологичната симптоматика.
7. Най-често дистониите се лекуват с комбинация от два и повече медикамента, като най-често използваните медикаменти за лечение на дистониите са от групата на бензодиазепините.
8. Burke-Fahn-Marsden скалата е надежден и валиден инструмент за оценка на първичните дистонии за българската популация.
9. Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale е надежден и валиден инструмент за оценка на цервикалната дистония за българската популация.
10. При болни с идиопатична дистония се установява удължена продължителност на компонентите на стволовия мигателен рефлекс.
11. Нарушенията в продължителността на компонентите на мигателния рефлекс не корелират с пола и възрастта на пациента,

давността на заболяването и видът дистония (цервикална, синдром на Мейдж, блефароспазъм, орофациална).

12. При болни с идиопатична дистония може да се регистрира билатерален R1 компонент на мигателния рефлекс при единична стимулация, което не е характерно за здрави лица, при нормални условия.
13. При болни с идиопатична дистония могат да бъдат установени високи (над нормата) амплитуди и повишена честота на F-вълната от мускулите на горни крайници при минимална латенция в рамките на нормата като това все още не представлява специфична находка за заболяването.
14. Повишените амплитуда и честота на F-вълната показват промяна във възбудимостта на алфа мотоневрона, която може да бъде показател за дисфункционалния баланс на интерневронната система и евентуално надсегментните влияния върху нея при заболяването.
15. ЕМГ (с използване на повърхностни електроди) е неинвазивен и широкодостъпен метод, чрез който могат да бъдат регистрирани промени, свързани със състоянието на стволовите и спинални рефлекси при първичните дистонии.

ГЛАВА VII: ПРИНОСИ

НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧНИ:

1. За първи път се съобщават данни за честотата на идиопатичната дистония за България.
2. За първи път се прави анализ на различните форми на първична дистония с разпределението им въз основа на някои демографски характеристики – пол, възраст, местоживеене, време от началото на оплакванията до поставяне на диагнозата, давност на заболяването.
3. Анализирани са някои клинични характеристики на първичната дистония, оценени са придружаващите заболявания и връзката им с основното заболяване.
4. Направи се анализ на провежданите терапевтични интервенции при болните с първична дистония.

НАУЧНО-ПРИЛОЖНИ:

5. Осъществи се езикова адаптация и психометрична валидация на Burke-Fahn-Marsden скалата за оценка на първичните дистонии за българската популация.
6. Осъществи се езикова адаптация и психометрична валидация на Western Spasmodic Torticollis Rating Scale за оценка на цервикалната дистония за българската популация.

МЕТОДИЧНИ ПРИНОСИ (С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР):

7. Осъществи се електромиографско изследване и анализ на редица параметри на стволов и спинални рефлекси при болни с идиопатична дистония.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

ЕТИОЛОГИЧНА КЛАСИФИКАЦИЯ НА ДИСТОНИИТЕ

(адаптация по класификациите на J. Jankovich, E. Tolosa. Parkinson's disease and related disorders 5 th edition, Lippincott, Wiliams and Wilkins, 2007: 325-326; T. Warner, S. Bressman. Clinical diagnosis and Manegement of Dystonia, Informa, 2007: 1-14)

I. Първична дистония

А. Спорадична

Б. Унаследена (всички автозомно-доминантни форми)

1. Класическа торзионна дистония на Oppenheim - честа при евреите ашкенази, DYT1-9q34

2. Дистония с ранно начало (непотвърдена) - единствена автозомно-рецесивна, DYT2 - неидентифициран хромозомен регион

3. Дистония при шепот (установена само в една фамилия) - DYT4 - неидентифициран хромозомен регион

4. Краниоцервикална дистония тип Mennonite/Amish - DYT6-8p21-q22

5. Фамилен тортиколис - DYT7-18p

6. Краниоцервикобрахиална дистония - DYT13-1p36

II. Вторични дистонии (дистония-плюс синдроми)

А. Спорадични

1. Паркинсонова болест

2. Прогресивна супрануклеарна парализа

3. Мултисистемна атрофия

4. Кортикобазална дегенерация

Б. Унаследени

1. Автозомно-доминантни

1.1. Допа повлияваща се дистония - DYT5-14q22.1; DYT14-14q13

1.2. Миоклонус-дистония - DYT11-7q21-q23; DYT15-18p11

1.3. Алтерниращa хемиплегия в детството

1.4. Дистония-атаксия (SCA тип 3 и 6)

1.5. Дистония-паркинсонизъм с бързо начало – DYT12-19q13

2. Автозомно-рецесивни

2.1. Допа-повлияваща се дистония (11p11.5)

2.2. Тирозин хидроксилазен дефицит (хромозома 21)

2.3. Болест с дефицит на биоптерин

2.4. Дефицит на ароматната аминокиселинна декарбоксилаза (допаминов агонист-повлияваща се дистония)

III. Хередодегенеративни болести

А. Х-свързани рецесивни

1. Lubag (Х-свързана дистония-паркинсонизъм, DYT3-13.1)

2. Болест на Pelizaeus-Merzbacher

3. Синдром на Lesch-Nyhan

4. Дистония-глухота (Xq22)

5. Глухота, дистония, ретардация, слепота

Б. Автозомно-доминантни

1. Дистония-паркинсонизъм с бързо начало

2. Ювенилен паркинсонизъм-дистония

3. Болест на Huntington (IT15-4p 16.3)

4. Спино-церебеларни дегенерации (SCA1-SCA8)

5. Денторубропалидолуизиева атрофия

6. Хередитарна спастична параплегия с дистония

7. Таламо-оливарна дегенерация с енцефалопатия на Wernicke

В. Автозомно-рецесивни

1. Болест на Wilson (CU-ATPase-13q14.3)

2. Невродегенерация с акумулация на желязо в мозъка тип 1 или пантотенат киназа асоциирана невродегенерация (болест на Hallervorden-Spatz-20p12.3-p13)

3. Хипопребеталипопротеинемия, акантоцитоза, пигментозен ретинит, дегенерация на палидума (HARP синдром)

4. Атаксия-телеангиектазия

5. Асоциирани с метаболитни разстройства

5.1. Аминокиселинни разстройства

5.1.1. Глутарична ацидемия

5.1.2. Метилмалонова ацидемия

5.1.3. Хомоцистинурия

5.1.4. Болест на Hartnup

5.1.5. Тирозиноза

5.2. Липидни разстройства

5.2.1. Метахроматична левкодистрофия

5.2.2. Цероидна липофусциноза

5.2.3. Болест на Niemann-Pick тип С

5.2.4. Ганглиозидози тип GM1, GM2

5.2.5. Хексозаминидази А и В дефицит

5.3. Други метаболитни разстройства

5.3.1. Болест с дефицит на биоптерин

5.3.2. Дефицит на тирозофосфат изомеразата

5.3.3. Дефицит на ароматната аминокиселинна декарбоксилаза (допаминов агонист-повлияваща се дистония)

5.3.4. Биотин-повлияваща се болест на базалните ганглии

Д. Митохондриални

1. Болест на Leigh

2. Болест на Leber

Е. С неизвестно унаследяване

1. Невроакантоцитоза

2. Синдром на Rett

3. Болест с интраневронални включвания

4. Инфантилна билатерална стриатална некроза

5. Фамилна калцификация на базалните ганглии

6. Хередитарна спастична параплегия с дистония

7. Делеция на 18q

Ж. Дистония, дължаща се на известна специфична причина

1. Перинатални церебрални увреждания и керниктер: атетозна церебрална парализа; дистония със забавено начало

2. Инфекции: вирусен енцефалит, летаргичен енцефалит, синдром на Reye, субакутен склерозиращ паненцефалит, болест на Creutzfeldt-Jakob, HIV-инфекция, туберкулоза, сифилис, остър инфекциозен тортиколис

3. Медикаменти: леводопа и допаминови агонисти, допамин рецепторни блокери, фенфлурамин, антиконвулсанти, флекаиниди, ерготаминови препарати, някои блокери на калциевите канали

4. Токсини: манган, въглероден оксид, въглероден дисулфид, цианид, метанол, дисулфирам, 3-нитропропионова киселина, почистващи агенти

5. Метаболитни: хипопаратиреоидизъм

6. Паранеопластичен стволов енцефалит

7. Дефицит на витамин Е

8. Първичен антифосфолипиден синдром

9. Цереброваскуларна или исхемична увреда, синдром на Sjogren

10. Множествена склероза

11. Централна понтинна миелинолиза

12. Стволови лезии

13. Лезии на гръбначния мозък

14. Сирингомиелия

15. Мозъчни тумори

16. Артерио-венозни малформации

17. Травми на главата и неврохирургични интервенции (таламотомия)

18. Лумбална стеноза

19. Периферна травма (с каузалгия)

20. Електротравма

IV. Други хиперкинетични синдроми, асоциирани с дистония

1. Тикове и дистонични тикове

2. Пароксизмални дискинезии

2.1. Пароксизмална кинезигенна дискинезия (авт.-дом., DYT10-6p11.2-q12.1)

2.2. Пароксизмална некинезигенна дискинезия (авт.-дом., DYT8-2q33-q35)

2.3. Пароксизмална дискинезия със спастицитет (авт.-дом., DYT9-1p21)

2.4. Пароксизмална дискинезия при усилие (16p12-q12)

2.5. Пароксизмална хипногенна дискинезия (20q13.2-13.3)

V. Психогенна

VI. Псевдодистония

1. Атлантоаксиална сублуксация

2. Сирингомиелия

3. Малформация на Arnold-Chiari

4. Парализа на трохлеарния нерв

5. Вестибуларен тортиколис

6. Процес в задна черепна ямка

7. Мекотъканна формация на врата

8. Конгенитален постурален тортиколис

9. Вроден синдром на Klippel-Feil

10. Синдром на Isaacs

11. Синдром на Sandifier

12. Синдром на Satoyoshi

13. Синдром на скования човек

14. Контрактура на Dupuytren

15. Trigger digits

16. Вентрална херния

ПРИЛОЖЕНИЕ 2.

Скала за оценка на дистониите на Burke-Fahn-Marsden (BFM)-Bg

Двигателна скала

Регион	Фактор, провокиращ дистония		Фактор тежест на симптоматиката	Коефициент	Резултат
Очи	***А. Общ*** **0**. Липса на дистония в покой и/или при движение. **1**. Дистония, проявяваща се само при определено движение. **2**. Дистония, проявяваща се при много движения. **3**. Дистония, проявяваща се при движение на дистална част от тялото или непостоянна дистония в покой. **4**. Дистония в покой.	x	**0**. Липсва дистония. 1. Едва доловима. Редки примигвания. **2**. Лека. Чести мигания, без продължителни спазми при затворени клепачи. **3**. Умерена. Продължителни спазми при затворени клепачи, но през по-голямата част от времето очите са отворени. **4**. Тежка. Продължителни спазми при затворени клепачи, като очите са затворени през поне 30% от времето.	x 0.5	
Уста	***А. Общ*** **0**. Липса на дистония в покой и/или при движение. **1**. Дистония, проявяваща се само при определено движение. **2**. Дистония, проявяваща се при много движения. **3**. Дистония, проявяваща се при движение на дистална част от тялото или непостоянна дистония в покой. **4**. Дистония в покой.	x	**0**. Липсва дистония. **1.** Едва доловима. Рядко гримасничене или други движения с устата (пр. отваряне на долната челюст или стискане; движения на езика). **2**. Лека. Движенията са налични през по-малко от 50% от времето. **3.** Умерено тежки дистонични движения или контракции, налични през по-голямата част от времето. **4**. Тежки дистонични движения или контракции, налични през по-голямата част от времето	x 0.5	
Говор и гълтане	***Б. Говор и гълтане*** 0. Липсва дистония. 1. Рядко, едното или и двете. 2. Често едно от тях. 3. Често едното и рядко другото. 4. Често и двете.	x	**0**. Нормални **1**. Много леко нарушени; речта е лесно разбираема или има редки задавяния. **2**. Известни трудности при разбирането на речта или често задавяне. **3**. В значителна степен затруднено разбиране на речта или невъзможност за преглъщане на твърди храни. **4.** Пълна или почти пълна анартрия или значителни трудности при преглъщане на меки храни и течности.	x 1.0	
Врат	***А. Общ*** **0**. Липса на дистония в покой и/или при движение. **1**. Дистония, проявяваща се само при определено движение. **2**. Дистония, проявяваща се при много движения. **3**. Дистония, проявяваща се при движение на дистална част от тялото или непостоянна дистония в покой. **4**. Дистония в покой.	x	**0**. Липсва дистония. **1**. Едва доловима. Редки случаи на придърпване. **2**. Видим тортиколис, но леко изразен. **3**. Умерено придърпване. **4**. Екстремно придърпване	x 0.5	
Дясна ръка	***А. Общ*** **0**. Липса на дистония в покой и/или при движение. **1**. Дистония, проявяваща се само при определено движение. **2**. Дистония, проявяваща се при	x	**0**. Липсва дистония. **1**. Едва доловима дистония, клинично незначима. **2**. Лека. Видима дистония, но неинвалидизираща. **3**. Умерено тежка. Възможно е хващане,	x 1.0	

