МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА

КАТЕДРА НЕВРОЛОГИЯ

д-р Георги Стойчев Радевски

КЛИНИКО-ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ ВЪРХУ ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

Научна специалност

030119 НЕВРОЛОГИЯ

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

Научен ръководител: Акад. проф. д-р И. Миланов, дмн

София, 2015

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

АД – автозомно-доминантно

ГАМК – гама-амино-маслена киселина

ДМС – дълбока мозъчна стимулация

ЕМГ – електромиография

ЕТ – Есенциален тремор

МКБ – Международна класификация на болестите

МРТ – магнитно-резонансна томография

МРТР - 1–метил–4–фенил-1, 2, 3, 4, 5, 6-тетрахидропиридин

НЗОК - Националната Здравноосигурителна Каса

НСИ – Национален Статистически Институт

НЦЗИ - Национален център по Здравна Информация

ПБ – Паркинсонова болест

ПНС – периферна нервна система

САЩ – Съединени Американски Щати

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

ЦНС – централна нервна система

BDI – Beck Depression Inventory

CADET - Columbia University Assessment of Disability in Essential Tremor

CI – confidence interval – доверителен интервал

ETEA - Essential Tremor Embarrassment Assessment

ETEA-Bg – българска версия на Essential Tremor Embarrassment Assessment

GABA - γ-Aminobutyric acid

m. – musculus

n. – nervus

OR – odds ratio

PET - Positron emission tomography

QUEST - Quality of life in Essential Tremor Questionnaire

r – показател за корелации

RR – Relative risk

SD – standard deviation – стандартно отклонение

SE – standard error – стандартна грешка

SPECT – еднофотонна емисионна компютърна томография

TETRAS - The Essential Tremor Rating Assessment Scale

TETRAS-Bg – българска версия на The Essential Tremor Rating Assessment Scale

TRIG - The Tremor Investigation Group

TRS - Fahn-Tolosa-Marín Tremor Rating Scale

UPDRS – Unified Parkinson`s Disease Rating Scale

UPSIT - University of Pennsylvania Smell Identification Test

VIM – nucleus ventralis intermedius

WHIGET - Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor

$\overline{X}$ – *средна* аритметична

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ..... 10

ГЛАВА I: ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР..... 13

1. ИСТОРИЧЕСКИ ПРЕГЛЕД 13

2. ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА ЕТ..... 15

2.1. Съвременни представи за невроепидемиологията 15

2.2. Епидемиологични показатели..... 16

2.3. Болесност от ЕТ..... 18

2.3.1. Разпространение на ЕТ в света..... 18
2.3.2. Разпространение на ЕТ в Европа 20
2.3.3. Разпространение на ЕТ в Азия. 22
2.3.4. Разпространение на ЕТ в Северна и Южна Америка 23
2.3.5. Разпространение на ЕТ в Африка 24

2.4. Заболяемост от ЕТ 24

2.5. Смъртност от ЕТ..... 25

3. РИСКОВИ ФАКТОРИ 26

3.1. Възраст 26
3.2. Раса 26
3.3. Пол..... 27
3.4. Генетични фактори 28
3.5. Фактори на околната среда и социално битови навици..... 32

3.5.1. β –карболини като възможен етиологичен ф-р за ЕТ 32

3.5.2. Тежки метали като възможен етиологичен фактор за ЕТ 35

3.5.3. Етанол като възможен етиологичен фактор за ЕТ 36

3.5.4. Други възможни фактори в етиологията на ЕТ 37

3.5.5. Възможни протективни фактори в развитието на ЕТ 37

4. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ НА ЕТ 38

4.1. Патофизиология 38

4.2. Патоморфология 39

5. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА 42

5.1. Моторни белези 43

5.2. Немоторни белези 46

6. ДИАГНОСТИЧНИ ПРОБЛЕМИ, ПОДБОР НА ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ, ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА И СКАЛИ ЗА ОЦЕНКА 49

6.1. Диагностични трудности и критерии 51

6.2. Инструментални методи 54

6.3. Диференциална диагноза 57

6.4. Скали за оценка на ЕТ 62

6.4.1. Скали, при които оценката се прави от клиницист 65

6.4.2. Скали, оценявани от пациентите 67

7. ЛЕЧЕНИЕ НА ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР 69

7.1. Медикаментозна терапия 71

7.2. Хемоденервация 77

7.3. Хирургично лечение 78

8. ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР 81

ГЛАВА II: ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ 83

1. Цели на проучването 83
2. Задачи на проучването 83

ГЛАВА III: КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ, МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ..... 84

1. Подбор на контингент и дизайн на проучването 84
2. Методи 90
   2.1. Срезово проучване (cross-sectional) 90
   2.2. Проучване тип „случай-контрола“ 90
   2.3. Документални методи 91
   2.4. Анкетни методи 91
   2.5. Анамнестични методи 92
   2.6. Клинични методи 92
   2.7. Скали за оценка на тежестта на ЕТ, емоционално неудобство и депресивност 93
      2.7.1. The Essential Tremor Rating Assessment Scale (TETRAS v3.1-Bg) 93
      2.7.2. Essential Tremor Embarrassment Assessment (ETEA-Bg) 94
      2.7.3. Beck Depression Inventory – BDI-II 94
   2.8. Методология на лингвистичната адаптация и психометрична валидация на скалата за оценка на есенциален тремор и въпросника за емоционално неудобство - TETRAS v3.1 и ETEA 94
   2.9. Функционални невроизобразяващи методи 95
   2.10. Медикаментозни методи 96
   2.11. Статистически методи 97
   2.12. Електронна база данни за съхранение и анализ 98
   2.13. Подбор на изследвания обект 98
   2.14. Етични аспекти 99

ГЛАВА IV: РЕЗУЛТАТИ..... 100

1. Културална адаптация и ефективност на скриниращия инструмент..... 100

1.1. Резултати от етапите на превода 100

1.2. Ефективност на скриниращия инструмент 101

2. Културална адаптация на TETRAS v3.1 за българската популация. 102

2.1. Лингвистична адаптация 102

2.2. Пилотно тестване 102

2.3. Приложение на окончателния вариант 103

2.4. Психометрична валидация 104

3. Културална адаптация на ETEA за българската популация 106

3.1. Лингвистична адаптация 106

3.2. Пилотно тестване 106

3.3. Приложение на окончателния вариант 106

3.4. Психометрична валидация 107

4. Болестност от ЕТ (prevalence) 109

4.1. Изследване на документална извадка 109

4.2 Определяне на показателя периодна болестност 110

4.3. Болестност на базата на срезовото проуване на територията на град Стара Загора 111

4.3.1. Предварителни данни за хода на изследването и определяне на извадката 111

4.3.2. Определяне на показателя моментна болестност (point prevalence) 112

4.3.3. Специфична (аналитична) болестност - по пол и възрастови групи 113

5. Медико-биологични характеристики на болните от ЕТ 115

6. Клинична характеристика на болните по анамнестични данни 119

7. Клинична характеристика на болните от неврологичното изследване.. 124

8. Оценка на церебеларната функция чрез пробата „пета-пръсти“ 129

9. Оценка на някои немоторни белези в клиничната картина на ЕТ 131

10. Определяне вида и коморбидности при пациентите с ЕТ 137

11. Диагностика на ЕТ 139

12. Диференциална диагноза..... 140

13. Терапевтични интервенции..... 140

14. Резултати от приложението на TETRAS v3.1-Bg 142

15. Резултати от приложение на ETEA-Bg..... 146

16. Проучване на риска за възникване на ЕТ 149

16.1. Определяне на лицата за изследване и демографските, социално-икономически и професионални характеристики на „случаите“ и „контролите“151

16.2. Оценка на влиянието на факторите на средата върху появата и развитието на ЕТ..... 153

16.3. Оценка на влиянието на наследствеността и развитието на ЕТ ... 156

16.4. Оценка на влиянието на коморбидността и развитието на ЕТ 157

16.5. Оценка на влиянието на някои поведенчески фактори върху появата и развитието на ЕТ..... 158

17. Проучване на ефекта от лечението с topiramate..... 165

18. Резултати от функционалните невроизобразяващи изследвания и обсъждане 168

ГЛАВА V: ОБСЪЖДАНЕ 169

1. Валидизация на инструменти за изследване на тежестта на тремора и емоционално неудобство на български пациенти с ЕТ 169

2. Скринингово срезово изследване (Фаза I) 171

3. Периодна и моментна болестност от ЕТ 174

4. Медико-биологични характеристики на ЕТ 179

5. Клиничната характеристика 181

6. Оценка на церебеларната функция 185

7. Немоторни белези в клиничната картина на ЕТ 186

8. Коморбидност при ЕТ 189

9. Диагностика на ЕТ 189

10. Лечение 190

11. Приложение на TETRAS v3.1-Bg 191

12. Приложение на ETEA-Bg 192

13. Аналитично проучване „случай“-„контрола“ 194

14. Проучването на лечението с Topiramate 199

ГЛАВА VI: ИЗВОДИ 201

ГЛАВА VII: ПРИНОСИ 203

ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД 204

БИБЛИОГРАФИЯ 206

ПРИЛОЖЕНИЯ 248

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

С. Лец

ВЪВЕДЕНИЕ

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

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

При 17 до 100% от пациентите има фамилна анамнеза за тремор. Генетичните проучвания установяват три генни локуса при пациенти с автозомно-

доминантно унаследяване – ETM1 в хромозома 3q13, ETM2 в хромозома 2p и ETM3 в хромозома 6p23. По-нови проучвания показват връзка с LINGO1 (хромозома15q) и SLC1A2 гените, които обаче не са потвърдени. Както при много други хронично-прогресивни, неврологични заболявания, факторите на околната среда допринасят за етиологията на заболяването. Серия от проучвания тип случай-контрола разкриват връзка между по-високата честота на ЕТ при хора изложени на експозиция на харман, алкохол, тежки метали и/или пестициди. Част от проучванията показват тютюнопушенето като възможен протективен фактор.

Патогенезата и патоморфологията на заболяването не са известни. През последните години се води спор, относно невродегенеративния характер на заболяването. В полза на тази теза са данните, че заболяването има бавно начало, прогресивен ход, селективна увреда на група неврони, невронална загуба, повишена честота в късна възраст. Има предположения, че ЕТ е свързан с абнормна функция на инхибиторния невротрансмитер гама-амино-маслена киселина (ГАМК). Медикаменти, които повишават ГАМК-ергичната невротрансмисия, повлияват есенциалния тремор. Неврофизиологичните проучвания показват, че есенциалния тремор възниква в церебело-таламокортикалната мрежа. Предполага се, че долната олива играе ролята на пейсмейкър. Ритмичните осцилации възникват в нея вследствие на активността на ниско праговите волтажно-зависими Ca^{2+} канали.

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

нарушена проба „пръсти-пета“ и нарушения в динамичния баланс. Налице са депресивни и когнитивни нарушения свързани с екзекутивните функции, работната памет и вербалната плавност.

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

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

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

ГЛАВА I: ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. ИСТОРИЧЕСКИ ПРЕГЛЕД

В историческите препратки се е считало, че страхът е единствената причина за треперене (142). Първите по-убедителни данни за „треперене или „потрепване" датират още от 5000-3000 години пр.н.е. в древната „Ayurveda" литература на Индия. Терминът „kampa" е бил използван, за да идентифицира тремор, а "kampavata", за означаване на нестабилност, поради треперене (160). Отделни описания и намерени изображения на хора от античните времена (Древна Елада, Египет) са основание за предположение, че подобно заболяване е съществувало още в дълбока древност (191,254). Claudius Galen от Пергамон през II век пр.н.е за първи път описва тремора като неволево, алтернираще нагоре-надолу движение. В един от своите пасажи той пише: „*Никой не трепери, преди да реши да движи своя крайник*", това несъмнено се смята за термина, който днес рутинно наричаме акционен тремор (144).

Нишката от сведения се прекъсва през Средновековието. През този период не се описват болни с подобно заболяване. Описания на отделни прояви на ЕТ се появяват отново през втората половина на XVI век, когато са направени първите разлики между акционен и статичен тремор. През 1680 година, холандския невролог Sylvius de la Boe, различава тремор по време на волево движение (motus tremolous) и тремор в покой (tremor coactus) (106). По-късно през 1700 година датския лекар Gerhard Van Swieten, различава тремор в покой от интенционен тремор (460). През XVII век, клиницистите забелязали, че определен тип тремор се среща по-често при дадени фамилии и започнали да използват термина „фамилен тремор" (103). През 1786 година френския невролог Francois Boissier de Sauvages пише върху фамилния тремор. Charcot демонстрирал пред свои студенти тремор на главата, карайки пациентите да носят шапка с пера от щраус, за да бъде забелязано потрепването на перата (83). През 1836 година Most описва няколко случая на пациенти с фамилна форма на тремор (343).

Наименованието есенциален тремор (tremore semplice essenziale) за първи път е използвано през 1874 година в Италия от Pietro Burresi, който описва случай на 18 годишно момче с тежък акционен тремор на ръцете. Последователно след него Maragliano (Италия, 1879 година), Nagy (Австрия, 1890), Raymond (Франция, 1892) описват подобни случаи и предлагат термините „tremore essentziale congenito", essentialler tremor" и "treblement essential héréditaire" (276,346,383).

През 1887 година в New York, САЩ Charles Dana прави подробно описание на случаите с фамилен тремор като в едно от описанията си той пише: „*Горните крайници са видимо най-засегнати, но също може да бъде включена главата и врата. Треморът изчезва по време на сън. Всичко, което води до възбуда или нервност го увеличава*" (103,141). През втората половина на XIX век, заболяването „есенциален тремор" се употребява в повечето неврологични учебници, като термина „есенциален" се е използвал и при други заболявания с неясна причина (276,387).

През 1920 година, руския невролог Lazar Minor прави най-подробното описание на клиничните белези на заболяването, поради което то носи неговото име. Съществуват интересни наблюдения от Minor, който смята, че пациентите притежават триада от фамилен тремор, дълголетие и голяма плодовитост под наименованието „status macrobioticus multiparus", както и по-висок интелект (338). Неговите твърдения са отхвърлени от последващи проучвания (152,268).

Следващото много подробно и все още актуално описание на заболяването е направено през 1949 година от Critchley, който пръв изказва становището, че състоянията познати като „конгенитален тремор", „инфантилен тремор", „ювенилен тремор", „пресенилен" и „сенилен тремор" са клинични манифестации на есенциалния тремор на различни етапи от живота, а не са отделни заболявания (101).

През 1960 година в Швеция е проведено първото епидемиологично проучване върху ЕТ от Larsson и Sjogren. Изследвани били всички възрасти и болестността била оценена на 1700/100 000 души (238).

2. ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА ЕТ

2.1. *Съвременни представи за невроепидемиологията*

Невроепидемиологията е клон от медицинските науки, в който методите на епидемиологията се прилагат за разрешаване на проблеми на клиничната неврология. Епидемиологията като наука се занимава с проучване на честотата и разпространението на болестите, и доколко те са се повлияни от възраст, пол, раса, географски район, социално-икономически особености и редица други фактори, определяни като рискови (18). По този начин добиваме информация относно значими здравни проблеми, към които трябва да се насочат клиничните и параклиничните изследвания.

Основните видове епидемиологични проучвания прилагани при пациенти с ЕТ са “срезови” (cross-sectional studies) и тип „случай-контрола“ (29,46,50,52,282, 286,295,302,315,340,349,395,398). Срезовите проучвания предоставят богата информация за разпространението на заболяванията и свързаните с тях рискови фактори, за тенденциите в болестността, и най-важно - те са база за формулиране на научни хипотези (6). При тях участниците се интервюират и изследват, за да се установи дали имат заболяване и до колко са били изложени на влияние на определени рискови фактори. Това осигурява „моментна снимка“ за даден период от време и дава информация за честотата и характеристиките на заболяването в една добре дефинирана популация (6). Проучването тип „случай-контрола“ е аналитично, в което субектите се селектират на основата на това дали те имат (случаи) или нямат (контроли) наличие на определено заболяване. След това групите се сравняват по отношение на това какви пропорции от тях са били изложени на определен рисков фактор (8). Основната цел на статистическата обработка на данните от „случай-контрола“ изследването е определяне на величината на риска от развитие на заболяване в зависимост от експозицията на изследвания рисков фактор чрез изчисляване на отношението на шансовете (Odds Ratio - OR). При OR > 1 – проучваният фактор е рисков за това заболяване, ако OR = 1 - проучваният фактор не оказва влияние за възникване и при OR < 1 –

проучваният фактор има протективно действие (8). Тези два типа проучвания се използват при търсене на пациенти с есенциален тремор, защото се провеждат за кратко време и са относително евтини, позволяват изучаване на множество рискови фактори едновременно, подходящи са за заболявания с дълъг клиничен ход и е необходим по-малък брой изследвани лица (29). Съществено значение при всички епидемиологични проучвания е точното определяне на понятието „случай на заболяването", което се изследва, т.е. симптомите, синдромите и други характеристики, доказващи, че дадено лице има това заболяване. Прецизността в процеса на диагностициране е от съществено значение за окончателната оценка на суспектните случаи. Затова основно изискване е доброто познаване на клиничната неврология. Специфичността на проблема в невроепидемиологичен аспект е в това, че сходна симптоматика може да е налице при различни нозологични единици и за това трябва да се работи с точни диагностични критерии (29).

2.2. ***Епидемиологични показатели***

Въпросът, които изниква след поставяне на диагнозата е колко често срещано е заболяването. Честотата на заболяването се определя чрез установяване стойностите на основните епидемиологични показатели. Точното определяне на честотата на дадено заболяване зависи от броя на случаите със заболяване в рамките на популацията в риск. Различните съотношения между двете, отнесени към различни времеви периоди се наричат коефициенти - коефициент на заболяемост, болестност, смъртност. Болестността (prevalence) се изследва най-често в епидемиологичните проучвания свързани с двигателни нарушения (299,436,468). Бива два вида – моментна и периодна (18). Моментната се определя като отношение на броя на случаите (новорегистрирани и стари) с дадено заболяване в определен момент от време и размера на популацията в риск в същия момент (8):

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

Периодната болестност представлява броя на лицата със заболяване в началото на изследвания период плюс новите случаи развили заболяване по време на периода, разделени на средната численост на популацията в риск през този период (8):

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

Болестността може да бъде повлияна от много фактори, може да нарасне, ако имаме: по-голяма продължителност на заболяването, удължаване на живота на неизлекувани пациенти, увеличаване на новите случаи, имиграция и емиграция, подобрени диагностични методи. Болестността може да намалее под влиянието на следните фактори: по-малка продължителност на заболяването, висок леталитет, намаляване на новите случаи, грешна диагноза, подобрено лечение (4).

Заболяемостта (incidence) представлява отношение между броя на новорегистрираните заболели лица от дадена болест за определен период от време и броя на лицата в риск от развитие на тази болест през същия период:

$$\text{Заболяемост} = \frac{\text{Брой на регистрираните нови заболявания за определен период}}{\text{Брой лицата в риск от заболяване през същия период}} \text{ x } 1000$$

Заболяемостта е много рядко изследвана при болни от ЕТ, тъй като са необходими лонгитудинални проучвания и е много трудоемка (47). При този тип проучвания има голям процент на отпаднали болни в процеса на проследяване и затова се предпочита изследването на показателя болестност.

Смъртността се определя като броя на починали от заболяването за даден период от време, отнесена към фиксирана по численост популация. Много страни не разполагат с основни статистически данни за смъртността, поради трудности при създаване на редовни регистри за умиранията. Там, където съществуват често са непълни, не са обхванати по-бедните слоеве на населението, възрастта и

причината за смъртта не се посочва точно. Поради тези причини в съвременните епидемиологични проучвания за ЕТ този показател не се изследва.

2.3. ***Болесност от ЕТ***

2.3.1. Разпространение на ЕТ в света

Есенциалният тремор е космополитно заболяване, засягащо хора от всички раси и култури от източните брегове на Папуа Нова Гвинея до индустриалните зони на Централна Европа (440).

Епидемиологичните данни показват, че треморът на Минор е най-често срещаното двигателно нарушение, както и едно от най-честите неврологични заболявания сред възрастни (45). Популационно-базирано проучване в Австрия между лица на възраст от 50-89 години, директно сравняващо болесността от ЕТ (3,1%) и другите двигателни нарушения, показва, че наистина честота на ЕТ е по-висока спрямо другите заболявания (вкл. болестността от първична дистония = 0,8%, вторична дистония = 1,1% тикове = 0,4% и хорея под 0,2%). Единствено изключение в това проучване е синдромът на ”неспокойните крака” (10,8%), чиято болестност е по-голяма от тази на ЕТ (468). Въпреки тези данни в други изследвания, разпространението на синдрома на „неспокойните крака” е намерено сигнификантно по-ниско (0,8 - 1,8%) (221,350,433), което вероятно предполага по-висока честота на разпространение на ЕТ. В повечето изследвания, болестността от ЕТ е подчертано по-висока от болестта на Паркинсон (около 10 до 20 пъти) (3,21,33,105,222,245,302,375). Есенциалният тремор е по-разпространен и от други чести неврологични заболявания, различни от двигателните нарушения (епилепсия, множествена склероза) (313). Според Международната Фондация за Есенциален Тремор (International Essential Tremor Foundation) приблизително 10 милиона американци са с есенциален тремор, което е около 2,5% от населението на САЩ (294).

Въпреки обширните епидемиологични данни, произлизащи от скорошни проучвания върху есенциалния тремор, болестността не е установена с прецизност, поради липсата на биологичен маркер и ясно очертан клиничен

фенотип (205). В обзор на 28 популационно-базирани проучвания (21,33,48,53,58,102,105,123,124,156,171,194,222,238,241,245,282,294,302,315,339, 359,375,381,395,429,434,468) проведени в 19 страни и 5 континента (Северна Америка = 5, Южна Америка = 1, Африка = 4, Европа = 8 и Азия = 10), приблизителното разпространение на есенциален тремор варира много широко от 0,01-205/1000 случаи, което е 2050-кратна разлика между най-ниската и най-високата оценка.

Факторите, допринасящи за тази голяма вариабилност между отделните изследвания, вероятно е резултат от разлики в методологичния дизайн. Първо, има големи различия в изследваните популации по отношение на възрастова структура, етнически произход и пол. Второ, 1/3 от проучванията няма ясна дефиниция за ЕТ. Трето, липсва тест, който да валидизира клиничната диагноза. На тези 28 проучвания е направен мета-анализ със специален софтуер (version 2.2.048, Biostat, Englewood, N.J.), при които са идентифицирани 2067 случая с ЕТ от общо 462,746 скринирани участници и обща болестност 0,9% (за всички възрасти), като е открита статистически значима хетерогенност между отделните проучвания (282). Авторите провели изследването правят и допълнителни анализи с цел подобряване на точността на резултатите. Първо, изключват проучванията с най-широк доверителен интервал (222,339) и получават приблизителна оценка на болестност 0,7%. Второ, изключват всички изследвания без използване на клинични критерии за поставяне на диагнозата ЕТ и разликите започват да се стесняват (21,33,88,172,242,359), приблизителна оценка е 1,5%. Трето, изключват проучванията, при който на всички участници не е направен неврологичен преглед (33,58,88,105,124,171,172,222,238,242,359,375,381,434), при което приблизителната оценка на болесността е 2.2%.

Четвърто, ограничават изследванията до тези, които предоставят информация само за случаите ≥ 65 години (48,53,156,295,302,339) като приблизителната оценка на болесността се покачва на 4,6%, което доказва, че заболяването се среща по-често в зряла възраст.

Интересен факт при обзор на проучванията е, че тези, при които е извършен преглед от невролог на всички участници (123,245,302,339) се установява по-голяма степен на разпространение (3,2-5,5%), спрямо тези, които се базират само на скриниращи въпросници (0,01-2,4%) (105,124,172,242,434). Друг интригуващ факт е, че при проучванията, които използват ясна дефиниция за ЕТ (48,53,123,302,468) вариациите в болестността са по-ниски (0,4-3,9%).

Мнозинството от пациентите с есенциален тремор имат леки форми на тремор и не търсят медицинска помощ за състоянието си, поради това клинично базираните проучвания рефлектират върху много малка пропорция от случаи с ЕТ (под 1%) (74,420). Техният избор е силно податлив на отклонение, което води до увеличаване на фамилните форми на заболяването и нарастването на случаите с начало в млада възраст (311).

Възрастовата структура на населението е от голямо значение при определяне на разпространението на ЕТ, тъй като заболяването е функция на възрастта (135). Неидустриализираните страни и тези с висок ръст на раждаемост имат млада възрастова структура (24,88,124,172,359). В проучване проведено в Нигерия, 71,5% от изучаваната популация са под 30 години, докато само 6% са на възраст над 60 години (359). Подобен случай е и Танзания, където 90,5% от участниците са на възраст под 40 години, спрямо 1,5% над 60 години (124). Приблизителната обща болестност в тези страни варира между 0,01 и 0,04%. В контраст с тези изследвания са тези при, които имат застаряващо население. В проучване в Италия (15,1% ≥ 60 години) и изследване в Индия (44% ≥ 50 години), варира от 0,4% (396) до 1,6% (средно 1,0%) (58).

2.3.2. Разпространение на ЕТ в Европа

Най-интензивно проучвана е болестността от ЕТ в Европа (282). Няколко държави до момента представят повече от едно изследване (Испания = 4, Турция = 2, Италия = 2).

От страните съседни на България досега единствено в Турция е проучвана честотата на разпространение на ЕТ. В съвременно изследване (2008 г.) проведено в Sile, Турция, обхващащо 2227 души ≥ 18 г., при което всички участници са преминали през изследване на тремора, независимо от отговорите на скриниращите въпроси (298). Общата болестност е намерена 3,09% и се покачва с напредване на възрастта - при лицата ≥ 65 години - 6,5% и 9,3% сред лицата ≥ 71 години (429). В друго популационно базирано проучване върху 2253 лица ≥ 40 години, проведено през 2003 г. в провинция Mersin, Турция, болесността е била отчетена 4,0% между лицата ≥ 40 години и отново има покачване с напредване на възрастта - 6,3% между хората ≥ 60 годишна възраст и 8,7% при лицата ≥ 80 години (123).

Данни за разпространението на ЕТ в Северна Европа дават проучвания в Швеция и Финландия. През 60-те години в Швеция е установена обща болестност 1700/100 000 (238). Rautakorpi (1982 г.) установява във Финландия болестност 5,6% ≥ 40 години и 9% сред възрастовата група ≥ 60 години (136).

В Централна Европа почти не са провеждани проучвания определящи честотата на ЕТ. В Австрия (2005 г.) в провинция Tyrol, при изучаване честота на двигателните нарушения, болестността от ЕТ е измерена 3,4% при лицата между 50 и 89 години (161).

Разглеждайки Югозападна Европа трябва да обърнем внимание на Испания. При проучване в Южна Испания през 1989 г. от Acosta и сътр. съобщават ниска обща болестност 0,6%. Пациентите в това проучване не са били преглеждани от невролог и най-вероятно не са включени леките случаи (21). По поречието на река Bidasoa, Северна Испания през 2001 година, Bergareche и сътр. установяват по-висока възрастово-специфична болестност 4,8% при лицата ≥ 65 г (53). През 2003 година, Benito-Leon и сътр. при изследване в Централна Испания върху 5278 души намират сходни с предходното проучване данни, възрастово-специфична болестност е 4,8% при пациенти ≥ 65 години (48). През 2005 година, Seijo–Martinez и сътр. установяват в провинция Ponte Vedra, Западна Испания болестност 8,63% при лицата ≥ 65 години (403).

В изследване проведено в Южна Италия през 1994 година от Salemi, включващо 7653 души, общата болестност е определена 0,4%, (възрастово-специфична при лицата ≥ 60 години = 2,3% и сред лицата ≥ 80 = 5,4%) (396). При проучване в Централна Италия през 2007 г, включващо 13604 души, Mancini и колектив, определят възрастово-зависима болестност 1,21% при хората ≥ 41 г. и 2,1% сред лицата ≥ 61 години; 3,3% в групата 81-89 години и 3,6% при лицата ≥ 90 години (315).

2.3.3. Разпространение на ЕТ в Азия.

Епидемиологично проучване в Китай, обхващащо 63195 души извършено през 1983 година, имащо за цел да определи честотата на неврологичните заболявания показва много ниска обща болестност от ЕТ 0,01% (242). През 1993 година на остров Kinmen, Liu и Wang, провеждат изследване, при което всички участници са преглеждани от невролог. Съобщават за неколкотрано повишение на възрастово-специфичната (≥ 50 години) болестност 3,2% (245).

През 1988 година в Южна Азия, Bharucha провежда популационно-базирано проучване, обхващащо 14010 души, определяйки болестността сред парсите в Mumbai, Индия. Намерената обща болестност е 1663,1/100 000 (58). По-късно Das и съавт. (2008) провеждат изследване за честотата на ЕТ сред индусите в Kolkata, Индия, обхващащо 52377 души. Съобщената възрастово-зависима болестност (≥ 60 г) е 395/100 000 (104). В Araihazar, Бангладеш през 2010 г. е била установена болестност 1,5% (286). В Югоизточна Азия, Tan и сътр. (2005 г.) изучават разпространението на ЕТ в Сингапур, сравнявайки китайци, малайци и индийци. Установена е възрастово-специфична (≥50 г) болестност 0,3%. Индийците (4,94/ 1000) са с 1,8 пъти по-голяма вероятност да имат ЕТ, отколкото китайците (2,77/1000), не се установяват малайци с тремор на Минор (434).

В Thugbah, Саудитска Арабия през 2003 година е изследвано разпространението на неврологичните заболявания в този район и е определена обща болестност от ЕТ – 0,1% (28).

Ниска честота на ЕТ е установена в Близкия Изток. В проучване (2003 г.) в областта Wadi Ara, Израел населена предимно с израелски араби се установява ниска възрастово-зависима болестност (≥ 65 г) 0,47% (199). Всички участници отговорили положително на скриниращите въпроси са били подложени на неврологичен преглед (298). В друго изследване на Gilk в същата област, проведено през 2005 година използващо сходни критерии открива отново ниска възрастово–специфична болестност (≥ 65 години) 0,78%. (156). Редкостта на ЕТ в тези проучвания съвпада с предишно изследване, при което арабите показват по-рядко засягане от ЕТ сравнено с евреите (348). Peretz, през 2008 г. изучава честотата на ЕТ в местността Galilee, Израел, населявана от друзи и отново намира ниска възрастово-специфична болестност (≥ 51 години) 0,68% (220). Засега това са единствените проучвания в Близкия Изток. Географски близко място на изследване е проведено в провинция Mersin, Южна Турция, където е намерена значително по-висока болестност 6,3%, при лицата ≥ 60 годишна възраст (123).

2.3.4. <u>Разпространение на ЕТ в Северна и Южна Америка</u>

В САЩ през 1982 г. възрастово-зависимата болестност (≥ 40 години) за областта Copiah, щата Мисисипи е съответно 414,6/100 000 (171). В Северен Манхатън, щата Ню Йорк възрастово-специфичната (≥ 65 години) болестност е била 40,2/1000 през 1995 година (295). В Carefree, щата Аризона през 1996 година е установена възрастово-зависима (≥ 65 години) болестност 20.5% (222). Louis и сътр. през 2009 г. изчисляват обща болестност за Manhattan, Ню-Йорк 5.5%, като за най-голямата възрастова група ≥ 95 г. тя се увеличава до 21,7% (302).

През 1996 година Khatter, съобщава, че при проучване на двигателните нарушения в провинция Saskatchewan, Канада, ЕТ е с най-голяма честота. Възрастово-специфична (≥ 65 години) болестност е била 14.3%, спрямо 3% за ПБ (222).

Епидемиологичните данни от Южна Америка са оскъдни. През 1994 година Chouza и сътр. установяват обща болестност 0,2% в Уругвай. Проучване в провинция Junin, Аржентина през 2005 г. намира обща болестност от 618,2/100 000 (452).