	много движения. **3**. Дистония, проявяваща се при движение на дистална част от тялото или непостоянна дистония в покой. **4**. Дистония в покой.		но с известно усилие. **4**. Тежка. Липса пълноценно хващане		
Лява ръка	***А. Общ*** **0**. Липса на дистония в покой и/или при движение. **1**. Дистония, проявяваща се само при определено движение. **2**. Дистония, проявяваща се при много движения. **3**. Дистония, проявяваща се при движение на дистална част от тялото или непостоянна дистония в покой. **4**. Дистония в покой.	x	**0**. Липсва дистония. **1**. Едва доловима дистония, клинично незначима. **2**. Лека. Видима дистония, но неинвалидизираща. **3**. Умерено тежка. Възможно е хващането, но с известно усилие. **4**. Тежка. Липсва пълноценно хващане	x 1.0	
Тяло	***А. Общ*** **0**. Липса на дистония в покой и/или при движение. **1**. Дистония, проявяваща се само при определено движение. **2**. Дистония, проявяваща се при много движения. **3**. Дистония, проявяваща се при движение на дистална част от тялото или непостоянна дистония в покой. **4**. Дистония в покой..	x	**0**. Липсва дистония. **1**. Едва доловимо навеждане, клинично незначимо. **2**. Видимо навеждане, което не пречи на изправения стоеж или ходенето. **3**. Умерено изразено навеждане; затрудняващо изправения стоеж или ходенето. **4**. Екстремно навеждане на тялото, пречещо на изправения стоеж или ходенето.	x 1.0	
Десен крак	***А. Общ*** **0**. Липса на дистония в покой и/или при движение. **1**. Дистония, проявяваща се само при определено движение. **2**. Дистония, проявяваща се при много движения. **3**. Дистония, проявяваща се при движение на дистална част от тялото или непостоянна дистония в покой. **4**. Дистония в покой.	x	**0** Липсва дистония. **1.** Едва доловима дистония, клинично незначима. **2**. Лека. Възможна бърза и самостоятелна походка. **3.** Умерено тежка. Тежко нарушение на походката или необходимост от чужда помощ. **4**. Тежка. Невъзможност да стъпи или да се придвижи със засегнатия крак	x 1.0	
Ляв крак	***А. Общ*** **0**. Липса на дистония в покой и/или при движение. **1**. Дистония, проявяваща се само при определено движение. **2**. Дистония, проявяваща се при много движения. **3**. Дистония, проявяваща се при движение на дистална част от тялото или непостоянна дистония в покой. **4**. Дистония в покой.	x	**0** Липсва дистония. **1.** Едва доловима дистония, клинично незначима. **2**. Лека. Възможна бърза и самостоятелна походка. **3.** Умерено тежка. Тежко нарушение на походката или необходимост от чужда помощ. **4**. Тежка. Невъзможност да стъпи или да се придвижи със засегнатия крак	x 1.0	
КРАЕН РЕЗУЛТАТ					

Таблица за изчисление на резултатите от двигателната скала:

Регион	**Фактор, провокиращ дистония**		**Фактор тежест на симптоматиката**	**Коефициент**	**Резултат**
Очи	0-4	x	0-4	x0.5	0-8
Уста	0-4	x	0-4	x0.5	0-8
Говор и гълтане	0-4	x	0-4	x1.0	0-16
Врат	0-4	x	0-4	x0.5	0-8
Дясна ръка	0-4	x	0-4	x1.0	0-16
Лява ръка	0-4	x	0-4	x1.0	0-16
Тяло	0-4	x	0-4	x1.0	0-16
Десен крак	0-4	x	0-4	x1.0	0-16
Ляв крак	0-4	x	0-4	x1.0	0-16

Максимален резултат 120 т.

Скала за инвалидизацията

		нарушение	резултат
говор	0	Напълно разбираем	
	1	Леко засегнат, лесно разбираем	
	2	Съществуват известни трудности в разбирането	
	3	Значителни трудности в разбирането на говора	
	4	Напълно или почти напълно неразбираем говор	
писане	0	Нормално	
	1	Леко затруднено, но четливо	
	2	Почти нечетливо	
	3	Нечетливо	
	4	Невъзможност за хващане и задържане на писалка	
хранене	0	Нормално	
	1	С помощта на сетивни трикове може да се храни самостоятелно	
	2	Може да се храни, но не може да реже самостоятелно	
	3	Не може да използва прибори	
	4	Напълно зависим от чужда помощ	
преглъщане	0	Нормално	
	1	Рядко се задавя	
	2	Често се задавя; затруднения при преглъщане	
	3	Невъзможност за преглъщане на твърди храни	
	4	Изразени затруднения при преглъщането на течно-кашави храни и/или течности	
хигиена	0	Без затруднения в поддържането на хигиенните навици	
	1	Съществува известна несръчност, но може самостоятелно да извършва хигиенните си навици	
	2	Необходима е чужда помощ за част от дейностите	
	3	Необходима е чужда помощ за повечето от дейностите	
	4	Изцяло зависим от чужда помощ	
обличане	0	Нормално	
	1	Съществува известна несръчност, но може да се облича самостоятелно	
	2	Необходима е чужда помощ при част от действията	
	3	Необходима е чужда помощ за повечето действия	
	4	Напълно безпомощен	
ходене	0	Нормално	
	1	Леко, едва забележимо, нарушена походка	
	2	Умерено нарушена походка; забележимо за непрофесионален наблюдател	
	3	Значително нарушена походка	
	4	Нуждае се от помощ при ходене	
	5	Прикован на инвалиден стол	
КРАЕН РЕЗУЛТАТ			

ПРИЛОЖЕНИЕ 3.

Скала за оценка на дистониите TWSTRS-Bg

I. Скала за оценка на тежестта на тортиколиса (максимум = 20 т.)

А. Максимален обем на движение

1. Ротация *(обръщане на главата: наляво или надясно)*

0 = Липсва [0°]

1 = Много леко [< 1/4 от пълния обем на движението, 1°– 22°]

2 = Леко [1/4 – 1/2 от пълния обем на движението, 23°– 45°]

3 = Умерено [1/2 – 3/4 от пълния обем на движението, 46°– 67°]

4 = Тежко [>3/4 от пълния обем на движението, 68°–90°]

2. Латероколис *(накланяне на главата: наляво или надясно, без да се оценява повдигане на рамото)*

0 = Липсва [0°]

1 = Леко [1°–15°]

2 = Умерено [16°–35°]

3 = Тежко [> 35°]

3. Антероколис/Ретроколис *(а или б)*

а. Антероколис

0 = Липсва

1 = Леко отклоняване на брадичката надолу

2 = Умерено отклоняване на брадичката надолу (приблизително 1/2 от възможния обем на движение)

3 = Тежко (брадичката доближава гръдния кош)

б. Ретроколис

0 = Липсва

1 = Леко отклоняване на вертекса назад с повдигане на брадичката нагоре

2 = Умерено отклоняване назад (приблизително 1/2 от възможния обем на движение)

3 = Тежко (почти в пълен обем) отклоняване назад

4. Латерално отклоняване на главата *(наляво или надясно)*

0 = Липсва

1 = Налично

5. Сагитално отклоняване на главата *(напред или назад)*

0 = Липсва

1 = Налично

Б. Продължителност *(х 2)*

0 = Липсва

1 = Спорадично отклоняване на главата (< 25% от времето, най-често субмаксимално)

2 = Спорадично отклоняване на главата (< 25% от времето, най-често максимално) **или** непостоянно отклоняване на главата (през 25% –50% от времето, най-често субмаксимално)

3 = Непостоянно отклоняване на главата (през 25% –50% от времето, най-често максимално) **или** често отклоняване на главата (през 50% – 75% от времето, най-често субмаксимално)

4 = Често отклоняване на главата (през 50% –75 от времето, най-често максимално) **или** постоянно отклоняване на главата (>75% от времето, най-често субмаксимално)

5 = Постоянно отклоняване на главата (>75% от времето, често максимално)

В. Ефект от прилагане на сетивни трикове

0 = Пълно облекчение от прилагането на един или повече сетивни трика

1 = Частично облекчение от прилагането на сетивни трикове

2 = Много малък или никакъв ефект от прилагането на сетивни трикове

Г. Повдигане на рамо/Предно изместване

0 = Липсва

1 = Леко (< 1/3 от възможния обем на движение, непостоянно или постоянно)

2 = Умерено (1/3 – 2/3 от възможния обем на движение и постоянно, > 75% от времето) **или** тежко (> 2/3 от възможния обем на движение, непостоянно)

3 = Тежко и постоянно

Д. Обем на движенията *(без помощта на сетивни трикове)*

0 = Възможно движение до крайната противоположна позиция

1 = Добра възможност за движение на главата след средната линия, но е невъзможно движението до крайната противоположна позиция

2 = Възможност за движение на главата малко след средата

3 = Възможност за движение на главата към средата, но без да я преминава

4 = Трудно движение на главата отвъд абнормната поза

Е. Време *(до 60 сек.), за което пациентът е способен да задържи главата си в неутрална позиция или до 10° отклонение от нея, без да използва сетивни трикове (приема се средната стойност от два опита)*

0 = > 60 секунди

1 = 46–60 секунди

2 = 31–45 секунди

3 = 16–30 секунди

4 = < 15 секунди

II. Скала за оценка на инвалидизацията (максимум = 30 т.)

А. Работа *(професия/домакинска работа)*

0 = Без затруднения

1 = Нормална работоспособност със задоволителни резултати при обичайното ниво на заетост, но с редки смущения поради тортиколиса

2 = Повечето дейности са неограничени, определени дейности създават силни затруднения, но все още е възможен задоволителен резултат

3 = Работоспособността е на по-ниско от обичайното ниво, повечето дейности са затруднени, като всички са възможни, само че с по-незадоволителни резултати

4 = Невъзможност за назначаване на работа; но все още се справя задоволително с изпълнението на някои домашни задължения

5 = Силно ограничена или липсваща способност за справяне и с домашните си задължения

Б. Ежедневни дейности и самообслужване *(напр. хранене, обличане, хигиенни навици - миене, бръснене, гримиране и др.)*

0 = Без затруднения в изпълнението им

1 = Неограничено самообслужване, но понякога възпрепятствано от тортиколиса

2 = Изпълнението на повечето дейности е неограничено, определени дейности могат да създадат трудности, но е възможно преодоляването им

3 = За изпълнение на повечето ежедневни дейности се изискват големи усилия, но все още са възможни; може да се използват специфични „трикове“ за компенсация

4 = Всички дейности са затруднени; някои са невъзможни или се изисква чужда помощ

5 = Изцяло зависим от околните

В. Шофиране

0 = Без затруднения (или болният не е шофьор)

1 = Неограничена способност за шофиране, но с известни притеснения поради тортиколиса

2 = Неограничена способност за шофиране, но с помощта на сетивни трикове (вкл. докосване или придържане на лицето или осигуряване на подпора за главата) за контрол на тортиколиса

3 = Възможно шофиране само на близки разстояния

4 = Обикновено шофирането не е възможно заради тортиколиса

5 = Невъзможност за шофиране, както и возене в кола на дълги разстояния заради тортиколиса

Г. Четене

1 = Неограничена възможност за четене в обичайната седнала позиция, но с известни притеснения поради тортиколиса

2 = Неограничена възможност за четене в обичайната седнала позиция, но е необходимо използването на сетивни трикове за контрол на тортиколиса

3 = Неограничена възможност за четене, но с полагането на големи усилия за контрол на тортиколиса **или** невъзможност за четене в седнала позиция (напр. може да чете легнал)

4 = Ограничена възможност за четене поради тортиколиса, въпреки прилагането на сетивни трикове

5 = Невъзможност за прочитане на повече от няколко изречения заради тортиколиса

Д. Телевизия

0 = Без затруднения

1 = Неограничена възможност за гледане на телевизия в обичайната седнала позиция, но с известни притеснения поради тортиколиса

2 = Неограничена възможност за гледане на телевизия в обичайната седнала позиция, но е необходимо използването на сетивни трикове за контрол на тортиколиса

3 = Неограничена възможност за гледане на телевизия, но с полагането на големи усилия за контрол на тортиколиса **или** невъзможност за гледане на телевизия в седнала позиция (напр. може легнал)

4 = Ограничена възможност за гледане на телевизия поради тортиколиса

5 = Невъзможност за гледане на телевизия за повече от няколко минути поради тортиколиса

Е. Дейности извън дома *(напр. пазаруване, разходки, кино, вечери и други развлекателни дейности)*

0 = Без затруднения

1 = Неограничена възможност за извършване на различни дейности, но с известни притеснения поради тортиколиса

2 = Неограничена възможност за извършването на различни дейности, но е необходимо използването на сетивни трикове за контрол на тортиколиса

3 = Възможност за реализиране на дейности, само с придружител, заради тортиколиса

4 = Ограничени активности извън дома; някои от тях са невъзможни заради тортиколиса

5 = Много рядко или никога не взема участие в извършване на дейности извън дома

<u>III. Скала за оценка на болката</u> <u>(максимум = 20 т.)</u>

А. Степен на болката

Отчита степента на болката във врата, дължаща се на дистонията за последната седмица в скала от 0-10, където 0 означава липса на болка, а 10 - най-силната възможна болка

Изчислява се по формулата: (най-зле + най-добре + (2 х обичайното състояние)) /4

Най-добре ____

Най-зле ____

Обичайно ____

Б. Продължителност на болката

0 = Липсва

1 = Налична < 10% от времето *(под 2.5 часа)*

2 = Налична през 10% –25% от времето *(между 2.5 и 6 часа)*

3 = Налична през 26% – 50% от времето *(между 6 и 12 часа)*

4 = Налична през 51% –75% от времето *(между 12 и 18 часа)*

5 = Налична > 76% от времето *(над 18 часа)*

В. Инвалидизация, дължаща се на болката

0 = Без ограничения, дължащи се на болка

1 = Болката е доста обезпокоителна, но не причинява инвалидизация

2 = Болката определено възпрепятства определени дейности, но не е основният фактор за инвалидизация

3 = Болката е причина за част (под 50%) от инвалидизацията

4 = Болката е основният фактор, затрудняващ активността; но независимо от нея абнормните движения на главата също са източник за част (под 50%) от инвалидизирането

5 = Болката е главният източник за инвалидизацията; без нея повечето от нарушените дейности могат да бъдат изпълнявани сравнително задоволително, въпреки изкривяването на главата

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Георгиев, Д., Миланов, И., Чипилски, Л. Актуални проблеми на някои екстрапирамидни заболявания. София: ИК Ив. Вазов, 1996.
2. Грънчарова, Г., Велкова, А., Александрова, С. В: Грънчарова, Г., ред. Социална медицина. Плевен, 2009.
3. Ишпекова, Б., Миланов, И., Христова, Л. Клинична електромиография. София: Унисон арт, 2003.
4. Колев, О. В: Миланов, И., ред. Неврология. София: Медицина и физкултура, 2012. с. 336-45.
5. Миланов, И. Двигателни нарушения. София: Медицина и физкултура, 2007. с. 59-118.
6. Миланов, И., Янчева, С. Неврология. София: Медицина и физкултура, 2007.
7. НСИ. Преброяване 2011 (окончателни данни), 2011.
8. Салчев, П. Социална медицина и здравен мениджмънт. София, 2009.
9. Титянова, Е. Ултразвукова диагностика в неврологията. София: КОТИ, ЕООД, 2006.
10. Vth International Dystonia Symposium. Barcelona (Spain), Oct 20-22, 2011.
11. Aaronson, N., Alonso, J., Burnam, A., Lohr, K.N., Patrick, D.L., Perrin E., et al. Assessing health status and quality-of-life instruments: attributes and review criteria. Quality of life research. An international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation, 2002, 11(3), 193-205.
12. Abbruzzese, G., Marchese, R., Buccolieri, A., Gasparetto, B., Trompetto, C. Abnormalities of sensorimotor integration in focal dystonia: a transcranial magnetic stimulation study. Brain: a journal of neurology, 2001, 124(Pt 3), 537-45.