2.3.5. Разпространение на ЕТ в Африка

Интерес представляват епидемиологичните проучвания проведени в Африка, при повечето от тях има ниска честота на ЕТ. Участниците, които биват подложени на изследване са от всички възрасти и то само тези, които са отговорили положително на скриниращите въпросници. Проучванията са правени за определяне на честотата на неврологичните заболявания, а не в частност за ЕТ (282). В Нигерия през 1987 г. Osuntokun и съавтори, отбелязват обща болестност 100/100 000 (359). Изследване в Лагос, Нигерия през 2011 година, установява обща болестност 1200/100 000 и възрастово-стандартизирана болест спрямо световното население 2300/100 000. Това изследване показва 10 пъти по-високи стойности на случаите с ЕТ спрямо предходното, но при двете изследвания има съществени разлики в дизайна на проучване (349). През 1990 година в Етиопия, Haimont и съавтори съобщават обща болестност 5/100 000. В Kelibia, Тунис е установена обща болестност 0,2% (33). Dotchin през 2008 година, проучват честота на ЕТ в Hai, Танзания, намират обща болестност 41/100 000 и възрастово-стандартизирана болестност спрямо населението на Великобритания (2001 г.) 82/100 000 (124).

2.4. *Заболяемост от ЕТ*

Заболяемостта отразява много добре разпространението на ЕТ, реагира осезателно на промени в диагностичните модели и фактори, оказващи влияние при възникване на заболяването (438). Независимо от дългия латентен период преди клиничната изява на ЕТ, все още не са разработени скриниращи стратегии и тестове за неговото откриване в предклиничен стадий. Причините за това са от една страна особеностите на заболяването, а от друга трудностите в определяне на рисковите групи, които трябва да бъдат скринирани. Не са разработени и

унифицирани подходи и критерии за откриване на ЕТ в стадий на ранна клинична изява. Достатъчни за клиничната диагноза ЕТ симптоми се натрупват бавно и постепенно за повече от 3-5 години. Едновременно с това различни други причини могат да причинят тремор. Всички тези особености на заболяването, трудностите за провеждане на скъпоструващи лонгитудинални проучвания, са причина за изключително малкото на брой проучвания върху заболяемостта от ЕТ (46).

До момента има само две изследвания, които дават оценка за заболяемостта от есенциален тремор (46). Първото в света проучване върху заболеваемостта от ЕТ е проведено в Minnesota, САЩ (377). То е ретроспективно с продължителност 45 години (1935-1979г.), базиращо се на медицински регистри. Годишната заболяемост е 23,7 на 100 000 сред бялата популация в САЩ (377).

Второто проучване е проведено сред три общества в региона на Madrid, Испания. То е лонгитудинално (1994-1998 г.), популационно-базирано изследване, обхващащо лицата ≥ 65 години. Годишната заболяемост при него е значително по-висока 616 на 100 000 (47).

В методологията на двете проучвания се откриват съществени разлики. Използвани са различни процедури за откриване на случаите и различни диагностични критерии. Едното е ретроспективно и се базира само на медицинска документация като най-вероятно много от леките случаи са пропуснати, както и непотърсилите медицинска помощ (299). Тези причини водят до големи вариации на получените резултати.

2.5. ***Смъртност от ЕТ***

Смъртността от ЕТ не е проучвана систематично. В едно ретроспективно проучване, продължителността на живот на пациентите с ЕТ е сходна с тази на историческата контролна група. Средната възраст на поставяне на диагноза е 58 години, а средната продължителност на проследяване е 9,7 години. Заболяването не е проследявано до късна възраст, където риска за смърт е по-висок (377). При друго проспективно изследване е намерен сигнификантно повишен риск за смърт в групата с ЕТ спрямо контролна група (RR = 1,45) за период на проследяване от 3,3 години (268).

3. РИСКОВИ ФАКТОРИ

Всяка една характеристика на околната среда и на даден индивид е потенциален рисков фактор за различни болести. Основните рискови фактори, обикновено считани за валидни при всяка болест са: възраст, пол, раса, наследственост и географски фактори. Факторите касаещи личността най-често са: хранене, тютюнопушене, употреба на алкохол, лекарствени агенти, минали заболявания, експозиция на токсични вещества.

3.1. ***Възраст***

Заболяемостта и болестността при ЕТ нарастват линейно с напредване на възрастта, което показва, че възрастта е сигурен рисков фактор за развитие на заболяването и неговата прогресия (302). При повечето проучвания представящи възрастово-специфична болестност (171,315,381,396,434,468) с навлизането в седмата декада на живота случаите с ЕТ се увеличават драстично, повечето изследвания показват болестност 2,3-14,3% (средно 6,3%), като увеличаването продължава да нараства с напредване на възрастта и при пациенти > 90 годишна възраст може да достигне до 21,7% от популацията (302). Заболяемостта също се увеличава с напредване на възрастта (47). При изследване на заболяемостта от Rajput и сътр. във възрастовата група 40-49 години е измерена 13,9/100 000, в групата 70-79 г. е 76/100 000, а в групата 80> нараства на 84,3/100 000 души годишно (168). При проведено проучване в Турция, авторите установяват, че риска за развитие на ЕТ над 40 години се увеличава с 3% за всяка следваща година и с 30% за всяка следваща декада (123).

3.2. ***Раса***

Расовата принадлежност може да бъде рисков или протективен фактор за ЕТ. Две проучвания в САЩ сравняващи бялата раса и афроамериканци показват, че бялата раса боледува около 2 пъти по-често от черната (171,295). Установено е също, че при афроамериканци заболяването прогресира по-бързо отколкото при бели (294). В проведено през 1982 година проучване в Папуа Нова Гвинея се

откриват разлики в разпространението на заболяването спрямо етноса (194). Установява се висока честота при жителите живеещи в областите Bena Bena и Kamara, предимно населени с папуаси и липса на случаи в областите Gimi и Yagaria, населени основно с маланезийци. Tan и сътр. изучават болестността от ЕТ в Сингапур сравнявайки китайци, малайци и индийци. Индийците (4,94/1000) са с 1,8 пъти по-голяма вероятност да имат ЕТ, отколкото китайците (2.77/1000), не се установяват малайци с ЕТ (434).

При проучвания в Индия, също се установяват етнически разлики. Парсите в Бомбай, показват по-голяма болестност (1663.1/100 000) от индусите в Колката (395/100 000). (58,104). В подкрепа на етническите различия и изявата на ЕТ идват проучвания проведени в Израел, показващи значително по-ниска честота на случаите с ЕТ. В проучване в областта Wadi Ara, населена предимно с израелски араби се установява ниска възрастово-стандартизирана болестност 0,47% (199). Редкостта на ЕТ съвпада с предишно изследване, при което арабите показват по-рядко засягане от ЕТ сравнено с евреите (348). При изследване в местността Galilee, населявана от друзи се установява също ниска болестност 0,68% (220). Интересното при тези проучвания е, че не се установяват пациенти с тремор на главата (27).

3.3. ***Пол***

В обзор на литературата се откриват 11 популационно-базирани изследвания на болестността, при които не се открива разлика в съотношението мъже:жени (средно 0,95:1) (48,47,53,58,105,123,156,302,396,429,468). Възрастово-стратифицираната годишна заболяемост в проучване проведено в Rochester, Minnesota не показва сигнификантна разлика между мъже (18,3/100 000) и жени (17,1/100 000) (168). Независимо от тези данни, шест епидемиологични проучвания (124,222,295,315,381,434) показват превалиране на мъжкия пол (мъже: жени = 1,43, 1,50, 1,64, 1,65, 1,9 и 2,26:1). В едно проучване (194) се установява статистически по-голяма болестност сред жените (мъже:жени = 0,39:1). Миланов в серия от български пациенти с ЕТ открива по-голяма честота на

разпространение сред жените (мъже:жени = 1:1,32) (9). Hubble и съавтори отбелязват, че при пациентите от женски пол, се среща по-често и по-силно изразен тремор на главата и езика, докато мъжете имат по-изразен акционен тремор на ръцете (195).

3.4. ***Генетични фактори***

Етиологията на ЕТ се определя от генетични и негенетични фактори (437) Разликите между генетичните и негенетичните форми на заболяването, не могат да бъдат разкрити на фенотипно ниво, освен възможната по-ранна и тежка изява на заболяването при фамилните форми, говореща за антиципация (437).

Важен въпрос е в каква степен генетичните фактори допринасят за развитието заболяването. В много литературни източници се посочва, че над 50% от случаите с ЕТ се дължат на генетични причини (141,164,181,182,185,186,187, 233,323,428). В голяма част от случаите това се базира единствено на данни за фамилност (72,108,141). Родственици от първа линия на пациенти с ЕТ имат приблизително пет пъти по-голяма вероятност да развият ЕТ (284). Оценката за положителна фамилна история варира широко от 17% до 100% в зависимост от различните проучвания (46,75,297,428). Изследванията на моно и дизиготни близнаци дават най-голяма информация за значението на генетичните фактори (11,437). При едно от изследванията върху близнаци, степента на конкордантност (когато и двамата близнаци боледуват) сред монозиготните близнаци е 60%, а сред дизиготните близнаци 27% (437). При друго изследване, проведено в Дания, степента на конкордантност при монозиготни близнаци е 93% срещу 29% при дизиготни (247). Въпреки че конкордантността при монозиготните близнаци е два пъти повече от тази при дизиготните, тя не е 100%, което също подкрепя възможността в етиологията на заболяването да се намесват модифициращи фактори на околната среда влияещи върху експресията на ЕТ (256), както и наличието на ген с ниска пенетрантност. Специфични отговорни за заболяването гени все още не са идентифицирани, но съществуват данни, че те са локализирани

в три различни хромозоми (3q13, 2p22, 6p23), което говори за генетичната хетерогенност (164,187,410).

През 1997 година Gaucher и сътрудници (164) провеждат сканиране на генома на 16 исландски фамилии, при които има 74 члена засегнати от ЕТ. Те картират гена за есенциален тремор в хромозома 3q13 (ETM1). Унаследяването е автозомно-доминантен тип (АД) с 90% пенетрантност. В подкрепа на това, че кандидат гените са локализирани в 3q13 идват направените генетични анализи от Illarioshkin и сътр. през 2002 година върху 4 фамилии таджики (196) и Jeanneteau и сътр. през 2006 година върху 276 пациента и 184 контроли (214). При двата генетични анализа типа на унаследяване е АД. Анализи върху няколко други фамилии с ЕТ изключват връзката с 3q13 локус (20,108,233).

През 1997 година Higgins и сътр. (188) сканират геномите на голяма Американска фамилия от чешки произход, от 67 души, засегнати са 18. Установяват се доказателства за връзка с хромозома 2p22-25 (ETM2) и унаследяването е АД със 100% пенетрантност. Връзка с хромозома 2p22-25 се установява и при последващи генетични проучвания проведени от Higgins и сътр. при тях установения модел на унаследяване е АД (182,183,167). Подобна връзка с хромозома 2p е намерена от Deng при генетичен анализ върху 222 пациента с фамилен ЕТ и 132 контроли (110). В дисонанс с тези данни, други автори при техните генетични анализи не намират връзка с хромозома 2p (20,196,233,312).

През 2006 година Shatunov и сътр. провеждат сканиране на генома на седем северноамерикански фамилии с множество засегнати от ЕТ членове, при една от фамилиите те установяват връзка с нов чувствителен локус в 6p23 хромозома (ETM3).

Голям брой проучвания показват припокриване между фенотипа на ЕТ и други неврологични заболявания, включващи: ПБ, дистония, миоклонус, наследствена сензо-моторна невропатия и др. (34,206,407). При проведените през последните години транскрипционни анализи, значителен брой кандидат гени бяха отхвърлени: α-синуклеин и паркин гени (367,368) гена за чупливата Х-хромозома (FMR1) (109), гена за автозомно доминантна торзионна дистония

(DYT1) (97,129,209), както и гена за спиноцеребеларна атаксия тип 12 (SCA12) (347). През 2008 година автори от Южна Корея изказват предположение за участие на митохондриалната ДНК в етиопатогенезата на ЕТ. При анализ на митохондриалната ДНК от кръвни клетки на пациенти с ЕТ сравнени със здрави контроли чрез PCR (полимеразно-верижна реакция), авторите установяват участъци на делеции в различни фрагменти от митохондриалната ДНК при пациенти с ЕТ, като определят митохондриалната дисфункция като един от възможните фактори за ЕТ (480).

Счита се, че различни гени могат да определят индивидуалния риск за развитие на заболяването. През последните години има нарастващ интерес към генетиката на ЕТ и се провеждат множеството транскрипционни анализи върху генома на пациенти с ЕТ. Открояват се два гена и техните определени варианти се считат от някои автори като рискови за поява на ЕТ. Това са мутации в HS1-BP3 гена, картиран на ETM2 локус на хромозома 2p (183,185**)** и DRD3 гена, картиран върху ETM1 локус в хромозома 3q (147,214,409). HS1-BP3 гена, кодира хемопоетичен специфичен протеин, отговорен за подпомагане регулацията на химичните сигнали в мозъка, свързани с координация на движенията и мускулния тонус (110) DRD3-гена, кодира протеин-домапин рецептор D3, намиращ се в лимбичните зони на мозъка като неговата роля се асоциира с медиация на някои от ефектите на антипсихотичните лекарства и с невротрансмитера допамин (421).

В проведени през 2009 г. изследвания върху германски, датски и френски пациенти с ЕТ и техните семейства, не подкрепят възможността за асоциацията между DRD3 гена и възприемчивостта към ЕТ (248**)**. Липсата на сигнификантна връзка между DRD3 гена и ЕТ, се потвърждава и от две проучвания случай-контрола при италиански (465**)** и латвийски пациенти, (197) както и при проучване за потвърждаване на ролята на DRD3 гена в етиологията на тремора на Минор (63). В изследване на Deng и колектив, както и на Shatunov и сътр. върху HS1-BP3 гена и неговата роля за появата на есенциален тремор, авторите го определят по-скоро като доброкачествен полиморфизъм, отколкото като чувствителен фактори за развитие на ЕТ (110,409).

В последните години, интензивно се проучва нов кандидат ген LINGO1 (хромозома15q) и неговия паралог LINGO2 (213**).** Редица автори го приемат като рисков фактор за ЕТ (91,447,463,464). Най-голямото проучване върху гена до момента е проведено в Исландия от Stefansson и съавт. върху 452 пациента с ЕТ и приблизително 15000 контроли. При изследването е намерена сигнификантна връзка между LINGO1 и ЕТ (423). Това твърдение е подкрепено и от изследване сред азиатци като риска е свързан единствено с развитието на фамилен ЕТ (218). Съществуват и публикации, при които не е намерена сигнификантна връзка между гена и ЕТ (68,488**).** LIINGO1 генът кодира трансмембранен протеин в ЦНС, компонент на Nogo-66 рецептор (463)**.** Генът отговаря за инхибицията на олигодентроцитната диференциация, аксоналната миелинизация и регенерация (216,408**)**. Експресията на LINGO1 се повишава след невронална увреда или клетъчна смърт, неговата инхибиция промотира функционално възстановяване и аксонално разрастване, както и подобрение функцията на допаминергичните неврони (198,331). Интересен факт около този ген е, че той се свързва и с Паркинсоновата болест (464,470**).** Връзката между ЕТ и ПБ, отдавна се дискутира, на базата на клинични, епидемиологични и патологични проучвания като пациентите с ЕТ имат 4 пъти по-висок риск за развитие на ПБ (407). Връзката на ПБ и ЕТ с LINGO1, осигурява първото генетично доказателство, че вероятно патофизиологията на тези чести двигателни нарушения е свързана (463).

Различните генни варианти не се установяват при някои фамилии с автозомно-доминантно унаследяване на заболяването, което показва, че генната вариабилност е голяма и предстоят да бъдат локализирани нови гени. Фенотипът на заболяването не се различава съществено при различните генни варианти и хромозомни локализации, както и при пациенти със спонтанни форми на заболяването. Липсата на успех при идентифицирането на чувствителен за заболяването ген, вероятно се дължи на комплексен модел на унаследяване, участие на фактори на околната среда или множество чувствителни алели с ниска пенетрантност (108).

3.5. ***Фактори на околната среда и социално битови навици***

Макар голяма част от етиологията на заболяването да се заема от генетична компонента, факторите на околната среда също допринасят за неговата изява (252). Факторите на околната среда играят сигнификантна роля и при други неврологични заболявания на късната възраст (Паркинсонова болест и болест на Алцхаймер) (41,411). Голяма част от случаите с ЕТ са без данни за наследственост (∼50%) (23,100,296,325,395). Резултатите от проучванията с близнаци (60% конкордантност при монозиготни близнаци в едно изследване и 93% в друго) подкрепят тезата, че факторите на околната среда имат важна роля в етиологията на ЕТ (247,437). Наличието на интрафамилни различия по отношение на възрастта на изява на тремора и неговата тежест също предполагат наличието на фактори на околната среда, които могат да служат като модифициращи подлежащия чувствителен генотип (284). Ако вземем предвид това, че около 50% от случаите с есенциален тремор са с фамилна генеза (237,296) и това, че популационно-базираната болестност е около 4% сред лицата над 40 години (123), това предполага, че приблизително 2% от тази популация имат нефамилни форми на заболяването (252). Въпреки това, факторите на околната среда тепърва започват да се изучават интензивно.

3.5.1. β –карболини като възможен етиологичен ф-р за ЕТ

Бета-карболиновите алкалоиди са група от естествено присъстващи в човешкия организъм тремор продуциращи вещества, включващи основно харман, хармин, хармалин и др. (328,394,485). Състоят се от хетероциклични амини, съставени от комбинация от 4 или 5 циклични въглеродни структури, съдържащи амино група (162). Те показват структурна сходност с токсичния агент MPTP (1–метил–4–фенил-1, 2, 3, 4, 5, 6-тетрахидропиридин), който е един от основните токсини предизвикващи паркинсонизъм при лабораторни животни (404,419). Подобно на MPTP, β-карболиновите алкалоиди са невротоксични. Приложението им върху различни лабораторни животни води до появата на тежък акционен

тремор, подобен на есенциалния (126). Приложението на тези алкалоиди се разглежда като основния животински модел за ЕТ (234). Новите фармакотерапии се разработват, използвайки тези животни (234,324,418). Треморът получаващ се под тяхно въздействие има няколко характерни на ЕТ белега, включващи: клинични характеристики (тип и честота на тремора), отговор на терапия (към бензодиазепини, алкохол, барбитурати) (102,143,337,445) и подлежащи промени в мозъка (деструктивни промени в малкия мозък, включващи загуба на клетки на Purjkinje) (280,353,389).

Доброволци, изложени на интравенозно приложение на хармин развиват остър, тежък акционен тремор (240,363). Бета-карболиновите алкалоиди се произвеждат в тялото ендогенно, въпреки това екзогенните източници се смятат за по-важни, тъй като в едно изследване се установява, че в организма се внасят 50 пъти повече β-карболинови алкалоиди, отколкото се произвеждат ендогенно (365). Най-голяма концентрация на β-карболини (ng/g) се среща в животинските белтъци (свинско, телешко, пилешко) и продължителна топлинна обработка допълнително повишава тяхната концентрация. Пърженето в тиган и използването на скари/грилове водят до най-голямо производство на бета-карболини (416,417). Намират се в значително по-малки количества и в някои растителни източници - кафе, етилов алкохол, тютюн (179). В изследване проведено през 2002 година от Louis и сътр. включващо 100 случая с ЕТ и 100 контроли се установява повишение на харман в кръвта при случаите с ЕТ (5,21 g^{-10}/ml срещу 2,28 g^{-10}/ml) (307). В друго проучване, проведено от същите автори през 2006 година с участието на 150 случая и 130 контроли, въпреки по-ниската обща концентрация, отново групата на случаите има сигнификатно по-висока концентрация на харман в кръвта (2,61 g^{-10}/ml), спрямо контролите (1,82 g^{-10}/ml) и то по-изразена в случаите с фамилен ЕТ. Не се установява връзка между високата концентрация на серумен харман и тежестта на тремора (290). Интерес представлява, че авторите правят повторно изследване на същата група след приблизително 6 години и установяват двойно по-голяма концентрацията на харман при болните с ЕТ спрямо контроли (0.22 g^{-10}/ml срещу 0.11 g^{-10}/ml), което

показва стабилна асоциация между фактор на околната среда и ЕТ. Нивото на харман в кръвта е проучвано до момента само в една страна различна от САЩ. В Испания през 2012 година също е установено повишение на серумния харман (2,90 g^{-10} /ml) при 62 фамилни случая на ЕТ, спрямо (2,09 g^{-10} /ml) при 138 контроли (272). Механизмът за повишаване на концентрацията на харман в кръвта до момента не е установен. Предполагат се няколко хипотези: повишен прием с храната, нарушена възможност за метаболизиране, повишена ендогенна продукция или комбинация от всички (289). Търсейки диетични разлики Louis и съавт. през 2008 година публикуват данни, че общата дневна консумация на месо е по-висока при мъжете с есенциален тремор (135±71 g/дн.), спрямо здрави контроли (110.6±80.4 g/дн) като такава разлика не се установява при жените (80.6± 50g/дн. срещу 79,3±51 g/дн.) (293). При фамилните случаи се установява най-висока концентрацията на харман в кръвта, което подкрепя хипотезата за наличието на генетично/метаболитни фактори (290). Пътищата за метаболизиране на харман не са напълно изяснени. Предполага се, че се конвертира в черния дроб посредством цитохром Р-450 зависима оксидаза до хармин, чрез хидроксилация и последващо метилиране (162). През 2009 година Louis съавт. при изследване на съотношението харман/хармин в серум при над 500 човека, разделени на три групи: фамилен ЕТ, спорадичен ЕТ и контролна група. Съотношението харман/хармин е най-високо при групата с фамилен ЕТ (46.7 ± 140.4), средно е в групата със спорадичен ЕТ (28,3 ± 108.1) и най-ниско в контролната група (13,5 ± 50,3). Тези данни подкрепят вероятността повишените нива на харман в кръвта при болни с ЕТ да се дължат на генетично обусловено нарушение на метаболизма (288). Възможността за по-висока ендогенна синтеза на бета-карболини при пациенти с есенциален тремор до момента не е възможно да се определи. Като потвърждение, че харманът участва в етиологията на ЕТ е проведеното през 2013 г. от Louis и сътр. изследване върху мозъчна тъкан при 70 пациенти с есенциален тремор и 27 контроли без ЕТ. Установени са 1,34 пъти по-високи нива на харман в церебелума на болните от ЕТ, спрямо контролите, което дава допълнително

потвърждение за възможното участие на β-карболини в етиологията на заболяването (308).

3.5.2. Тежки метали като възможен етиологичен фактор за ЕТ

В обзор на литературата се съобщава за повишена честота на болни с ЕТ изложени на тежки метали (98,158,473). Хората са изложени на тежки метали посредством фактори от трудовата и естествената среда (98,473). При животни и хора, дълготрайното въздействие на олово води до развитие на хронично прогресивно заболяване, при което водещ белег е акционият тремор (67,158). Оловото причинява деструктивни промени в малкомозъчната тъкан (457). Патоанатомични изследвания на хора с хронично излагане на органично олово разкриват изразени промени в морфологията на клетките на Purkinje, сходни с тези намерени при пациенти с тремор на Минор (35,361,412). При сравнение на оловната концентрация в кръвта при 100 пациента с ЕТ и 143 контроли се установява, че случаите с есенциален тремор имат по-високи стойности спрямо контролите (средно 2,7 mg/dl срещу 2,3 mg/dl). В допълнителен анализ се установява, че всяко повишение с 1 mg/dl, увеличава риска за ЕТ с 19% (291). В друго проучване е изследван основния ген (гама-амино-левулинов дехидратазен ген) отговорен за кодирането на белтък (гама-амино-левулинова дехидратаза) участващ в метаболизма на оловото при пациенти на ЕТ и свързани контроли. Носителите на различен алел от този ген са по-чувствителни на оловна интоксикация. Пациентите носители на този алел, при които нивото на олово в кръвта е най-високо имат 30 пъти по-голям риск за развитие на есенциален тремор спрямо тези, при които не се установява този алел (261). Нивото на олово в кръвта е установено високо и при проучване в Турция. Dogu и сътр. установяват средно ниво на олово в кръвта 2,7 mg/dl при 105 пациенти с ЕТ срещу 1,5 mg/dl при 105 контроли (121).

Интерес представлява проведеното през 2011 година проучване, при което е изследвано едновременно нивото на харман и олово в кръвта и влиянието им върху тежестта на ЕТ. Най-слабо е изявен при пациенти с ниско ниво на олово и

харман, средно при пациентите с високи стойности и по-изразен при пациентите с най-високи стойности на двете токсични субстанции. Възможен е адитивен ефект между двете вещества (279).

3.5.3. Етанол като възможен етиологичен фактор за ЕТ

Пациентите с ЕТ често използват алкохола за временно потискане на амплитудата на техния тремор. С прогресията на заболяването ефекта на алкохола намалява, необходими са по-големи количества за постигане на ефект или въобще не се получава такъв (169). Дълготрайната употреба на умерени дози алкохол (2 стандартни питиета дневно) води до редукция на клетките на Purkinje, загуба на синапси и церебеларна атрофия (28,380). Скорошни патоанатомични изследвания при пациенти с тремор на Минор разкриват промени в аксоните и загуба на клетките на Purkinje (28,35). В някои мозъци се установява и дегенерация в n. dentatus (304). Проспективно, популационно-базирано проучване, проведено в Испания показва, че вероятността на лицата употребяващи високи дози алкохол (≥ от 3 питиета дневно) да развият ЕТ е 2,29 пъти по-голяма от тази при неупотребяващите алкохол (271). Алкохолът, който често се използва за временно симптоматично снижение на тремора, може да е продължителен невротоксичен източник при развита церебеларна увреда при пациенти развили тремор на Минор. Хипотетично, може да е модифициращ рисков фактор и намаляването на неговата консумация при пациенти с есенциален тремор може да повлияе курса на прогресия, както и да забави развитието на заболяването при хора с повишен риск (483).

3.5.4. Други възможни фактори в етиологията на ЕТ

Голям брой научни публикации намират връзка между пестицидите и ПБ. Те могат да предизвикат появата на тремор (включително акционен) особено хлорорганичните (41,278,374). При проучване в New York е изследвана концентрацията в серум на хлорорганични пестициди при 136 души с ЕТ и 144 свързани контроли. Не е намерена сигнификантна разлика между случаите и контролите (278). През 2007 година Jaminez, изследва въздействието на селскостопанската работа и риска от ЕТ върху 142 пациента с есенциален тремор и 282 контроли, при което открива, че селскостопанската работа е свързана с по-честа изява на ЕТ (217).

В изследване проведено от Louis и сътр. целящо да открие връзка между ЕТ и експозицията на манган или органични разтворители, не е открита подобна корелация (262). Липса на връзка между есенциален тремор и манган откриваме и при изследване проведено в Испания (217).

Проучвана е и връзката между консумацията на кофеинови напитки и ЕТ, такава до момента не е установена (369).

3.5.5. Възможни протективни фактори в развитието на ЕТ

Различни автори допускат протективната роля на тютюнопушенето при невродегенеративните заболявания (Паркинсонова болест, мултисистемна атрофия) (167). Предполага се, че никотинът има директен невропротективен ефект чрез модулиране на неврорецепторните и невротрансмитерните системи, както и повишаване нивата на невротрофичните фактори (388). До момента са проведени две проучвания, оценяващи тютюнопушенето при пациенти с ЕТ сравнени с контроли (217,274). В първото от тях, частта от случаите с ЕТ и контролите, които пушат са сходни. Броят на пакето-годините е леко снижен при случаите с тремор на Минор спрямо контролите (217). Второто изследване е популационно-базирано. При него се установява, че пушачите с най-много пакето-години са с по-ниска заболеваемост от ЕТ. Като е оценено, че с всяка десета пакето-година се намалява риска от ЕТ с 10% (52).

В единично, клинично-базирано проучване се установява, че придържането към Средиземноморската диета (висок прием на зеленчуци, плодове, риба и мононенаситени мастни киселини и нисък прием на месо, мононаситени мастни киселини, алкохол) води до намален риск от ЕТ, наблюдава се и дозо-зависим ефект (398). Подобна асоциация е намерена с Паркинсоновата болест и болестта на Алцхаймер (224,399). Ефектът на средиземноморската диета най-вероятно се дължи на това, че тя намаля възпалителните и оксидативните процеси в организма като по този начин потиска невродегенерацията (65,89).

4. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ НА ЕТ

4.1. *Патофизиология*

Патогенезата на есенциалния тремор все още не е изяснена. Хипотезите върху патофизиологията на ЕТ се базират на животински модели, фактори на околната среда, невроизобразяващи методи, генетични и патоанатомични проучвания. Някои автори предполагат, че патогенезата на заболяването се дължи на увреждане на централния осцилатор, който е локализиран в триъгълника на Guillain-Mollaret в мозъчния ствол (215). Оливоцеребеларният осцилатор генерира ритмична активност в триъгълника на Guillain-Mollaret, в церебело-рубро-оливарния кръг. При повишаване на серотонинергичната активност от булбарния тегментум, поради нарушаване на ГАМК-ергичния контрол, долната олива генерира ритмична активност, която се предава по оливо-церебело-таламо-кортико-спиналния тракт (471). Ритмичните осцилации настъпват в долната олива вследствие на активността на нископраговите волтажно-зависими Ca^{2+} канали. За патологичната активност на невронната мрежа в долната олива може да има и други причини като патологична проводимост на невронната мембрана или увеличени дендро-дендритни връзки (132). Възникналите оливарни осцилации се предават към малкия мозък, където вероятно се усилват и след това се провеждат към thalamus, моторната кора и стволовите ядра (132). Смята се, че тази система участва в генерирането на ЕТ. Потвърждение на това становище намират проведените опити върху котки и плъхове с тремор продуциращия токсин

хармалин, който предизвиква ритмична активност в долната олива, което довежда до постурален и кинетичен тремор в лабораторните животни сходен с този при хора (472).

При пациенти с ЕТ са открити променени концентрации на централни и периферни невротрансмитери. Сравнени със здрави контроли, пациентите с ЕТ показват намаление на гама-аминобутировата киселина (GABA), глицин и серин, както и слабо повишение на глутамат в цереброспиналната течност (345). Невроизобразяващите проучвания също показват нарушение в таламичните GABA рецептори (66). Тези твърдения се потвърждават с тремор повлияващите лекарства с GABA индуцираща активност /алкохол, бензодиазепини, primidone, topiramate, gabapentin/. Повишени концентрации на норепинефрин са намерени в определени региони на мозъка при пациенти с ЕТ сравнени с контроли: locus ceruleus пет пъти повече, nucleus dentatus - 130 пъти повече, кората на малкия мозък - 2 пъти повече (376). Това отговаря на ефикасността на бета-блокерите (пропранолол) в лечението на ЕТ и способността на бета-рецепторния агонист (албутерол) да индуцира тремор. Възможно е нарушеният баланс между възбудните и потискащите невротрансмитери да има отношение към етиопатогенезата на заболяването.

4.2. ***Патоморфология***

През годините се е смятало, че не се идентифицират патологични промени в мозъците на пациентите с ЕТ (237). Логично на това твърдение в повечето учебници преди 2000 г. не са дискутирани патоанатомични промени и заболяването се е смятало за чисто патофизиологично. В последните години броя на патоанатомичните проучвания се увеличи драстично, което доведе до нов поглед върху заболяването и редица автори го дискутират като невродегенеративно. Първото публикувано патоанатомично проучване се появява през далечната 1903 година (192). До 2000 г. броят на публикуваните случаи е бил едва 15, а през последните години достига до над 100 случая, но при малко от тях е използван контролен и количествен подход (280).

Голям принос в разкриването на подлежащите патоанатомични промени има създаването през 2003 г. на „The Essential Tremor Centralized Brain Repository“ (донорна мозъчна банка за пациенти с ЕТ), като този център служи за събиране, прецизиране, стандартизиране и количествено измерване на промените в мозъците на пациенти с ЕТ, съпоставимо с контролна група (275). В най-големия анализ до момента на мозъчна тъкан от пациенти с ЕТ, базираш се върху 33 случая, съпоставени с контролна група, структурните патоанатомични промени се оформят като 2 типа: пациенти с дегенеративни промени в церебелума (церебеларен ЕТ) и пациенти, при които се откриват телца на Lewy в мозъчния ствол (ЕТ с телца на Lewy). Най-често (75%) от мозъците се характеризират с церебеларни дегенеративни промени (церебеларен ЕТ). Те включват редукция на броя на клетките на Purkinje, наличие на оток в проксималната част на аксоните им, наричани „торпеда” (torpedos), хетеротопични промени в клетките на Purkinje, както и промени в дендритите, сравнени с възрастово специфични контроли (280). На електронна микроскопия тези „торпеда“ се състоят от масивно пролиферирали и акумулирали неврофиламенти, които заместват нормалните невронални структури (339). Те са описани при заболявания характеризиращи се с разрушаване на малкомозъчната тъкан като: церебеларна атаксия, токсични увреди, паранеопластична церебеларна атаксия (35). Количество на „торпедата“ е около 3-пъти по-високо при пациенти с ЕТ (339). Значението им в патогенезата на ЕТ не е напълно изяснено. Една от възможностите е, те да са маркер на аксонална увреда в клетките на Purkinje или маркер на регенерация след увреждане (317). Друга възможност е да са белег на „умиращи“ клетки на Purkinje (43). В патоанатомично отношение такова акумулиране на неврофиламенти и образуване на оток на аксона се смята, че води до инхибиране на антероградния и ретроградния аксонален транспорт, което често води невронална смърт (244). Данните от проучванията върху мозъци на пациенти с ЕТ показват, че по-големият им брой е свързан с по-голяма загуба на клетки на Purkinje, което предполага, че те са маркер за клетъчна дегенерация (280). Някои автори отбелязват, че по-бързата прогресия на тремора в клинично измерение е свързана

с по-голяма редукция на клетките на Purkinje и по-голям брой на „торпеда“ (432). Количествени данни от възрастово специфичните контроли не показват повишен брой на “торпеда“, което показва, че те не са феномен на стареенето (281). Нарушената функция на клетките на Purkinje води до намалено освобождаване на GABA и дезинхибиция на малкомозъчните ядра, които оказват влияние на церебело-таламо-кортикалните пътища и различни церебело-стволови кръгове. При засягане на церебелофугалните пътища се появява постурален и кинетичен тремор. Често пациентите с ЕТ имат белези на по-разпръсната увреда на малкия мозък (интенционен тремор, атаксия, нарушение в очните движения) (178), нарушение в базалните ганглии (тремор в покой, лека брадикинеза) (94) и когнитивни невропсихиатрични белези, което може да са резултат от увреждане в малкия мозък, субкортикалните и кортикалните центрове (148).

При варианта с телца на Lewy в мозъчния ствол не се установяват повишен брой на „торпеда“ и загуба на клетки на Purkinje (280). При този вариант основния патоанатомичен белег е изобилие от телца на Lewy в locus ceruleus с тотална липса на телца в други участъци на мозъчния ствол (substantia nigra pars compacta, dorsal vagal nucleus, nucleus raphe, thalamus), като при някои случаи се наблюдава невронална загуба в locus ceruleus. Телцата на Lewy се състоят предимно от алфа-синуклеин протеин, неврофибрилаторни кълба, убиквитин и множество други протеини (280). Те се установяват хистологично при някои невродегенеративни заболявания като ПБ, болест с дифузни телца на Lewy, мултисистемна атрофия и кортикобазална дегенерация (90). При ПБ, за разлика от ЕТ, разпространението на телцата на Lewy е по-дифузно (вентролатералната част на substantia nigra, nucleus raphe, педункулопонтинните ядра, темпоралния неокортекс и всички части на вегетативната нервна система). Locus ceruleus е главният източник на норепинефрин в ЦНС. Неговите неврони правят синапси с клетките на Purkinje, тези връзки са важни за нормалното функциониране на клетките и техния инхибиторен контрол (342). Следователно нарушена активност в locus ceruleus може да доведе до намаление на възбудните потенциали от локуса към клетките на Purkinje и така да се наруши тяхната модулация. Трябва да се

отбележи, че според други автори всички намерени патоанатомични находки са в границите на нормата и не корелират с тежестта на заболяването (113,379,431). Именно заради това, все още е дискутабилно дали ЕТ е невродегенеративно заболяване. Невродегенеративните заболявания традиционно имат следните характеристики: бавно начало, прогресивен ход, селективна увреда на група неврони, невронална загуба, повишена честота в късна възраст, повишена смъртност (113). Есенциалният тремор има бавно и постепенно начало, прогресивен клиничен ход, среща се по-често с напредване на възрастта (283). В единично проспективно популационно базирано проучване е установена 45% по-висока смъртност на пациентите с ЕТ, спрямо контролната група (268). При ЕТ се установява въвличане на специфични невронални структури, загуба на клетки и телца на Lewy. Есенциалният тремор е свързан с повишен риск от развитие на други две невродегенеративни заболявания, болест на Паркинсон и болест на Алцхаймер (443). Тази асоциация между ЕТ и последващо развитие в тези невродегенеративни заболявания предполага, че може би те споделят единни патогенетични механизми.

5. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Традиционно използваната, през годините парадигма, че ЕТ е „доброкачествено“, моносимптомно заболяване, постепенно се промени и превърна тремора на Минор в хетерогенно заболяване с вариабилност в клиничната експресия, характеризираща се с моторни и немоторни белези.

Клинично може да се развие във всяка възраст (208). В литературата главно от клинични популации се посочва бимодално разпределение с пик във втората или третата декада и втори пик в шестата или седмата декада от живота (49,72,229,250). Подобно бимодално разпределение не се наблюдава при популационно базираните проучвания, където не се установява пик в ранна възраст (46,282,299). В около 1-2% от случаите може да започне в детска възраст (119,208).

5.1. ***Моторни белези***

Типичният белег на заболяването е кинетичен (при движение на крайника) и/или постурален тремор (при поддържане на антигравитационна поза на ръцете) на горни крайници, обикновено амплитудата на кинетичния тремор е по-голяма от тази на постуралния (112). Честота на тремора варира от 4-8 Hz до 6-12 Hz и е обратнопропорционална на възрастта (71).

Най-често започва асиметрично, предимно от доминантната ръка и при почти всички пациенти (95%) обхваща след време и другата ръка (371). В началото треморът може да е интермитентен, но с времето става постоянен. Може да обхване главата (15-55%), долни крайници (20%), гласа (20%), езика (7,5-18%), долната челюст (3,9-14,2%), устните и брадичката (5%), тялото (5%) или да не се развие повече (32,36,195,259,300,255,256). Тремор на главата и гласът се срещат 4-5 пъти по-често при жени, спрямо мъжете (258,427). Треморът на ръцете е двустранен, но може да е асиметричен, еднопланов, по-често флексорно-екстензорен, понякога с пронаторно-супинаторен компонент и засяга предимно китката. Обхваща и пръстите с аддукция-абдукция (136,371). Рядко може да бъде унилатерален (4,4%) и то предимно при фамилните форми (366). Обикновено по-силно се засяга доминантната ръка (138,305,436). При 51,8% от пациентите с ЕТ, може да има и интенционен тремор на ръцете (в края на движението, преди достигане на целта), като при 10% от тях може да се разпространи към главата (71,111). При 20% от пациентите със силно изразен акционен тремор е възможно да се появи и тремор в покой с честота 4-8 Hz, но той се засилва при вдигане на ръцете пред тялото (231,377). Тези пациенти имат по-голяма продължителност и по-тежко изразен и разпространен кинетичен тремор, като при тях не се установява наличие на брадикинеза и ригидност (94). Най-ясно треморът се изявява при извършване на прецизни волеви движения, като особено се нарушава писането (131). При писане не се установява микрография както при ПБ, а само изостряне и насичане на извивките на буквите (152). Затруднено е носенето на табла с храна, яденето с лъжица, пиенето на течности от чаша и много други дейности изискващи прецизен контрол на ръцете. При изследването на

пациентите може да се установи „феномен на Негро“, дължащ се на комбинация от тремор и мускулно напрежение, което пациентите несъзнателно поддържат, за да потиснат амплитудата на тремора (85). Впечетлението за ригидно повишен мускулен тонус се засилва при волеви движения в другия крайник (симптом на Froment).

Противоречиви са данните за изолиран тремор на главата. В популационно-базирани проучвания на Louis и Dogu не се установяват случаи с изолиран тремор на главата (277). В изследване на Миланов при серия от български пациенти в приблизително 5% се намира изолиран тремор на главата (335). Подобни данни се намират от Harnabook (9,1%) в Папуа Нова Гвинея и от Dotchin (20%) в Танзания (124). Есенциалният тремор на главата се характеризира с хоризонтален „не-не“ (tremblement negatif) или вертикален „да-да“ (tremblement affirmatif) патерн, типично появяваш се няколко години след обхващане на ръцете (разпространението от главата към ръцете е много рядко) (176,195). В редки случаи заболяването може да протече само с изолиран тремор на говора, езика или долната челюст (61,427). Тези случаи не се приемат за класически есенциален тремор спрямо световната Асоциация по Двигателни Нарушения (112). Треморът на гласа се предизвиква от засягане на външните и вътрешните ларингеални, фарингеални, допълнителните дихателни, включително интеркосталните, абдоминалните мускули и диафрагмата. С прогресия на заболяването, треморът на гласа и езика може да доведе до дизартричен говор и да се наруши храненето (70). Описани са няколко клинични случая с остро настъпила обструкция на горните дихателни пътища, имитираща пристъп на бронхиална астма, вследствие на ритмичното движение на ларингеалните мускули (201).

Треморът на брадичката (гениоспазъм) може да бъде комбиниран или не с тремор на долната челюст. Обикновено корелира със степента на разпространение на тремора и неговата по-тежка изява (300). Тремор на долната челюст се наблюдава по-често при Паркинсонова болест (137). Някои автори приемат наличието на вариант, наречен фамилен пароксизмален тремор, който се появява на пристъпи с продължителност 10-60 минути, веднъж на 3-6 месеца. Треморът е

постурален симетричен в двете ръце, с честота 9-10 Hz и синхронна електромиографска активност. Честотата на епизодите намалява с времето, но може да премине в постоянен ЕТ (37,146).

Характерни са денощни колебания в амплитудата на тремора (459) и засилването му при повишаване на вниманието, умора, емоции, сексуална възбуда, промени в температурата и използване на стимуланти на централната нервна система (481). Треморът изчезва по време на сън. Често се наблюдава временното потискане на амплитудата на тремора от алкохол поради засилване на ГАМК инхибицията в малкия мозък и потискане на аферентацията към оливарния комплекс, което потиска неговата активност (45,469). Амплитудата на тремора се потиска само за 15 минути след приемане на алкохол за 1-3 часа, без да се повлиява честотата, след което нараства за 12-24 часа и отново се връща на изходното ниво. С прогресията на заболяването ефекта на алкохола намалява, необходими са по-големи количества за постигане на ефект или въобще не се получава такъв (169).

Есенциалният тремор дълги години се приемаше за моносимптомно, доброкачествено заболяване, но през последните години се натрупаха множество доказателства за наличие на допълнителни моторни и немоторни белези. Моторните белези включват церебеларни белези (атаксична походка, вестибуло-церебеларни нарушения на окуломоториката) (178,415). Няколко проучвания (116,425) показват, че при някои от пациентите с ЕТ има лека до умерена атаксия на походката, погрешно и несигурно поставяне на стъпалото към пода, постурална нестабилност, несвързани с нормалното стареене. При по-леко изразена атаксия пациентът изпитва затруднение да ходи по права линия, като поставя петата пред пръстите на другия крак, защото след няколко стъпки се налага да стъпи встрани от правата линия, за да запази равновесие (139). Може да се установи и дефицит на n. oculomotorius, свързан с церебеларна дисфункция - нарушение в започването на гладките проследяващи движения с очите и абнормен вестибуло-окуларен рефлекс. Тези промени се описват основно при болни, които имат в клиничния си спектър интенционен тремор (178). Нарушени са и два

основни параметъра, които са под малкомозъчен контрол – темпорална вариабилност на волевите движения и предвиждането на синхронизацията на движенията. Тези промени са изразени предимно при пациенти с по-дълъг клиничен ход и по-късно начало на заболяването (69,424).

5.2. ***Немоторни белези***

Независимо че, моторните белези са определящи за заболяването, през последните десет години се появиха голям брой проучвания тип „случай-контрола“, които показват, че ЕТ е свързан със серия от немоторни белези. Установяват се: когнитивен дефицит (127,236,246,392,453,462), нарушение на вниманието (189,223), деменция (55,344), промени в личността, социална фобия и изразено неудобство от наличието на тремор (87,444), депресия (82,287), тревожност (235), нарушения на обонянието и слуха (292,358,361), REM-поведенческо нарушение на съня (151), както и намален индекс на телесна маса (122). Когнитивните нарушения са леки до умерени и са свързани главно с нарушение на екзекутивни и паметови функции на префронталната и фронталната кора. (148,236). Наблюдава се нарушение в следните дейности: изработване на план (включва оценка на изходната информация, крайния резултат и необходимите стратегии за неговото достигане); вземане на решение (способността да се изберат най-адекватните решения); преценка (преценяване на усилията в зависимост от очакваните резултати), вербалната флуидност, епизодичната и семантичната памет (127,453). Две независими популационно-базирани проучвания през 2006 г. в Мадрид и 2009 г. в Ню Йорк показват два пъти по-висок риск за развитие на деменция, между пациентите с късно начало на ЕТ, спрямо възрастово свързани контроли без тремор (57,443). При двете проучвания, голяма част от пациентите с дементен синдром имат клинична диагноза болест на Алцхаймер, като при 83,9% от случаите с ЕТ и деменция, треморът предхожда началото на деменцията. Авторите изказват предположение, че е възможно ЕТ да води до развитие на дементен синдром, подобно на болестта на Паркинсон (57). Три годишно проспективно проучване (56) установява, че

риска за заболеваемост от деменция е два пъти по-висок при случаите с ЕТ, спрямо контроли.

През последните 5 години в литературата се обръща голямо внимание на невропсихичните отклонения в сферата на двигателните нарушения. Често при пациенти с ЕТ се описват - депресия, тревожност, социална фобия и промени в личността (84,145,243,253,336,360,413). Лицата с тремор на Минор се определят като личности с повишени нива на пасивност, песимизъм, емоционално неудобство, плачливост, сантименталност и стеснителност (476). ЕТ е широко разпространено заболяване, което сериозно нарушава качеството на живот на пациента. Има сведения, че пациентите с ЕТ имат нарушена способност да участват в обществения живот и в пълна степен да изпитват удоволствие от ролята си на граждани с независим социален статус. Част от пациентите имат трайно намалена работоспособност, което създава редица психологически проблеми. Болните изпитват силно неудобство от това, че някои ги гледа, че треперенето може да се свърже с недъг или употреба на алкохол, че ще бъдат унизени, подигравани или отхвърлени от околните, когато са в социална ситуация, свързана обикновено с някакъв тип общуване или изява (476). Това може да доведе до емоционален дистрес и социална фобия. Те от своя страна могат самостоятелно да водят до инвалидизация и да са причина за употреба на различни медикаменти. В едно проучване е установено, че 77,3% от пациентите с ЕТ изпитват емоционално неудобство от своя тремор (451). Депресивни симптоми и тревожност са по-чести при пациенти с есенциален тремор, спрямо контроли (269). Традиционно, те се приемат като отговор на инвалидизиращия тремор (270). До момента изследвания по отношение на депресията са противоречиви, съществуват проучвания, при които депресията е независим фактор от давността на заболяване и тежестта на тремора, и други, при които тежестта на депресията корелира пряко с тези два фактора (244,236,270). Предполага се, че е възможно да са първичен белег на заболяването (както е при ПБ и хорея на Хънтингтън) (84), но това досега не е потвърдено.

При част от пациентите с ЕТ се откриват леки нарушения в обонянието, нямащи връзка с продължителността и тежестта на заболяването (406). Тези промени са по-слабо изразени от тези при ПБ (80). Louis и сътр. предполагат, че олфакторните нарушения може да са коморбидност между ЕТ и субклинична ПБ или болест на Алцхаймер (292). В две проучвания тип „случай-контрола“ са установени и смущения в слуха като патоанатомичната основа не е установена. Предполага се, въвличане на вентралния таламус (40). Ondo и сътр. установяват нарушение на слуха (предимно сензорно-неврални), корелиращи с тежестта на тремора, по-голяма възраст и мъжки пол (358). В епидемиологично проучване Benito-Leon и съавт. намират 96 (38,7%) от 248 пациенти с ЕТ, оплакващи се от проблеми със слуха, сравнени с 1371 (29,4%) от 4669 контроли (50).

Заболяването е с бавен хронично прогресиращ ход (36). С времето честотата на тремора намалява, но амплитуда му нараства (приблизително между 3,1% и 5,3% годишно) и се обхващат и по-проксимални мускулни групи (260). С повишаването на амплитудата се нарушава все повече двигателната, функционалната и социалната активност на пациентите (251). Нарушава се писането, храненето, пиенето на течности, обличането, говорът, работа с компютър и други двигателни дейности (125). Между 20 и 25% от пациентите с ЕТ са принудени да се пенсионират по-рано, поради трайна нетрудоспособност (446).

С прогресията на заболяването се обхващат нови анатомични области, появява се и тремор в други положения на крайника (кинетичен, интенционен и накрая статичен) (255). При всички случаи, преобладават по амплитуда тези видове тремор, които са се появили по-рано в прогресията на заболяване. При един и същ пациент, невинаги прогресията на заболяването е еднакво бърза. Може да има периоди на по-бърза и по-бавна прогресия (202).

За по-пълно изучаване на характеристиките на ЕТ, Deuschl и колектив (117) предлагат разделянето му на три субтипа:

1. Фамилен - данни за най-малко един първородственик с ЕТ.

2. Спорадичен (есенциален) - без данни за фамилност и развитие преди 65 годишна възраст

3. Сенилен - развитие на ЕТ след 65 годишна възраст и без данни за фамилност.

Това разделяне е полезно на клиницистите, защото има данни, че фамилните случаи имат по-ранно начало и по-богата клинична картина, а тези, които развиват ЕТ по-късно, имат по-голям риск за деменция (297). Фамилният тремор е с по-ниска честота и по-висока амплитуда, а спорадичният е с по-висока честота и по-ниска амплитуда, близка до тази на усиления физиологичен тремор, което прави трудно разграничаването им.

6. ДИАГНОСТИЧНИ ПРОБЛЕМИ, ПОДБОР НА ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ, ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА И СКАЛИ ЗА ОЦЕНКА

Есенциалният тремор е описан подробно още в ранните години на XIX век (103), но и до ден-днешен не са създадени универсално приети критерии за поставянето на диагнозата ЕТ (87,211). Диагнозата се базира основно на опита на клинициста да разпознава белезите на ЕТ. За да бъдат определени случаите на ЕТ в дадена популация е необходимо прецизно диагностициране на суспектните болни. За това са необходими задълбочени познания за основните клинични характеристики на заболяването, за особеностите на неговия ход, както за и най-важните заболявания влизащи в диференциална диагноза.

Голямо значение за уточняване на диагнозата имат добре снетата анамнеза, клиничната характеристика и неврофизиологичните методи. Лабораторните тестове и невроизобразяващите методи имат за цел изключване на друго заболяване. От анамнезата на пациента изключително важни са: анатомичната област, от която е започнало заболяването, данните за наследственост, за прогресия по амплитуда и топография (бърза, бавна или липсваща), повлияване на тремора от алкохол, прием на медикаменти с потенциален треморогенен ефект, фактори провокиращи (писане, волеви движения) или намаляващи (покой) изявата на тремора (9). Възрастта, на която е започнало заболяването и полът

нямат принос за диференциалната диагноза на треморите. Фамилна история се наблюдава при около 50-60% от случаите с ЕТ (108). Алкохолът временно потиска амплитудата на тремора при около 50-70% от пациентите (225,227,401). Важна роля от разпита на болния е събирането на данни за заболявания или прием на медикаменти, които могат да предизвикат усилен физиологичен тремор. Например пациенти с хипертиреоидизъм могат да се оплакват от тремор на ръцете, отслабване на тегло, обилно изпотяване, топла и влажна кожа, психомоторна възбуда (386). При тези болни е добре да бъдат изследвани щитовидни хормони. Медикаменти, които могат да предизвикат тремор са бета-рецепторните и допаминовите агонисти, lithium, rezerpine, антиепилептици (valproate, phenytoin, carbamazepine), антиаритмиците (amiodarone, procainamid), метилксантините (кофеин, theophyllin), симпатикомиметиците (амфетамини, cocaine, ephedrin, salmoterol, albuterol) невролептици, трициклични антидепресанти (amytriptyline, imipramine), антихистаминовите медикаменти, антихолинергичните, кортикостероидите, както и тежки метали (арсен, олово, манган, живак) (64). Всеки тремор започнал непосредствено след прилагането на нов медикамент, независимо от това дали е известно, или не той да причинява тремор трябва да се приема за медикаментозен.

Клинично трябва да се установи топографското разпределение на тремора - горни или долни крайници, един или повече крайници, главата, гласът, брадичката, езика, тялото или тяхното съчетание. Важно е да се установи видът на мускулната активност, при която се установява тремор (статичен, постурален, кинетичен, интенционен или комбиниран тремор), симетричността, ритмичността, амплитудата и приблизителната честота (26). Търси се наличието на допълнителни екстрапирамидни симптоми или други симптоми - промени в мускулния тонус или координацията. При прегледа пациентът трябва да напише едно стандартно изречение, за да се оцени писането и дали то се извършва с помощта на компенсаторни движения. След това пациентът се подканва да нарисува определени фигури (спирала, права и вълнообразна линия). Изследва се и възможността за наливане на течности, като се използва висока 8 см

пластмасова чаша без дръжки, напълнена с вода до 1 см от горния ръб. Водата се прелива в друга еднаква чаша, оценява се колко процента от водата се излива извън чашката (318). Подканва се пациента да отвори леко устата си, да каже няколко изречения, за оценка на тремора на гласа и долната челюст.

6.1. ***Диагностични трудности и критерии***

Диагнозата се поставя трудно и при около 30-50% от пациентите е неправилна, като предимно се бърка с Паркинсонова болест или дистония. Това прави заболяването най-често погрешно диагностицираното неврологично заболяване (397,400). Голяма част от пациентите имат лек тремор, който се отдава като феномен на „стареенето“. Няколко проучвания предоставят данни на частта от случаите с ЕТ, които не са диагностицирани преди самото изследване. Те включват следните проценти от случаите: 100% (Танзания) (124), 97,1% (Финландия) (136), 91% (Турция) (429), 90% (Сингапур) (434) и 79,7% (Испания) (48). Тези страни са от разнообразен социално-икономически ранг, което показва голям брой на недиагностицираните случаи сред популацията.

Поради липсата на идеален универсален маркер за заболяването, диагностичния процес е затруднен. Критериите за диагнозата ЕТ, освен проблем на клиничната практика, са и проблем на епидемиологичните проучвания. С оглед подобряване на сигурността и точността на диагнозата са правени много опити за подбор на подходящите за целите на епидемиологично проучване критерии, например: да обхващат максимално болните с ЕТ и да имат малък процент фалшиво положителни резултати. Всички лабораторни и образни изследвания при пациенти с ЕТ са нормални и имат за цел да се изключи друго заболяване. Разработени са и няколко скриниращи инструмента с оглед улесняване идентифицирането на потенциални случаи и последващо верифициране на диагнозата, включващи: Essential tremor specific questionnaire (349), Kiel Tremor Screening Instrument (249), Modified finger-nose-finger screening tool (263). За да е добър един скриниращ метод, той трябва да има добра дискриминативност, т.е минимален брой фалшиво-положителни и фалшиво-отрицателни резултати, да бъде евтин и лесен за изпълнение. Количествени описания на

дискриминативността дават показателите чувствителност, специфичност и положителна и отрицателна прогностична стойност. Те се измерват в проценти. Колкото е по-висок процентът, толкова по-добри качества има тестът. Чувствителността измерва съотношението на действително позитивните резултати, които са били вярно идентифицирани като такива (т.е. % болни хора, които са идентифицирани като имащи съответното състояние); специфичността измерва съотношението на негативните резултати, които са били вярно идентифицирани (т.е. % на здрави хора, които са били разпознати като нямащи съответното състояние). Чувствителност от 100% означава, че тестът разпознава болните хора като такива - това е високочувствителен тест, негативният резултат изключва възможността пациентът да е болен. Специфичност от 100% означава, че тестът разпознава здравите хора като здрави - позитивен резултат означава, че тестът потвърждава болестта. Положителна прогностична стойност е процентът пациенти, които тестът е определил като "болни" спрямо тези, които наистина са "болни" /определени с дадени клинични критерии/. Отрицателна прогностична стойност е процентът пациенти, които тестът е определил като "здрави" спрямо тези, които наистина са "здрави" /определени с дадени клинични критерии/. Един от най-разпространените и широко използван в редица епидемиологични проучвания скриниращ въпросник е „Essential tremor specific questionnaire“ (349,53,315). Състои се от 12 въпроса отразяващи наличието на тремор в различни части на тялото и при различни дейности (**Приложение I**). Пациентите отговарят на въпросите с „да“ и „не“. При наличие на един или повече отговора „да“ пациентите са положително скринирани и подлежат на верифициране на диагнозата на базата на специфични клинични критерии. Измерената специфичност на въпросника е 96%, чувствителност 72% и положителна прогностична стойност 80%.

До този момент липсват универсално приети критерии за диагноза. Различни изследователски групи предлагат набор от клинични критерии с цел подобряване на диагностицирането. Първите клинични диагностични критерии за ЕТ са създадени и предложени от TRIG (група за изследване на тремора) през

1995 г. (**Приложение III**). Те систематизират клиничните случаи по следния начин: болни със „сигурна“ (definite), „възможна“ (probable) и „вероятна“ (possible) диагноза ЕТ. Критериите са базирани предимно на клиничната картина, продължителността на тремора и неговото разпространение в различни райони на тялото (112). През 1996 година са предложени други критерии на NIH (Национален институт по здраве)**.** Те залагат основно на степенна на засягане от ЕТ **(**72).

През 1998 г. Асоциацията по Двигателни Нарушения (Movement Disorders Society), спонсорира интернационална среща на специалистите по двигателни нарушения в Kiel, Германия, която има за цел да създаде консенсус за терминология и диагностични критерии при различните треморни синдроми**.** Те изготвят критерии за ЕТ, които залагат само на определянето на класически есенциален тремор, което да улесни търсенето на случаите в епидемиологичните проучвания (**Приложение II**). За разлика от посочените по-горе критерии, при тези времетраенето на тремора не е определящ фактор. Отделят се и някои треморни синдроми - първичен ортостатичен тремор, дистоничен тремор, изолиран тремор на брадичката и езика, на гласа и на долните крайници (112).

Друг тип критерии, за диагностика на ЕТ са Вашингтонските критерии (WHIGET), предложени от Louis и сътр. (298). Те позволяват лесно разграничаване от често срещания сред популацията усилен физиологичен тремор, но са сравнително рестриктивни (123,156,177,294) (**Приложение IV**).

През 2000 година Elble, предлага същински (core) и вторични критерии (secondary) за ЕТ, с цел подобряване разпознаването на заболяването (130). В своите критерии добавя и червени знамена, за които трябва да внимават клиницистите:

- Унилатерален тремор, фокален тремор, тремор в долни крайници, ригидност, брадикинезия, тремор в покой, нарушения в походката
- Внезапно или бързо начало
- Лекарства, който могат да причинят или влошат тремора.
- Изолиран тремор на главата с абнормна поза.

6.2. ***Инструментални методи***

Електрофизиологичните методи не регистрират специфични за ЕТ характеристики на тремор, те само повишават диагностичните стойности на клиничните критерии и подмопамагат диференциалната диагноза (12). Чрез електромиографско изследване може да се определи честотата, амплитудата и патерна на тремора (334). Най-надежден показател от ЕМГ изследването е синхронизацията във времето на залповете от активност, отведени от мускулите антагонисти. При съобразяване и с другите електромиографски параметри - честота, амплитуда и продължителност на залпа, диференциалната диагноза значително се улеснява (10). Електромиографски се изследва мускулната активност при всички фази на движение в по-силно засегнатия крайник с помощта на повърхностни биполярни електроди, като обикновено се използват двойка мускули на предмишницата m. flexor digitorum и m. extensor digitorum communis (14). Честотата на ЕТ варира от 4-8 Hz до 6-12 Hz при различните субтипове (335). Типични са залповете от синхронна активност в антагонистите, по-изразени в екстензорните мускулни групи. Описани са случаи на отвеждане на залпове от активност само от антигравитационните мускулни групи, както и случаи с алтерниращa активност от двойка мускули антагонисти (2). Въз основа на типовете електромиографска активност е предложено разделянето на есенциалния тремор на две подгрупи (76,99). При есенциален тремор тип А се отвежда синхронна мускулна активност от антагонистите с честота 5,5-10 Hz. При тип В се отвежда алтерниращa мускулна активност с честота 5,5-8 Hz (370). Смята се, че болните от тип В имат по-голям шанс да развият по-късно Паркинсонова болест. (139,285). При изследване на Богданова и Миланов, също се установява ясна връзка между ЕТ тип В и Паркинсонова болест, което се наблюдава при по-голяма продължителност на заболяването и по-напреднала възраст (2). Този извод определя по-лоша прогноза за пациентите с ЕТ тип В и налага тяхното периодично клинично наблюдение. Електромиографското изследване дава възможност и за измерване на проводимостта на периферните нерви при съмнение за тремор вследствие на полиневропатия.

Акселерометрията е метод, който може да измерва механичното придвижване на части от тялото в пространството при наличие на тремор. Честотата и амплитудата на тремора се измерват с линеарни акселерометри, които представляват малки пиезокристални електронни средства, които се прикрепят към тялото или негови части. Най-прецизна е триаксиалната акселерометрия. При нея акселерометърът се състои от три отделни пиезоелектрични единици, които са чувствителни към отклонения в три взаимно перпендикулярни оси. Акселерометърът се прикрепя към изследваната част на тялото - обикновено при тремор на ръцете върху гърба на ръката в дисталната част на метакарпална кост, на 9 см от улнарния епикондил на китката. Записите се правят при покой и при различни фази на движение. Основните три параметъра на тремора при акселерометрия са амплитуда, честота и наличие на тремор за определен период от време (14). Акселерометрията може да се използва за мониториране на тремора, при продължителни 24-часови записи, за да оцени количествено неговата тежест, продължителност и интензитет (190,461).

Функционалните невроизобразяващи методи - PET, SPECT не са навлезли масово в клиничната практика, освен това те не измерват директно загубата на неврони, а служат за индиректна оценка за нейния размер. Те дават възможност за изследване на мозъчната невротрансмисия и могат да дадат информация за функцията на допаминергичните терминали, серотониновите клетки, норадренергичната и холинергичната функция. За тази цел се използват различни радио изотопни маркери (радиолиганди) (16,31). Съвременните тенденции в развитието на нуклеарната медицина дадоха възможност за „in vivo“ проследяване на патофизиологичните промени при редица невродегенеративни и някои психиатрични заболявания с нарушена допаминова регулация. Това стана възможно посредством изобразяване на т. нар. допаминови транспортери (DAT) чрез маркирането им с радиолиганди. Тези радиолиганди селективно се прикачват към DAT и така може да бъде наблюдавано натрупването им в стриатума и други подкорови структури. Изобразяването на този процес се осъществява чрез еднофотонна емисионна томография (16). Лъчевото натоварване за пациента при

този тип изследвания е подобно на това при осъществяване на конвенционално компютърно томографско изследване, което го прави удобно неврологичната практика. Допаминовите транспортери представляват протеини, разположени в пресинаптичната мембрана, които контролират нивото на допамина посредством обратния му захват (reuptake) след неговото взаимодействие с постсинаптичните рецептори (31). Доказано е, че намаляването на DAT в стриатума отразява загубата на нигростриарни допаминергични неврони или допаминов дефицит, а увеличаването му - допаминов излишък. SPECT изобразяването на DAT с радиолиганди е методика, която ни дава възможност за параклинично отдиференциране на идиопатичния паркинсонизъм от есенциалния тремор на Minor. Значителни затруднения има понякога при клиничното разграничаване на ПБ от ЕТ, особено при пациенти с леко изразени паркинсоноподобни симптоми (брадикинезия, ригидност, постурална нестабилност) и едновременно присъствие на тремор в покой и акционен тремор. В тези случаи SPECT ни осигурява патогномични белези за избор на диагноза. При ПБ има сигнификантно асиметрично редуцирано стриарно натрупване с по-изразени промени в контралатералната на клинично засегната страна (321), докато при ЕТ не се установяват патологични промени в натрупването на радиолиганди в стриатума. Освен това при ПБ се установява по-изразен дефицит на допаминови транспортери в путамен и съответно отношението путамен/каудатус е по-ниско. SPECT сканирането с интравенозно прилагане на ^{123}I-Ioflopan (DATSCAN) разпознава рано допаминергичния дефицит на нигростриалната допаминергична система и по този начин рано разграничава пациенти с паркинсонизъм от тези с есенциален тремор (15,150).