13. Acquadro, C., Lafortune, L., Mear, I. Quality of life in multiple sclerosis: translation in French Canadian of the MSQoL-54. Health and quality of life outcomes, 2003, 1:70.

14. Acquadro, C., Conway, K., Giroudet, C. Linguistic Validation Manual for Patient-Reported Outcomes (PRO) Instruments. Lyon: Mapi Research Institute, 2004.

15. Acquadro, C., Conway, K., Hareendran, A., Aaronson, N. European Regulatory, Quality of Life Assessment. Literature review of methods to translate health-related quality of life questionnaires for use in multinational clinical trials. Value in health. The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 2008, 11(3), 509-21.

16. Albanese, A. The clinical expression of primary dystonia. J Neurol, 2003, 250, 1145-51.

17. Albanese, A., Barnes, M.P., Bhatia, K.P., Fernandez-Alvarez, E., Filippini, G., Gasser, T., et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies, 2006, 13(5), 433-44.

18. Albanese, A., Sorbo, F.D., Comella, C., Jinnah, H.A., Mink, J.W., Post, B., et al. Dystonia rating scales: critique and recommendations. Mov Disord, 2013, 28(7), 874-83.

19. Anastasopoulos, D., Nasios, G., Mergner, T., Maurer, C. Idiopathic spasmodic torticollis is not associated with abnormal kinesthetic perception from neck proprioceptive and vestibular afferences. J Neurol, 2003, 250(5), 546-55.

20. Aramideh, M., Ongerboer de Visser, B.W. Brainstem reflexes: electrodiagnostic techniques, physiology, normative data, and clinical applications. Muscle & nerve, 2002, 26(1), 14-30.

21. Asgeirsson, H., Jakobsson, F., Hjaltason, H., Jonsdottir, H., Sveinbjornsdottir, S. Prevalence study of primary dystonia in Iceland. Mov Disord, 2006, 21(3), 293-8.

22. Asmus, F., Zimprich, A., Tezenas Du Montcel, S., Kabus, C., Deuschl, G., Kupsch, A., et al. Myoclonus-dystonia syndrome: epsilon-sarcoglycan mutations and phenotype. Annals of neurology, 2002, 52(4), 489-92.

23. Atkinson, M.J., Lennox, R.D. Extending basic principles of measurement models to the design and validation of Patient Reported Outcomes. Health and quality of life outcomes, 2006, 4, 65.

24. Baker, R.S., Andersen, A.H., Morecraft, R.J., Smith, C.D. A functional magnetic resonance imaging study in patients with benign essential blepharospasm. Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society, 2003, 23(1), 11-5.

25. Baker, R.S., Sun, W.S., Hasan, S.A., Rouholiman, B.R., Chuke, J.C., Cowen, D.E., et al. Maladaptive neural compensatory mechanisms in Bell's palsy-induced blepharospasm. Neurology, 1997, 49(1), 223-9.

26. Balash, Y., Giladi, N. Efficacy of pharmacological treatment of dystonia: evidence-based review including meta-analysis of the effect of botulinum toxin and other cure options. European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies, 2004, 11(6), 361-70.

27. Balls, M., Amcoff, P., Bremer, S., Casati, S., Coecke, S., Clothier, R., et al. The principles of weight of evidence validation of test methods and testing strategies. The report and recommendations of ECVAM workshop 58. Alternatives to laboratory animals: ATLA, 2006, 34(6), 603-20.

28. The Johns Hopkins University. Guidelines for Translation of the Sickness Impact Profile. The Johns Hopkins University, Baltimore, M.D, January 1996.

29. Bara-Jimenez, W., Shelton, P., Hallett, M. Spatial discrimination is abnormal in focal hand dystonia. Neurology, 2000, 55(12), 1869-73.

30. Bara-Jimenez, W., Catalan, M.J., Hallett, M,. Gerloff, C. Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. Annals of neurology, 1998, 44(5), 828-31.

31. Bartova, P., Skoloudik, D., Bar, M., Ressner, P., Hlustik, P., Herzig, R., et al. Transcranial sonography in movement disorders. Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia, 2008, 152(2), 251-8.

32. Basso, M.A., Evinger, C. An explanation for reflex blink hyperexcitability in Parkinson's disease. II. Nucleus raphe magnus. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience, 1996, 16(22), 7318-30.

33. Beaton, D., Bombardier, C., Guillemin, F., Ferraz, M.B. Recommendations for the Cross-Cultural Adaptation of Health Status Measures, 1998.

34. Beaton, D.E., Bombardier, C., Guillemin, F., Ferraz, M.B. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. Spine, 2000, 25(24), 3186-91.

35. Beck, S., Richardson, S.P., Shamim, E.A., Dang, N., Schubert, M., Hallett, M. Short intracortical and surround inhibition are selectively reduced during movement initiation in focal hand dystonia. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience, 2008, 28(41), 10363-9.

36. Becker, G., Berg, D., Francis, M., Naumann, M. Evidence for disturbances of copper metabolism in dystonia: from the image towards a new concept. Neurology, 2001, 57(12), 2290-4.

37. Becker, G., Berg, D., Rausch, W.D., Lange, H.K., Riederer, P., Reiners, K. Increased tissue copper and manganese content in the lentiform nucleus in primary adult-onset dystonia. Annals of neurology, 1999, 46(2), 260-3.

38. Becker, G., Naumann, M., Scheubeck, M., Hofmann, E., Deimling, M., Lindner, A., et al. Comparison of transcranial sonography, magnetic resonance imaging, and single photon emission computed tomography findings in idiopathic spasmodic torticollis. Mov Disord, 1997, 12(1), 79-88.
39. Behnke, S., Becker, G. Sonographic imaging of the brain parenchyma. European journal of ultrasound: official journal of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, 2002, 16(1-2), 73-80.
40. Berardelli, A. New advances in the pathophysiology of focal dystonias. Brain: a journal of neurology, 2006, 129(Pt 1), 6-7.
41. Berardelli, A., Rothwell, J.C., Day, B.L., Marsden, C.D. Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. Brain: a journal of neurology, 1985, 108(Pt 3), 593-608.
42. Berardelli, A., Mercuri, B., Rona, S., Vacca, L., Manfredi, M. Pathophysiological mechanisms of dystonia. In: Recent Advances in Clinical Neurophysiology. Kimura J, Shibasaki H, eds. Amsterdam: Elsevier Science BV, 1996, 933-8.
43. Berardelli, A., Hallett, M., Kaufman, C., Fine, E., Berenberg, W., Simon, S.R. Stretch reflexes of triceps surae in normal man. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 1982, 45(6), 513-25.
44. Berardelli, A., Rothwell, J.C., Hallett, M., Thompson, P.D., Manfredi, M., Marsden, C.D. The pathophysiology of primary dystonia. Brain: a journal of neurology, 1998, 121(Pt 7), 1195-212.
45. Bereznai, B., Steude, U., Seelos, K., Botzel, K. Chronic high-frequency globus pallidus internus stimulation in different types of dystonia: a clinical, video, and MRI report of six patients presenting with segmental, cervical, and generalized dystonia. Mov Disord, 2002, 17(1), 138-44.
46. Berg, D., Becker, G. Perspectives of B-mode transcranial ultrasound. NeuroImage, 2002, 15(3), 463-73.

47. Berg, D., Behnke, S., Walter, U. Application of transcranial sonography in extrapyramidal disorders: updated recommendations. Ultraschall in der Medizin, 2006, 27(1), 12-9.

48. Berg, D., Godau, J., Walter, U. Transcranial sonography in movement disorders. Lancet neurology, 2008, 7(11), 1044-55.

49. Berg, D., Preibisch, C., Hofmann, E., Naumann, M. Cerebral activation pattern in primary writing tremor. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 2000, 69(6), 780-6.

50. Berg, D., Becker, G., Zeiler, B., Tucha, O., Hofmann, E., Preier, M., et al. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. Neurology, 1999, 53(5), 1026-31.

51. Bettez, M., Lavertu, P. Periorbital myectomy for essential blepharospasm. The Journal of otolaryngology, 1986, 15(5), 306-9.

52. Blahak, C., Wohrle, J.C., Capelle, H.H., Bazner, H., Grips, E., Weigel, R., et al. Health-related quality of life in segmental dystonia is improved by bilateral pallidal stimulation. J Neurol, 2008, 255(2), 178-82.

53. Bonilha, L., de Vries, P.M., Vincent, D.J., Rorden, C., Morgan, P.S., Hurd, M.W., et al. Structural white matter abnormalities in patients with idiopathic dystonia. Mov Disord, 2007, 22(8), 1110-6.

54. Bot, S.D., Terwee, C.B., van der Windt, D.A., Bouter, L.M., Dekker, J., de Vet, H.C. Clinimetric evaluation of shoulder disability questionnaires: a systematic review of the literature. Annals of the rheumatic diseases, 2004, 63(4), 335-41.

55. Bour, L.J., Ongerboer de Visser, B.W., Koelman, J.H., van Bruggen, G.J., Speelman, J.D. Soleus H-reflex tests in spasticity and dystonia: A computerized analysis. Journal of electromyography and kinesiology: official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology, 1991, 1(1), 9-19.

56. Braun, V., Richter, H.P. Selective peripheral denervation for the treatment of spasmodic torticollis. Neurosurgery, 1994, 35(1), 58-62, discussion - 3.

57. Bressman, S.B. Dystonia update. Clinical neuropharmacology, 2000, 23(5), 239-51.

58. Bressman, S.B. Dystonia genotypes, phenotypes, and classification. Adv Neuro, 2004, 94, 101-7.

59. Brighina, F., Romano, M., Giglia, G., Saia, V., Puma, A., Giglia, F., et al. Effects of cerebellar TMS on motor cortex of patients with focal dystonia: a preliminary report. Experimental brain research (Experimentelle Hirnforschung), 2009, 192(4), 651-6.

60. Brin, M.F. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. Muscle & nerve. Supplement, 1997, 6, S146-68.

61. Bronstein, A.M., Rudge, P. Vestibular involvement in spasmodic torticollis. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 1986, 49(3), 290-5.

62. Bruchon-Schweitzer, M., Cousson, F., Quintard, B., Nuissier, J., Rascle, N. French adaptation of the Ways of Coping Checklist. Perceptual and motor skills, 1996, 83(1), 104-6.

63. Burke, D., Adams, R.W., Skuse, N.F. The effects of voluntary contraction on the H reflex of human limb muscles. Brain: a journal of neurology, 1989, 112(Pt 2), 417-33.

64. Burke, D., Hagbarth, K.E., Lofstedt, L., Wallin, B.G. The responses of human muscle spindle endings to vibration during isometric contraction. The Journal of physiology, 1976, 261(3), 695-711.

65. Burke, R.E., Fahn, S., Marsden, C.D. Torsion dystonia: a double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. Neurology, 1986, 36(2), 160-4.

66. Burke, R.E., Fahn, S., Marsden, C.D., Bressman, S.B., Moskowitz, C., Friedman, J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. Neurology, 1985, 35(1), 73-7.

67. Burton, H., Sinclair, R.J., McLaren, D.G. Cortical network for vibrotactile attention: a fMRI study. Human brain mapping, 2008, 29(2), 207-21.

68. Butler, A.G., Duffey, P.O., Hawthorne, M.R., Barnes, M.P. An epidemiologic survey of dystonia within the entire population of northeast England over the past nine years. Adv Neuro, 2004, 94, 95-9.

69. Butterworth, S., Francis, S., Kelly, E., McGlone, F., Bowtell, R., Sawle, G.V. Abnormal cortical sensory activation in dystonia: an fMRI study. Mov Disord, 2003, 18(6), 673-82.

70. Byl, N.N. Focal hand dystonia may result from aberrant neuroplasticity. Adv Neurol, 2004, 94, 19-28.

71. Byl, N.N., Archer, E.S., McKenzi, A. Focal hand dystonia: effectiveness of a home program of fitness and learning-based sensorimotor and memory training. Journal of hand therapy: official journal of the American Society of Hand Therapists, 2009, 22(2), 183-97.

72. Calne, D.B., Lang, A.E. Secondary dystonia. Adv Neurol, 1988, 50, 9-33.

73. Candia, V., Rosset-Llobet, J., Elbert, T., Pascual-Leone, A. Changing the brain through therapy for musicians' hand dystonia. Annals of the New York Academy of Sciences, 2005, 1060, 335-42.

74. Cano, S.J., Hobart, J.C., Fitzpatrick, R., Bhatia, K., Thompson, A.J., Warner, T.T. Patient-based outcomes of cervical dystonia: a review of rating scales. Mov Disord, 2004, 19(9), 1054-9.

75. Cano, S.J., Warner, T.T., Linacre, J.M., Bhatia, K.P., Thompson, A.J., Fitzpatrick, R., et al. Capturing the true burden of dystonia on patients: the Cervical Dystonia Impact Profile (CDIP-58). Neurology, 2004, 63(9), 1629-33.

76. Cano, S.J., Hobart, J.C., Edwards, M., Fitzpatrick, R., Bhatia, K., Thompson, A.J., et al. CDIP-58 can measure the impact of botulinum toxin treatment in cervical dystonia. Neurology, 2006, 67(12), 2230-2.

77. Capelle, H.H., Krauss, J.K. Neuromodulation in dystonia: current aspects of deep brain stimulation. Neuromodulation: journal of the International Neuromodulation Society, 2009, 12(1), 8-21.