В последните няколко години, транскраниалната доплерова сонография се използва като средство за разграничаване на ЕТ от ПБ (200). При едно скорошно проучване е установена билатерална хиперехогенност > 20 см^2 на substania nigra при 91% от 80 пациента с ПБ, 13% от 30 пациента с ЕТ и 10% от 80 здрави контроли (120).

6.3. ***Диференциална диагноза***

Диференциалната диагноза включва различни заболявания, които имат в клиничната си картина кинетичен, постурален, интенционен или тремор в покой. Най-често в диференциална диагноза влизат следните заболявания: ритмични миоклонии, клонуси, паркинсонов тремор, усилен физиологичен тремор, психогенен тремор, фокална дистония, болест на Wilson, тремори при полиневропатии и метаболитни или ендокринни болести (хипертиреоидизъм, хипогликемия, хипокалцемия) (85,154). Около един на трима пациенти с тремор се диагностицира погрешно, най-честите грешки са ПБ и дистония (204). В диференциално-диагностичен план на първо място трябва да се отграничат ритмичните двигателни нарушения - ритмичните миоклонии и спонтанния клонус. Клонусът представлява серия от ритмични, монофазни (в една посока) мускулни съкращения и релаксации на група мускули (478). Еднопосочното мускулно съкращение го отличава от тремора, при който мускулното съкращение е винаги двупосочно. Треморът, за разлика от клонуса засяга мускулите агонисти и антагонисти. Пасивното разтягане на мускула засилва клонуса, но не и треморът. При спонтанния клонус са налице и пирамидни белези (107). По-трудно е разграничаването на акционния тремор от ритмичните миоклонии. Най-важната характеристика на миоклоничните движения е бързината (10-50 ms), ограничеността, внезапно начало и край и липсата на волеви контрол. Те могат да се проявят едновременно с много други двигателни нарушения при един и същ пациент, например при пациенти с ЕТ, наследствена миоклонична дистония и хорея на Huntigton. Електромиографското изследване е много полезно за поставяне на диагнозата (310). По-рядко в диференциално-диагностичен план може да попадне епилепсия парциалис континуа на Кожевников. Представлява специфичен тип ритмичен епилептичен клонус на група мускули на лицето, ръката или крака, който продължава денонощно, често придружен с хемипарези. В ЕЕГ се регистрират локализирани пики и комплекси пика - бавна вълна (62).

Диференциалната диагноза с паркинсоновия тремор създава значителни затруднения. Много болни с ЕТ в нашата страна се диагностицират и се лекуват

като страдащи от Паркинсонова болест и обикновено дълги години приемат антипаркинсонови медикаменти без ефект (2,3,7).

Пациентите с паркинсонизъм имат намалена лицева експресия, ригидно повишен мускулен тонус, забавеност на движенията и асиметричност на симптоматиката. Почеркът на пациентите с ПБ е с тенденция за микрография, докато този при ЕТ е едър с насичане на буквите. Паркинсоновият тремор бързо обхваща крайниците по хемитип, докато есенциалния прогресира бавно към другата ръка и засяга главата, гласа, което се среща много рядко при паркинсоновия, който може да засегне периоралните структури (241). Понякога в клиничната картина на ЕТ е налице загуба на физиологичната синкинезия на ръката, феномен на „зъбчато“ колело и привидна ригидност, което създава диагностични трудности, особено ако е налице тремор в покой. При двете заболявания най-често се среща комбиниран тремор, но при паркинсонизма преобладава статичен тремор, а при есенциалния - акционен (42). Появата на статичен тремор в клиничната картина на ЕТ, обикновено се предшества от едър, с голяма продължителност акционен тремор (85). Типичният паркинсонов тремор е в покой, предимно на горните крайници, асиметричен, дистален и прогресиращ. Характерно е, че не прогресира към проксималната част на крайника, но може да засяга повече от една става (9). Електромиографски при типичния тремор в покой се отвежда алтернираща активност от мускулите антагонисти с честота 5-7 Hz (445). Приблизително същата електромиографска характеристика се установява и при ЕТ тип В. Освен типичния статичен тремор при 90% от пациентите се наблюдава още два вида акционни тремори (450). Въпреки че заболяването обикновено започва със статичен тремор, при около 20% от случаите може да започне само с акционен, което създава проблем в диференциално-диагностичен план. Първият вид е високочестотен (8-12 Hz), с характер на усилен физиологичен тремор. Този тремор се среща при около 30 % от пациентите и неговата амплитуда винаги е по-ниска от тази на статичния тремор (118). Вторият вид постурален тремор е нискочестотен (8-9 Hz), среща при около 60 % от пациентите и често се бърка с есенциален тремор (224,456). При различните разновидности на акционния

паркинсонов тремор се отвежда алтерниращa или синхронна активност с различна честота (207). Някои автори установяват, че пациенти с ЕТ имат 4 пъти по-висок риск от общата популация да развият ПБ (51,332,475). При тях болестта се развива предимно в крайниците, които са по-засегнати от ЕТ. При 2/3 от случаите латентността за развитие на паркинсонизъм е под 10 години.

Трудности възникват и при разграничаването на ЕТ от усилен физиологичен тремор. Треморът е ниско амплитуден, високочестотен, постурален и кинетичен. Най-често обхваща горните крайници двустранно. Клинично започва едновременно от двете ръце и не прогресира повече по амплитуда, не обхваща нови области, за разлика от ЕТ. Може да се появи инцидентно при всеки човек поради повишени нива на катехоламините след физически упражнения, при невротични състояния, тревога, стрес, депресия, преумора, недоспиване, хипотермия, анестезия и различни медикаменти (486). По-горе бяха посочени голям брой медикаменти, които могат да предизвикат усилен физиологичен тремор. Електромиографски се представя от нискоамплитудни, лошо отграничени залпове от синхронна мускулна активност с честота 8-12 Hz (59).

При всички форми на дистония често се намира тремор на крайниците с различна характеристика от този на есенциалния (99). При дистониите се среща два вида тремор (370). Първият е неритмичен, локализиран в части на тялото, обхванати от дистонията, и е свързан с опит за преодоляване на дистоничната поза. Този фокален тремор е постурален и кинетичен, с вариабилна амплитуда и честота (под 7 Hz). Типичен пример е цервикалната дистония с дистоничен тремор на главата, която най-често се бърка с ЕТ (30). Вторият тип тремор, който се локализира в части на тялото, които не се обхванати от дистонията. Треморът е постурален, нерегулярен с вариращa амплитуда и честота (4-8 Hz). За диференцирането е добре да се знае, че дистониите се засилват, когато засегнатата част на тялото се постави волево в посока, обратна на действието на дистоничното движение. В тези случаи при дистония се наблюдава и активиране на съседни мускули, които не са свързани с движението (79). Палпацията на мускулите в засегната част може да установи наличието на спазъм в по-

повърхностните мускулни групи. В хода на заболяването преходния мускулен спазъм може да удължи своята продължителност или да премине в продължителни абнормни пози, които са много характерни за дистониите. Наблюдават се и „сетивни прийоми“ (докосване по кожата на определена част на тялото) или компенсаторни пози, които потискат дистониите (26). Електромиографски се намира синхронна активност в мускулите антагонисти, но поради недобрата синхронизация се наблюдава известно разминаване на залповете (449). Наличието на коморбидност между двете заболявания е често явление (81,114,128,364), Jankovic описва двете заболявания при 28.2% (206), Lou намира наличие на дистония и ЕТ при 47% от пациентите (250).

Психогеният тремор е честа причина за неправилна диагноза (426). Проявява се като комбинация от статичен, постурален и кинетичен тремор, който варира по честота и амплитуда в зависимост от психичното състояние (166). Обикновено най-силно изразен е постуралния, следван от статичния и акционния тремор (384). Може да сменя посоката и честотата си. Най-често се засягат ръцете, понякога се наблюдава тремор на главата и краката (173). Електромиографски се отвежда алтернираща активност с честота 6-7 Hz и вариращa амплитуда (384). Белезите, които трябва да се търсят за отличаване от ЕТ са:

- Внезапно начало;
- Статичен ход;
- Спонтанни ремисии;
- Соматизационни оплаквания, неанатомични нарушения на сетивността, атипични нарушения на походката;
- Наличие на психично заболяване;
- Засилва се при повишаване на вниманието, а намалява при отвличане;
- Нерегулярен характер, обхваща проксималните мускули при задържане в дисталната част на крайника от екзаминатора;
- Засилва се при поставяне на тежест върху крайника.

Всички останали тремори се потискат при поставяне на тежест върху крайника. Полезен тест е да се накара пациентът да тактува със здравата ръка, като променя честотата, при което треморът в болната ръка също променя своята честота (174,329).

При млади пациенти (≤40 г.) с тремор, без наследственост и неповлияване от алкохол винаги трябва да се мисли за болест на Wilson, при която треморът се проявява при около 50% от пациентите. Той е асиметричен, може да бъде в покой, постурален или кинетичен, проксимален или дистален, фин или едър (като биене на крила на птица). Диагнозата може да се постави само чрез комбинация от изследвания, които включват серумен церулоплазмин, 24-часово съдържание на мед в урината, очно изследване за търсене на пръстените на Kayser-Fleischer и чернодробна биопсия за определяне на медното съдържание (140,330).

Пациенти с ЕТ, които имат в клиничната си картина белези на атаксична походката, трябва да се отграничават от спиноцеребеларните атаксии, особено от тези, които имат в клиничната си картина кинетичен или постурален тремор на горни крайници (снипоцеребеларни атаксии тип 2, 12, 15, 16, 19 и др.) (319). За разлика от тях при ЕТ не се наблюдават булбарни нарушения (дизартрия и дисфагия), нистагъм, церебеларни очедвигателни нарушения и пирамидни белези (314). МРТ изследването показва дифузна малкомозъчна и столова атрофия (402).

При част от пациентите с полиневропатии, по-често при демиелинизиращите се наблюдава вторичен дистален, предимно постурален и кинетичен тремор с честота 6-8 Hz клинично наподобяващ есенциалния (170,393). Предполага се, че появата на такъв вид тремор се дължи на селективна увреда на IA проприоцептивните влакна от мускулните вретена, което довежда до промяна в рефлекса на разтягане на мускула. Наличието на отпадни сетивни и двигателни нарушения, както и наличието от ЕМГ за ниска скорост на провеждане по нервните влакна с удължено дистално време и F-вълна значително улесняват диагнозата (458).

Друг тип тремор, който може да породи диференциално диагностичен проблем е предизвикания от алкохол тремор. Той може да се породи както при

абстинентен синдром, така и при болни с хроничен алкохолизъм. В първия случай се получава постурален тремор от 6 часа до 3 дни след спиране на употребата на алкохол и спада на неговото серумно ниво, който бързо се повлиява от поемане на алкохол (401). Повлияването от алкохол е краткотрайно и се последва от засилване на тремора. Треморът е най-честата проява на абстинентен синдром и се комбинира с обща възбудимост и симпатикова симптоматика – изпотяване, тахикардия, артериална хипертония и др. По-рядко при делириум тременс се получава едър кинетичен тремор. Същият синдром се получава и при спиране прилагането на други депресанти на ЦНС, бензодиазепини, барбитурати и опиоиди. Причината за възникване е симпатикова свръхактивност и повишени нива на катехоламините. Треморът е постурален, двустранно еднакъв с честота 8-12 Hz, по-висока от тази на есенциалния, но амплитудата му е ниска и променлива. Може да обхване и главата. При хроничен алкохолизъм, извън фазата на абстиненция е налице нерегулярен, асиметричен, предимно постурален тремор на ръцете с честота 8-12 Hz и евентуално други увреди на ЦНС и ПНС (442). Треморът е ниско амплитуден, поради което не смущава движението. При много напреднал алкохолизъм може да се появи и тремор на долни крайници и тялото, който се дължи на трайна увреда на ствола и малкия мозък.

6.4. ***Скали за оценка на ЕТ***

През последните 10 години все повече внимание се обръща на необходимостта от оценка на въздействието на болестта и терапевтичните интервенции върху здравето на индивида. 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) (92). Включването на тестове за измерване на тежестта на дадено заболяване и неговото отражение върху социалното функциониране в клиничната практика изисква те да са свойствени за пациента, да са лесни за разбиране, да не съдържат сложни думи или неясна терминология. Ако оригиналният вариант на въпросника е на чужд език, той

трябва да бъде адаптиран по стандартна методология, включваща прав и обратен превод, която гарантира, че преведената версия е не само съобразена с етнолингвистичните особености на съответната страна, но е и концептуално еквивалентна на оригинала (5).

Общоприето е, преди да се започне рутинната им употреба в клиничната практика, да преминат през утвърдени психометрични тестове или с други думи да се валидират. Предвид направения обзор минимумът за една добра измервателна скала трябва да включва психометрична оценка на надеждността, валидността, а при оценка на ефекта от лечение, и отговора към лечение (19). Надеждността на един въпросник е показател за неговата възпроизводимост. Съществуват два основни подхода за оценка на надеждността: вътрешна съгласуваност и тест-ретест репродуктивност (5). Вътрешната съгласуваност (internal consistency) показва до каква степен въпросите на една субскала в действителност изследват един-единствен фактор. Нарича се още коефициент алфа на Кронбах. Той се изчислява по формула и може да бъде от 0 до 1. По-високите стойности показват по-висока степен на корелация и е прието стойността на този коефициент да е по-голяма или равна на 0,70. Тест-ретест надеждността (test-retest reliability) се състои в това при двукратно измерване при еднакви условия да се получат еднакви или много близки резултати. Резултатите от първото изследване на анкетирания трябва да корелират в голям степен с тези при повторното му изследване след интервал от време, през който не е настъпила промяна в състоянието (например 2-3 седмици). Определя се коефициент r на Pearson между резултатите от двете попълвания, който трябва да е $\geq 0,70$ или може да се сравнят двете изследвания с теста на Student.

Валидността отчита до колко даденият тест измерва теоретичния модел, за който е създаден. Това е т.нар. конструктивна валидност (construct validity) и тя най-често се изследва. В основата й стоят дискриминативната и конвергентна валидност (327). Конвергентната валидност (convergent validity) на една скала може да се изследва чрез измерване на корелацията (коефициент r на Pearson) или с друг вече валидиран и прилаган инструмент, който изследва аналогични сфери.

Ако съществува статистически значима степен на корелация между аналогичните им субскали значи изследвания въпросник също е психометрично валиден. Дискриминативната валидност отразява способността на инструмента да разграничава различните групи пациенти при различни състояния. Някои автори изследват и вътре-класова корелация (interclass correlation). Тя показва до каква степен подточките, съставящи една субскала на въпросника (за да няма припокриване стойността на изследваната точка се изважда) корелират с общата стойност на субскалата, към която принадлежат. Поне 80% от корелациите между субскалата и съставящите я точки трябва да са по-големи или равни на 0,40. Ако тя е по-голяма от стойността на корелацията с останалите субскали на въпросника (с поне две стандартни грешки) тогава сме доказали т.нар. item-discriminant validity. Това означава, че подточката разграничава субскалата, към която принадлежи от останалите субскали на въпросника. Изследва се и степента на корелация между различните субскали на въпросника (interscale correlation), като поради същите причини тя трябва да е по-ниска от собствения коефициент алфа на Кронбах на изследваната субскала (19). Ако се налага използването на скала за оценка на ефектите от дадена интервенция е необходима оценка на терапевтичния отговор. Отговор на лечението е показател за способността на измерването да открие значителна промяна на състоянието във времето като например значителна редукция на симптоматиката (175). Към момента се използват редица скали за оценка на тежестта на есенциален тремор, включващи: Fahn-Tolosa-Marín Tremor Rating Scale (TRS) (422), Bain and Findley Clinical Tremor Rating Scale (38), Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor Rating Scale (WHIGET) (264), The Essential Tremor Rating Assessment Scale (TETRAS) (466), Matsumoto Clinical Tremor Rating Scale (136). Налични са и скали за оценка на неработоспособността, ежедневните дейности и качеството на живот при пациенти с ЕТ, включващи: Columbia University Assessment of Disability in Essential Tremor (CADET) (476), Essential Tremor Embarrassment Assessment (ETEA) (451), Bain and Findley Handicap Scale (38), Glass scale (155), Quality of life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST) (454). При една част от скалите,

оценката се извършва от клиницист, експерт в областта. При друга част, болните сами попълват скалите или отговарят на въпроси. От цялото многообразие от скали за оценка на есенциален тремор, само тези, които изпълняват базисните клинометрични критерии за надеждност и валидност, и евентуално отговор към терапията, са представени по-долу:

6.4.1. Скали, при които оценката се прави от клиницист

Fahn-Tolosa-Marín Tremor Rating Scale (TRS). Целта на TRS е да измери тежестта на симптомите и степента на инвалидизация при пациенти с тремор. Въпреки че не е специфично създадена за оценка на ЕТ се използва широко предимно при проучвания на терапевтични ефекти. Съставена е от две части за тежест и инвалидизация. Субскалата за тежест измерва наличието на тремор в различни области на тялото, както и наличието на тремор при писане и рисуване, оценяван по 5-степенна скала (където 0 = липсва тремор, а 4 = тежък тремор). Субскалата за инвалидизация включва различни ежедневни дейности, оценявани от пациента по 5-степенна скала в зависимост от влиянието на тремора върху дадена активност.

Психометрични параметри: Представени са надеждност и валидност. TRS-субскалите показват приемлива между изследователска (inter-rater) надеждност (измерена чрез weighted kappa=0,87), а по отношение на валидността - умерени корелации вътре в скалата (r > 0,17-0,65) (422).

Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor Rating Scale (WHIGET). Целта на скалата е да оцени акционния тремор от 0 (липсва тремор) до 4 (тежък тремор) по време на извършването на шест различни теста: при протегнати пред тялото ръце в пронация, при пиене от чаша, при разливане на течност между 2 чаши, при използване на лъжица, при рисуване на Архимедова спирала и при носопоказалечна проба. Максималният сбор точки от тази скала е 36. Колкото е по-висок, толкова по-изразено е треперенето. Тази скала има неудобството, че оценява единствено тремора на горни крайници. Психометричните параметри са представени само за надеждност на скалата,

която показва приемлива междуизследователска (inter-rater) надеждност, измерена чрез weighted каппа=0,97 (264).

The Essential Tremor Rating Assessment Scale (TETRAS v3.1). За количествено оценяване на ЕТ е предложена скала в две части - двигателна скала, базирана на оценката на екзаминатора и скала за оценка на инвалидността - базирана върху субективното усещане на пациента, за това как се справя с изпълнението на ежедневните дейности. Петстепенната двигателна скала измерва наличието и тежестта на есенциалния тремор в различни анатомични региони на тялото, проявата му при писане, рисуване на Архимедова спирала и задържане на писалка над дадена точка. Субскалата за двигателна дейност варира от 0 (липсва тремор) до 4 (тежък тремор). Максималният сбор точки от тази скала е 64. Петстепенната скала за оценка на изпълнението на ежедневните дейности обхваща 12 активности като говор, хранене с лъжица, пиене от чаша, лична хигиена, обличане, наливане, носене на чиния, използване на ключове, писане, работа, социално влияние. Оценяването на тази субскала е от 0 до 4, в зависимост от нарушението на ежедневните дейности. Максималният сбор точки от тази скала е 48. Общият сбор от двете субскали е 112 точки. Колкото по-висок е резултатът, толкова по-тежко е засягането. TETRAS v3.1 е една от най-новите скали за оценка на тежестта на есенциален тремор, която оценява специфично болните с това състояние, а не както повечето скали, които са създадени за оценка на тремора, независимо от основното заболяване.

Психометрични характеристики: Представени за данни за надеждност и валидност на скалата. Двигателната скала показва приемлива между изследователска (inter-rater) и вътрешна/повторна (intra-rater) надеждност ($r>0,94$ и $r>0,96$). Представени са данни за конвергентната валидност под формата на корелации между скалата за двигателна дейност и тази за нарушения в ежедневните дейности ($r>0,69$) (134,466). Авторите са измерили валидността на двигателната скала, сравнявайки резултатите с оценката за тежестта на тремора и с попълнената от болните скала за нарушения в ежедневните дейности и освен това са оценили междуизследователската (inter-rater) и вътрешната/повторна

(intra-rater) надеждност на скалата, сравнявайки резултатите от прегледи на пациенти, извършени от 10 независими специалисти, както и резултатите от прегледи на същите пациенти от същите екзаминатори, повторени през 1 месец. Допълнително е направено измерване на възможността на приложение на скалата от специализанти по неврология, сравнено със специалисти по двигателни нарушения. Не е отчетена статистически значима разлика между изследването на специалистите и специализантите по отношение на между изследователска (inter-rater) и вътрешна (intra-rater) надеждност. Авторите заключават, че скалата е валиден и надежден индикатор за оценка тежестта на ЕТ и лесно приложима дори и от специализанти (133).

6.4.2. ***Скали, оценявани от пациентите***

Columbia University Assessment of Disability in Essential Tremor (CADET). Целта на CADET е да измери инвалидизацията, дължаща се на есенциален тремор. Създадена е за целите на клинични проучвания, одит и лекарствени изследвания. Съдържа 36 въпроса, отнасящи се до различни дейности в ежедневния живот на пациентите. По-високите резултати са индикатор за по-голяма инвалидизация. Оценени са показатели за валидност и надеждност при пациенти с ЕТ: Cronbach`s alfa варира от 0,77 до 0,89. Въпросникът показва умерени корелации със скали измерващи подобни аспекти (Pearson`s correlation r=0,57-0,69, p<0,001) (266).

Essential Tremor Embarrassment Assessment (ETEA). Целта на ETEA е да измери емоционалното неудобство при пациенти с ЕТ. Въпросникът се състои от 14 твърдения за различни социални ситуации и как те се възприемат от болните. Пациентът по собствена преценка оценява всяко твърдение и първо отбелязва дали е съгласен, или не. При съгласие с даденото твърдение, отбелязва до каква степен е съгласен с от 0 до 5 по стандартна 6 - степенна скала на Ликерт (0 - „не съм съгласен“ до 5 - „напълно съм съгласен“). Изчислява се съответно сбор А (0 - 14) от броя на отговорите „съгласен“ и сбор В сумата от степента на съгласие с

дадено твърдение (0 - 70). Максималният бал на въпросника е 70, високите оценки съответстват на високи нива на социално неудобство.

Психометрични характеристики: Представени са данни за надеждност и валидност. Въпросникът има много добра вътрешна съгласуваност (Cronbach`s alfa = 0,85) и тест-ретест надеждност (0.83 [p <0.001]). Представени са данни за конструктивна валидност под формата на корелации между въпросника и скали за оценка на инвалидизация и депресия (r=0,40 - 0,41 и r=0,45 - 0,53) (451).

Quality of life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST). Въпросникът QUEST е специфичен инструмент за изследване на качество на живот при пациенти с есенциален тремор. Включва разнообразни сфери от живота. Състои се от въпроси за здравословното състояние, самооценка на тремора в различни части на тялото и становища за влиянието му върху живота на пациентите. Пациентът по собствена преценка оценява здравословното си състояние (0 = много лошо здраве до 100 = отлично здраве). Болните оценят също и изразеността на тремора в различни части на тялото (1 = не е изразен до 5 = тежко изразен). Последната част на въпросника се състои от 30 становища, при които пациента по лична преценка оценява всяко твърдение („никога не се е случвало“, „рядко“, „понякога“, „често“, и „винаги“). Оценката се прави на базата на единен обобщителен индекс, високите стойности отговарят на ниско качество на живот. Въпросникът притежава добра вътрешна съгласуваност (Cronbach`s alpha=0,86). Има добри корелации със скали оценящи подобни аспекти: EQ-5D (r=0,40), Clinical Global Impression of Severity (r=0,39), Hospital Anxiety and Depression Scale (r=0,39) (326).

Клиницистите и изследователите без подходящ инструмент за измерване на тежестта на дадено заболяване и неговото влияние върху ежедневния живот, на техния собствен език имат 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.

Maneesrinwongul и Dixon предлагат набор от стандартизирани препоръки за културална адаптация, базирани на предшестващи обширни анализи в сферата на

социологията и психологията. Те 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 таргетна езикова популация с цел откриване на грешки в превода и последващата им корекция (316). До подобно заключение достигат и изследователи от екипа на университета John Hopkins при създаването на насоки и препоръки за превод на въпросника SIP (The Sickness Impact Profile) (54). Guillemin и съавт. постулират, че културалната адаптация има два компонента: превод на въпросника и неговата адаптация, т.е комбинация от буквален превод на отделните думи и изречения и адаптация, засягаща идиомите, конкретния културен контекст и стил на живот (163). Според скорошни публикации на Mear и Acquardo културалната адаптация се определя от две стъпки: превод (лингвистична валидизация) и оценка на психометричните качества (психометрична валидизация). Някои автори препоръчват провеждането на когнитивен тест в изследваната популация при тестването на въпросника, според Acquadro това е мярка, която може да осигури запазването на концептуалната еквивалентност между оригиналния източник и таргетните версии на въпросника (22).

7. ЛЕЧЕНИЕ НА ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

Есенциалният тремор, въпреки че бил добре описван и разпознаван, се е смятал за нелечим. През 1969 година Marshall, предлага използването на бета-адренергичните блокери за лечение. Той заявява: „*Тъй като треморът се утежнява от адреналин, бета-адренергичните блокери са достойни за едно обстойно проучване, въпреки че липсва богат клиничен опит с тези вещества*" (322). По-късно данни за ефикасността на бета-блокерите била потвърдена от Winkler and Young през 1971 година, които забелязали, че пациенти с кардиологични проблеми и придружаващ есенциален тремор имали драматично повлияване на тремора след започване на терапията с Propranolol (474). Много от пациентите с ЕТ, установявали, че след поемането на малко количество алкохол, изразеността на техния тремор намалява. През 1975 г. Growdon изказва

становище, че алкохолът потиска тремора приеман орално, но не и приложен интраартериално (227). По-късно Koller и Biary установяват, че алкохолът е един от най-мощните супресанти на ЕТ, като отчитат и значителните вреди по отношение на зависимост, толерантност и върху общото здраве (227). Schroeder и Nasrallah намират алкохолна злоупотреба при 67% от пациентите с есенциален тремор (401). През 1981 г. O'Brien описва случай на пациент с епилепсия и коморбидност есенциален тремор, при който след започване на терапия с Primidone значително се редуцира силата на тремора. След това си откритие авторът прилага лечението на нови 20 пациенти с ЕТ и установява, че при 16 от тях има много добър отговор (351). През 1986 г. Koller и Royse съобщават, че Primidone е ефективен при 40-50% от пациентите с ЕТ (230). Като и досега Propranolol и Primidone остават основните фармакологични средства на избор при ЕТ (25). В началото на 80-те години се установява, че бензодиазепините също повлияват тремора (153). През 1996 г. Jankovic и сътр. за първи път демонстрират лечение с ботулинов токсин тип А при пациенти с есенциален тремор. Установяват се добри резултати, но често срещана странична реакция е слабост на ръцете (210). По-късно се приема, че ботулиновия токсин е по-ефективен при наличие на тремор на главата или гласа. През 2002 г. Connor, установява ефективност на Topiramate, вследствие на двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване (96).

В далечната 1950 година, лекарите са правели лезии на таламуса за повлияване на неволеви движения (477). Таламотомията е първият хирургичен метод за лечение на ЕТ. Таламичната стимулация е друг метод за повлияване на тремора. Оригиналната концепция за неговата стимулация е предложена още през 1952 година от Baird (39). През 1987 г. Benabid предлага хроничната електростимулация посредством електроди, имплантирани в ядрата на таламуса за лечение на различни тремори (44). През 2003 г. Rehncrona и съавт., първи провеждат двойно-сляпо проучване на ефикасността на дълбоката мозъчна стимулация върху таламичното вентрално интрамедиерно ядро при 39 пациенти с тежък тремор, като съобщават за ефикасна супресия на тремора (385).

Лечение, което да забави прогресията на заболяването, засега няма (45,483). Използват се медикаменти, които повлияват симптоматично тремора, като потискат неговата амплитуда и подобряват качеството на живот на пациентите. Лечение се прилага само когато треморът нарушава функционалните възможности на пациента.

Пациентите с ЕТ често използват малки количества алкохол за временно потискане (2-4 часа) на амплитудата на техния тремор, след което се наблюдава „ребаунд“ феномен. С прогресията на заболяването ефекта на алкохола намалява, необходими са по-големи количества за постигане на ефект или въобще не се получава такъв (169).

7.1. ***Медикаментозна терапия***

При започване на фармаколечение е добре да се започне с ниски дози, които постепенно да се покачват според индивидуалната чувствителност на пациента (start low and go slow approach), водещо до минимизиране на страничните ефекти и подобряване толерантността на пациентите (45). При липса на ефект от медикамента в доза водеща до странични реакции, постепенно се намалява и спира. При частичен ефект може да се добави втори медикамент до достигане на оптимална доза. За пациентите, които се нуждаят само от интермитентна редукция на тремора се препоръчва ниски дози Propranolol (10-40 mg/дн.) приблизително половин час преди вечеря или социална изява (45).

Изборът на даден медикамент зависи от предпочитанията на болния и придружаващите заболявания. Например бензодиазепините са добър избор при пациенти с есенциален тремор и изразена тревожност, бета-адренергичните блокери при пациенти с артериална хипертония, ритъмни нарушения на сърдечната дейност, мигрена. Topiramate може да бъде избор при хора с коморбидност мигрена и/или затлъстяване. Медикаментите за лечение на есенциален тремор на първи избор са само два - Propranolol и Primidone, приложени като монотерапия или комбинация. Те повлияват тремора при около 50% от пациентите. Единствено те имат ниво А на ефективност като само

Propranolol е одобрен от Американската агенция за храните и лекарствата (FDA) за лечение на есенциален тремор (483). Трябва да се отбележи, че повечето проучвания за лечение на ЕТ са кратки и с малък брой пациенти (484).

Един от най-често използваните медикаменти е **Propranolol**. Той е неселективен β - блокер. Механизмът на действие на тремолитичното действие на β2 - блокерите не е известен: предполага се, че оказват влияние на периферните β2 - рецептори в мускулните вретена, тъй като използването на селективни β1 – рецепторни блокери не е толкова ефективно. Липсата на вътрешна симпатикомиметична активност е важна, понеже Pindolol е неефективен (441). В обзор на литературата до момента се откриват 13 двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания като средния брой на пациентите включени в тях е 18 (варира между 9 и 33 души), средната продължителност на лечението е 3 седмици (115). Наблюдава се приблизително 50-60% подобрение на амплитудата на тремора на горни крайници (варира между 32-75%) и по-слабо този на главата и гласа, но ефекта се изчерпва при дълготрайно лечение и води до развитие на терапевтичен толеранс при 10-15% от пациентите (20,33). Не се повлиява честота и почти не се наблюдава пълно потискане на тремора. Продължителността на действие на единичната доза е около 4 часа и затова се налага няколко приема дневно. Началната препоръчителна доза е 10 mg три пъти дневно с титриране на дозата с 20 mg на седмица до достигане на максимална горна граница от 320 mg дневно (78). Обикновено дневната ефективна доза варира между 60-240 mg. Добре е да се отбележи, че при възрастни трябва да се мониторира пулсовата честота, особено при достигане на по-високи дози. Медикаментът е противопоказан при тежка сърдечно съдова недостатъчност, хипотония, синусова брадикардия, бронхиална астма, болест на Рейно, AV блок над II степен. Нежелани лекарствени реакции се наблюдават при 12% до 66% от пациентите и включват: главоболие, главозамайване, преходно чувство на умора, брадикардия, спазъм на бронхите, намаляване на потентността. Съществуват и таблетки с удължено освобождаване, което подобрява комплайънса, поради еднократното дозиране, без да има разлика в ефекта на действие (93). За начална терапия се предпочитат конвенционалните

таблетки, поради това, че с тях дозата може да се титрира до терапевтичната, след което да се премине на тези с удължено освобождаване. Друг подход, с който се цели да не се развие толерантност към медикамента е прилагането на ниски дози Propranolol (10-40 mg/дн.) приблизително половин час преди вечеря или социална изява.