78. Carbon, M., Kingsley, P.B., Tang, C., Bressman, S., Eidelberg, D. Microstructural white matter changes in primary torsion dystonia. Mov Disord, 2008, 23(2), 234-9.

79. Carod-Artal, F.J., Martinez-Martin, P. Independent validation of the non motor symptoms scale for Parkinson's disease in Brazilian patients. Parkinsonism & related disorders, 2013, 19(1), 115-9.

80. Caroline, B., Bota, S.D.M., de Boera, M.R., van der Windta, D.A.W.M., Knola, D.L., Dekkera, J., et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. Journal of Clinical Epidemiology, 2007, 60, 34-42.

81. Carson, R.G., Riek, S., Mackey, D.C., Meichenbaum, D.P., Willms, K., Forner, M., et al. Excitability changes in human forearm corticospinal projections and spinal reflex pathways during rhythmic voluntary movement of the opposite limb. The Journal of physiology, 2004, 560(Pt 3), 929-40.

82. Castelon-Konkiewitz, E., Trender-Gerhard, I., Kamm, C., Warner, T., Ben-Shlomo, Y., Gasser, T., et al. Service-based survey of dystonia in munich. Neuroepidemiology, 2002, 21(4), 202-6.

83. Chassany, O., Sagnier, P., Marquis, P. The European Regulatory Issues on Quality of Life Assessment (ERIQA) Group. Patient-reported outcomes: the example of Health-Related Quality of Life – a European guidance document for the improved integration of Health-Related Quality of Life assessment in the drug approval process. DIA J, 2001, 36, 209–38.

84. Chen, R.S., Tsai, C.H., Lu, C.S. Reciprocal inhibition in writer's cramp. Mov Disord, 1995, 10(5), 556-61.

85. Chuke, J.C., Baker, R.S., Porter, J.D. Bell's Palsy-associated blepharospasm relieved by aiding eyelid closure. Annals of neurology, 1996, 39(2), 263-8.

86. Cleary, P.D. Subjective and objective measures of health: which is better when? Journal of health services research & policy, 1997, 2(1), 3-4.

87. Cody, F.W., Henley, N.C., Parker, L., Turner, G. Phasic and tonic reflexes evoked in human antagonistic wrist muscles by tendon vibration. Electroencephalography and clinical neurophysiology, 1998, 109(1), 24-35.

88. Cohen, L.G., Ludlow, C.L., Warden, M., Estegui, M., Agostino, R., Sedory, S.E., et al. Blink reflex excitability recovery curves in patients with spasmodic dysphonia. Neurology, 1989, 39(4), 572-7.

89. Colebatch, J.G., Di Lazzaro, V., Quartarone, A., Rothwell, J.C., Gresty, M. Click-evoked vestibulocollic reflexes in torticollis. Mov Disord, 1995, 10(4), 455-9.

90. Colosimo, C., Pantano, P., Calistri, V., Totaro, P., Fabbrini, G., Berardelli, A. Diffusion tensor imaging in primary cervical dystonia. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 2005, 76(11), 1591-3.

91. Comella, C.L., Stebbins, G.T., Goetz, C.G., Chmura, T.A., Bressman, S.B., Lang, A.E. Teaching tape for the motor section of the Toronto Western Spasmodic Torticollis Scale. Mov Disord, 1997, 12(4), 570-5.

92. Comella, C.L., Leurgans, S., Wuu, J., Stebbins, G.T., Chmura, T., Dystonia Study Group. Rating scales for dystonia: a multicenter assessment. Mov Disord, 2003, 18(3), 303-12.

93. Comella, C.L., Jankovic, J., Shannon, K.M., Tsui, J., Swenson, M., Leurgans, S., et al. Comparison of botulinum toxin serotypes A and B for the treatment of cervical dystonia. Neurology, 2005, 65(9), 1423-9.

94. Consky, E., Lang, A. Clinical assessment of patients with cervical dystonia. In: Therapy with Botulinum Toxin. Jankovic, J., Hallett, M., eds. New York: Marcel Dekker, 1994, 211–37.

95. Consky, E., Basinski, A., Belle, L., Ranawaya, R., Lang, A. The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS): assessment of validity and inter-rater reliability. Neurology, 1990, 40(1), 445.

96. Contarino, M.F., Kruisdijk, J.J., Koster, L., Ongerboer de Visser, B.W., Speelman, J.D., Koelman, J.H. Sensory integration in writer's cramp: comparison with controls and evaluation of botulinum toxin effect. Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, 2007, 118(10), 2195-206.

97. Cossu, G., Mereu, A., Deriu, M., Melis, M., Molari, A., Melis, G., et al. Prevalence of primary blepharospasm in Sardinia, Italy: a service-based survey. Mov Disord, 2006, 21(11), 2005-8.

98. Coubes, P., Roubertie, A., Vayssiere, N., Hemm, S., Echenne, B. Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. Lancet, 2000, 355(9222), 2220-1.

99. Coubes, P., Cif, L., El Fertit, H., Hemm, S., Vayssiere, N., Serrat, S., et al. Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. Journal of neurosurgery, 2004, 101(2), 189-94.

100. Cousson-Gelie, F., Cosnefroy, O., Christophe, V., Segrestan-Crouzet, C., Merckaert, I., Fournier, E., et al. The Ways of Coping Checklist (WCC): validation in French-speaking cancer patients. Journal of health psychology, 2010, 15(8), 1246-56.

101. Curra, A., Romaniello, A., Berardelli, A., Cruccu, G., Manfredi, M. Shortened cortical silent period in facial muscles of patients with cranial dystonia. Neurology, 2000, 54(1), 130-5.

102. da Mota Falcao, D., Ciconelli, R.M., Ferraz, M.B. Translation and cultural adaptation of quality of life questionnaires: an evaluation of methodology. The Journal of rheumatology, 2003, 30(2), 379-85.

103. Daker-White, G. Reliable and valid self-report outcome measures in sexual (dys)function: a systematic review. Archives of sexual behavior, 2002, 31(2), 197-209.

104. Danao, L.L., Padilla, G.V., Johnson, D.A. An English and Spanish quality of life measure for rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism, 2001, 45(2), 167-73.

105. Das, S.K., Banerjee, T.K., Biswas, A., Roy, T., Raut, D.K., Chaudhuri, A., et al. Community survey of primary dystonia in the city of Kolkata, India. Mov Disord, 2007, 22(14), 2031-6.

106. Dauer, W.T., Burke, R.E., Greene, P., Fahn, S. Current concepts on the clinical features, aetiology and management of idiopathic cervical dystonia. Brain: a journal of neurology, 1998, 121(Pt 4), 547-60.

107. de Boer, M.R., Moll, A.C., de Vet, H.C., Terwee, C.B., Volker-Dieben, H.J., van Rens, G.H. Psychometric properties of vision-related quality of life questionnaires: a systematic review. Ophthalmic & physiological optics: the journal of the British College of Ophthalmic Opticians, 2004, 24(4), 257-73.

108. de Carvalho Aguiar, P.M., Ozelius, L.J. Classification and genetics of dystonia. Lancet neurology, 2002, 1(5), 316-25.

109. de Vries, P.M., Leenders, K.L., van der Hoeven, J.H., de Jong, B.M., Kuiper, A.J., Maurits, N.M. Abnormal surface EMG during clinically normal wrist movement in cervical dystonia. European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies, 2007, 14(11), 1244-50.

110. Defazio, G., Jancovic, J. Does peripheral nerve injury induce dystonia? Moving Along, 2010, 14(2), 9-11.

111. Defazio, G., Berardelli, A., Hallett, M. Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factors? Brain: a journal of neurology, 2007, 130(Pt 5), 1183-93.

112. Defazio, G., Abbruzzese, G., Livrea, P., Berardelli, A. Epidemiology of primary dystonia. Lancet neurology, 2004, 3(11), 673-8.

113. Defazio, G., Martino, D., Aniello, M.S., Masi, G., Gigante, A., Bhatia, K., et al. Planning genetic studies on primary adult-onset dystonia: sample size estimates based on examination of first-degree relatives. Journal of the neurological sciences, 2006, 251(1-2), 29-34.

114. Defazio, G., Livrea, P., De Salvia, R., Manobianca, G., Coviello, V., Anaclerio, D., et al. Prevalence of primary blepharospasm in a community of Puglia region, Southern Italy. Neurology, 2001, 56(11), 1579-81.

115. Defazio, G., Berardelli, A., Abbruzzese, G., Lepore, V., Coviello, V., Acquistapace, D., et al. Possible risk factors for primary adult onset dystonia: a case-control investigation by the Italian Movement Disorders Study Group. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 1998, 64(1), 25-32.

116. Delmaire, C., Vidailhet, M., Elbaz, A., Bourdain, F., Bleton, J.P., Sangla, S., et al. Structural abnormalities in the cerebellum and sensorimotor circuit in writer's cramp. Neurology, 2007, 69(4), 376-80.

117. Delmaire, C., Vidailhet, M., Wassermann, D., Descoteaux, M., Valabregue, R., Bourdain, F., et al. Diffusion abnormalities in the primary sensorimotor pathways in writer's cramp. Archives of neurology, 2009, 66(4), 502-8.

118. Delwaide, P.J., Crenna, P. Cutaneous nerve stimulation and motoneuronal excitability: Evidence for non-segmental influences. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 1984, 47(2), 190-6.

119. Detante, O., Vercueil, L., Thobois, S., Broussolle, E., Costes, N., Lavenne, F., et al. Globus pallidus internus stimulation in primary generalized dystonia: a H215O PET study. Brain: a journal of neurology, 2004, 127(Pt 8), 1899-908.

120. Deuschl, G. Dystonic tremor. Revue neurologique, 2003, 159(10 Pt 1), 900-5.

121. Deuschl, G., Heinen, F., Guschlbauer, B., Schneider, S., Glocker, F.X., Lucking, C.H. Hand tremor in patients with spasmodic torticollis. Mov Disord, 1997, 12(4), 547-52.

122. Deyo, R.A., Diehr, P., Patrick, D.L. Reproducibility and responsiveness of health status measures. Statistics and strategies for evaluation. Controlled clinical trials, 1991, 12(4 Suppl), 142S-58S.

123. Dhaenens, C.M., Krystkowiak, P., Douay, X., Charpentier, P., Bele, S., Destee, A., et al. Clinical and genetic evaluation in a French population presenting with primary focal dystonia. Mov Disord, 2005, 20(7), 822-5.

124. Draganski, B., Thun-Hohenstein, C., Bogdahn, U., Winkler, J., May, A. "Motor circuit" gray matter changes in idiopathic cervical dystonia. Neurology, 2003, 61(9), 1228-31.

125. Dressnandt, J., Auer, C., Conrad, B. Influence of baclofen upon the alpha-motoneuron in spasticity by means of F-wave analysis. Muscle & nerve, 1995, 18(1), 103-7.

126. Duffey, P.O., Butler, A.G., Hawthorne, M.R., Barnes, M.P. The epidemiology of the primary dystonias in the north of England. Adv Neurol, 1998, 78, 121-5.

127. Dziedzic, K.S., Thomas, E., Hay, E.M. A systematic search and critical review of measures of disability for use in a population survey of hand osteoarthritis (OA). Osteoarthritis and cartilage/OARS, Osteoarthritis Research Society, 2005, 13(1), 1-12.

128. Ebentheuer, J., Canelo, M., Trautmann, E., Trenkwalder, C. Substantia nigra echogenicity in progressive supranuclear palsy. Mov Disord, 2010, 25(6), 773-7.

129. Eccles, J.C. The inhibitory control of spinal reflex action. Electroencephalography and clinical neurophysiology, 1967, Suppl 25, 0-34.

130. Edwards, B., Ung, L. Quality of life instruments for caregivers of patients with cancer: a review of their psychometric properties. Cancer nursing, 2002, 25(5), 342-9.

131. Edwards, M.J., Huang, Y.Z., Wood, N.W., Rothwell, J.C., Bhatia, K.P. Different patterns of electrophysiological deficits in manifesting and non-

manifesting carriers of the DYT1 gene mutation. Brain: a journal of neurology, 2003, 126(Pt 9), 2074-80.

132. Edwards, M.J., Huang, Y.Z., Mir, P., Rothwell, J.C., Bhatia, K.P. Abnormalities in motor cortical plasticity differentiate manifesting and nonmanifesting DYT1 carriers. Mov Disord, 2006, 21(12), 2181-6.

133. Eekhof, J.L., Aramideh, M., Bour, L.J., Hilgevoord, A.A., Speelman, H.D., Ongerboer de Visser, B.W. Blink reflex recovery curves in blepharospasm, torticollis spasmodica, and hemifacial spasm. Muscle & nerve, 1996, 19(1), 10-5.

134. Egger, K., Mueller, J., Schocke, M., Brenneis, C., Rinnerthaler, M., Seppi, K., et al. Voxel based morphometry reveals specific gray matter changes in primary dystonia. Mov Disord, 2007, 22(11), 1538-42.

135. Eidelberg, D., Moeller, J.R., Ishikawa, T., Dhawan, V., Spetsieris, P., Przedborski, S., et al. The metabolic topography of idiopathic torsion dystonia. Brain: a journal of neurology, 1995, 118(Pt 6), 1473-84.

136. Elbert, T., Candia, V., Altenmuller, E., Rau, H., Sterr, A., Rockstroh, B., et al. Alteration of digital representations in somatosensory cortex in focal hand dystonia. Neuroreport, 1998, 9(16), 3571-5.

137. Eltahawy, H.A., Saint-Cyr, J., Poon, Y.Y., Moro, E., Lang, A.E., Lozano, A.M. Pallidal deep brain stimulation in cervical dystonia: clinical outcome in four cases. The Canadian journal of neurological sciences (Le journal canadien des sciences neurologiques), 2004, 31(3), 328-32.

138. Epidemiological Study of Dystonia in Europe Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. J Neurol, 2000, 247(10), 787-92.

139. Erjanti, H., Martilla, R., Rinne, U. The prevalence and incidence of cervical dystonia in south-western Finland. Mov Disord, 1996, 11(1), 215.

140. Espiritu, M.G., Lin, C.S., Burke, D. Motoneuron excitability and the F wave. Muscle & nerve, 2003, 27(6), 720-7.

141. Esteban, A. A neurophysiological approach to brainstem reflexes. Blink reflex. Neurophysiologie clinique (Clinical neurophysiology), 1999, 29(1), 7-38.

142. Ettema, T.P., Droes, R.M., de Lange, J., Mellenbergh, G.J., Ribbe, M.W. A review of quality of life instruments used in dementia. Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation, 2005, 14(3), 675-86.

143. Fabbrini, G., Pantano, P., Totaro, P., Calistri, V., Colosimo, C., Carmellini, M., et al. Diffusion tensor imaging in patients with primary cervical dystonia and in patients with blepharospasm. European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies, 2008, 15(2), 185-9.

144. Fahn, S. Concept and classification of dystonia. Adv Neurol, 1988, 50, 1-8.

145. Fahn, S. Dystonia. Where next? In: Disordees of movement: Clinical, pharmacologival and physiological aspects. Quin, N., Jenner, P., eds. London: Academic Press, Harcourt Brace Jovanovich Publishers, 1989, 349-57.

146. Fahn, S. Assessment of the primry dystonias. In: Qualification of neurological deficit. Munsat, T., editor. London: Butterworth, 1989, 241-70.

147. Fahn, S., Eldridge, R. Definition of dystonia and classification of the dystonic states. Adv Neurol, 1976, 14, 1-5.

148. Fahn, S., Marsden, C.D., Calne, D.B. Classification and investigation of dystonia. In: Movement disorders 2. Marsden, C.D., Fahn, S., eds. London: Butterworths, 1987, 332-58.

149. Fahn, S., Bressman, S.B., Marsden, C.D. Classification of dystonia. Adv Neurol, 1998, 78, 1-10.

150. Fante, R.G., Frueh, B.R. Differential section of the seventh nerve as a tertiary procedure for the treatment of benign essential blepharospasm. Ophthalmic plastic and reconstructive surgery, 2001, 17(4), 276-80.

151. Farmer, S.F., Sheean, G.L., Mayston, M.J., Rothwell, J.C., Marsden, C.D., Conway, B.A., et al. Abnormal motor unit synchronization of antagonist muscles underlies pathological co-contraction in upper limb dystonia. Brain: a journal of neurology, 1998, 121(Pt 5), 801-14.

152. Fierro, B., Raimondo, D., Modica, A. Analysis of F response in upper motoneurone lesions. Acta neurologica Scandinavica, 1990, 82(5), 329-34.

153. Fiorio, M., Tinazzi, M., Bertolasi, L., Aglioti, S.M. Temporal processing of visuotactile and tactile stimuli in writer's cramp. Annals of neurology, 2003, 53(5), 630-5.

154. Fisher, M.A. AAEM Minimonograph #13: H reflexes and F waves: physiology and clinical indications. Muscle & nerve, 1992, 15(11), 1223-33.

155. Fisher, M.A. Are H reflexes and F responses equally sensitive to changes in motoneuronal excitability? Muscle & nerve, 1996, 19(10), 1345-6.

156. Fisher, M.A. The contemporary role of F-wave studies. F-wave studies: clinical utility. Muscle & nerve, 1998, 21(8), 1098-101, discussion 105.

157. Fitzpatrick, R., Davey, C., Buxton, M.J., Jones, D.R. Evaluating patient-based outcome measures for use in clinical trials. Health technology assessment, 1998, 2(14), 1-74.

158. Fletcher, N.A., Harding, A.E., Marsden, C.D. The relationship between trauma and idiopathic torsion dystonia. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 1991, 54(8), 713-7.

159. Friedman, A.H., Nashold, B.S. Jr., Sharp, R., Caputi, F., Arruda, J. Treatment of spasmodic torticollis with intradural selective rhizotomies. Journal of neurosurgery, 1993, 78(1), 46-53.

160. Friedman, J., Standaert, D.G. Dystonia and its disorders. Neurologic clinics, 2001, 19(3), 681-705.

161. Fukuda, H., Kusumi, M., Nakashima, K. Epidemiology of primary focal dystonias in the western area of Tottori prefecture in Japan: Comparison with prevalence evaluated in 1993. Mov Disord, 2006, 21(9), 1503-6.

162. Garratt, A.M., Brealey, S., Gillespie, W.J., Team, D.T. Patient-assessed health instruments for the knee: a structured review. Rheumatology, 2004, 43(11), 1414-23.

163. Garraux, G., Bauer, A., Hanakawa, T., Wu, T., Kansaku, K., Hallett, M. Changes in brain anatomy in focal hand dystonia. Annals of neurology, 2004, 55(5), 736-9.

164. Gayraud, D., Viallet, F. Evaluation of cervical dystonia. Usefulness of rating scales: the TWSTRS scale. Revue neurologique, 2008, 164(12 Suppl), F263-74.

165. Geyer, H.L., Bressman, S.B. The diagnosis of dystonia. Lancet neurology, 2006, 5(9), 780-90.

166. Gilio, F., Curra, A., Lorenzano, C., Modugno, N., Manfred, M., Berardelli, A. Effects of botulinum toxin type A on intracortical inhibition in patients with dystonia. Annals of neurology, 2000, 48(1), 20-6.

167. Gilio, F., Suppa, A., Bologna, M., Lorenzano, C., Fabbrini, G., Berardelli, A. Short-term cortical plasticity in patients with dystonia: a study with repetitive transcranial magnetic stimulation. Mov Disord, 2007, 22(10), 1436-43.

168. Gilio, F., Curra, A., Inghilleri, M., Lorenzano, C., Suppa, A., Manfredi, M., et al. Abnormalities of motor cortex excitability preceding movement in patients with dystonia. Brain: a journal of neurology, 2003, 126(Pt 8), 1745-54.

169. Gimeno, H., Tustin, K., Selway, R., Lin, J.P. Beyond the Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale: deep brain stimulation in childhood secondary dystonia. European journal of paediatric neurology: official journal of the European Paediatric Neurology Society, 2012, 16(5), 501-8.

170. Godau, J., Berg, D. Role of transcranial ultrasound in the diagnosis of movement disorders. Neuroimaging clinics of North America, 2010, 20(1), 87-101.

171. Goldman, S., Ahlskog, J.E. Posttraumatic cervical dystonia. Mayo Clinic proceedings, 1993, 68(5), 443-8.

172. Gomez-Wong, E., Marti, M.J., Cossu, G., Fabregat, N., Tolosa, E.S., Valls-Sole, J. The 'geste antagonistique' induces transient modulation of the blink reflex in human patients with blepharospasm. Neuroscience letters, 1998, 251(2), 125-8.

173. Greene, P. Baclofen in the treatment of dystonia. Clinical neuropharmacology, 1992, 15(4), 276-88.

174. Greene, P., Shale, H., Fahn, S. Analysis of open-label trials in torsion dystonia using high dosages of anticholinergics and other drugs. Mov Disord, 1988, 3(1), 46-60.

175. Greene, P., Kang, U., Fahn, S. Spread of symptoms in idiopathic torsion dystonia. Mov Disord, 1995, 10, 143-52.

176. Greene, P.E., Bressman, S. Exteroceptive and interoceptive stimuli in dystonia. Mov Disord, 1998, 13(3), 549-51.

177. Grissom, J., Toro, C., Trettau, J., Hallett, M. The N30 and N140–P190 median somatosensory evoked potential waveforms in dystonia. Neurology, 1995, 45, A458.

178. Group ESoDiEEC. Sex-related influences on the frequency and age of onset of primary dystonia. Neurology, 1999, 53(8), 1871-3.

179. Guillemin, F., Bombardier, C., Beaton, D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. J Clin Epidemiol, 1993, 46(12), 1417-32.

180. Gundel, H., Wolf, A., Xidara, V., Busch, R., Ladwig, K.H., Jacobi, F., et al. High psychiatric comorbidity in spasmodic torticollis: a controlled study. The Journal of nervous and mental disease, 2003, 191(7), 465-73.

181. Hague, S., Klaffke, S., Clarimon, J., Hemmer, B., Singleton, A., Kupsch, A., et al. Lack of association with TorsinA haplotype in German patients with sporadic dystonia. Neurology, 2006, 66(6), 951-2.

182. Hallett, M. Is dystonia a sensory disorder? Annals of neurology, 1995,38(2), 139-40.
183. Hallett, M. The neurophysiology of dystonia. Archives of neurology, 1998, 55(5), 601-3.
184. Hallett, M. Cortical control of brainstem motor systems. Mov Disord, 2002, 17 (Suppl 2), S23-6.
185. Hallett, M. Pathophysiology of writer's cramp. Human movement science, 2006, 25(4-5), 454-63.
186. Hallett, M. Pathophysiology of dystonia. Journal of neural transmission. Supplementum, 2006(70), 485-8.
187. Hallett, M. Pathophysiology of Blepharospasm and Hemifacial Spasm. Presented at: 20th Annual International Conference and Scientific Symposium of the Benign Essential Blepharospasm Research Foundation, Houston, TX, August 23-25, 2002.
188. Hallin, P., Sullivan, M., Kreuter, M. Spinal cord injury and quality of life measures: a review of instrument psychometric quality. Spinal cord, 2000, 38(9), 509-23.
189. Haywood, K.L., Garratt, A.M., Dawes, P.T. Patient-assessed health in ankylosing spondylitis: a structured review. Rheumatology, 2005, 44(5), 577-86.
190. Haywood, K.L., Garratt, A.M., Fitzpatrick, R. Quality of life in older people: a structured review of self-assessed health instruments. Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research, 2006, 6(2), 181-94.
191. Hobart, J. Measuring disease impact in disabling neurological conditions: are patients' perspectives and scientific rigor compatible? Current opinion in neurology, 2002, 15(6), 721-4.
192. Hornykiewicz, O., Kish, S.J., Becker, L.E., Farley, I., Shannak, K. Brain neurotransmitters in dystonia musculorum deformans. The New England journal of medicine, 1986, 315(6), 347-53.

193. Hultborn, H., Nielsen, J.B. H-reflexes and F-responses are not equally sensitive to changes in motoneuronal excitability. Muscle & nerve, 1995, 18(12), 1471-4.

194. Ikeda, A., Luders, H.O., Burgess, R.C., Shibasaki, H. Movement-related potentials recorded from supplementary motor area and primary motor area. Role of supplementary motor area in voluntary movements. Brain: a journal of neurology, 1992,115(Pt 4), 1017-43.

195. Ikeda, A., Shibasaki, H., Kaji, R., Terada, K., Nagamine, T., Honda, M., et al. Abnormal sensorimotor integration in writer's cramp: study of contingent negative variation. Mov Disord, 1996, 11(6), 683-90.

196. Ishikawa, M., Ohira, T., Namiki, J., Gotoh, K., Takase, M., Toya, S. Electrophysiological investigation of hemifacial spasm: F-waves of the facial muscles. Acta neurochirurgica, 1996, 138(1), 24-32.

197. Ishikawa, M., Ohira, T., Namiki, J., Ajimi, Y., Takase, M., Toya, S. Abnormal muscle response (lateral spread) and F-wave in patients with hemifacial spasm. Journal of the neurological sciences, 1996, 137(2), 109-16.

198. Jabusch, H.C., Vauth, H., Altenmuller, E. Quantification of focal dystonia in pianists using scale analysis. Mov Disord, 2004, 19(2), 171-80.

199. Jabusch, H.C., Zschucke, D., Schmidt, A., Schuele, S., Altenmuller, E. Focal dystonia in musicians: treatment strategies and long-term outcome in 144 patients. Mov Disord, 2005, 20(12), 1623-6.

200. Jack, J.J., Roberts, R.C. The role of muscle spindle afferents in stretch and vibration reflexes of the soleus muscle of the decerebrate cat. Brain research, 1978, 146(2), 366-72.

201. Jahanshahi, M. Psychosocial factors and depression in torticollis. Journal of psychosomatic research, 1991, 35(4-5), 493-507.

202. Jahanshahi, M. Factors that ameliorate or aggravate spasmodic torticollis. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 2000, 68(2), 227-9.

203. Jahanshahi, M., Marsden, C.D. Depression in torticollis: a controlled study. Psychological medicine, 1988, 18(4), 925-33.

204. Jankovic, J. Post-traumatic movement disorders: central and peripheral mechanisms. Neurology, 1994, 44(11), 2006-14.

205. Jankovic, J. Can peripheral trauma induce dystonia and other movement disorders? Yes! Mov Disord, 2001, 16(1), 7-12.

206. Jankovic, J. Essential tremor: a heterogenous disorder. Mov Disord, 2002, 17(4), 638-44.

207. Jankovic, J. Dystonia: medical therapy and botulinum toxin. Adv Neurol, 2004, 94, 275-86.

208. Jankovic, J. Botilinum toxin in clinical practice. JNNP, 2004, 75, 951-7.

209. Jankovic, J. Treatment of dystonia. Lancet neurology, 2006, 5(10), 864-72.

210. Jankovic, J., Tintner, R. Dystonia and parkinsonism. Parkinsonism & related disorders, 2001, 8(2), 109-21.

211. Jankovic, J., Tolosa, E.E. Parkinson's Disease and Movement Disorders Second ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2002, 334-51.

212. Jankovic, J., Schwartz, K., Donovan, D.T. Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 1990, 53(8), 633-9.

213. Jankovic, J., Beach, J., Pandolfo, M., Patel, P.I. Familial essential tremor in 4 kindreds. Prospects for genetic mapping. Archives of neurology, 1997, 54(3), 289-94.

214. Jankovich, J., Tolosa, E. Parkinson’s disease and related disorders. Fifth ed. Lippincott, Wiliams and Wilkins, 2007, 326-33.

215. Jedynak, C.P., Bonnet, A.M., Agid, Y. Tremor and idiopathic dystonia. Mov Disord, 1991, 6, 230-6.

216. Jedynak, C.P., Bonnet, A.M., Agid, Y. Tremor and idiopathic dystonia. Mov Disord, 1991, 6(3), 230-6.

217. Jeon, B. Apraxia of lid opening: A form of negative dystonia? In: Recent Advances in Clinical Neurophysiology. Kimura, J., Shibasaki, H., eds. Amsterdam: Elsevier Science BV, 1996, 916-20.