Други бета-адренорецепторни блокери като Atenolol, Nadolol и Satalol също са били изпробвани в единични проучвания. Установена е ефективност, но по-ниска от тази на Propranolol (239). Тези β- блокери могат влезнат в съображение, когато Propranolol е контраиндициран или не се понася добре.

Primidone е лекарствен препарат, който спада към групата на барбитуратите. Механизмът на действие на медикамента не е известен. Предполага се, че въздейства върху ГАМК-рецепторния комплекс и води до мембранна стабилизация. Няма корелация между серумните му нива и нивата на неговите метаболити (phenobarbital и phenylethylmalanomide) с терапевтичния ефект. При самостоятелно прилагане на метаболитите не се наблюдава ефект (77).

До момента се установяват шест двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания с кръстосан дизайн. Средният брой на пациентите е 18 (варира между 11-22) и средната продължителност на лечение е само 3,6 седмици (483). Установява се приблизително 60% подобрение на тремора на ръцете, което се подкрепя от 4 проучвания, при които е използвана акселерометрия (159). Не се установява подобрение на тремора на главата. Проблем при лечение с Primidone е наличието на странични реакции, които са зависими от дозата. Най-честите нежелани лекарствени реакции наблюдаващи се при около 20% до 30% от пациентите са световъртеж, гадене, залитане, отпадналост и сънливост, но те намаляват или изчезват след няколко дни. При иницииране на лечението често се развива остра токсична реакция към първата доза от медикамента, включваща комбинация от симптоми: гадене, повръщане, седация, атаксия, главозамайване и объркване (352). Тази реакция при някои пациенти е много изразена и те отказват да приемат последващи дози. Медикаментът има дълъг полуживот 10-12 часа. Лечението се започва с ниски дози 12,5 mg или 25 mg вечер. След една седмица

дозата може да се повиши до 50 mg вечер и бавно да се повишава с 50 mg седмично до достигане на ефективната лечебната доза (варира между 100 mg и 250 mg вечер или двукратно дневно) (230). Няма установени данни, че тази практика е ефективна за превенция от остра токсична реакция. В едно 12 месечно отворено проучване се установява, че при 13% ефектът се изчерпва с времето и се налага повишаване на дозата (228). При тези пациенти, които първоначално показват добър отговор към Primidone, но развиват толерантност е необходимо да се опита покачване на дозата до 750 mg/дн. за възвръщане на ефекта (405). До момента са проведени 3 сравнителни проучвания между Propranolol и Primidone. Установява се сходна ефикасност на двата медикамента по отношение редукцията на тремора на горни крайници (483). По отношение на тремора на главата и гласа Propranolol е по-ефективен в дневна доза до 320 mg/дн. (226). Комбинацията от двата медикамента също се прилага с добри резултати при неповлияващи се от един медикамент случаи (154).

В проучване на Миланов се установява редукция на средната ЕМГ амплитуда на тремора на Минор след приложение на Propranolol 80-120 mg или Primidone 250 mg за 30 дни. При нито един болен не е намерено пълно потискане на тремора и повлияване на статичния тремор тип В. Повлиявнето на постураклния тремор не се различава при прилагане на Propranolol или Primidone, кинетичния и интенционен тремор се повлияват само от Primidone. При двата медикамента е отчетено еднакво повлияване на болните с тремор тип А и тип В (10).

Topiramate е първия и единствен до момента медикамент, проучен в голямо мултицентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано изследване с паралелен дизайн за лечение на ЕТ (96). Фармакологичните му ефекти се дължат на неговите невростабилизиращи свойства. Той намалява честотата, при която се генерират, акционните потенциали, когато невроните са обект на постоянна деполяризация, показателна за зависима от състоянието блокада на волтажно-чувствителните натриеви канали. Повишава активността на гама-аминомаслената киселина (GABA) при някои видове от GABA рецепторите. Той слабо

антагонизира стимулиращата активност на каинат/AMPA-субтипа на глутаматните рецептори, но няма ефект върху активността на N-метил-D-аспартат рецепторния субтип. В допълнение инхибира и някои изоензими на карбоанхидразата (391). Тези комплексни механизми са отговорни за неговите антиконвулсантни свойства, докато не е ясно точно кой механизъм е отговорен за треморния контрол. Орално приложен се абсорбира бързо, максималната плазмена концентрация при доза 400 mg се достига приблизително за 2 часа. Има около 20 часа плазмен полуживот при нормална бъбречна функция. Храната няма клинично значим ефект върху разпределението му. Само частично се метаболизира, като ¾ от приложената доза се елиминира чрез бъбреците без промяна (219). Медикаментът има ниво В на препоръка от Американската неврологична асоциация (483). При три двойно-слепи, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания се намира статистически значимо подобрение спрямо плацебо по отношение на тежестта на тремора, изпълнението на моторни задачи и подобрение на работоспособността (355,95,96). При най-голямото от тях, включващо 208 пациенти се намира сигнификантно подобрение кореспондиращо на 30% спрямо плацебо. Максималната изследвана доза е 400 mg, въпреки че максимално толерираната доза от повечето пациенти е приблизително 200 mg/дн., има съобщения, че ниски дози (50 mg/дн.) също водят до клинично подобрение, без да се наблюдават странични ефекти (149,482). За оптимален контрол на двигателната симптоматика се препоръчва терапията да бъде започната с ниска доза и постепенно да се повишава до достигане на ефективна доза, за да се избегнат дозо-зависимите нежелани ефекти. Започва се постепенно с 25 mg вечер в продължение на една седмица. След това дозата може да бъде повишена с увеличавания от 50 mg седмично, прилагани в две еднакви дози. Характерен белег от клиничните изпитвания с този медикамент е високият процент на отпадали пациенти (около 1/3), поради нежелани лекарствени реакции (355). Най-чести са: парестезии, горно - диспептични оплаквания, понижен апетит, загуба на тегло, главоболие, отпадналост, виене на свят, нарушение на равновесието, нарушения в концентрацията и паметта, сънливост. Topiramate повлиява в значителна степен

способността за шофиране и работа с машини, затова пациентите трябва да бъдат предупреждавани за този му ефект.

Gabapentin е структурно свързан с невротрансмитера GABA, но той не взаимодейства с GABA синапсите, а влияе на метаболизма и реъптейка на ГАМА-аминомаслената киселина. До момента са проведени 3 проучвания изследващи ефекта на Gabapentin за лечение на есенциален тремор в сравнение с плацебо (357). Две от тях подкрепят ефективността му, докато при едно от тях липсва такава. Лечението започва с 300 mg Gabapentin. Ефективната доза се титрира бързо и може да се достигне за няколко дни чрез прилагане на 300 mg еднократно дневно на първия ден, 300 mg два пъти дневно през втория ден и 300 mg три пъти дневно третия ден. След това дневната доза може да се увеличи на 1200 mg, разделени в три приема, която обикновено е ефективна. Ако е необходимо, дозата може допълнително да се титрира с увеличаване с общо 300 mg дневно, разделена на три приема до достигане на максимална дневна доза от 3600 mg дневно (357). Gabapentin има сравнително добър профил на безопасност. Чести странични реакции са: чувство на умора, сънливост, главозамайване и повишен апетит.

Бензодиазепините като **Clonazepam** и **Alprazolam** повлияват относително добре тремора поради засилване на ГАМК-ергичната активност, въздействайки върху бензодиазепин ГАМК-рецепторния комплекс (63). В две проучвания Alprazolam (0,125 mg до 3 mg дн.) е установен като по-ефективен от плацебо и води до подобрение в клиничните скали за оценка на тремора на ръцете (25% до 34% подобрение) (165). Clonazepam (0,5-6 mg дн.) сигнификантно редуцира кинетичния тремор в едно проучване (60), докато при друго не се отчита подобрение и се установяват странични реакции при 40% от пациентите (448). Най-честите нежелани лекарствени реакции съобщавани от пациентите са: сомнолентност, замаяност, умора, нарушения в когницията. Дълготрайната употреба на бензодиазепини трябва да се използва с повишено внимание поради това, че може да доведе до развитие на физическа и психическа зависимост, както и синдром на отнемане/rebound феномен.

Olanzapine, атипичен антипсихотик в доза 20 mg дневно води до съпоставима с Propranolol ефективност в редукцията на тремора на ръцете в едно рандомизирано, кръстосано проучване (479). Той може да бъде използван само в случаите при неповлияващ се от други медикаменти тремор, поради своите метаболитни ефекти (повишаване на теглото, развитието на дислипидемия и диабет тип II).

В литературата съществуват множество медикаменти, изпробвани за лечение на ЕТ, но без да имат сигурен ефект. Такива медикаменти, за които няма достатъчно клинични данни за ефективност са: Levitiracetam, Diaminopyridine, Flunarizine, Pregabalin, Zonisamide, Amantadine, Izoniazid, Clozapine, T-2000, Glutethimide, Mirtazapine, Quitapine (483).

7.2. ***Хемоденервация***

При неповлияващ се от медикаменти тремор на гласа и главата и по-рядко на ръцете може да се опита лечение с ботулинов токсин серотип А. Токсинът действа на крайния общ двигателен път и чрез хемоденервация може да потиска временно всякакви спазми на мускулите, като предизвиква мускулна слабост, чрез блокиране на пресинаптичното освобождаване на ацетилхолин в невромускулния синапс (13). Един до няколко часа след инжектирането на токсина в моторната зона на мускула настъпва трайно инактивиране на невромускулните синапси, довеждащо до пареза и денервационна атрофия на мускула (13). Слез известно време настъпва реинервация на денервираните синапси, което довежда до реинервация на мускула и възстановяване на функцията на старите синапси след около 3-4 месеца, което налага ново инжектиране. В рандомизирано, двойно-сляпо, контролирано проучване на Brin и сътр. при 133 пациенти с ЕТ се демонстрира умерен ефект от инжектирането на 50 U ботулинов токсин тип А (15 U във всеки m. flexor carpi radialis et ulnaris и 10 U във всеки m. extensor carpi radialis et ulnaris) или 100 U (30 U във всеки m. flexor carpi radialis et ulnaris и 20 U във всеки m. extensor carpi radialis et ulnaris). Слабост на ръцете се е наблюдавала при 30% от пациентите с ниска доза и при 70% от пациентите на висока доза. (73).

В проучване за лечение на тремор на главата се съобщава за умерено до изразено подобрение в клиничните скали за оценка при приложение на ботулинов токсин (40 U във всеки m. sternocleidomastoideus и 60 U във всеки m. splenium capitis) (362). Други две проучвания също подкрепят ролята на ботулиновия токсин в лечение на тремора на главата и гласа (180). Въпреки това страничните ефекти са чести и се срещат при около 80% от пациентите. Те включват: мускулна слабост, задух, дисфония, дисфагия, посиняване в мястото на инжектиране. Тези ефекти могат да бъдат намалени чрез прилагане на минимална ефективна доза и инжектиране на по-малко количество, но по-концентриран разтвор.

Използват се и нетрадиционни методи, но с ограничени възможности. Такива са намалената консумация на кофеин и други стимуланти, поставяне на тежести (0,5 kg) на китките, блокади на мускулите с лидокаин или етанол, биофийдбек релаксация, акупунктура, психотерапия и хипноза (153,165). През последните години е разработено безплатно приложение за компютърна мишка, помагащо на хората с треморни заболявания, то може да бъде изтеглено на посочения сайт: **www. steadymouse.com**

7.3. ***Хирургично лечение***

Хирургичното лечение на ЕТ включва стереотаксична таломотомия и хронична електростимулация на вентралното интермедиерно ядро на таламуса (VIM). До момента не съществуват дългосрочни контролирани проучвания оценяващи прецизно ефективността и безопасността на тези интервенции. Прилагат се при пациенти, които не се повлияват или са с изявени странични ефекти от фармакологичното лечение. При избора на стереотаксичен метод - коагулация (алблативна или лезионна хирургия) или стимулация трябва да се има предвид следното - ефектите върху двигателните симптоми са подобни и при аблативната хирургия и при стимулацията на таламуса (486). При стереотаксичната таламотомия се извършва коагулация на таламичното вентрално интрамедиерно ядро, което потиска почти напълно и дълготрайно тремора в контралатералната ръка при около 80% от пациентите (487). При 8,5% от

пациентите се наблюдава и подобрение на инпсилатералната на лезията ръка (341). Най-често срещаните усложнения след унилатерална таламотомия включват дизартрия, хипотония, слабост в контралатералните крайници, нарушения в походката, парестезии, дисдиадохокинеза, когнитивни нарушения, хеморагични усложнения, които изчезват спонтанно след няколко месеца, но при около 10% от пациентите могат да бъдат постоянни (341). Треморът може да се възвърне при около 15% от пациентите след няколко години (487). Не се препоръчва двустранна таламотомия, поради повишен риск от мозъчен кръвоизлив и множество странични ефекти (439).

Таламотомията чрез гама нож е ефективна, но все още е в процес на проучване, защото при нея трудно се локализират прецизно мястото и размерът на лезията (232). Клиничното подобрение при нея може да отнеме седмици до месец. Наблюдавани са и късни усложнения (около 7 месеца след процедурата) включващи: дизартрия, акционен тремор, дистония на контралатералните крайници и хореоатетоза (414).

Хроничната таламична електростимулация (дълбока мозъчна стимулация) се базира на емперичното наблюдение, че интраоперативната стимулация при високи, но не и при ниски честоти води до инхибиция на невралната таргетна структура (1). Счита се, че ефекта от дълбоката мозъчна стимулация (ДМС) е подобен на този при аблация на съответните структури при висока честота на стимулация - над 100 Hz (1). Провежда се на два етапа - имплантиране на електродите едностранно или двустранно в таргетната структура от базалните ганглии, последвано от имплантация на невростимулатор (pacemaker) под клавикулата, който ще контролира тези електроди. След процедурата болният може сам да включва и изключва стимулатора, да се настройват дължината на пулса, амплитудата и честотата на стимулацията.

При унилатерална високочестотната стимулация на Vim се наблюдава пълно или значително подобрение при 61% до 82% от болните около 3 месеца след процедурата (356). Двустранните процедури дават още по-добри резултати (430). Треморът в дисталните части на крайниците се повлиява по-добре от този в

проксималните части. Отчита се и значително подобрение на тремора на гласа и главата при 95% от случаите. Двустранната субталамична стимулация също води до подобрение на двигателните симптоми. Хроничната електростимулация води до някои странични ефекти, които обикновено са леки и приемливи за пациентите. Периоперативната смъртност е под 1 %, като основния риск е свързан с интракраниална хеморагия в 2 до 4% от случаите (430). Дизартрията е най-честата нежелана реакция, особено при двустранна стимулация и се проявява при 20-29% от пациентите. Други странични ефекти са риск от инфекция (15%), парестезии (10-79%), главоболие (11%), слабост в контралатералния крайник (8%), нарушения на походката (6%), дистония (6%) (385).

8. ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР

Есенциалният тремор (ЕТ) е едно от най-често срещаните двигателни нарушения, също така и едно от най-честите неврологични заболявания при възрастни. По литературни данни от ЕТ боледуват около 4% от населението във възрастта ≥ 65 години и близо 21,7% от популацията над 90 години.

Основните клинични прояви на заболяването са двигателните нарушения. Освен тях в последните години се говори и за немоторни белези и емоционално неудобство, които допълнително утежняват прогресиращата двигателна инвалидизация и сериозно влошават качеството на живот на болните.

Повече от 100 години след първото подробно описание на симптомите на болестта на Минор има много нерешени проблеми. В процес на проучване са много от детерминантите на заболяването: морфологичните, биохимичните, етиологичните, патогенетичните и клиничните белези на състоянието. Липсва единен консенсус относно критериите за диагноза. Лечението на ЕТ е изцяло симптоматично и незадоволително. В България на този етап не се прилагат неврохирургични техники за лечение. На нашия пазар липсва един от основните медикаменти – Primidone, което налага търсене на нови ефективни медикаменти.

Значителен напредък през последните 10 години се забелязва в изясняването на генетичните и патоморфологичните особености, факторите на околната среда, както и откриването на допълнителни немоторни белези в клиничния спектър на есенциалния тремор. Въпреки това, при болните с ЕТ и днес етиологията е неизвестна, клиничната картина - несистематизирана, причините за прогресията - неясни, данните за рисковите фактори - противоречиви, диагнозата - основно клинична, терапията - недостатъчно ефективна.

В условията на нарастващата тенденция за „застаряване“ на населението по света, особено в Европейските страни и увеличаване на възраст-зависимите патологии, освен важен медицински проблем, есенциалният тремор е сериозен епидемиологичен, социален и икономически проблем.

Това прави необходимо извършване на проучвания за получаване на актуални данни за честотата на болестта и определяне на детерминантите, които оказват влияние при неговото възникване.

В много страни, включително и в България не са провеждани никакви епидемиологични проучвания върху есенциален тремор. Световна тенденция за изучаване разпространението на ЕТ е да се използват данните за болестност. Трудностите при провеждането на епидемиологични проучвания са свързани с липсата на регистри на болните с есенциален тремор, клиничната и етиологичната хетерогенност на заболяването, трудното разпознаване на ранните стадии и леките форми на болестта. Нерешени проблеми, свързани с методологичните подходи, диагностичните критерии, големия брой диагностични грешки, нехомогенните популации и възрастови диапазони на проучванията, правят трудно съпоставими данните за разпространение на заболяването в различните части на света. Голяма част от епидемиологичните изследвания не предоставят критерии и ясна дефиниция за случаите с ЕТ. Независимо от многобройните през последните 10 години аналитични епидемиологични проучвания, на този етап знанията за рисковите и социалните фактори на заболяването са недостатъчни, противоречиви и несистематизирани. В нашата страна липсват и валидирани на български език скали и въпросници отнасящи се до ЕТ.

Тези данни потвърдиха необходимостта от изясняване на многобройните проблеми на ЕТ при съвременните условия. Поради това се явява необходимостта от клинико-епидемиологично изследване, което да използва прецизна методика и съвременни скали, вземайки под внимание само болни със сигурна диагноза на базата на строго дефинирани клинични критерии. Вниманието трябва да бъде насочено към проучване на малки, демографски стабилни популации, които да бъдат изследвани комплексно и прецизно, за да може ясно и точно да се опише клиничната картина, тежестта на заболяването и потенциалните рискови фактори за възникване на есенциален тремор.

ГЛАВА II: ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

1. ЦЕЛИ НА ПРОУЧВАНЕТО

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

2. ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО

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

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

ГЛАВА III: КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ, МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. ПОДБОР НА КОНТИНГЕНТ И ДИЗАЙН НА ПРОУЧВАНЕТО

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

Изследването се проведе в две фази. През **фаза I (скрининг**), която траеше 1 година (01.01.2012-31.12.2012 г.) се скринира предвидената популация с помощта на 15 ангажирани за целите проучването общо практикуващи лекари. Използва се специално адаптиран на български език скриниращ въпросник **/Приложение I/** за установяване на евентуалните случаи с есенциален тремор. През този период бяха поканени 4240 лица в амбулаторните кабинети на колаборирашите с нас лекари с писма и/или телефонно обаждане. Отзоваха се **4098 души** (96,65%) - 2022 мъже (49,34%) и 2076 жени (50,66%) на средна възраст 53.5±18,5 години (**таблица 1**).

Необхванатите лица във фаза I възлизат на **142** лица (3,35%). От тях 118 (83,1%) са отказали да участват и 24 (16,9%) не са открити на предоставените адрес и телефон.

Таблица 1. Скринирани амбулаторни лица от населението на региона.

Възрастово разпределение	**Популация (%)**	**Пол**	
		Мъже (%)	**Жени (%)**
20-29	525 (12,81)	273 (6,66)	252 (6,15)
30-39	545 (13,30)	274 (6,69)	271 (6,61)
40-49	660 (16,11)	327 (7,98)	333 (8,13)
50-59	750 (18,30)	366 (8,93)	384 (9,37)
60-69	670 (16,35)	330 (8,05)	340 (8,30)
70-79	651 (15,89)	317 (7,74)	334 (8,15)
80-89	276 (6,73)	128 (3,12)	148 (3,61)
≥90	21 (0,51)	7 (0,17)	14 (0,34)
Общо	**4098 (100)**	**2022 (49,34)**	**2076 (50,66)**

Отзовалите се попълниха скриниращия въпросник или на място, или по телефона. От тях 3865 лица (94,31%) не дадоха положителен отговор на скриниращите въпроси, след попълване на въпросника и отпаднаха от проучването. Идентифицираха се **233** (5,69%) случаи отговорили положително на скриниращия инструмент (121 жени и 112 мъже). Всички те преминаха във **фаза II (поставяне на диагноза)** на проучването, която продължи 2 години (2013-2014

година). Положително скринираните бяха извиквани чрез писма и телефонни обаждания на определени дати в амбулаторните кабинети на личните лекари или бяха посетени на адрес. При някои случаи се наложиха многократни опити за осъществяване на контакт. Успяхме да осъществим персонални прегледи на всички положително скринирани. От преминалите във фазата на поставяне на диагноза се селектираха **153** (65,66%) пациенти с окончателна диагноза ЕТ (85 мъже и 68 жени) на базата на утвърдени диагностични критерии. Дизайнът на проучването е представен на **фигура 1.**



Фигура. 1 Дизайн на проучването.

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

Таблица 2: Характеристика на включените групи (±SD).

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

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

Критерии за положителен скрининг:

- Лица отговорили положително на един от скриниращите въпроси.
- Възраст ≥ 20г.

Критерии за включване в аналитичното проучване:

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

Критерии за изключване от проучването:

- Абнормни неврологични белези, по-специално дистония и паркинсонизъм.
- Наличие на причини, които могат да предизвикат усилен физиологичен тремор (медикаменти, абстинентни синдроми и др.).
- История или клинични белези за психогенен тремор.
- Данни за остро начало или бързо стъпаловидно влошаване.
- Първичен ортостатичен тремор.
- Изолиран тремор на гласа.
- Изолиран тремор при изпълнение на определени активности.
- Изолиран тремор на езика или брадичката.
- Изолиран тремор на долни крайници.
- Тежки придружаващи заболявания от неврологичен, психиатричен или соматичен характер, които да оказват значително влияние върху ежедневното функциониране на пациента.
- Несъгласие на пациентите с „Информирано съгласие за участие“.

Критерии за включване в проучването на „контролите“

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

Критерии за изключване от проучването на „контролите“

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

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

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

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

2. МЕТОДИ

Бяха извършени две специализирани епидемиологични проучвания.

2.1. ***Срезово проучване (cross-sectional)***

В подбран район на страната с демографски стабилна популация се проведе срезово проучване, даващо възможност за бързо и точно определяне на показателя болестност. Избрахме крос-секционния метод на настоящето клинико-епидемиологично изследване поради това, че той е бърз и икономичен за осъществяване. Методът е подходящ и за идентифициране на някои рискови фактори, представляващи индивидуални характеристики, социално-икономически статус, фактори на професионалната и околната среда и поведенчески фактори.

2.2. ***Проучване тип „случай-контрола“***

В проучването бяха включени 306 лица. От тях 153 души с клинична сигурна диагноза ЕТ като „случаи“ и 153 души без ЕТ като „контроли“. Характеристиките им са представени в **таблица 4.** Спряхме се на този метод като на съвременен епидемиологичен подход, даващ възможност за оценка на ролята на някои рискови фактори и немоторни белези, както при заболелите от ЕТ, така и на контролна група от здрави (по отношение на ЕТ, други двигателни нарушения и психиатрични заболявания), съответстващи по пол, възраст и местоживеене на болните от ЕТ. За събиране на необходимите данни бяха използвани едни и същи анкетни карти за случаите и контролите. Това е важно, защото всяка разлика в количествения израз на експозиция между двете групи води до извод за рисково или протективно значение на изследвания фактор. За настоящото изследване е важно желанието за колабориране от страна на контролите, ние използвахме за сформиране на контролна група, здрави контроли от общността, заобикаляща случаите. Друго важно изискване е персоналното интервюиране на контролите – лично от провеждащия изследването, а не посредством изпращане на анкетни карти по пощата или ангажиране на немотивирани към целите на проучването

лица. Осъществено бе и подбиране на контролите (matching) по възраст и пол, което повишава стойността на изследването.

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

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

2.3. ***Документални методи***

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

2.4. ***Анкетни методи***

За установяване на случаите с ЕТ при всички 4098 участници във фаза I, чрез анкетиране, е попълнен специализиран въпросник, предварително адаптиран за

целите на проучването, включващ 12 скриниращи въпроса за наличие на тремор **(Приложение I)**. Скрининговият инструмент се счита за положителен, ако в него фигурира положителен отговор на поне един въпрос. Извърши се и анкетиране на лицата определени като „случаи“ и „контроли“ със специално изготвена от нас работна карта за целите на проучването **(Приложение V)**.

2.5. ***Анамнестични методи***

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

2.6. ***Клинични методи***

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

супинация на китката. Използвахме моторната част от Унифицираната скала за оценка на Паркинсонова болест (UPDRS), за установяване на белези на паркинсонизъм и други двигателни нарушения.

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

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

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

писалка над дадена точка. Оценката по нея варира от 0 (липсва тремор) до 4 (тежък тремор). Максималният сбор точки от тази подскала е 64. Общият сбор от двете субскали е 112 точки. Колкото по-висок е резултатът, толкова по-тежко е засягането.

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

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

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

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

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

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

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

2.9. ***Функционални невроизобразяващи методи***

При 7 пациента с ЕТ и наличие на статичен тремор с оглед изключване на Паркинсонова болест се проведе SPECT. Пациентите бяха 3 мъже и 4 жени на възраст 47 до 70 години (средна възраст 59,14±8,11 г.) и с давност на заболяването 12,7±2,06 г. Изследването се извършваше след венозно инжектиране на ^{123}I-Ioflupane (DATSCAN) в доза 185 MBq на пациент и скениране след третия до шестия час. Нуклеорно-медицинското изследване е осъществено в УМБАЛНП „Св. Наум“ на SPECT гама-камера Philps Meriadian, при следните параметри:

матрица на детектора 128x128, 120 проекции по 30 секунди, въртене на детектора на 360 градуса и zoom factor 1.30 при 3,4 мм дебелина на срезовете и Low Pass филтър. Всички пациенти попълниха информирано съгласие.

2.10. ***Медикаментозни методи***

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

Критерии за включване в проучването на медикамента Topiramate:

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

Изключващи критерии:

- Свръхчувствителност към Topiramate или някое от помощните вещества.
- Бременност и лактация.
- Бъбречни заболявания.
- Тежки придружаващи заболявания от неврологичен, психиатричен или соматичен характер, които да оказват значително влияние върху ежедневното функциониране на пациента.
- Несъгласие на пациентите с „Информирано съгласие за участие“.

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

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

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

2.11. ***Статистически методи.***

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

Приложени са следните статистически методи:

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

7. **Параметричен тест (*t*-тест)** - за проверка на хипотези за различие между две независими извадки при нормално разпределение.

8. **Непараметричен тест на Kruscal-Wallis** - за проверка на хипотези при сравняване на повече от две независими извадки, когато разпределението е различно от нормалното.

9. **Непараметричен тест на Mann-Whitney** - за проверка на хипотези за различие между две независими извадки при разпределение различно от нормалното.

10. **Корелационен коефициент на Pearson** – за проверка на хипотези при изследване на връзката между две количествени променливи.

11. **Тест за надеждност** - изчисляване на коефициента алфа на Cronbach (Cronbach`s α)

12. **Бинарна логистична регресия** за количествена оценка на влиянието на изследваните фактори върху настъпването на изследваното събитие.

13. **Методи за статистическо оценяване** – интервали на доверителност 95% за средни величини и относителни дялове.

14. **Критерий за факторно влияние OR (Odds ratio)** за изучаване на причинно-следствената връзка при качествени алтернативни признаци.

2.12. ***Електронна база данни за съхранение и анализ на информация***

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

2.13. ***Подбор на изследвания обект***

Стара Загора е разположена в Южна България и е център на едноименна община, област и на регионалната асоциация на общини „Тракия“. Градът е разположен в Старозагорското поле - източната част на Горнотракийската низина, заключена между Сърнена Средна гора, Свети илийските възвишения, Манастирските възвишения, Сакар планина и Чирпанските възвишения със средна надморска височина 196 метра, край река Бедечка. Климатът на градската

територия е преходноконтинентален. Средната годишна температура е 13°C (средна януарска +1,0° и средна юлска +24,0°C) със средногодишна валежна сума 650 мм. Стара Загора е един от основните икономически центрове в България, също така е един от най големите промишлени средища в страната. Тук са съсредоточени водещи компании в областта на енергетиката, черната металургия, химическата, текстилната и хранително-вкусовата промишленост. Големи предприятия в града са: Промишлено-енергийният комплекс „Марица Изток“; Завод за чугунени отливки „Прогрес“; Завод за текстилни влакна „Янтра“; Завод за инструментално и нестандартно съоражение; Завод за технологично оборудване „Марица“; Завод за метални конструкции; Ковашко-пресов завод „Пресков“; Завод за машини за хранително-вкусовата промишленост „Хранмашкомплект“; Завод за трикотаж „Наталия“; Завод за млекопреработване „ОМК“ - Стара Загора; Зърнофуражен комбинат; Тютюнев комбинат „Слънце - БТ“; мелница „Загоре“; Завод за слънчогледово масло „Бисер олива“; Завод за химическа индустрия "Агробиохим"; Оловно-цинков задов „Харст“, който е вторият по големина в страната. Градът разполага с голям брой земеделски територии – 631 338 дка. В Стара Загора има условия за експозиция на всички коментирани във връзка с ЕТ рискови фактори, поради високата степен на урбанизация и индустриализация на града. Градът е с компактно население и стабилни демографски показатели, поради което е подходящ за епидемиологично проучване.

2.14. ***Етични аспекти***

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

ГЛАВА IV: РЕЗУЛТАТИ

1. КУЛТУРАЛНА АДАПТАЦИЯ И ЕФЕКТИВНОСТ НА СКРИНИРАЩИЯ ИНСТРУМЕНТ – ESSENTIAL TREMOR SPECIFIC QUESTIONNAIRE

1.1. ***Резултати от етапите на превода***

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

1.2. ***Ефективност на скриниращия инструмент***

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

От **233** положително скринирани пациенти за наличие на тремор, **153** бяха действително диагностицирани като болни с ЕТ (реално позитивни), докато при **73** се установи друго заболяване (фалшиво позитивни). За оценка на ефективността на скриниращия инструмент, подбрахме произволно **120** души (3,1%) от отрицателно скринираните лица. Те бяха рескринирани и подложени на клинично изследване. Нито един от тях не покри диагностичните критерии за есенциален тремор, определящи фалшиво негативните като 0 и съответно реално негативните като 120. Отделните категории бяха разпределени съответно: реално позитивни - 153, реално негативни - 120, фалшиво позитивни - 73 и фалшиво негативни - 0. На базата на тези данни бяха измерени показателите сензитивност, специфичност и позитивна и негативна прогностична стойност **(Таблица 5).**

Таблица 5. Стойности на критериите за ефективност на въпросника.