218. Jho, H.D., Jannetta, P.J. Microvascular decompression for spasmodic torticollis. Acta neurochirurgica, 1995, 134(1-2), 21-6.

219. John, M.T., Hirsch, C., Reiber, T., Dworkin, S. Translating the research diagnostic criteria for temporomandibular disorders into German: evaluation of content and process. Journal of orofacial pain, 2006, 20(1), 43-52.

220. Jorstad, E.C., Hauer, K., Becker, C., Lamb, S.E. Measuring the psychological outcomes of falling: a systematic review. Journal of the American Geriatrics Society, 2005, 53(3), 501-10.

221. Jost, W.H., Hefter, H., Stenner, A., Reichel, G. Rating scales for cervical dystonia: a critical evaluation of tools for outcome assessment of botulinum toxin therapy. Journal of neural transmission, 2013, 120(3), 487-96.

222. Kaji, R., Osawa, M., Yanagisawa, N. Inter-rater reliability while using the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) in patients with cervical dystonia. Brain and nerve (Shinkei kenkyu no shinpo), 2009, 61(1), 65-71.

223. Kaji, R., Rothwel,l J.C., Katayama, M., Ikeda, T., Kubori, T., Kohara, N., et al. Tonic vibration reflex and muscle afferent block in writer's cramp. Annals of neurology, 1995, 38(2), 155-62.

224. Kaji, R., Ikeda, A., Ikeda, T., Kubori, T., Mezaki, T., Kohara, N., et al. Physiological study of cervical dystonia. Task-specific abnormality in contingent negative variation. Brain: a journal of neurology, 1995, 118(Pt 2), 511-22.

225. Kandil, M.R., Tohamy, S.A., Fattah, M.A., Ahmed, H.N., Farwiez, H.M. Prevalence of chorea, dystonia and athetosis in Assiut, Egypt: a clinical and epidemiological study. Neuroepidemiology, 1994, 13(5), 202-10.

226. Katayama, M., Kohara, N., Kaji, R., Kojima, Y., Shibasaki, H., Kimura, J. Effect of photic conditioning on blink reflex recovery function in blepharospasm. Electroencephalography and clinical neurophysiology, 1996, 101(5), 446-52.

227. Kimura, J. Disorder of interneurons in Parkinsonism. The orbicularis oculi reflex to paired stimuli. Brain: a journal of neurology, 1973, 96(1), 87-96.

228. Kimura, J. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle. Principles and practice. Third ed. Oxford: Oxford university press, 2001.

229. Kimura, J., Harada, O. Recovery curves of the blink reflex during wakefulness and sleep. J Neurol, 1976, 213(3), 189-98.

230. Kimura, J., Rodnitzky, R.L., Okawara, S.H. Electrophysiologic analysis of aberrant regeneration after facial nerve paralysis. Neurology, 1975, 25(10), 989-93.

231. Kiss, Z.H., Doig-Beyaert, K., Eliasziw, M., Tsui, J., Haffenden, A., Suchowersky, O., et al. The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. Brain: a journal of neurology, 2007, 130(Pt 11), 2879-86.

232. Klein, C., Friedman, J., Bressman, S., Vieregge, P., Brin, M.F., Pramstaller, P.P., et al. Genetic testing for early-onset torsion dystonia (DYT1): introduction of a simple screening method, experiences from testing of a large patient cohort, and ethical aspects. Genetic testing, 1999, 3(4), 323-8.

233. Koch, G., Schneider, S., Baumer, T., Franca, M., Munchau, A., Cheeran, B., et al. Altered dorsal premotor-motor interhemispheric pathway activity in focal arm dystonia. Mov Disord, 2008, 23(5), 660-8.

234. Koelman, J.H., Bour, L.J., Hilgevoord, A.A., van Bruggen, G.J., Ongerboer de Visser, B.W. Soleus H-reflex tests and clinical signs of the upper motor neuron syndrome. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 1993, 56(7), 776-81.

235. Koelman, J.H., Willemse, R.B., Bour, L.J., Hilgevoord, A.A., Speelman, J.D., Ongerboer de Visser, B.W. Soleus H-reflex tests in dystonia. Mov Disord, 1995, 10(1), 44-50.

236. Korczyn, A.D., Kahana, E., Zilber, N., Streifler, M., Carasso, R., Alter, M. Torsion dystonia in Israel. Annals of neurology, 1980, 8(4), 387-91.

237. Krack, P., Marion, M.H. "Apraxia of lid opening," a focal eyelid dystonia: clinical study of 32 patients. Mov Disord, 1994, 9(6), 610-5.

238. Krause, M., Fogel, W., Kloss, M., Rasche, D., Volkmann, J., Tronnier, V. Pallidal stimulation for dystonia. Neurosurgery, 2004, 55(6), 1361-8, discussion 8-70.

239. Krauss, J.K., Koller, R., Burgunder, J.M. Partial myotomy/myectomy of the trapezius muscle with an asleep-awake-asleep anesthetic technique for treatment of cervical dystonia. Technical note. Journal of neurosurgery, 1999, 91(5), 889-91.

240. Krauss, J.K., Toups, E.G., Jankovic, J., Grossman, R.G. Symptomatic and functional outcome of surgical treatment of cervical dystonia. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 1997, 63(5), 642-8.

241. Krauss, J.K., Yianni, J., Loher, T.J., Aziz, T.Z. Deep brain stimulation for dystonia. Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society, 2004, 21(1), 18-30.

242. Krauss, J.K., Pohle, T., Weber, S., Ozdoba, C., Burgunder, J.M. Bilateral stimulation of globus pallidus internus for treatment of cervical dystonia. Lancet, 1999, 354(9181), 837-8.

243. Krystkowiak, P., du Montcel, S.T., Vercueil, L., Houeto, J.L., Lagrange, C,, Cornu, P., et al. Reliability of the Burke-Fahn-Marsden scale in a multicenter trial for dystonia. Mov Disord, 2007, 22(5), 685-9.

244. Kupsch, A., Benecke, R., Muller, J., Trottenberg, T., Schneider, G.H., Poewe, W., et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. The New England journal of medicine, 2006, 355(19), 1978-90.

245. Lance, J., Burke, D., Andrews, C. The reflex effects of muscle vibration: Studies of tendon jerk irradiation, phasic reflex inhibition and the tonic vibration reflex. In: New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology. Desmedt, J., editor. Basel: Karger; 1973, 444-62.

246. Lang, A.E. Dopamine agonists in the treatment of dystonia. Clinical neuropharmacology, 1985, 8(1), 38-57.

247. Le, K.D, Nilsen, B., Dietrichs, E. Prevalence of primary focal and segmental dystonia in Oslo. Neurology, 2003, 61(9), 1294-6.

248. Leon-Sarmiento, F.E., Gutierrez, C., Bayona-Prieto, J. Functional neurology of blepharospasm. Medicina, 2008, 68(4), 318-24.

249. Levy, L.M., Hallett, M. Impaired brain GABA in focal dystonia. Annals of neurology, 2002, 51(1), 93-101.

250. Li, J.Y., Cunic, D.I., Paradiso, G., Gunraj, C., Pal, P.K., Lang, A.E., et al. Electrophysiological features of myoclonus-dystonia. Mov Disord, 2008, 23(14), 2055-61.

251. Li, S.C., Schoenberg, B.S., Wang, C.C., Cheng, X.M., Rui, D.Y., Bolis, C.L., et al. A prevalence survey of Parkinson's disease and other movement disorders in the People's Republic of China. Archives of neurology, 1985, 42(7), 655-7.

252. Lin, J.Z., Floeter, M.K. Do F-wave measurements detect changes in motor neuron excitability? Muscle & nerve, 2004, 30(3), 289-94.

253. Lohr, K.N., Aaronson, N.K., Alonso, J., Burnam, M.A., Patrick, D.L., Perrin, E.B., et al. Evaluating quality-of-life and health status instruments: development of scientific review criteria. Clinical therapeutics, 1996, 18(5), 979-92.

254. Lourenco, G., Meunier, S., Vidailhet, M., Simonetta-Moreau, M. Impaired modulation of motor cortex excitability by homonymous and heteronymous muscle afferents in focal hand dystonia. Mov Disord, 2007, 22(4), 523-7.

255. Lozano, A.M., Kumar, R., Gross, R.E., Giladi, N., Hutchison, W.D., Dostrovsky, J.O., et al. Globus pallidus internus pallidotomy for generalized dystonia. Mov Disord, 1997, 12(6), 865-70.

256. Macaluso, G.M., Pavesi, G., De Laat, A. Heteronymous H-reflex in temporal muscle motor units. Journal of dental research, 1998, 77(12), 1960-4.

257. Manca, D., Munoz, E., Pastor, P., Valldeoriola, F., Valls-Sole, J. Enhanced gain of blink reflex responses to ipsilateral supraorbital nerve afferent inputs in patients with facial nerve palsy. Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, 2001, 112(1), 153-6.

258. Maneesriwongul, W., Dixon, J.K. Instrument translation process: a methods review. Journal of advanced nursing, 2004, 48(2), 175-86.

259. Marsden, C.D. Dystonia: the spectrum of the disease. Research publications - Association for Research in Nervous and Mental Disease, 1976, 55, 351-67.

260. Marsden, C.D., Harrison, M.J. Idiopathic torsion dystonia (dystonia musculorum deformans). A review of forty-two patients. Brain: a journal of neurology, 1974, 97(4), 793-810.

261. Marsden, C.D., Obeso, J.A., Zarranz, J.J., Lang, A.E. The anatomical basis of symptomatic hemidystonia. Brain: a journal of neurology, 1985, 108 (Pt 2), 463-83.

262. Martino, D., Defazio, G., Abbruzzese, G., Girlanda, P., Tinazzi, M., Fabbrini, G., et al. Head trauma in primary cranial dystonias: a multicentre case-control study. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 2007, 78(3), 260-3.

263. Matsumoto, H., Ugawa, Y. Clinical signs, neurophysiological evaluation, and medication of spasticity - review. Brain and nerve (Shinkei kenkyu no shinpo), 2008, 60(12), 1409-14.

264. Matsumoto, S., Nishimura, M., Shibasaki, H., Kaji, R. Epidemiology of primary dystonias in Japan: comparison with Western countries. Mov Disord, 2003, 18(10), 1196-8.

265. Matsumura, M., Tremblay, L., Richard, H., Filion, M. Activity of pallidal neurons in the monkey during dyskinesia induced by injection of bicuculline in the external pallidum. Neuroscience, 1995, 65(1), 59-70.

266. Mavroudakis, N. Clinical neurophysiology of dystonia. Acta neurologica Belgica, 2005, 105(1), 23-9.

267. Mazzini, L., Zaccala, M., Balzarini, C. Abnormalities of somatosensory evoked potentials in spasmodic torticollis. Mov Disord, 1994, 9(4), 426-30.

268. McKenzie, A.L., Goldman, S., Barrango, C., Shrime, M., Wong, T., Byl, N. Differences in physical characteristics and response to rehabilitation for patients with hand dystonia: musicians' cramp compared to writers' cramp. Journal of hand therapy: official journal of the American Society of Hand Therapists, 2009, 22(2), 172-81.

269. Mear, I. Difficulties of international clinical trials: cultural adaptation of quality of life questionnaires. In: Quality of Life and Patient-Reported Outcomes: Scientific and Useful Criteria. Chassany, O., Caulin, C., eds. Health-Related Paris: Springer, 2002.

270. Meunier, S., Pol, S., Houeto, J.L., Vidailhet, M. Abnormal reciprocial inhibition between antagonist muscles in Parkinson's disease. Brain: a journal of neurology, 2000, 123, 1017-26.

271. Meunier, S., Lehericy, S., Garnero, L., Vidailhet, M. Dystonia: lessons from brain mapping. The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry, 2003, 9(1), 76-81.

272. Meunier, S., Garnero, L., Ducorps, A., Mazieres, L., Lehericy, S., du Montcel, S.T., et al. Human brain mapping in dystonia reveals both

endophenotypic traits and adaptive reorganization. Annals of neurology, 2001, 50(4), 521-7.

273. Milanov, I.G. F-wave for assessment of segmental motoneurone excitability. Electromyography and clinical neurophysiology, 1992, 32(1-2), 11-5.

274. Muller, J., Rinnerthaler, M., Poewe, W., Kofler, M. Auditory Startle Reaction in Primary Blepharospasm. Movement Disorders, 2007, 22(2), 268-71.

275. Muller, J., Wissel, J., Masuhr, F., Ebersbach, G., Wenning, G.K., Poewe, W. Clinical characteristics of the geste antagoniste in cervical dystonia. J Neurol, 2001, 248(6), 478-82.

276. Muller, J., Wissel, J., Kemmler, G., Voller, B., Bodner, T., Schneider, A., et al. Craniocervical dystonia questionnaire (CDQ-24): development and validation of a disease-specific quality of life instrument. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 2004, 75(5), 749-53.

277. Muller, J., Kiechl, S., Wenning, G.K., Seppi, K., Willeit, J., Gasperi, A., et al. The prevalence of primary dystonia in the general community. Neurology, 2002, 59(6), 941-3.

278. Muller, J., Kemmler, G., Wissel, J., Schneider, A., Voller, B., Grossmann, J., et al. The impact of blepharospasm and cervical dystonia on health-related quality of life and depression. J Neurol, 2002, 249(7), 842-6.

279. Muller, J., Skogseid, I.M., Benecke, R., Kupsch, A., Trottenberg, T., Poewe, W., et al. Pallidal deep brain stimulation improves quality of life in segmental and generalized dystonia: results from a prospective, randomized sham-controlled trial. Mov Disord, 2008, 23(1), 131-4.

280. Munchau, A., Palmer, J.D., Dressler, D., O'Sullivan, J.D., Tsang, K.L., Jahanshahi, M., et al. Prospective study of selective peripheral denervation for botulinum-toxin resistant patients with cervical dystonia. Brain: a journal of neurology, 2001, 124(Pt 4), 769-83.

281. Nakashima, K., Kusumi, M., Inoue, Y., Takahashi, K. Prevalence of focal dystonias in the western area of Tottori Prefecture in Japan. Mov Disord, 1995, 10(4), 440-3.

282. Nakashima, K., Rothwell, J.C., Day, B.L., Thompson, P.D., Shannon, K., Marsden, C.D. Reciprocal inhibition between forearm muscles in patients with writer's cramp and other occupational cramps, symptomatic hemidystonia and hemiparesis due to stroke. Brain: a journal of neurology, 1989, 112(Pt 3), 681-97.

283. Nakashima, K., Rothwell, J.C., Thompson, P.D., Day, B.L., Berardelli, A., Agostino, R., et al. The blink reflex in patients with idiopathic torsion dystonia. Archives of neurology, 1990, 47(4), 413-6.

284. Nardone, A., Mazzini, L., Zaccala, M. Changes in EMG response to perturbations and SEPs in a group of patients with idiopathic spasmodic torticollis. Mov Disord, 1992, 7(1), 25.

285. Naumann, M., Jankovic, J. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. Current medical research and opinion, 2004, 20(7), 981-90.

286. Naumann, M., Becker, G., Toyka, K.V., Supprian, T., Reiners, K. Lenticular nucleus lesion in idiopathic dystonia detected by transcranial sonography. Neurology, 1996, 47(5), 1284-90.

287. Nemeth, A.H. Dystonia Overview. In: GeneReviews. Pagon, R.A., Adam, M.P., Bird, T.D., Dolan, C.R., Fong, C.T., Stephens, K, eds. Seattle (WA): University of Washington, 1993.

288. Nemeth, A.H. The genetics of primary dystonias and related disorders. Brain: a journal of neurology, 2002, 125(Pt 4), 695-721.

289. Neychev, V.K., Fan, X., Mitev, V.I., Hess, E.J., Jinnah, H.A. The basal ganglia and cerebellum interact in the expression of dystonic movement. Brain: a journal of neurology, 2008, 131(Pt 9), 2499-509.

290. Novikova, V.P. Spinal mechanisms of movement disorders in torsion dystonia (electromyographic analysis). Zhurnal nevropatologii i psikhiatrii, 1979, 79(3), 298-304.

291. Nunnally, J., Bernstein, I. Psychometric theory. Third ed. New York: McGraw-Hill, 1994.

292. Nutt, J.G., Muenter, M.D., Melton, L.J., Aronson, A., Kurland, L.T. Epidemiology of dystonia in Rochester, Minnesota. Adv Neurol, 1988, 50, 361-5.

293. Nygaard, T.G., Marsden, C.D., Fahn, S. Dopa-responsive dystonia: long-term treatment response and prognosis. Neurology, 1991, 41(2), 174-81.

294. O'Riordan, S., Hutchinson, M. Cervical dystonia following peripheral trauma - a case-control study. J Neurol, 2004, 251(2), 150-5.

295. O'Riordan, S., Raymond, D., Lynch, T., Saunders-Pullman, R., Bressman, S.B., Daly, L., et al. Age at onset as a factor in determining the phenotype of primary torsion dystonia. Neurology, 2004, 63(8), 1423-6.

296. Obermann, M., Yaldizli, O., De Greiff, A., Lachenmayer, M.L., Buhl, A.R., Tumczak, F., et al. Morphometric changes of sensorimotor structures in focal dystonia. Mov Disord, 2007, 22(8), 1117-23.

297. Obermann, M., Yaldizli, O., de Greiff, A., Konczak, J., Lachenmayer, M,L,, Tumczak, F., et al. Increased basal-ganglia activation performing a non-dystonia-related task in focal dystonia. European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies, 2008, 15(8), 831-8.

298. Oga, T., Honda, M., Toma, K., Murase, N., Okada, T., Hanakawa, T., et al. Abnormal cortical mechanisms of voluntary muscle relaxation in patients with writer's cramp: an fMRI study. Brain: a journal of neurology, 2002, 125(Pt 4), 895-903.

299. Ohtake, T., Hirose, K., Tanabe, H. Surface electromyographic study of idiopathic cranial dystonia focused on the orbicularis oculi muscles. Journal of the neurological sciences, 1992, 110(1-2), 68-72.

300. Opal, P., Tintner, R., Jankovic, J., Leung, J., Breakefield, X.O., Friedman, J., et al. Intrafamilial phenotypic variability of the DYT1 dystonia: from asymptomatic TOR1A gene carrier status to dystonic storm. Mov Disord, 2002, 17(2), 339-45.

301. Oppenheim, H. Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dysbasia lordotica progressiva, Dystonia musculorum deformans). Neurologische Centralblatt, 1911, 30, 1090-107.

302. Page, D., Butler, A., Jahanshahi, M. Quality of life in focal, segmental, and generalized dystonia. Mov Disord, 2007, 22(3), 341-7.

303. Panizza, M., Lelli, S., Nilsson, J., Hallett, M. H-reflex recovery curve and reciprocal inhibition of H-reflex in different kinds of dystonia. Neurology, 1990, 40(5), 824-8.

304. Panizza, M.E., Hallett, M., Nilsson, J. Reciprocal inhibition in patients with hand cramps. Neurology, 1989, 39(1), 85-9.

305. Pascual-Leone, A., Cammarota, A., Wassermann, E.M., Brasil-Neto, J.P., Cohen, L.G., Hallett, M. Modulation of motor cortical outputs to the reading hand of braille readers. Annals of neurology, 1993, 34(1), 33-7.

306. Pauletti, G., Berardelli, A., Cruccu, G., Agostino, R., Manfredi, M. Blink reflex and the masseter inhibitory reflex in patients with dystonia. Mov Disord, 1993, 8(4), 495-500.

307. Pavlides, C., Miyashita, E., Asanuma, H. Projection from the sensory to the motor cortex is important in learning motor skills in the monkey. Journal of neurophysiology, 1993, 70(2), 733-41.

308. Pekmezovic, T., Ivanovic, N., Svetel, M., Nalic, D., Smiljkovic, T., Raicevic, R., et al. Prevalence of primary late-onset focal dystonia in the Belgrade population. Mov Disord, 2003, 18(11), 1389-92.

309. Pekmezovic, T., Svetel, M., Ivanovic, N., Dragasevic, N., Petrovic, I., Tepavcevic, D.K., et al. Quality of life in patients with focal dystonia. Clinical neurology and neurosurgery, 2009, 111(2), 161-4.

310. Peller, M., Zeuner, K.E., Munchau, A., Quartarone, A., Weiss, M., Knutzen, A., et al. The basal ganglia are hyperactive during the discrimination of tactile stimuli in writer's cramp. Brain: a journal of neurology, 2006, 129(Pt 10), 2697-708.

311. Perlmutter, J.S., Stambuk, M.K., Markham, .J, Black, K.J., McGee-Minnich, L., Jankovic, J., et al. Decreased [18F]spiperone binding in putamen in idiopathic focal dystonia. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience, 1997, 17(2), 843-50.

312. Perneger, T.V., Leplege, A., Etter, J.F. Cross-cultural adaptation of a psychometric instrument: two methods compared. J Clin Epidemiol, 1999, 52(11), 1037-46.

313. Playford, E.D., Passingham, R.E., Marsden, C.D., Brooks, D.J. Increased activation of frontal areas during arm movement in idiopathic torsion dystonia. Mov Disord, 1998, 13(2), 309-18.

314. Playford, E.D., Fletcher, N.A., Sawle, G.V., Marsden, C.D., Brooks, D.J. Striatal [18F]dopa uptake in familial idiopathic dystonia. Brain: a journal of neurology, 1993, 116(Pt 5), 1191-9.

315. Prashantha, D.K., Pal, P.K. Smoking induced worsening of dystonia. A case report. Mov Disord, 2009, 24(12), 1857-8.

316. Preibisch, C., Berg, D., Hofmann, E., Solymosi, L., Naumann, M. Cerebral activation patterns in patients with writer's cramp: a functional magnetic resonance imaging study. J Neurol, 2001, 248(1), 10-7.

317. Priori, A., Pesenti, A., Cappellari, A., Scarlato, G., Barbieri, S. Limb immobilization for the treatment of focal occupational dystonia. Neurology, 2001, 57(3), 405-9.

318. Pujol, J., Roset-Llobet, J., Rosines-Cubells, D., Deus, J., Narberhaus, B., Valls-Sole, J., et al. Brain cortical activation during guitar-induced hand dystonia studied by functional MRI. NeuroImage, 2000, 12(3), 257-67.

319. Puls, I., Berg, D., Maurer, M., Schliesser, M., Hetzel, G., Becker, G. Transcranial sonography of the brain parenchyma: comparison of B-mode

imaging and tissue harmonic imaging. Ultrasound in medicine & biology, 2000, 26(2), 189-94.

320. Putzki, N., Stude, P., Konczak, J., Graf, K., Diener, H.C., Maschke, M. Kinesthesia is impaired in focal dystonia. Mov Disord. 2006;21(6):754-60.

321. Quartarone A, Siebner HR, Rothwell JC. Task-specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you? Trends in neurosciences, 2006, 29(4), 192-9.

322. Quartarone, A., Morgante, F., Sant'angelo, A., Rizzo, V., Bagnato, S., Terranova, C., et al. Abnormal plasticity of sensorimotor circuits extends beyond the affected body part in focal dystonia. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 2008, 79(9), 985-90.

323. Quinn, N.P. Essential myoclonus and myoclonic dystonia. Mov Disord, 1996, 11(2), 119-24.

324. Reilly, J.A., Hallett, M., Cohen, L.G., Tarkka, I.M., Dang, N. The N30 component of somatosensory evoked potentials in patients with dystonia. Electroencephalography and clinical neurophysiology, 1992, 84(3), 243-7.

325. Richardson, S.P., Bliem, B., Lomarev, M., Shamim, E., Dang, N., Hallett, M. Changes in short afferent inhibition during phasic movement in focal dystonia. Muscle & nerve, 2008, 37(3), 358-63.

326. Ridding, M.C., Taylor, J.L. Mechanisms of motor-evoked potential facilitation following prolonged dual peripheral and central stimulation in humans. The Journal of physiology, 2001, 537(Pt 2), 623-31.

327. Ridding, M.C., Sheean, G., Rothwell, J.C., Inzelberg, R., Kujirai, T. Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 1995, 59(5), 493-8.

328. Risch, N., de Leon, D., Ozelius, L., Kramer, P., Almasy, L., Singer, B., et al. Genetic analysis of idiopathic torsion dystonia in Ashkenazi Jews and their recent descent from a small founder population. Nature genetics, 1995, 9(2), 152-9.

329. Rona, S., Berardelli, A., Vacca, L., Inghilleri, M., Manfredi, M. Alterations of motor cortical inhibition in patients with dystonia. Mov Disord, 1998, 13(1), 118-24.
330. Rosenbaum, F., Jankovic, J. Focal task-specific tremor and dystonia: categorization of occupational movement disorders. Neurology, 1988, 38(4), 522-7.
331. Rosenkranz, K., Rothwell, J.C. Differences between the effects of three plasticity inducing protocols on the organization of the human motor cortex. The European journal of neuroscience, 2006, 23(3), 822-9.
332. Rosenkranz, K., Rothwell, J.C. Spatial attention affects sensorimotor reorganisation in human motor cortex. Experimental brain research (Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale), 2006, 170(1), 97-108.
333. Rosenkranz, K., Williamon, A., Rothwell, J.C. Motorcortical excitability and synaptic plasticity is enhanced in professional musicians. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience, 2007, 27(19), 5200-6.
334. Rosenkranz, K., Kacar, A., Rothwell, J.C. Differential modulation of motor cortical plasticity and excitability in early and late phases of human motor learning. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience, 2007, 27(44), 12058-66.
335. Rosenkranz, K., Butler, K., Williamon, A., Rothwell, J.C. Regaining motor control in musician's dystonia by restoring sensorimotor organization. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience, 2009, 29(46), 14627-36.
336. Rosenkranz, K., Williamon, A., Butler, K., Cordivari, C., Lees, A.J., Rothwell, J.C. Pathophysiological differences between musician's dystonia and writer's cramp. Brain: a journal of neurology, 2005, 128(Pt 4), 918-31.

337. Rosenkranz, K., Butler, K., Williamon, A., Cordivari, C., Lees, A.J., Rothwell, J.C. Sensorimotor reorganization by proprioceptive training in musician's dystonia and writer's cramp. Neurology, 2008, 70(4), 304-15.

338. Rossetto, O., Seveso, M., Caccin, P., Schiavo, G., Montecucco, C. Tetanus and botulinum neurotoxins: turning bad guys into good by research. Toxicon: official journal of the International Society on Toxinology, 2001, 39(1), 27-41.

339. Rudomin, P., Jimenez, I., Enriquez, M. Effects of stimulation of group I afferents from flexor muscles on heterosynaptic facilitation of monosynaptic reflexes produced by Ia and descending inputs: a test for presynaptic inhibition. Experimental brain research (Experimentelle Hirnforschung), 1991, 85(1), 93-102.

340. Rutledge, J.N., Hilal, S.K., Silver, A.J., Defendini, R., Fahn, S. Magnetic resonance imaging of dystonic states. Adv Neurol, 1988, 50, 265-75.

341. Sabbahi, M., Etnyre, B., Al-Jawayed, I., Jankovic, J. Soleus H-reflex measures in patients with focal and generalized dystonia. Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, 2003, 114(2), 288-94.

342. Sanger, T.D., Tarsy, D., Pascual-Leone, A. Abnormalities of spatial and temporal sensory discrimination in writer's cramp. Mov Disord, 2001, 16(1), 94-9.

343. Saunders-Pullman, R. Enviromental modifiers of genetic dystonia: Possible role of infection. San Diego CA: American Academy of Neurology, 2000.

344. Scheidt, C.E., Rayki, O., Nickel, T., Heinen, F., Wissel, J., Poewe, W., et al. Psychosomatic aspects of idiopathic spasmodic torticollis. Results of a multicenter study. Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie, 1998, 48(1), 1-12.

345. Schicatano, E.J., Basso, M.A., Evinger, C. Animal model explains the origins of the cranial dystonia benign essential blepharospasm. Journal of neurophysiology, 1997, 77(5), 2842-6.

346. Schmidt, K.E., Linden, D.E., Goebel, R., Zanella, F.E., Lanfermann, H., Zubcov, A.A. Striatal activation during blepharospasm revealed by fMRI. Neurology, 2003, 60(11), 1738-43.