Чувствителност	Специфичност	Положителна предиктивна стойност	Отрицателна предиктивна стойност
100 %	**62.2 %**	**67.7 %**	**100 %**

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

2. КУЛТУРАЛНА АДАПТАЦИЯ НА TETRAS v3.1 ЗА БЪЛГАРСКАТА ПОПУЛАЦИЯ

2.1. ***Лингвистична адаптация***

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

2.2. ***Пилотно тестване***

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

2.3. ***Приложение на окончателния вариант***

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

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

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

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

2.4. ***Психометрична валидация***

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* p<0,001

Скалата TETRAS v3.1 е нова, специално създадена за оценка тежестта на тремора при пациенти с ЕТ. Времетраенето за отговарянето на всички въпроси и извършването на определени задачи е около 15-20 минути. За провеждане на изследване със скалата не е необходим допълнителен инструментариум,

единствено химикал и няколко листа хартия. Допълнителна помощ и разяснения не са били необходими, липсват пропуснати въпроси. Нашето проучване завърши със създаването на валидизирана българска версия на TETRAS v3.1-Bg, която има специфични психометрични особености, подобни на оригиналната американска версия. Тази скала - специфична, надеждна и лесна за приложение, може да бъде използвана при клинични оценки на българските пациенти с есенциален тремор, при оптимизиране на тяхната терапия, както и при клинични проучвания свързани с болестта.

3. КУЛТУРАЛНА АДАПТАЦИЯ НА ETEA ЗА БЪЛГАРСКАТА ПОПУЛЦИЯ

3.1. ***Лингвистична адаптация***

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

3.2. ***Пилотно тестване***

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

3.3. ***Приложение на окончателния вариант***

След внасянето на последни корекции за апробиране и валидизиране на българския вариант на въпросника в настоящото проучване изследвахме 40 болни с есенциален тремор със средна възраст 63,5±16,1 години и давност на заболяването средно 10±7,3 години. Техните клинични и демографски характеристики са представени в **таблица 6.** Всеки един е бил попитан за яснотата

и разбираемостта на всеки един от въпросите. При попълването на теста болните не срещнаха проблеми в разбирането и отговарянето на въпросите.

3.4. ***Психометрична валидация***

При всяко лице са изчислени баловете от точките на отделните въпроси (айтеми) включени във въпросника. За определяне на надеждността на ETEA-Bg изследвахме коефициента Cronbach`s alpha за целия въпросник **(таблица 10).** Сравнихме тези стойности с тези на оригиналната версия на ETEA (451).

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

Коефициенти	**ETEA-Bg първо изследване**	**ETEA-Bg второ изследване**	**ETEA - US**
Кронбах Алфа	**0,91**	**0,92**	**0,85**

Високият коефициент Cronbach`s alpha (0,91) представлява добра вътрешна съгласуваност (internal consistency) на въпросника. Това е показателно за добра надеждност на използвания въпросник. При сравняване коефициента Cronbach`s alpha между българската версия на въпросника и американската, липсваше статистически значима разлика ($r=0,017$, $p<0,05$). За определяне на тест-ретест надеждността на ETEA-Bg използвахме *t*-тест на Student, оценявайки корелациите между резултатите от двукратното приложение на въпросника върху същите пациенти в интервал от 2 седмици (**таблица 11**).

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

ETEA-Bg	**Брой**	**Средна стойност**	**Мин**	**Макс**	**SD**	**t**	**df**	**p**
Емоционално неудобство първо попълване	40	46,3	17	66	13,9	-0,403	39	**0,68**
Емоционално неудобство второ попълване	40	46,4	15	67	14,0			

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

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

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

ETEA-Bg – сбор точки	Сбор точки от субскала за активности в ежедневието	Сбор точки от субскалата за двигателна дейност
Pearson	**0,73 ***	**0,74 ***

***** p<0,001

ETEA-Bg се отличава с това, че е лесен за попълване и изчисляване на резултатите, при отнемане на не повече от 5-10 минути. Въпросите са зададени кратко и ясно. Областите, които се изследват са интересни и разнообразни. Въпросникът дава възможност за бързо изчисляване на един общ сбор от точки, който дава представа за емоционалното неудобство, което изпитват пациентите от своя тремор. Получените в настоящото проучване резултати за вътрешна съгласуваност и тест-ретест надеждност на българската версия са съпоставими с

тези получени от авторите на оригиналната американска версия на въпросника. Изследването на конвергентната валидност показва, че ETEA-Bg е валиден инструмент и въпросите му изследват това, за което са предназначени, тъй като корелират във висока степен със субскали от TETRAS v3.1-Bg изследващи тежестта на ЕТ. Установено бе, че при пациенти с по-изразена клинична картина, свързана с оценките от субскалите за активности в ежедневието и двигателна дейност има по-голяма степен на социално неудобство. Получените резултати от валидирането на ETEA-Bg показват, че създадената българска версия на въпросника надеждно и достоверно оценява емоционалното неудобството от ЕТ.

4. БОЛЕСТНОСТ ОТ ЕТ (PREVALENCE)

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

(1) моментна болестност към 31.12.2012 г.

(2) периодна болестност за 2012 г.

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

4.1. ***Изследване на документална извадка***

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

През 2011 и 2012 г. беше направено запитване до НЗОК за броя на регистрираните болни в страната с диагноза есенциален тремор в рамките на една календарна година – съответно 2011 и 2012 г. Задължително здравноосигурените

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

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

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

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

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

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

4.3. ***Болестност на базата на срезовото проучване на територията на град Стара Загора***

4.3.1. Предварителни данни за хода на изследването и определяне на извадката.

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

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

Открихме **153** болни (3,73%) с диагноза есенциален тремор от **4098** скринирани лица **(таблица 13).**

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

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

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

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

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

Определихме моментна болестност към 31.12.2012 година от **37,33 на 1000 души** (95% CI, 35,31 - 43,14). Определената стойност включва само болните със сигурна диагноза ЕТ на базата на утвърдени критерии и тя трябва да бъде основата, спрямо която да се сравняват промените през следващи години. Нашите резултати показват висока болестност и се доближават до проучвания от други страни използващи подобен дизайн на изследване (123,222,295,349,429), а именно скриниращa фаза, последвана от неврологичен преглед.

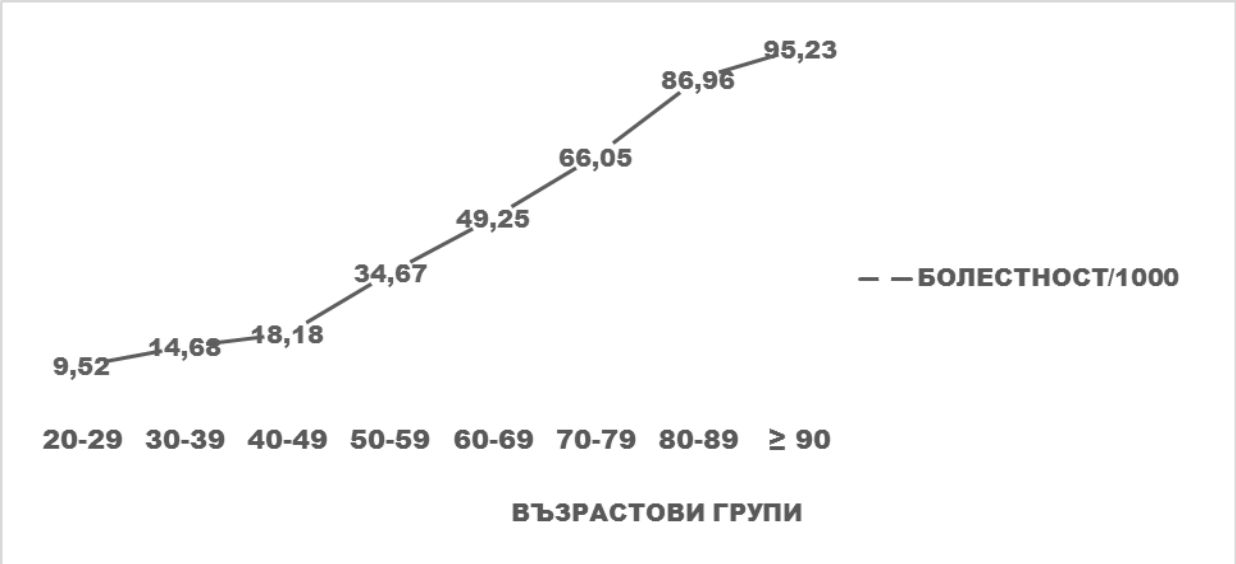
4.3.3. Специфична (аналитична) болестност - по пол и възрастови групи.

Моментната болестност към 31.12.2012 г. определена общо и по възрастови групи е посочена в **таблица 14.**

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

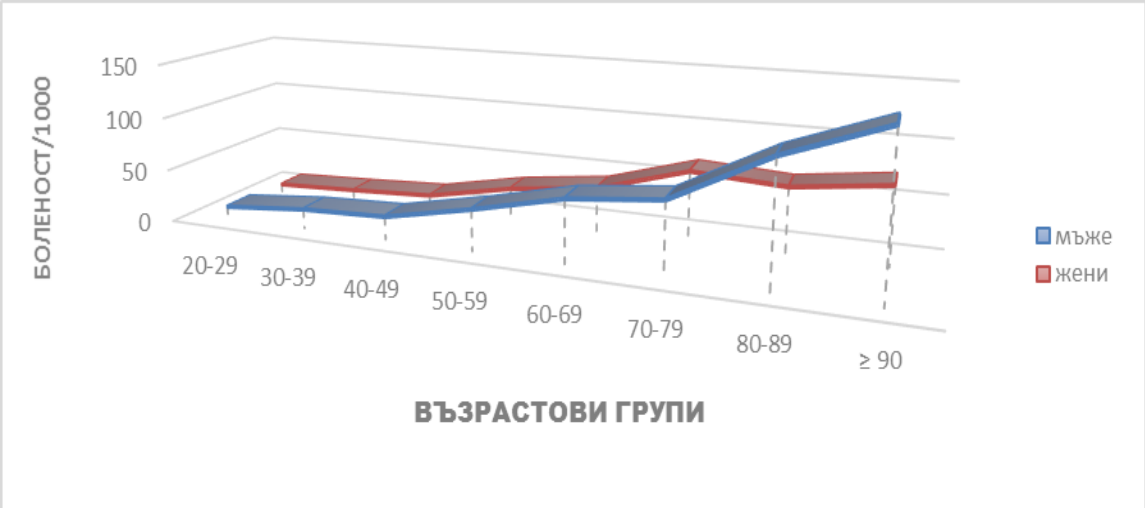
Възрастови групи	**Население**	**Брой болни**	**Болестност на 1000 души**
20-29	525	5	9,52
30-39	545	8	14,68
40-49	660	12	18,18
50-59	750	26	34,67
60-69	670	33	49,25
70-79	651	43	66,05
80-89	276	24	86,96
≥ 90	21	2	95,23
Общо	**4098**	**153**	**37,33**

Възрастово-специфичната болестност в нашето проучване нараства с възрастта и е най-висока в групата ≥ 90 г. От 1,41% за населението под 50 г. нараства до 3,47% за населението ≥ 50-59 г. и продължава да расте в групата 70-79 г., където е 6,91% и достига до 9,52% за населението ≥ 90 г. Проследена по възрастови групи болестността нараства линейно с покачване на възрастта **(фигура 2)**. Подобни на нашите резултати се установяват в редица проучвания (171,315,381,396,434,468). При повечето изследвания представящи възрастово-специфична болестност с навлизането в седмата декада на живота случаите с ЕТ се увеличават драстично, повечето изследвания показват болестност 2,3-14,3% (средно 6,3%), като увеличаването продължава да нараства с напредване на възрастта и при пациенти > 90 годишна възраст може да достигне до 21,7% от популацията (302).



Фигура 2. Възрастово специфична болестност от ЕТ.

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



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

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

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

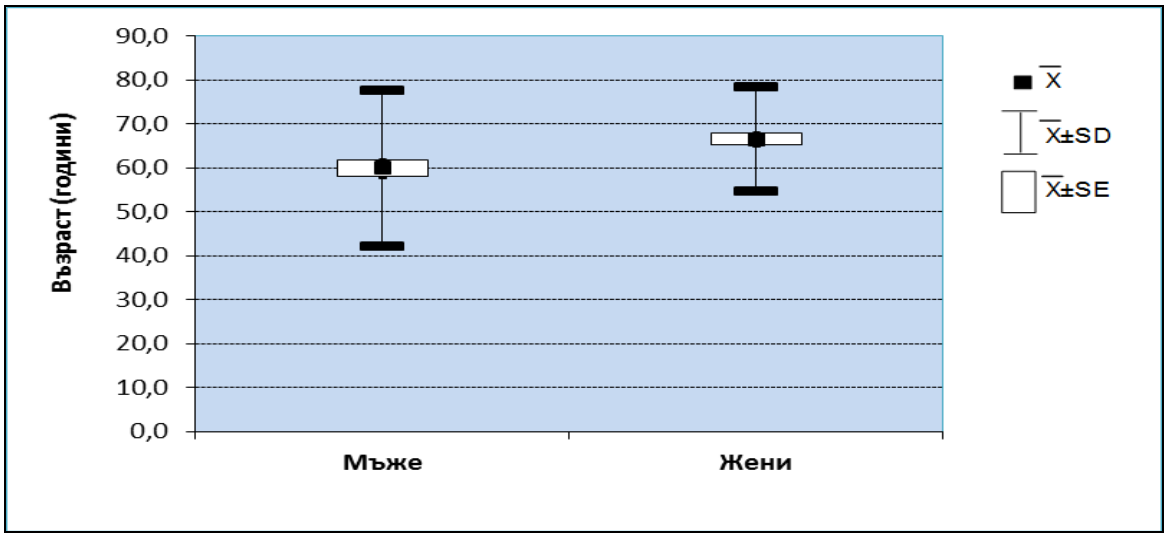
5. МЕДИКО-БИОЛОГИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА БОЛНИТЕ ОТ ЕТ

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

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

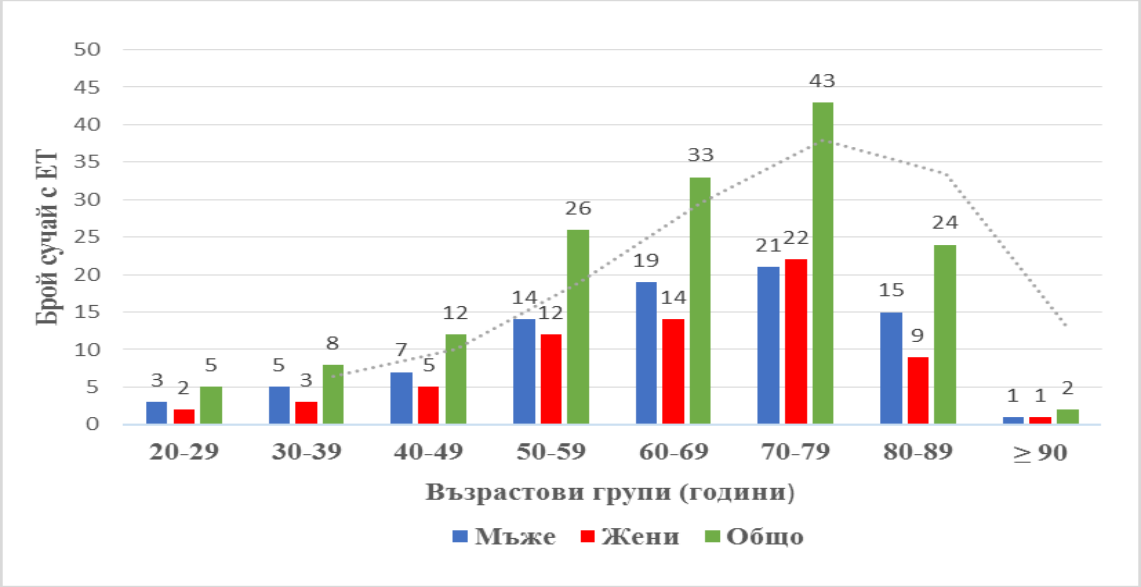
Характеристики	Стойности			p
	Мъже	Жени	Общо	
Средна възраст	60,0±17,8	66,6±11,8	62,9±15,8	0,007
Средна давност на заболяването (години)	7,2±4,0	7,6±4,1	7,4±4,1	0,470
Средна възраст на болните при проява на първите симптоми (години)	52,5±15,4	58,9±9,7	55,4±13,5	0,002
Срок за поставяне на диагноза след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

Средна възраст на болните е 62,9±15,8 години в интервала от 26 до 90 години. Тя е подобна на тази намерена при други епидемиологични проучвания (269,349,396,429) и е в диапазона 60-65 години. По-висока средна възраст намерихме при жените (66,6±11,8) в сравнение с мъжете (60,0±17,8) и това различие е статистически значимо (p=0,007) (**фигура 4**)



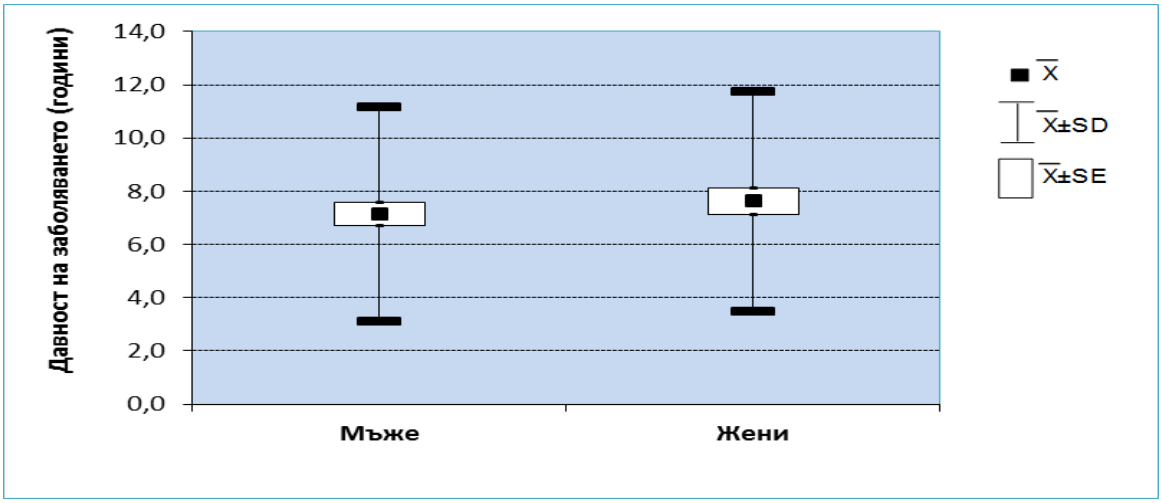
Фигура 4. Сравнение на средната възраст при двата пола

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



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

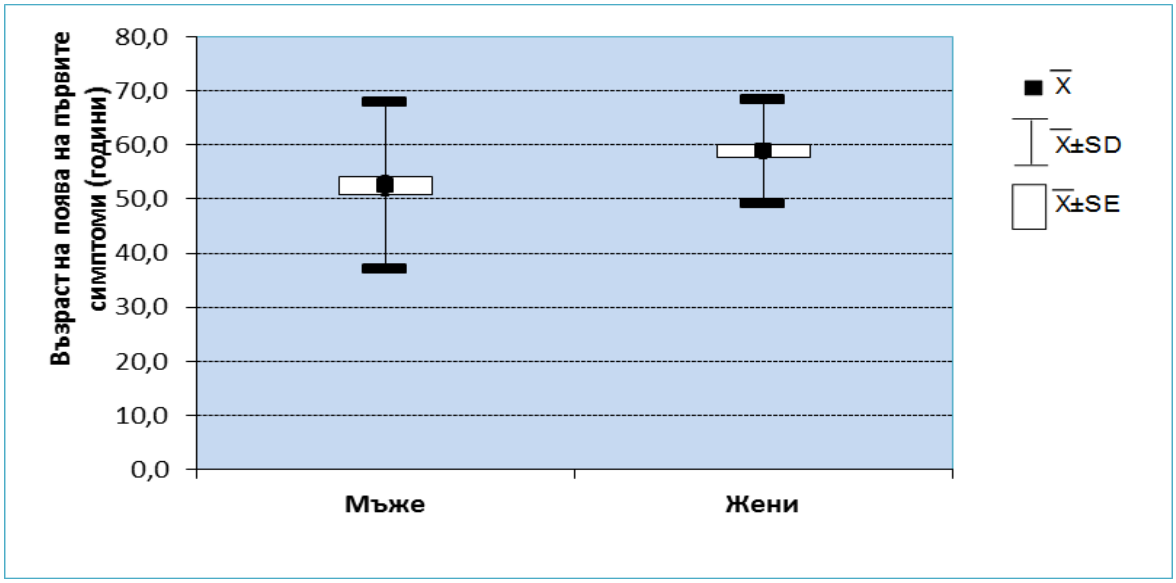
Средната давност на заболяването е 7,4±4,1 г. Не се установи статистическо различие в давността на заболяването при двата пола (**фигура 6)**. Данните от нашето изследване се доближават до цитираните в други епидемиологични проучвания - 6,7±4,3 г. в Испания (48); 6,9±3,7 г. в Турция (429); 7,3±3,3 г. в Италия (315). По-висока средна давност на заболяването е установена в САЩ 14.4±4,3 г (294).



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

Отчетохме, че средна възраст на болните при проява на първите симптоми (55,4±13,5; размах - 21-80 години) е по-висока при жените и това различие е

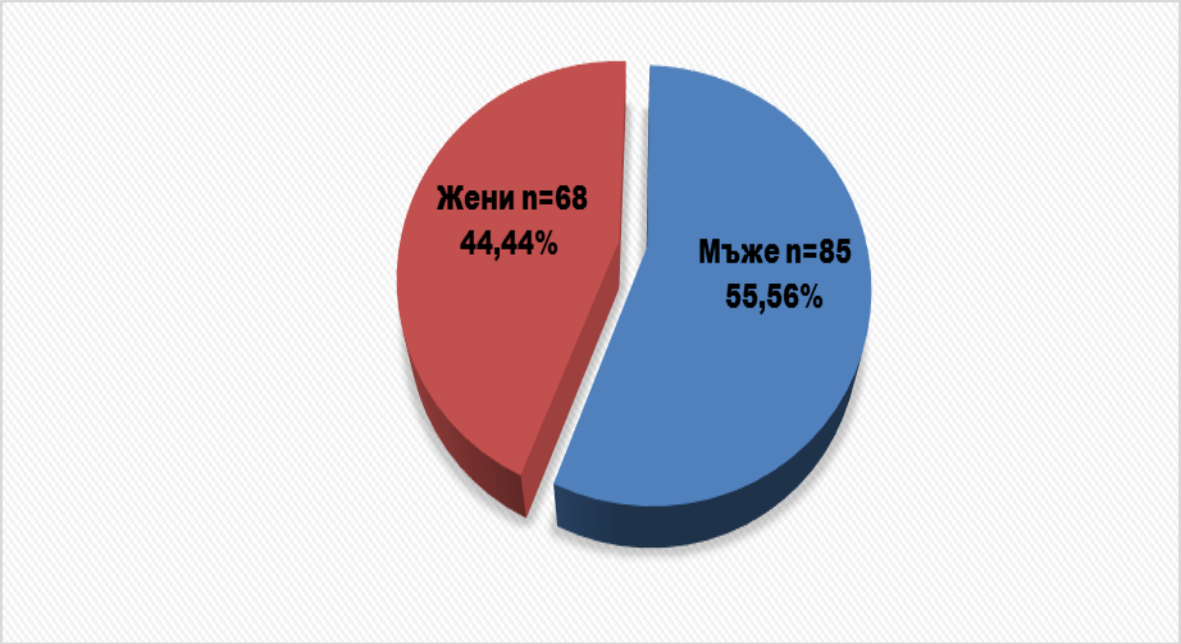
статистически значимо (p=0,002). Разпределението на случаите сочи най-голямо струване в диапазона 50-60 годишна възраст (**фигура 7**), което е съпоставимо с повечето епидемиологични проучвания (283, 315, 354).



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

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

По отношение на пола от включените 153 пациента с ЕТ открихме 85 лица от мъжки пол (55,56%) и 68 лица от женски пол (44,44%) в съотношение 1,25:1 в полза на мъжете (**фигура 8**). Тези данни се доближават до проучвания проведени в Италия (315,396), Испания (403) и Танзания (124). По-голяма част от епидемиологичните изследвания не откриват разлика по отношение на пола (47,48,53,58,105,123,156,302,396,429,468).



Фигура 8. Разпределение на изследвания контингент по пол.

6. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА БОЛНИТЕ ПО АНАМНЕСТИЧНИ ДАННИ

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

1. Фамилен - данни за най-малко един първородственик с ЕТ. В тази група попаднаха 47,7% от пациентите с тремор на Минор.

2. Спорадичен (есенциален) - без данни за фамилност и развитие преди 65 годишна възраст. В тази група попаднаха 36,6% от пациентите с тремор на Минор.

3. Сенилен - развитие на ЕТ след 65 годишна възраст и без данни за фамилност. В тази група попаднаха 15,7% от пациентите с тремор на Минор.



Фигура 9. Разпределение на броя болни според типа ЕТ.

От изследваните общо 153 болни преобладаваха случаите с фамилен (47,7%), следвани от тези със спорадичен (36,6%). Най-малък е броят на болните със сенилен тремор (15,7%). Данните от фамилната анамнеза са представени на **фигура 10**. При 73 болни има данни за фамилна обремененост по права линия за есенциален тремор, 69 болни отричат за фамилна анамнеза, а 11 болни нямат информация. Оценката за положителна фамилна история варира широко от 17% до 100% в зависимост от различните проучвания (46,75,297,428). В много литературни източници се посочва, че около 50% от случаите с ЕТ имат родственик по права линия (141,158,164,181,182,185,186,187,233,323), което съответства на получените от нас резултати за фамилна обремененост от ЕТ.



Фигура 10. Данни за фамилна обремененост по права линия.

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

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

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

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

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

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

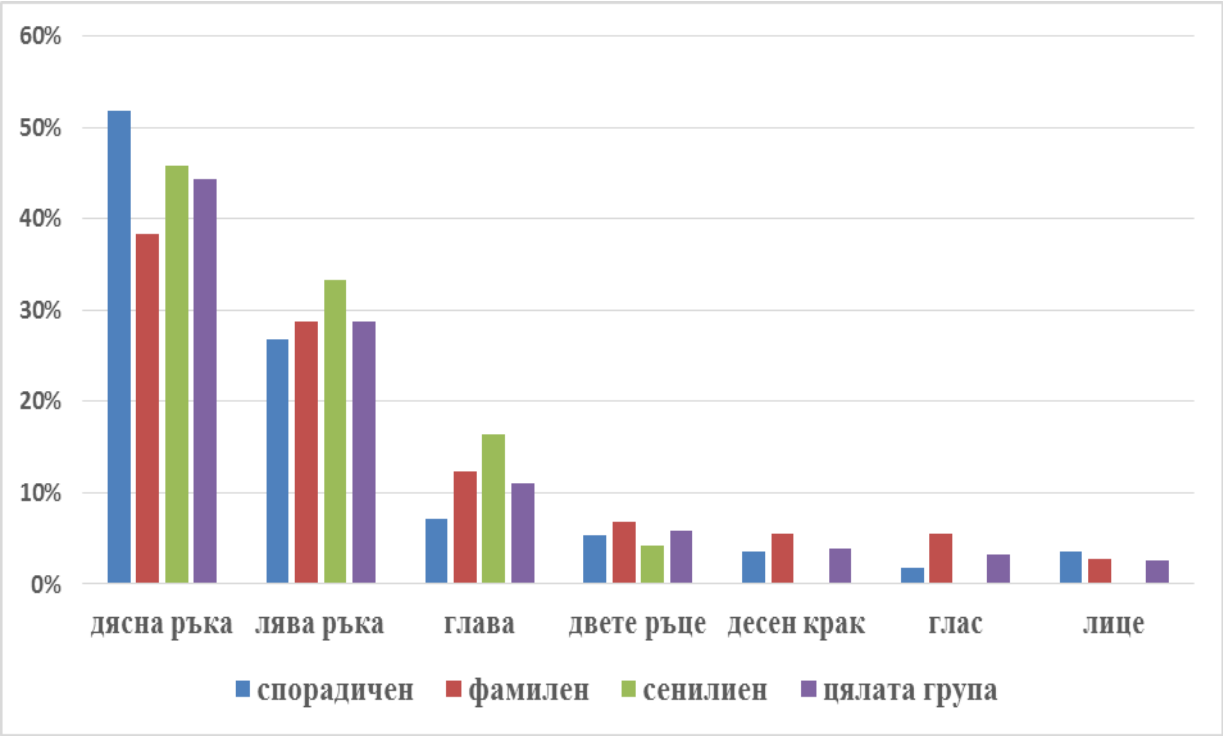
Не се установят и статистически значими разлики (p>0,05) по отношение на повлияването на тремора от алкохол при болните от трите подгрупи и за цялата група (**таблица 19**). От 153 пациенти с есенциален тремор, 53,6% съобщиха, че имат намаляване на амплитудата на тремора при консумация на алкохол, а 46,4% не съобщиха за такъв ефект. Подобни данни за редукция на тремора, при около 50% от пациентите се съобщават при почти всички проучвания (169,225,227,401).

Таблица 19. Повлияване на тремора на Минор от алкохол.

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

Повечето от изследваните пациенти бяха (94,12%) десничари. Заболяването е започнало при повече болни от едната ръка, по-често (p<0,05) от дясната, която е доминантна за тези болни (**фигура 11).** По-рядко заболяването (p<0,05) е започнало от лявата ръка, още по-рядко (p<0,05) от главата и най-рядко (p<0,05) започва от лицето (устни, брадичка). Не се установяват случаи с начало от ляв крак, едновременно от долните крайници и от ръка и крак (по хемитип). Подобни данни са установени и от Миланов, който при изследване на клинична група от 220 пациенти с ЕТ установява по-често начало от дясна ръка и рядко начало от долни крайници (10). Не бяха намерени разлики между подгрупите (p>0,05) по

отношение на начало на заболяването от горни крайници. Спорадичният тремор по-рядко (p>0,05) започва от главата. Липсваха случаи със сенилен тремор с начало от долни крайници, гласа и лицето.

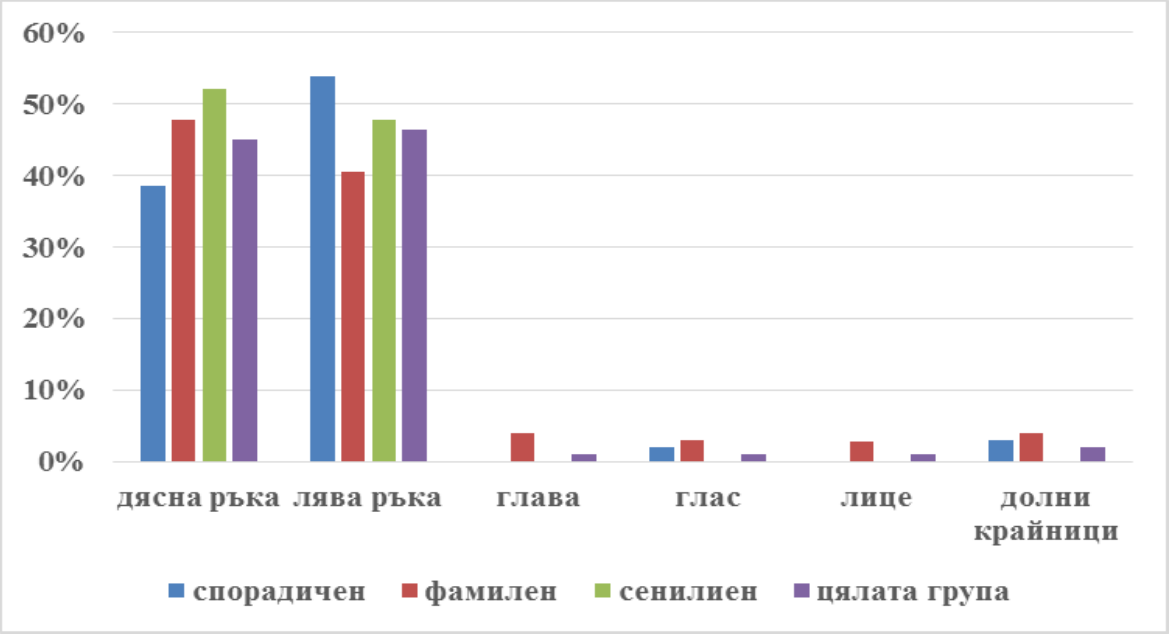


Фигура 11. Начало на заболяването от различни анатомични области според данните от анамнезата

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

Таблица 20. Прогресия на тремора.