347. Schramm, A., Classen, J., Reiners, K., Naumann, M. Characteristics of sensory trick-like manoeuvres in jaw-opening dystonia. Mov Disord, 2007, 22(3), 430-3.

348. Scolding, N.J., Smith, S.M., Sturman, S., Brookes, G.B., Lees, A.J. Auctioneer's jaw: a case of occupational oromandibular hemidystonia. Mov Disord, 1995, 10(4), 508-9.

349. Scontrini, A., Conte, A., Defazio, G., Fiorio, M., Fabbrini, G., Suppa, A., et al. Somatosensory temporal discrimination in patients with primary focal dystonia. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 2009, 80(12), 1315-9.

350. Segawa, M. Segawa disease. Brain and nerve (Shinkei kenkyu no shinpo), 2008, 60(1), 5-11.

351. Sekeff-Sallem, F.A., Caramelli, P., Barbosa, E.R. Cross-cultural adaptation of the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) to Brazilian Portuguese. Arquivos de neuro-psiquiatria, 2011, 69(2B), 316-9.

352. Shaikh, A.G., Jinnah, H.A., Tripp, R.M., Optican, L.M., Ramat, S., Lenz, F.A., et al. Irregularity distinguishes limb tremor in cervical dystonia from essential tremor. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 2008, 79(2), 187-9.

353. Simonyan, K., Tovar-Moll, F., Ostuni, J., Hallett, M., Kalasinsky, V.F., Lewin-Smith, M.R., et al. Focal white matter changes in spasmodic dysphonia: a combined diffusion tensor imaging and neuropathological study. Brain: a journal of neurology, 2008, 131(Pt 2), 447-59.

354. Simpson, D.M., Blitzer, A., Brashear, A., Comella, C., Dubinsky, R., Hallett, M., et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2008, 70(19), 1699-706.

355. Simpson, L.L. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. Pharmacological reviews, 1981, 33(3), 155-88.

356. Sitburana, O., Jankovic, J. Focal hand dystonia, mirror dystonia and motor overflow. Journal of the neurological sciences, 2008, 266(1-2), 31-3.

357. Skogseid, I.M. Pallidal deep brain stimulation is effective, and improves quality of life in primary segmental and generalized dystonia. Acta neurologica Scandinavica. Supplementum, 2008, 188, 51-5.

358. Slawek, J., Friedman, A., Potulska, A., Krystkowiak, P., Gervais, C., Banach, M., et al. Factors affecting the health-related quality of life of patients with cervical dystonia and the impact of botulinum toxin type A injections. Functional neurology, 2007, 22(2), 95-100.

359. Snoek, J.W., van Weerden, T.W., Teelken, A.W., van den Burg, W., Lakke, J.P. Meige syndrome: double-blind crossover study of sodium valproate. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 1987, 50(11), 1522-5.

360. Sohn, Y.H., Hallett, M. Disturbed surround inhibition in focal hand dystonia. Annals of neurology, 2004, 56(4), 595-9.

361. Soland, V.L., Bhatia, K.P., Volonte, M.A., Marsden, C.D. Focal task-specific tremors. Mov Disord, 1996, 11(6), 665-70.

362. Sommer, M., Ruge, D., Tergau, F., Beuche, W., Altenmuller, E., Paulus, W. Intracortical excitability in the hand motor representation in hand dystonia and blepharospasm. Mov Disord, 2002, 17(5), 1017-25.

363. Spector, J.T., Brandfonbrener, A.G. Methods of evaluation of musician's dystonia: critique of measurement tools. Mov Disord, 2007, 22(3), 309-12.

364. Stell, R., Bronstein, A.M., Marsden, C.D. Vestibulo-ocular abnormalities in spasmodic torticollis before and after botulinum toxin injections. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 1989, 52(1), 57-62.

365. Sugawara, M., Watanabe, S., Toyoshima, I. Prevalence of dystonia in Akita Prefecture in Northern Japan. Mov Disord, 2006, 21(7), 1047-9.

366. Susatia, F., Malaty, I.A., Foote, K.D., Wu, S.S., Zeilman, P.R., Mishra, M., et al. An evaluation of rating scales utilized for deep brain stimulation for dystonia. J Neurol, 2010, 257(1), 44-58.

367. Swaine-Verdier, A., Doward, L.C, Hagell, P., Thorsen, H., McKenna, S.P. Adapting quality of life instruments. Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 2004, 7(Suppl 1), S27-30.

368. Syed, N.A., Delgado, A., Sandbrink, F., Schulman, A.E., Hallett, M., Floeter, M.K. Blink reflex recovery in facial weakness: an electrophysiologic study of adaptive changes. Neurology, 1999, 52(4), 834-8.

369. Tamura, Y., Matsuhashi, M,, Lin, P., Ou, B., Vorbach, S., Kakigi, R., et al. Impaired intracortical inhibition in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia. Mov Disord, 2008, 23(4), 558-65.

370. Tamura, Y., Ueki, Y., Lin, P., Vorbach, S., Mima, T., Kakigi, R., et al. Disordered plasticity in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia. Brain: a journal of neurology, 2009, 132(Pt 3), 749-55.

371. Tarsy, D. Comparison of clinical rating scales in treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. Mov Disord, 1997, 12(1), 100-2.

372. Tarsy, D., Simon, D.K. Dystonia. The New England journal of medicine, 2006, 355(8), 818-29.

373. Tas, N., Karatas, G.K., Sepici, V. Hand orthosis as a writing aid in writer's cramp. Mov Disord, 2001, 16(6), 1185-9.

374. Teo, J.T., van de Warrenburg, B.P., Schneider, S.A., Rothwell, J.C, Bhatia, K.P. Neurophysiological evidence for cerebellar dysfunction in

primary focal dystonia. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 2009, 80(1), 80-3.

375. Tepavcevic, D.K., Svetel, M., Pekmezovic, T., Petrovic, I., Kostic, V.S. Craniocervical Dystonia Questionnaire (CDQ-24): validation and cross-cultural adaptation in Serbian patients. Collegium antropologicum, 2009, 33(4), 1185-9.

376. Terweea, C.B., Bot, S.D., de Boera, M.R., van der Windta, D.A.W.M., Knola, D.L., Dekkera, J., et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. Journal of Clinical Epidemiology, 2007, 60, 34-42.

377. Thompson, P.D., Dick, J.P., Day, B.L., Rothwell, J.C., Berardelli, A., Kachi, T., et al. Electrophysiology of the corticomotoneurone pathways in patients with movement disorders. Mov Disord, 1986, 1(2), 113-7.

378. Tijssen, M.A., Marsden, J.F., Brown, P. Frequency analysis of EMG activity in patients with idiopathic torticollis. Brain: a journal of neurology, 2000, 123(Pt 4), 677-86.

379. Tinazzi, M., Priori, A., Bertolasi, L., Frasson, E., Mauguiere, F., Fiaschi, A. Abnormal central integration of a dual somatosensory input in dystonia. Evidence for sensory overflow. Brain: a journal of neurology, 2000, 123(Pt 1), 42-50.

380. Tinazzi, M., Farina, S., Bhatia, K., Fiaschi, A., Moretto, G., Bertolasi, L., et al. TENS for the treatment of writer's cramp dystonia: a randomized, placebo-controlled study. Neurology, 2005, 64(11), 1946-8.

381. Tinazzi, M., Fiorio, M., Stanzani, C., Moretto, G., Smania, N., Fiaschi, A., et al. Temporal discrimination of two passive movements in writer's cramp. Mov Disord, 2006, 21(8), 1131-5.

382. Tisch, S., Zrinzo, L., Limousin, P., Bhatia, K.P., Quinn, N., Ashkan, K., et al. Effect of electrode contact location on clinical efficacy of pallidal deep brain stimulation in primary generalised dystonia. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 2007, 78(12), 1314-9.

383. Tisch, S., Limousin, P., Rothwell, J.C., Asselman, P., Quinn, N., Jahanshahi, M., et al. Changes in blink reflex excitability after globus pallidus internus stimulation for dystonia. Mov Disord, 2006, 21(10), 1650-5.

384. Toft, E., Sinkjaer, T. H-reflex changes during contractions of the ankle extensors in spastic patients. Acta neurologica Scandinavica, 1993, 88(5), 327-33.

385. Tolosa, E., Montserrat, L., Bayes, A. Blink reflex studies in focal dystonias: enhanced excitability of brainstem interneurons in cranial dystonia and spasmodic torticollis. Mov Disord, 1988, 3(1), 61-9.

386. Trottenberg, T., Volkmann, J., Deuschl, G., Kuhn, A.A., Schneider, G.H., Muller, J., et al. Treatment of severe tardive dystonia with pallidal deep brain stimulation. Neurology, 2005, 64(2), 344-6.

387. Tsui, J.K., Eisen, A., Stoessl, A.J., Calne, S., Calne, D.B. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. Lancet, 1986, 2(8501), 245-7.

388. Valderas, J.M., Ferrerm M,, Alonso, J. Health-related quality of life instruments and other patient-reported outcomes. Medicina clinica, 2005, 125(Suppl 1), 56-60.

389. Valls-Sole, J., Hallett, M., Alvarez, R. Postpulse effects on blink reflex responses. Electroencephalography and clinical neurophysiology, 1996, 101(6), 504-10.

390. Valls-Sole, J., Hallett, M., Brasil-Neto, J. Modulation of vastus medialis motoneuronal excitability by sciatic nerve afferents. Muscle & nerve, 1998, 21(7), 936-9.

391. Van der Kamp, W., Rothwell, J.C., Thompson, P.D., Day, B.L., Marsden, C.D. The movement-related cortical potential is abnormal in patients with idiopathic torsion dystonia. Mov Disord, 1995, 10(5), 630-3.

392. Vanek, Z., Jankovic, J. Dystonia in corticobasal degeneration. Mov Disord, 2001, 16(2), 252-7.

393. Vercueil, L. Clinical rating scales for dystonia. Revue neurologique, 2003, 159(10 Pt 1), 906-15.

394. Vercueil, L. Myoclonus and movement disorders. Neurophysiologie clinique (Clinical neurophysiology), 2006, 36(5-6), 327-31.

395. Vercueil, L., Krack, P., Pollak, P. Results of deep brain stimulation for dystonia: a critical reappraisal. Mov Disord, 2002, 17(Suppl 3), S89-93.

396. Vercueil, L., Pollak, P., Fraix, V., Caputo, E., Moro, E., Benazzouz, A., et al. Deep brain stimulation in the treatment of severe dystonia. J Neurol, 2001, 248(8), 695-700.

397. Vidailhet, M., Vercueil, L., Houeto, J.L., Krystkowiak, P., Benabid, A.L., Cornu, P., et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. The New England journal of medicine, 2005, 352(5), 459-67.

398. Virues-Ortega, J., Carod-Artal, F.J., Serrano-Duenas, M., Ruiz-Galeano, G., Meza-Rojas, G., Velazquez, C., et al. Cross-cultural validation of the Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Psychosocial questionnaire (SCOPA-PS) in four Latin American countries. Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 2009, 12(2), 385-91.

399. Vitek, J.L. Pathophysiology of dystonia: a neuronal model. Mov Disord, 2002, 17(Suppl 3), S49-62.

400. Walker, R.H., Danisi, F.O., Swope, D.M., Goodman, R.R., Germano, I.M., Brin, M.F. Intrathecal baclofen for dystonia: benefits and complications during six years of experience. Mov Disord, 2000, 15(6), 1242-7.

401. Walter, U., Niehaus, L., Probst, T., Benecke, R., Meyer, B.U., Dressler, D. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. Neurology, 2003, 60(1), 74-7.

402. Walter, U., Behnke, S., Eyding, J., Niehaus, L., Postert, T., Seidel, G., et al. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. Ultrasound in medicine & biology, 2007, 33(1), 15-25.

403. Warner, T. Dystonia. Birmingham Movement Disorders Course, 2008.

404. Warner, T., Bressman, S. Clinical Diagnosis and Manegment of Dystonia. UK: Informa, 2007.

405. Weise, D., Schramm, A., Stefan, K., Wolters, A., Reiners, K., Naumann, M., et al. The two sides of associative plasticity in writer's cramp. Brain: a journal of neurology, 2006, 129(Pt 10), 2709-21.

406. Weiss, E.M., Hershey, T., Karimi, M., Racette, B., Tabbal, S.D., Mink, J.W., et al. Relative risk of spread of symptoms among the focal onset primary dystonias. Mov Disord, 2006, 21(8), 1175-81.

407. Werhahn, K.J., Kunesch, E., Noachtar, S., Benecke, R., Classen, J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. The Journal of physiology, 1999, 517 (Pt 2), 591-7.

408. Willer, J.C., Boulu, P., Bratzlavsky, M. Electrophysiological evidence for crossed oligosynaptic trigemino-facial connections in normal man. JNNP, 1984, 47, 87-90.

409. Wohlfarth, K., Schubert, M., Rothe, B., Elek, J., Dengler, R. Remote F-wave changes after local botulinum toxin application. Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, 2001, 112(4), 636-40.

410. Yoshor, D., Hamilton, W.J., Ondo, W., Jankovic, J., Grossman, R.G. Comparison of thalamotomy and pallidotomy for the treatment of dystonia. Neurosurgery, 2001, 48(4), 818-24.

411. Zeman, W., Kaelbling, R., Pasamanick, B. Idiopathic dystonia musculorum deformans. II. The formes frustes. Neurology, 1960, 10, 1068-75.

412. Zetterberg, L., Halvorsen, K., Farnstrand, C., Aquilonius, S.M., Lindmark, B. Physiotherapy in cervical dystonia: six experimental single-case studies. Physiotherapy theory and practice, 2008, 24(4), 275-90.

413. Zeuner, K.E., Peller, M., Knutzen, A., Holler, I., Munchau, A., Hallett, M., et al. How to assess motor impairment in writer's cramp. Mov Disord, 2007, 22(8), 1102-9.

414. Zilber, N., Korczyn, A.D., Kahana, E., Fried, K., Alter, M. Inheritance of idiopathic torsion dystonia among Jews. Journal of medical genetics, 1984, 21(1), 13-20.