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

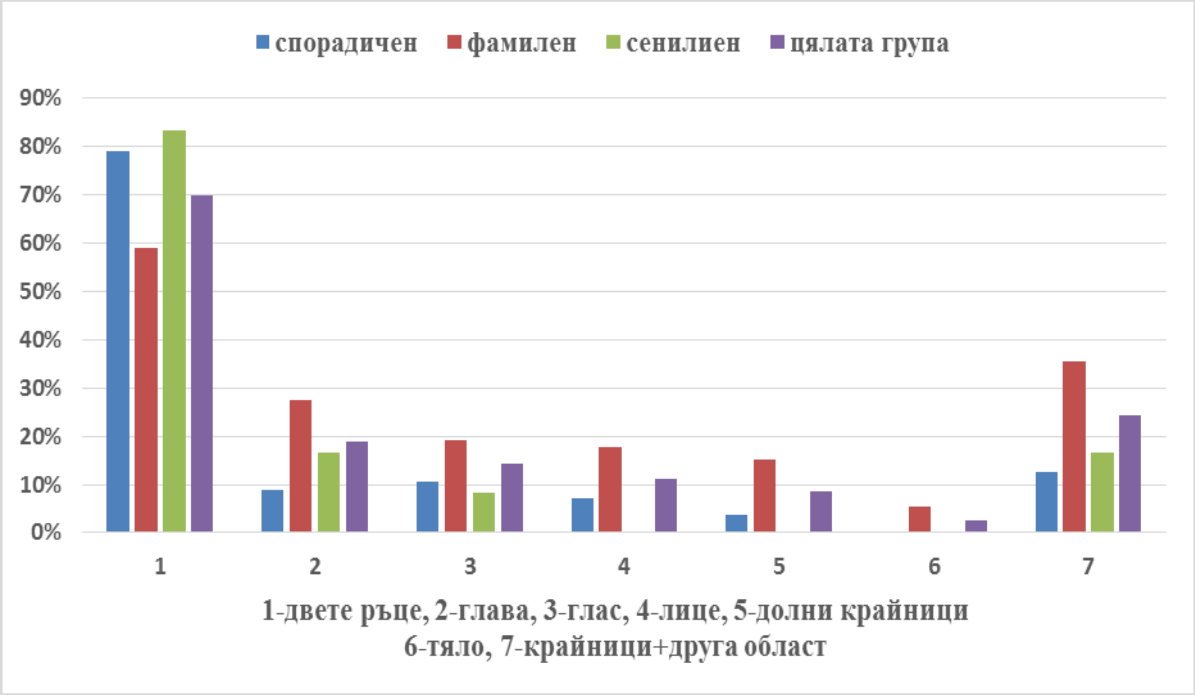


Фигура 12. Нова област на обхващане след начало на заболяването.

7. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА БОЛНИТЕ ОТ НЕВРОЛОГИЧНОТО ИЗСЛЕДВАНЕ

При неврологичното изследване на анатомичната локализация на тремора преобладават ($p<0,05$) болните с двустранно засягане на горните крайници (**фигура 13**). Тази локализация е най-честа както за цялата група, така и за всички ($p>0,05$) подгрупи болни. На първо място от областите извън горни крайници се обхваща главата при 19% от пациентите. При 44,4% от тях е с хоризонтален „не-не“ патерн, при 22,2% вертикален „да-да“, а при 33,4% със смесен патерн. На

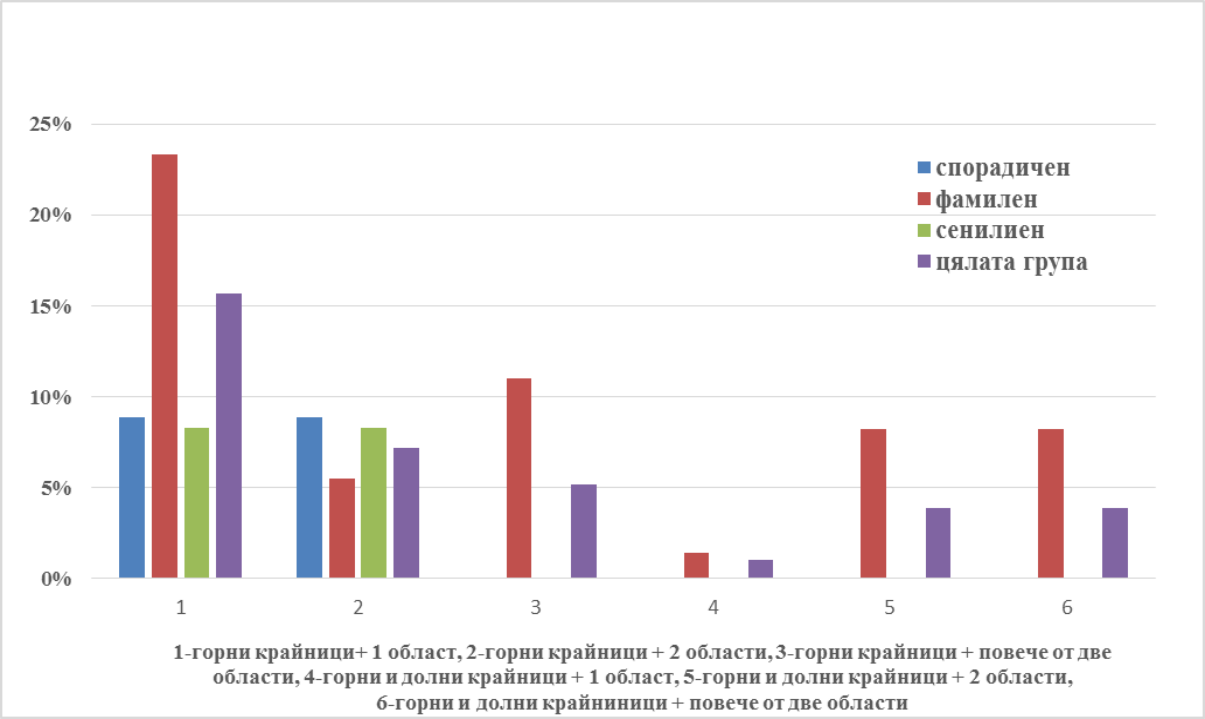
второ място се засяга гласът при 14,4% от болните. На трето място се засягат области от лицето (устни, брадичка) при 11,1% от пациентите. На четвърто място са случаите с латерализация към долни крайници (8,5%). Най-рядко треморът се е разпространил към туловището при 2,6% или е останал изолиран в главата в 1,3% от случаите.



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

Болните със спорадичен тремор не се различават ($p>0,05$) спрямо цялата група по отношение на анатомичната локализация на тремора. При болни с фамилен тремор по-често ($p<0,05$) се засягат главата, лицето и долните крайници. Наблюдава се и по-пъстра клинична картина с комбинация от тремор в няколко анатомични области. При болни със сенилен тремор се наблюдава по-бедна клинична картина, като често ($p<0,05$) се засягат само горните крайници и по-рядко ($p<0,05$) се обхващат области извън крайниците. При посочената подгрупа не се наблюдаваха случаи с изолиран тремор на главата и засягане на лицето, долните крайници и тялото. Разпределението на болните с допълнително засягане на главата, гласа, лицето, долни крайници и тялото показва, че както в цялата

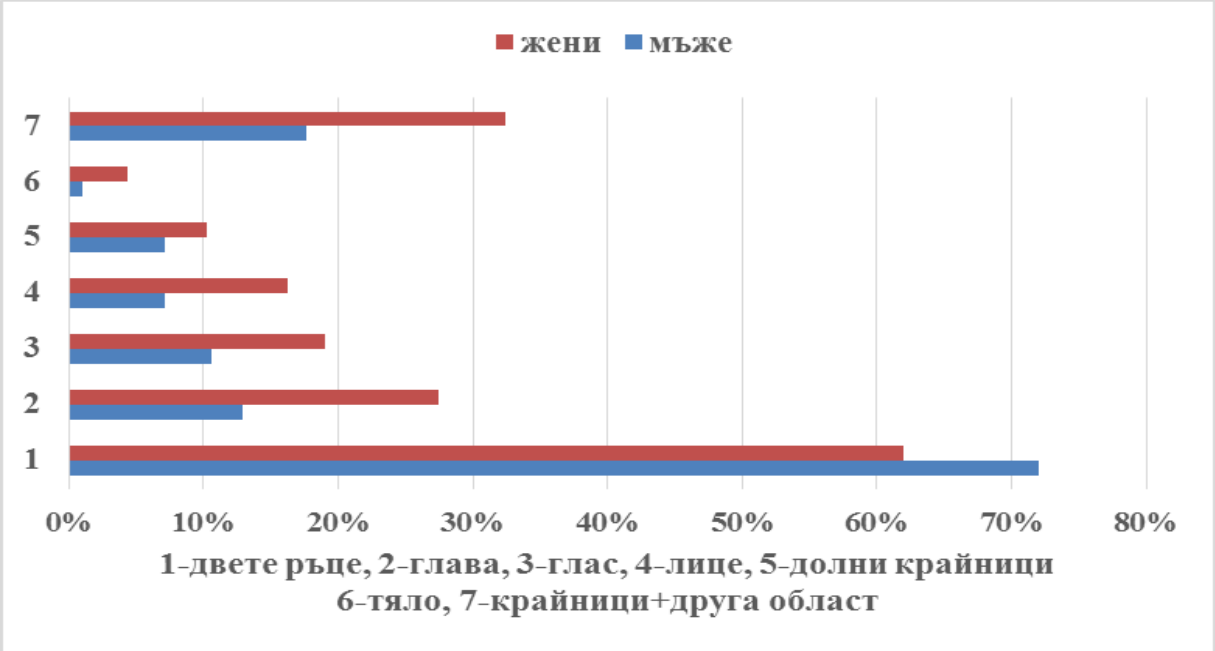
група, така и при пациентите с фамилен тремор се засягат двустранно горните крайници с допълнително обхващане на една област извън тях (p<0,05). Изключение правят болните със спорадичен и сенилен тремор, при които преобладава засягането на горните крайници (p<0,05). По-малко са болните със засягане на две области, освен горните крайници. Единствено при фамилния тремор се наблюдава по-пъстра клинична картина с по-често обхващане не само на две, но и на три и четири области извън крайниците. Болните със сенилен и спорадичен тремор се отличават с по-бедна клинична картина, без засягане на горни крайници с повече от две допълнителни области (**фигура 14**). Тези данни показват, че заболяването в повечето случаи прогресира към обхващане на двата горни крайника и едва по-късно може да засегне една (най-често главата), а по-късно и две и повече области извън крайниците. Много по-рядко се обхващат допълнителни области още след засягането на единия горен крайник.



Фигура 14. Локализация на тремора извън крайниците.

Съпоставихме разпределението на областите извън горни крайници при мъже и жени и се установи статистически значимо различие по отношение на

тремора на главата, относителния дял, на който е по-висок при жените (p<0,05). Установихме, че треморът на главата се среща 2,1 пъти по-често при жените (27,5%), спрямо мъжете (12,9%). Изолиран тремор на главата се среща само при две жени (1,3% от цялата група). Тези данни съвпадат с данните от литературата за много рядко наличие на изолиран тремор на главата при пациенти с ЕТ (277). По-често при жени се среща тремор на гласа (19,1%) и лицето (16,2%), без разликата да е статистически значима между двата пола **(фигура 15).**



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

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

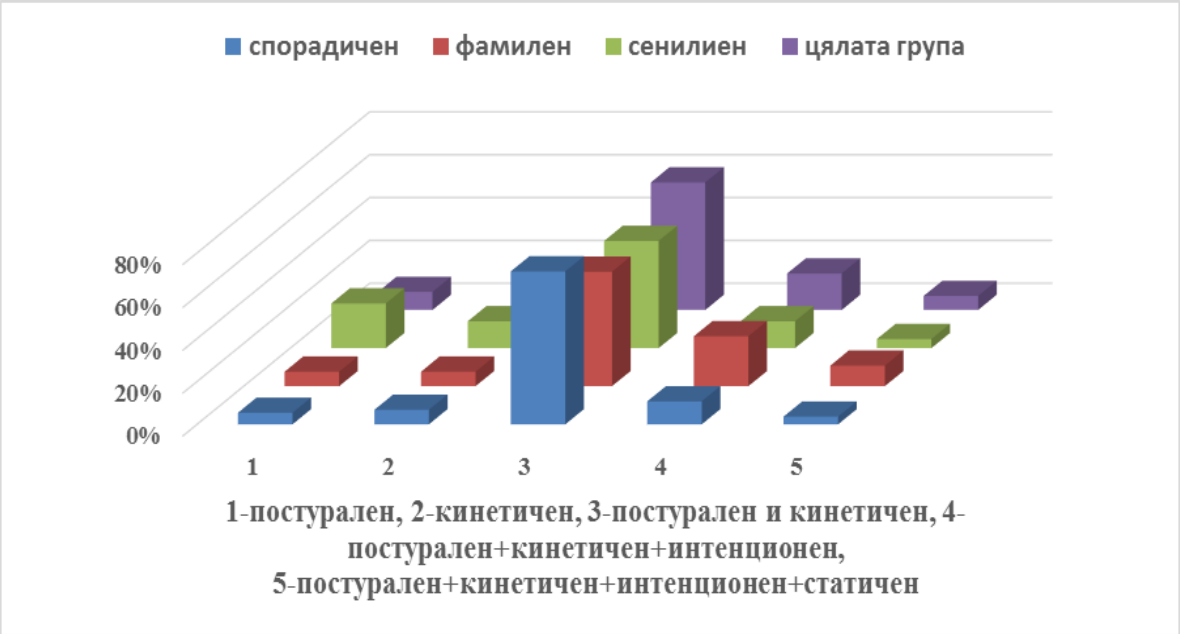
Таблица 21. Вид на тремора при различни положения на крайника при неврологичното изследване.

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

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

Постурален тремор се намира при всички болни самостоятелно или в комбинация с други видове тремор, с изключение на 13 болни (8,4%) с изолиран кинетичен тремор на горни крайници. Постуралният тремор по-рядко ($p<0,05$) е самостоятелен и по-често се наблюдава в комбинация с кинетичен и интеционен тремор. Кинетичен тремор се открива при всички болни самостоятелно, или в комбинация с други видове тремор, с изключение на 13 болни (8,4%) с изолиран постурален тремор на горни крайници. Кинетичният тремор по-рядко е самостоятелен ($p<0,05$) и по-често се наблюдава в комбинация с постурален и интенционен тремор (**фигура 16**). Самостоятелно интенционен тремор не се наблюдава. Той се среща при общо 36 болни (23,5%), от който при 26 (17%) е комбиниран с постурален и кинетичен, а при 10 (6,5%) болни се добавя и статичен. По-често ($p<0,05$) интенционен тремор се среща при болните с фамилен тремор, спрямо останалите две подгрупи и е пряко свързан с нарастване на давността на заболяването. При 10 болни установихме наличие на статичен тремор, при отсъствието на брадикинеза и ригидност. Той бе най-чест в групата с фамилна обремененост за ЕТ. Болните с наличие на статичен тремор имат най-голяма средна давност на заболяването 14,4±5,1 години ($p>0,05$), спрямо другите

видове тремор при различни положения на крайниците. Тези данни съвпадат с литературните, че статичен тремор може да се появи в клиничната картина на ЕТ при по-голяма продължителност на заболяването и най-често в комбинация с постурален, кинетичен и интенционен тремор (10,94,292).



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

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

8. ОЦЕНКА НА ЦЕРЕБЕРЛАРНАТА ФУНКЦИЯ ЧРЕЗ ПРОБАТА „ПЕТА-ПРЪСТИ“

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

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

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

Начина на извършване на пробата и оценката за нейната абнормност са изложени в раздел клинични методи. Открихме, че 30 лица от „случаите“ (19,6%) и 19 лица от „контролите“ (12,4%) имат абнормна проба. На **таблица 23** са показани средния брой погрешни стъпки. Не се намериха статистически значими разлики (p>0,05) между „случаите“ и „контролите“ по отношение на средния брой погрешни стъпки на опит и общия брой погрешни стъпки и при трите опита (**таблица 24**). Нашите данни не съвпадат с проведено от Stolze и съавт. изследване оценяващо пробата „пета-пръсти“, при което се установява статистически значима разлика в броя пропуснати стъпки между „случаите и „контролите“ (424). Макар разликата да не е статистически значима при проведеното от нас изследване, „случаите“ имат по-голям среден брой погрешни стъпки на опит (2,28±0,39) и среден брой погрешни стъпки общо (6,87±1,17), спрямо „контролите“ (2,09±0,36 и 6,27±1,10).

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

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

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

Група	Среден брой погрешни стъпки (на опит)	Среден брой погрешни стъпки (общо)
Контроли	2,09±0,36	6,27±1,10
Случаи с ЕТ	2,28±0,39	6,87±1,17
P-стойност	**0.097**	**0.089**

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

9. ОЦЕНКА НА НЯКОИ НЕМОТОРНИ БЕЛЕЗИ В КЛИНИЧНАТА КАРТИНА НА ЕТ

През последните години в клиничната картина на ЕТ се съобщава за някои недвигателни нарушения, които тепърва предстои да бъдат потвърдени. Най-често споменавани са: нарушения на обонянието, слуха (292,358,372) и депресия (82,287). За оценка на тези немоторни белези проведохме проучване тип „случаи“ - „контрола“. Подборът на „случаите“ и „контролите“ е описан в глава методи. Изследвахме слуха и обонянието като питахме лицата дали имат нарушение в слуха и дали усещат добре различни видове миризми. За оценка на констипацията питахме лицата дали имат по-малко от 3 изхождания в рамките на

1 седмица, за повече от 6 месеца. На **таблица 25** са обобщени резултатите от изследването.

Таблица 25. Сравнително изследване на немоторни белези между „случаи“ и „контроли“.

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

При проучването 18 души от „случаите“ имат нарушение на слуха, спрямо 16 души в контролната група. Не се установява статистически значима разлика ($p>0,05$) спрямо нарушението на слуха между двете групи. До момента в световната литература оценката на слуха при пациенти с ЕТ се базира единствено на въпроси относно слуха, без да е провеждана аудиограма. Досега, само две проучвания оценяват слуховата функция при пациенти с ЕТ и двете показват по-голям брой пациенти с ЕТ и нарушение на слуха, спрямо контролна група (50,358). Нашето изследване не подкрепя тези данни.

По отношение на обонянието откриваме статистически значима разлика ($p<0,05$) спрямо двете подгрупи, като случаите по-често съобщават за нарушение в обонянието. Освен сигнификантната разлика между „случаите“ и „контролите“ по отношение на обонянието се установи и положителна корелация между

давността на заболяването и олфакторните нарушения (r= 0,3, p=0,005), т.е. с увеличаване на давността на заболяването се увеличава и честота на обонятелните смущения (**таблица 26**).

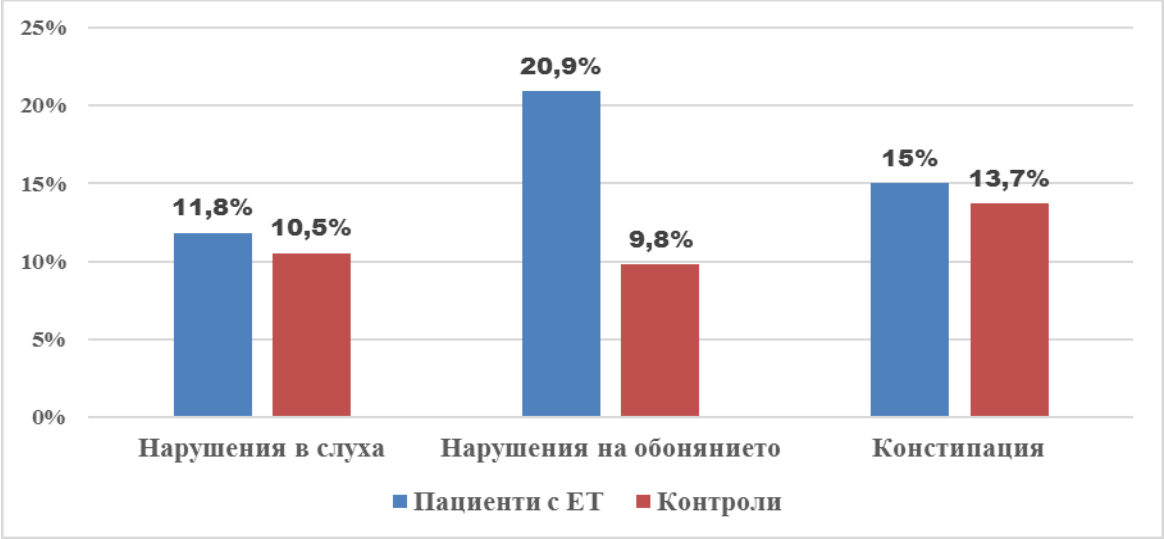
Таблица 26. Съпоставка между давността на ЕТ и нарушение в обонянието.

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

Подобни на нашите резултати са описани в няколко проучвания, където се установява хипосмия/аносмия при около 30% от пациентите с ЕТ на базата на въпроси относно обонянието (292,372,406).

Констипацията е друг немоторен симптом изследван много рядко сред пациентите с ЕТ. Този симптом е описван в голяма честота при болни с ПБ (42). Резултатите от проведеното от нас изследване не откриват съществена разлика между случаите и контролите. Тези данни подкрепят единственото провеждано до момента проучване, оценяващо констипацията при пациенти с ЕТ, което използва същия като нас критерий за наличие на констипация – по-малко от 3 дефекации седмично (256). В него се установява, че пациентите с есенциален тремор (21,7%) и общата популация (19,5%) имат еднаква честота на констипация, подобни са и нашите резултати.

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



Фигура 17. Относителен дял на недвигателни нарушения.

Депресията е един от най-инвалидизиращите фактори за качество на живот. Различни проучвания, от малки „случаи“-„контрола“ до големи „врата до врата“ подчертават, че депресията е част от клиничния спектър на ЕТ и варира в диапазона 10 до 50% (269,270,336). За да проверим това твърдение, пациентите и съответстващите им контроли бяха изследвани със скалата на Beck за оценка на депресията (Beck Depression Inventory- BDI-II). В зависимост от резултатите, които показаха на BDI, те бяха разделени в три групи - без депресия (стойности 0-9), с лека депресия (стойности 10-18) и с умерена депресия (стойности 19-29). Не се установиха лица с тежка депресия (стойности 30-63). Като се има предвид използваните гранични стойности на BDI за разделяне на изследваните лица по групи в зависимост от депресията, без депресия са 85% от „контролите“ и 71,9% от „случаите“. С лека депресия са 11,1% от „контролите“ и 18,3% от „случаите“. С умерена депресия са 3,9% от „контролите“ и 9,8% от „случаите“ (**таблица 27**).

Таблица 27. Резултати от изследването със скалата на Beck.

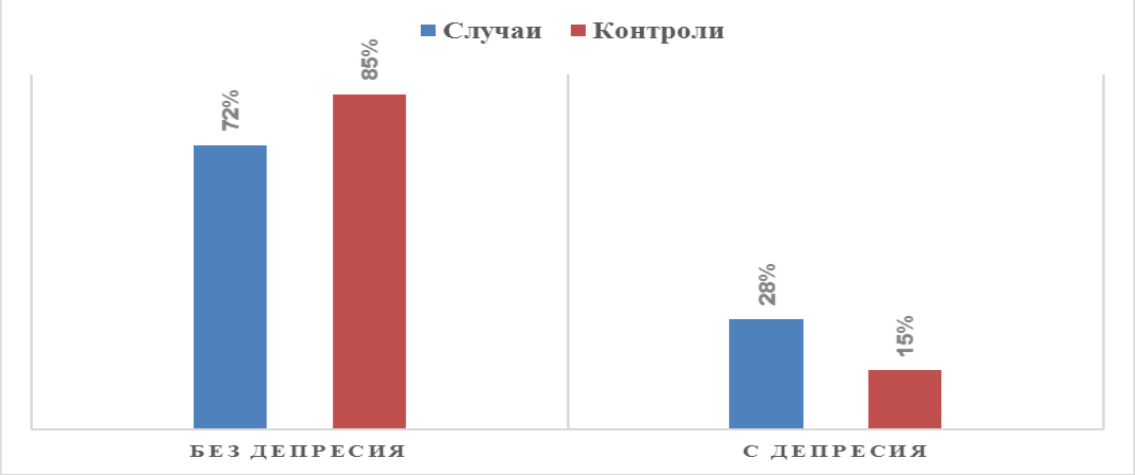
BDI (групи)	Контроли		Случаи		p
	Брой	%	Брой	%	
Без депресия	130	85	110	71,9	0,016
Лека депресия	17	11,1	28	18,3	
Умерена депресия	6	3,9	15	9,8	

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



Фигура 18. Сравнение на депресията при „случаи“ и „контроли“.

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



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

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

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

Групи / Фактори	0-9 (%)	10-18 (%)	19-29 (%)	p
Възраст (X±SD)	59.14±15.75 a	70.04±11.71 b	77.33±7.78 b	<0.001
Пол /n (%)/ Мъже Жени	 64 (58,2) 46 (41,8)	 15 (53,6) 13 (46,4	 6 (40,0) 9 (60,0)	0,402
Давност на ЕТ				
Общо /n (%)/	6.19±3.19 a	8.54±3.49 b	13.80±4.30 c	<0.001
<10 г. /n (%)/	102 (92.7)	23 (82.1)	3 (20.0)	<0.001
11-20 г. /n (%)/	8 (7.3)	5 (17.9	12 (80.0)	
Средни стойности на TETRAS v3.1-Bg (X±SD)	40.85±10.44 a	59.13±12.47 b	76.53±13.22 c	<0.001
Средни стойности на ETEA-Bg (X±SD)	34.86±15.84 a	55.21±12.34 b	62.40±4.00 b	<0.001
Наличие на интенционен тремор /n (%)/				
Да	6 (5.6)	19 (67.9)	11 (73.3)	<0.001
Не	102 (94.4)	9 (32.1)	4 (26.7)	

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

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

10. ОПРЕДЕЛЯНЕ ВИДА КОМОРБИДНОСТИ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С ЕТ

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

Таблица 29. Коморбидна характеристика на пациентите с ЕТ.

Сърдечно-съдови	**N**	**% от общия брой**	**% от патологията**
Артериална хипертония	58	37,9	68,2
ИБС	26	17,0	30,6
Ритъмни и проводни нарушения	14	9,2	16,5
Инфаркт на миокарда	7	4,6	8,2
Общо патология	85	55,6	
Не	68	44,4	
Ендокринни	N	% от общия брой	% от патологията
Захарен диабет	31	20,3	93,9
Остеопороза	5	3,3	15,2
Общо патология	33	21,6	
Не	120	78,4	
Белодробни	N	% от общия брой	% от патологията
ХОББ	7	4,6	87,5
Плеврит	1	0,7	12,5
Общо патология	8	5,2	
Не	145	94,8	
Урологични	N	% от общия брой	% от патологията
Хроничен пиелонефрит	5	3,3	31,3
Нефролитиаза	9	5,9	56,3
Хронична бъбречна недостатъчност	2	1,3	12,5
Общо патология	16	10,5	
Не	137	89,5	
Неврологични	N	% от общия брой	% от патологията
Дискова херния	19	12,4	48,7
Отоневрологичен синдром	5	3,3	12,8
Мигрена	8	5,2	20,5
Епилепсия	6	3,9	15,4
ИМИ	8	5,2	20,5
Общо патология	39	25,5	
Не	114	74,5	

Офталмологични	N	% от общия брой	% от патологията
Глаукома	8	5,2	38,1
Катаракта	13	8,5	61,9
Общо патология	21	13,7	
Не	132	86,3	
Ревматологични	N	% от общия брой	% от патологията
Ревматоиден артрит	3	2,0	8,6
Спондилоартроза	32	20,9	91,4
Общо патология	35	22,9	
Не	118	77,1	
Ортопедични	N	% от общия брой	% от патологията
Гонартроза	16	10,5	66,7
Коксартроза	11	7,2	45,8
Общо патология	24	15,7	
Не	129	84,3	
Гастроентерологични	N	% от общия брой	% от патологията
Язва на стомаха	6	3,9	15,0
Язва на дванадесетопръстника	11	7,2	27,5
Хроничен гастрит	15	9,8	37,5
Холецистит	7	4,6	17,5
ГЕРБ	10	6,5	25,0
Общо патология	40	26,1	
Не	113	73,9	
Неопластични	N	% от общия брой	% от патологията
Са дебелото черво	9	5,9	28,1
Са на гърдата	5	3,3	15,6
Са на маточната шийка	3	2,0	9,4
Миома на матката	6	3,9	18,8
Аденом на простата	4	2,6	12,5
Меланом	1	0,7	3,1
Менингиом	4	2,6	12,5
Общо патология	32	20,9	
Не	121	79,1	

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

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

Таблица 30. Влияние на давността на ЕТ върху придружаващите заболявания

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

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

11. ДИАГНОСТИКА НА ЕТ

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

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

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

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

Таблица 32. Данни за мястото на поставяне на диагнозата.

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

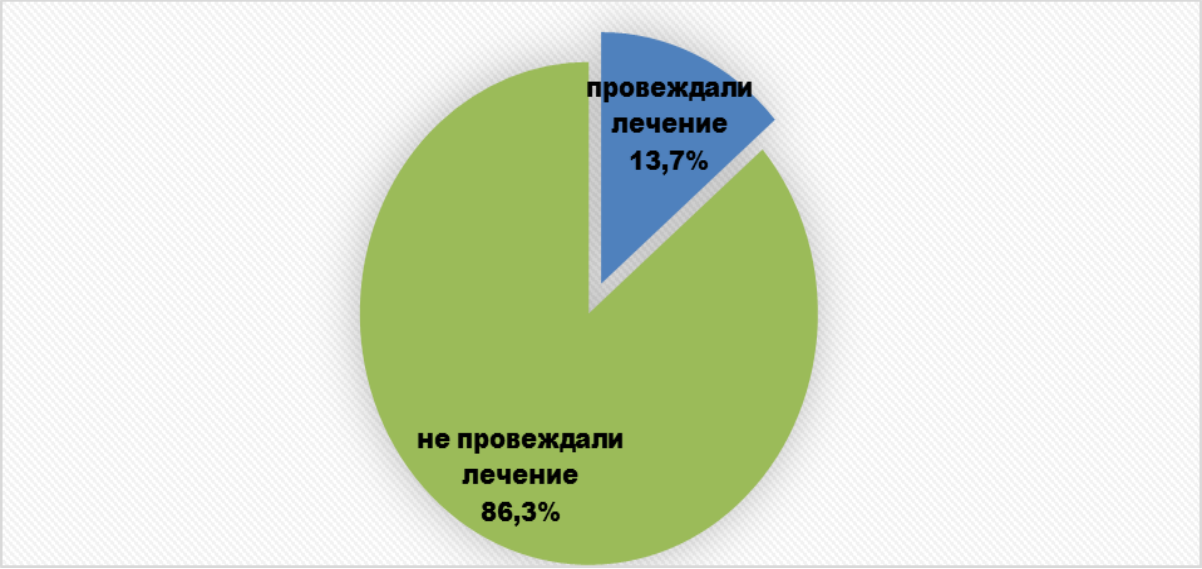
Тези данни показват, че в голям процент от болните с ЕТ са недиагностицирани, което се наблюдава и в редица епидемиологични проучвания (48,124,136,434).

12. ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

По време на скриниращата фаза бяха намерени 233 лица положителни за тремор, от тях след неврологичния преглед и прилагане на критериите за диагноза на ЕТ се откриха 153 пациента с есенциален тремор. На **таблица 3** са показани заболяванията изключени в диференциално-диагностичен план. Най-често в ДД се мисли за паркинсонизъм - в 39,7% от случаите, медикаментозен тремор - в 19,2% от случаите и дистония - в 11% от случаите.

13. ТЕРАПЕВТИЧНИ ИНТЕРВЕНЦИИ

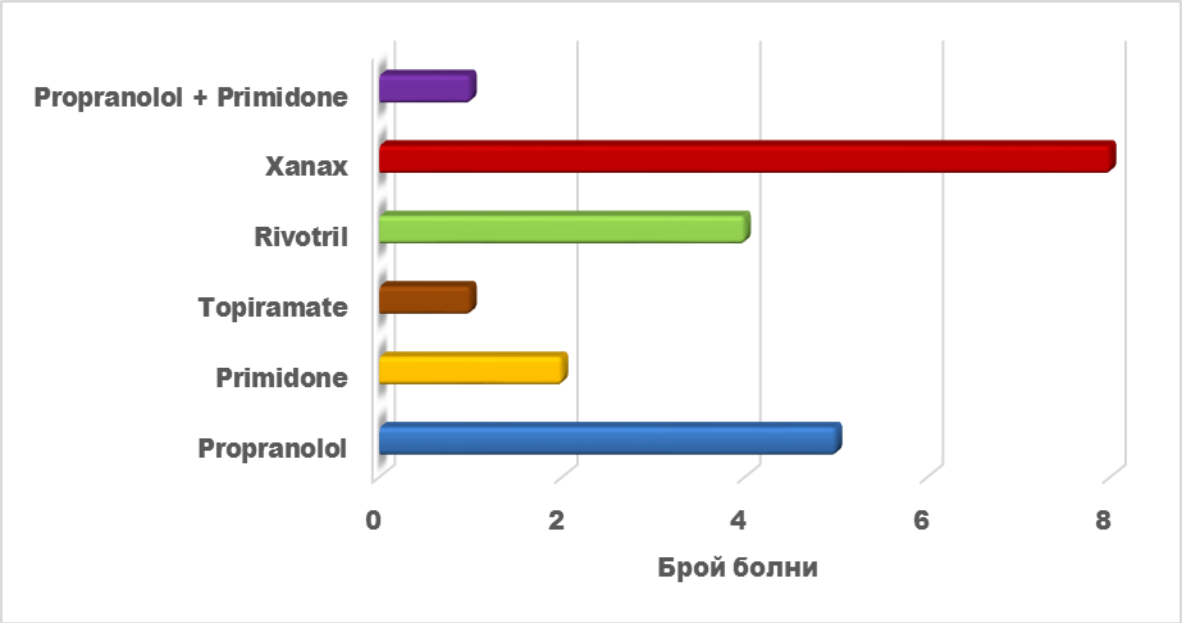
Известно е, че лечението на ЕТ не е много ефективно и не води до пълно потискане на тремора. От пациентите участвали в настоящото проучване 21 болни (13,7%) са провеждали лечение за ЕТ, а 132 пациенти (86,3%) досега не са се лекували **(фигура 20).**



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

Тези резултати съответстват на големия брой недиагностицирани лица.

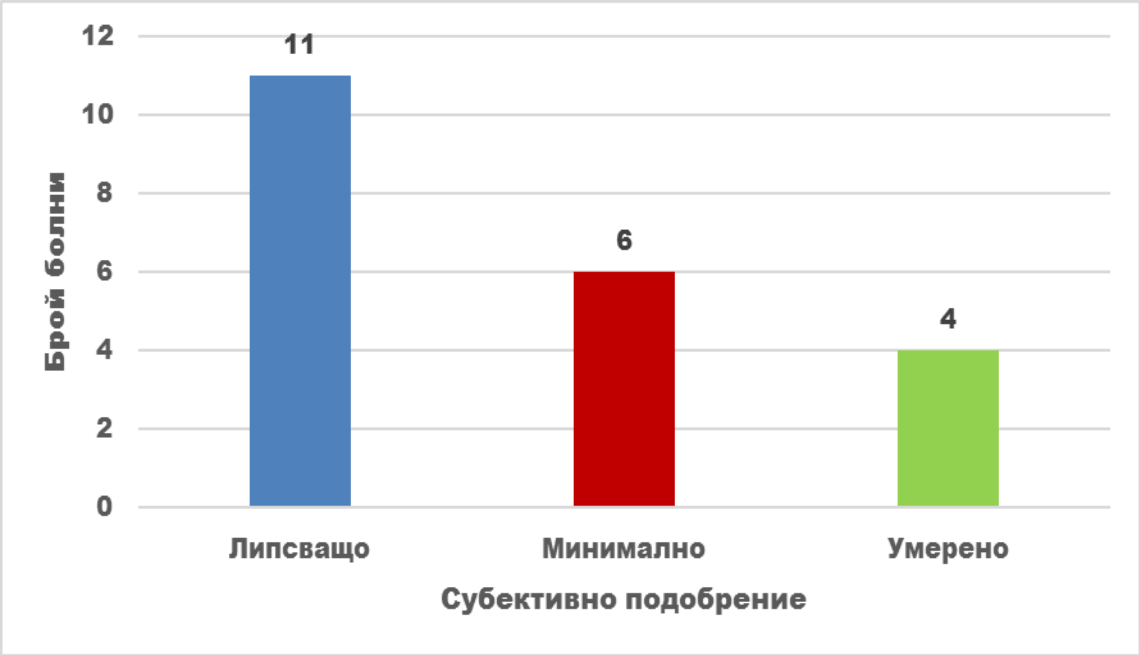
На **фигура 21** са представени медикаменти употребявани за лечение на ЕТ от пациентите в изследването.



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

Най-често използвания медикамент е Xanax, предписан при 8 от пациентите (38,1%), следван от Propranolol, който е прилаган при 6 болни (23,8%). На трето място е Rivotril, приеман от 4 болни (19%). Най-рядко е използван Topiramate

(4,8%) и комбинацията между Propranolol и Primidone (4,8%). Бутулинов токсин и хирургични интервенции не са прилагани при нито един пациент. Повечето от пациентите провеждащи лечение съобщиха, че лечението е нямало ефект или той е минимален (**фигура 22**).



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

14. РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРИЛОЖЕНИЕТО НА TETRAS v3.1-Bg

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

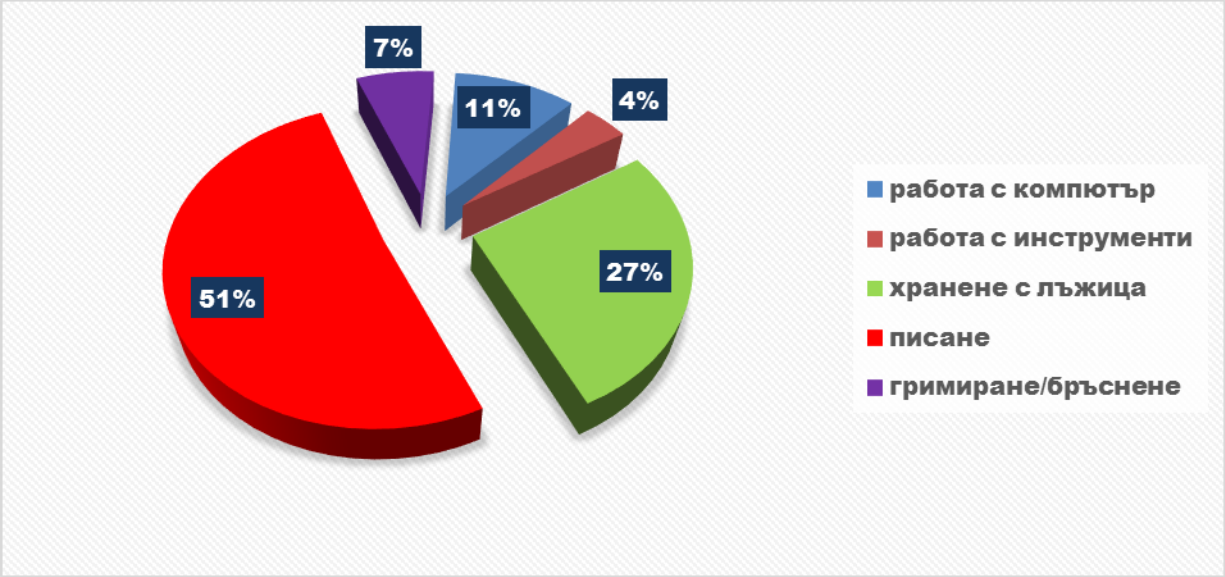
Скала на състоянието	Спорадичен (n=56)	Фамилен (n=73)	Сенилен (n=24)	F	dfs	p
Активности в ежедневието						
$\overline{X}$	20,80	23,75	21,17	2,93	2;151	0,056
SE	0,81	0,96	1,42			
SD	6,07	8,17	6,94			
Размах	6 - 42	6 - 44	6 - 42			
95% Доверителен интервал	19,21 - 22,39	21,88 - 25,63	18,39 - 23,94			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

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

Открихме статистически значима разлика ($p<0,05$) в средните стойности на субскалата за двигателна дейност и общо за цялата скала между болните от подгрупата с фамилен тремор, спрямо болните със спорадичен и сенилен тремор. Получените резултати представляват клинично доказателство, че пациентите с

фамилен тремор имат по-тежко изразена клинична картина. Между болните със сенилен и спорадичен тремор не се откриха съществени разлики в оценяването със скалата.

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



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

15. РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРИЛОЖЕНИЕТО НА ETEA-Bg

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

Таблица 36. Резултати от приложението на ETEA-Bg.

Твърдения	**Сбор А**	**Сбор В**					
		0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
1	138 (90,20)% Съгласен съм	15	3	24	46	16	49
2	85 (55.56)% Съгласен съм	68	2	7	19	9	48
3	140 (91.50)% Съгласен съм	13	0	13	29	20	78
4	141 (92,16)% Съгласен съм	12	1	5	23	23	89
5	133 (86,93)% Съгласен съм	20	3	16	33	21	60
6	129 (84,31)% Съгласен съм	24	12	19	47	25	26
7	144 (94,12)% Съгласен съм	9	6	14	31	19	74
8	122 (79,74)% Съгласен съм	31	12	35	38	17	20
9	129 (84,31)% Съгласен съм	24	11	21	38	15	44
10	122 (79,74)% Съгласен съм	31	10	19	34	24	35
11	93 (60,78)% Съгласен съм	60	15	26	30	8	14
12	88 (57,52)% Съгласен съм	65	9	29	29	4	17
13	133 (86,93)% Съгласен съм	20	3	19	46	17	48
14	144 (94,12)% Съгласен съм	9	3	17	52	28	44

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

16. ПРОУЧВАНЕ НА РИСКА ОТ ВЪЗНИКВАНЕ НА ЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

околната среда, стила на живот, поведенчески навици и др. с възникването на есенциален тремор.

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

Някои автори регистрират висока честота на ЕТ в индустриални центрове сред работещите в производството на тежки метали и техни съединения, в минната промишленост и това предполага известна роля на тези фактори при възникване на ЕТ (98,158,473).

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

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

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

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

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

Пестицидите (особено хлорорганичните) могат да предизвикат акционен тремор (41,278). В изследване на Jaminez, селскостопанската работа и употребата на пестициди е свързана с по-честа изява на ЕТ (217). В проучване в Италия е отбелязан 2,7 пъти по-висок риск за развитие на ЕТ сред „случаите“ изложени на пестициди (395). Нашето проучване не установи различия в разпределението на „случаите“ и „контролите“ изложени на професионален контакт с пестициди, включително и при по-голяма продължителна експозиция **(таблица 41).**

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

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

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

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

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

Изследването на зависимостта между замърсяването на околната среда в района на местоживеене и показатели за наличие на ЕТ, чрез параметричен анализ показа, че важни рискови фактори са тежки метали, излъчвани от предприятията за тяхно производство или съхранение **- OR = 1,79** при 95% доверителен интервал (1,14-2,81, p<0,05). В сравнение с тях останалите фактори нямат значима връзка с възникването на ЕТ.

16.3. ***Оценка на влиянието на наследствеността и развитието на ЕТ***

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

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

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

Нашите данни потвърждават твърдението на повечето автори, които установяват по-висок риск за възникване на ЕТ при лица, при които има I степен родственици с ЕТ (141,164,181,182,185,233,284).

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

16.4. ***Оценка на влиянието на коморбидността и развитието на ЕТ***

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

Таблица 44. Разпределение на коморбидността по заболявания

Заболаване	**Контроли (без ЕТ)**		**Случаи (с ЕТ)**		**Заболяване**	**Контроли (без ЕТ)**		**Случаи (с ЕТ)**	
	Брой	**%**	**Брой**	**%**		**Брой**	**%**	**Брой**	**%**
ХОББ	10	6,5	7	4,6	Аденом на простата	5	3,3	4	2,6
Плеврит	2	1,3	1	0,7	Менингиома	3	2,0	4	2,6
Захарен диабет	37	24,2	31	20,3	Меланом	1	0,7	1	0,7
АХ	68	44,4	58	37,9	Дискова херния	16	10,5	19	12,4
ИМИ	9	5,9	8	5,2	Коксартроза	12	7,8	11	7,2
ИБС	30	19,6	26	17,0	Гонартроза	11	7,2	16	10,5
Рит. и пров. наруш.	14	9,2	14	9,2	Остеопороза	5	3,3	5	3,3
Миок. инфаркт	6	3,9	7	4,6	Отоневр. синдром	12	7,8	5	3,3
Са дебело черво*	2	1,3	9	5,9	Мигрена	5	3,3	8	5,2
Рак на гърдата	5	3,3	5	3,3	Епилепсия	3	2,0	6	3,9
Са мат. шийка	2	1,3	3	2,0	Ревматоиден артрит	2	1,3	3	2,0
Миома на матката	4	2,6	6	3,9	Катаракта	9	5,9	13	8,5
Хрон. пиелонефрит	7	4,6	5	3,3	Глаукома	10	6,5	8	5,2
Нефролитиаза	11	7,2	9	5,9	Стомашна язва	4	2,6	6	3,9
Холецистит	5	3,3	7	4,6	Дуоденална язва	8	5,2	11	7,2
ХБН	2	1,3	2	1,3	ГЕРБ	14	9,2	10	6,5

*p<0,05

Таблица 45. Разпределение на коморбидността по системи

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

Данните показват, че не може да се предположи наличието на определена „каузална“ връзка на конкретно заболяване с възникването на есенциален тремор. Единствено бе намерена по-висока честота на присъствие при „случаите“ за карцинома на дебелото черво. За останалите, често срещани хронични заболявания, не бе установено статистически значимо различие в наличието им при двете групи. В световната литература липсват мащабни епидемиологични проучвания свързани с коморбидност и ЕТ. Налични са единични публикации за повишена честота на неопластични заболявания и ЕТ (301).

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

Съществуващите публикации, търсещи диетични разлики между „случаи“ с ЕТ и контролна група са оскъдни (293,398). Намерени са единствено по-високи нива на консумация на месо сред пациентите с ЕТ. За да проверим това заключение включените в проучването лица бяха анкетирани относно честотата на консумация на различни групи храни. Този метод е предназначен за оценка на „обичайния“ начин на хранене и дава обобщен образ на приеманата от индивидите храна, което го прави не особено точен. Поради това получените резултати интерпретирахме внимателно **(таблица 46).**

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

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

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

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

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

Подобни резултати са установени и от Louis и съавт, които установяват по-високи нива на месна консумация сред мъжете с ЕТ, спрямо контроли (135,4±71,1 gr/дневно срещу 110,6±80,4 gr/дневно), като е намерен OR = 9,29 (95% CI = 2,29–37,64, p = 0,002) (293).

По отношение на консумацията на плодове и зеленчуци в литературата има единични публикации показващи, че придържането към Средиземноморската диета (висок прием на зеленчуци, плодове, риба и мононенаситени мастни киселини и нисък прием на месо, мононаситени мастни киселини, алкохол) води до намален риск от ЕТ (OR=0,78 (0,61–0,99); p< 0,05] (89,398). Механизмът, по който придържането към Средиземноморската диета може да е протективен фактор за ЕТ е неясен.

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

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

Таблица 48. Потенциални поведенчески фактори за развитие на ЕТ.

Групи / **Фактори**	**Контроли (без ЕТ)**		**Случаи (с ЕТ)**		**X^2**	**p**
	Брой	**%**	**Брой**	**%**		
Консумация на кафе						
• не	80	52,3	89	58,2	1,07	0,301
• да	73	47,7	64	41,8		
Консумация на алкохол						
• не	77	50,3	68	44,4	1,17	0,621
• да	76	49,7	85	55,6		
Вид на консумирания алкохол						
• бира	50	32,7	59	38,6	4,27	0,177
• вино	49	32,0	60	39,2	1,73	0,189
• концентрат	73	47.7	87	56,8	3,95	0,165
Честота на консумация на алкохол						
• Всеки ден	29	38,1	38	44,7		
• 2-3 седмично	23	30,2	26	30,6	1,29	0,731
• 1 път седмично	15	19,7	17	20,0		
• 2-3 пъти месечно	9	11,8	4	4,7		
Тютюнопушене						
• Не пуша и не съм пушил никога	43	28,1	104	68,0		
• Пуша рядко	6	3,9	4	2,6	51,68	<0,001
• Не пуша повече от 5 г.	35	22,9	22	14,4		
• Пушил съм и пуша в момента	69	45,1	23	15,0		
Продължителност на тютюнопушене						
• до 5 г.	9	8,2	3	6,1		
• до 10 г.	21	19,1	13	26,5	5,84	0,120
• до 20 г.	26	23.6	18	36,7		
• повече от 20 г.	54	49,1	15	30,6		

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

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

Проучването не установи статистически значима разлика в честотата, вида и количеството на консумиран алкохол, както и на консумацията на кафе между „случаите“ и „контролите“. Резултатите дават основание да приемем, че посочените поведенчески фактори нямат съществена връзка с възникването на ЕТ, освен ако върху тях не са влияели други „замъгляващи“ фактори. По отношение на консумацията на кафе, в литературата липсват данни за връзка между кафето и ЕТ (252,369), което се потвърждава и от нашето изследване. Общоприето е, че пациентите с ЕТ използват по-често алкохол, защото при част от тях той потиска временно амплитудата на тремора. В единично проспективно, популационно-базирано проучване, показва, че вероятността на лицата употребяващи високи дози алкохол (≥ от 3 питиета дневно) да развият ЕТ е 2,29 пъти по-голяма от тази при неупотребяващите алкохол (271). Нашето изследване не установи статистически значима разлика в честотата, вида и количеството на консумиран алкохол между „случаите“ и „контролите“, въпреки това, в групата на случаите установихме повече консумиращи алкохол (55,5% срещу 49,7%) и по-голяма честота на консумация. При нашето изследване лицата са консумирали средно 1,70 стандартни питиета дневно, което е наполовина от намерените за рискови в посоченото проучване. Дълготрайната употреба на умерено високи дози алкохол (2 стандартни питиета дневно) води до редукция на клетките на Purkinje, загуба на синапси и церебеларна атрофия (28,380). Скорошни патоанатомични изследвания

при пациенти с тремор на Минор разкриват промени в аксоните и загуба на клетките на Purkinje (28,35). Алкохолът, който често се използва за временно симптоматично снижение на тремора, може да е продължителен невротоксичен източник при развита церебеларна увреда при пациенти развили тремор на Минор. За да бъде изяснена напълно ролята на алкохола са нужни големи амбиспективни кохортни проучвания.

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

17. ПРОУЧВАНЕ НА ЕФЕКТА ОТ ЛЕЧЕНИЕТО С TOPIRAMATE

Провеждането на клиничното проучване премина през следните етапи:

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

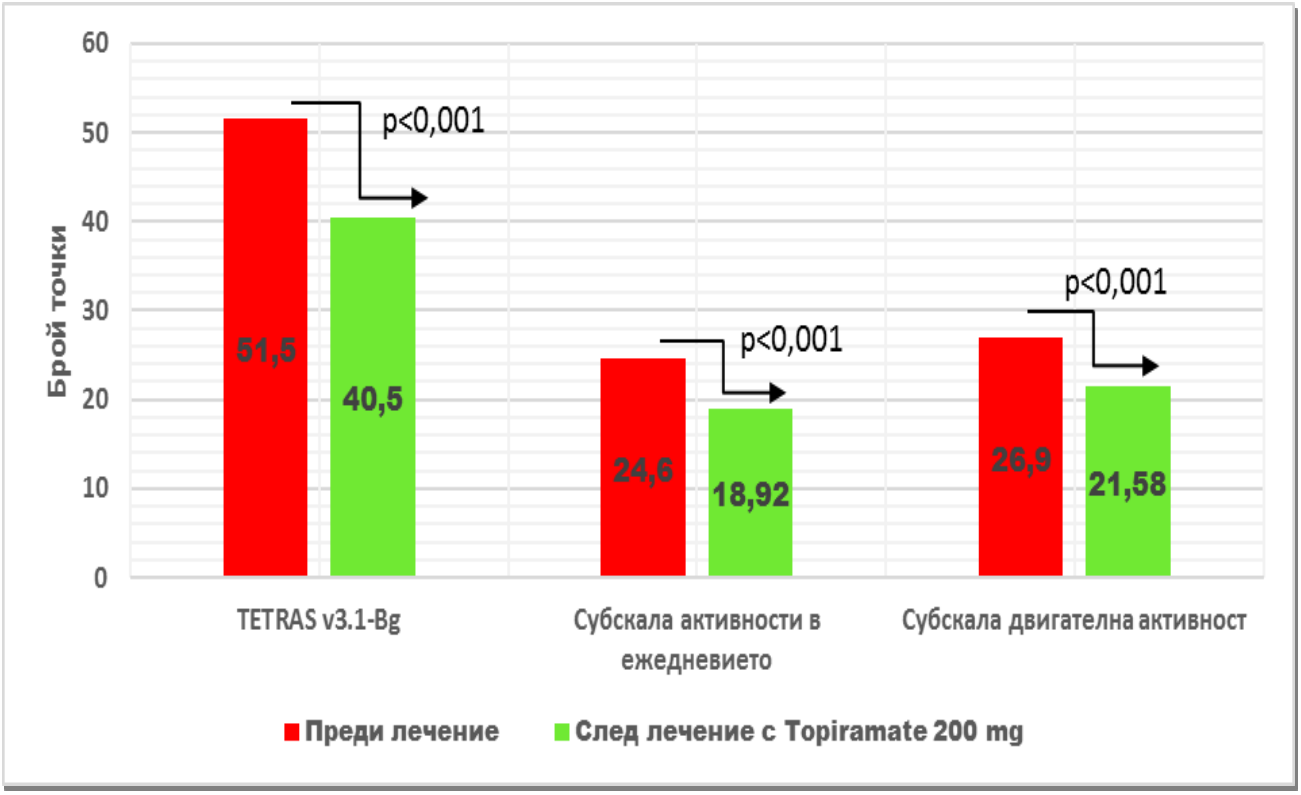
Изследвани бяха 35 болни с ЕТ – 19 жени и 16 мъже на средна възраст 60,4±14,83 г. със средна давност на заболяването 8,4±4,27 г. При две от пациентките треморът е локализиран в главата. Останалите пациенти имаха тремор в горни крайници.

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

Стойности оценявани по TETRAS v3.1-Bg, преди започване на лечението варираха от 34,5 точки до 81 точки (средна стойност 51,5±13,4 точки). При второто измерване след 21 дневно лечение с Topiramate 200 mg, средната стойност намаля на 40,5±9,6 точки ($p<0,001$). За субскалата за активности в ежедневието стойностите преди лечението бяха с размах от 14 до 37 точки (средна стойност 24,6±6,5 точки) и за субскалата за двигателна активност от 20 до 46 точки (средна стойност 26,9±7,3 точки). При второто измерване средните стойности намаляха на

18,92±3,8 и съответно 21,58±6 (p<0,001). Сравнение между измерванията (отговор към терапията) беше направено с *t*-критерия на Student.

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

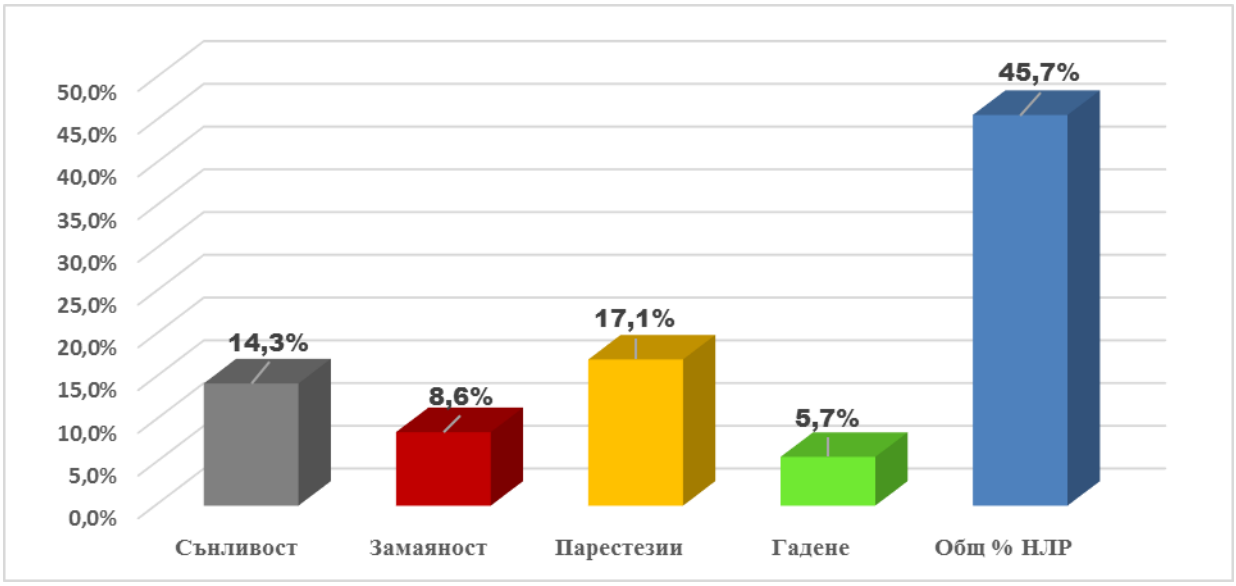


Фигура 25. Динамика на тремора, оценяван по TETRAS v3.1-Bg.



Фигура 26. Крайна оценка на ефекта от лечението.

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



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

При 8 от болните (22,9%) те доведоха до преустановяване на приема на медикамента, поради изразени прояви на замаяност (3-ма болни), парестезии в горни крайници (3-ма болни) и гадене (2-ма болни) при доза 100 mg дневно. При

доза 50 mg дневно не бяха съобщавани нежелани лекарствени реакции при нито един пациент. При 8 от пациентите се наблюдаваха странични реакции, които не водиха до прекъсване на лечението и бяха дозозависими. При достигане на 100 mg дневно се наблюдаваха нежелани лекарствени реакции: при 5 (14,3%) болни сънливост, 3-ма (8,6%) парестезии в горни крайници.

18. РЕЗУЛТАТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛНИТЕ НЕВРОИЗОБРАЗАВАЩИ ИЗСЛЕДВАНИЯ И ОБСЪЖДАНЕ

По литературни данни нуклерно-медицинското изследване с DATSCAN може да разграничи Паркинсоновата болест от есенциалния тремор с чувствителност от 97% и специфичност – 100% (150). При седем от нашите пациенти с ЕТ и придружаващ статичен тремор, се проведе еднофотоннна емисионна компютър томография за изключване развитието на Паркинсонова болест. Сцинтиграфското изследване е с нормален образ при всички пациенти: интензивно натрупване на радиофармацевтика в двата стриатума, които се изобразяват като симетрични огледални образи с форма на запетайка или полулуние и добър контраст към околната мозъчна тъкан. Тези наши данни показват, че нуклеарно-медицинското изследване на гама камера със 123I-Ioflopane (DATSCAN) е ценен диагностичен метод за доказване или отхвърляне на Паркинсонова болест. Добре е да знае, че статичният тремор може да е част от клиничния спектър на ЕТ, особено при по-тежко изразен акционен тремор (231,377). Съществува тенденция за хиподиагностика и нелекуване на пациенти с ЕТ и същевременно хипердиагностика и прилагане на излишно лечение на ПБ (2,3). Сцинтиграфското изследване дава на клиницистите сигурност при диагностиката на паркинсонизма, особено при изолирани треморни синдроми и съответно предписването на доживотно и скъпоструващо лечение.

ГЛАВА V: ОБСЪЖДАНЕ

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

Тенденциите в световен мащаб са за разработване и усъвършенстване на скали и въпросници за измерване на различни детерминанти от клиничния спектър на ЕТ и тяхното влияние върху пациентите, както и все по-широкото им използване при различни проучвания (основно свързани с тежестта на заболяването, степен на инвалидизация и отговор на терапевтични интервенции) (163,326).

В България досега няма валидизирани специализирани скали и въпросници на български за оценка на инвалидизацията и неудобството породено от заболяването. Поради тази причина една от задачите на дисертационния труд е да се адаптират за българската популация утвърдени инструменти за оценка на ЕТ. По отношение на избора на скала се облегнахме на данните от литературата, според които, за разлика от редица скали за оценка на тремора, TETRAS съдържа както субскала, за обективна клинична оценка на симптоматиката, така и въпроси, попълвани от пациентите относно субективното усещане за собственото им състояние. По този начин могат да бъдат избегнати основните недостатъци на останалите скали (изцяло базирани върху оценката на специалист или на пациент). Скалата е представена с отлични психометрични характеристики (133,134,466). Освен това е една от най-новите скали за оценка на тежестта на есенциален тремор, която оценява специфично болните с това състояние, а не както повечето скали, които са създадени за оценка на тремора, независимо от основното заболяване.

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

постигне семантична и концептуална еквивалентност между оригинала и новата скала (22,327,454).

В настоящата разработка стриктно сме се придържали към международно приетите етапи за постигане на езикова валидация и според получените резултати, езиково адаптираните инструменти показаха отлично ниво на разбираемост за лица над 18 г. и със завършено минимум основно образование. Проведохме пилотни тествания върху здрави доброволци, които да прочетат въпросниците и да коментират използваните изрази, като предварително им дадохме кратка информация за естеството на изследвания проблем. Помолихме и лица с медицинско образование и опит в двигателните нарушения също да дадат своето мнение и препоръки за преведените варианти, още повече, че има субскала попълвана от клиницист. Според различни автори за изследване на психометричните показатели и особено за оценка на вътрешната съгласуваност, е необходим обем на извадката 20-100 човека (263,326,454).

Общоприето е, преди да се започне рутинната им употреба в клиничната практика, да преминат през утвърдени психометрични тестове или с други думи да се валидират (5,454). Предвид направения обзор минимумът за една добра измервателна скала трябва да включва психометрична оценка на надеждността, валидността (19). Надеждността изследвахме чрез коефициента Cronbach`s alpha и тест-ретест, чрез двукратно приложение на инструментите. Изследвахме и конвергентната валидност чрез корелиране на различните подскали.

Психометричните резултатите от валидацията на TETRAS v3.1-Bg при нашите пациенти с ЕТ, показват добра надеждност и валидност на скалата. Беше установено, че вътрешната съгласуваност на въпросите от теста (коефициента алфа на Cronbach е над 0,80 и за двете подскали). TETRAS v3.1-Bg демонстрира добра конструктивна валидност под формата на корелации между субскалата за активности в ежедневието и субскалата за двигателна дейност ($r=0,69$, $p<0,001$). Получените от нас резултати са съпоставими с тези на авторите валидизирали оригиналната версия. Клиничната оценка, направена от надеждни и специфични за болестта скали, дава по-точна представа за протичането на болестта и за

клиничния отговор към лечението. Това е много важно за разработка на нови лекарства. Нашето проучване завърши със създаването на валидизирана българска версия на TETRAS v3.1-Bg, която има специфични психометрчни особености. Тази скала - специфична, надеждна и лесна за приложение, може да бъде използвана в клинични проучвания, при оптимизиране на терапията и при други клинични оценки на българските пациенти с есенциален тремор.

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

2. СКРИНИНГОВО СРЕЗОВО ИЗСЛЕДВАНЕ (Фаза I)

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

Проведохме срезово, описателно епидемиологично проучване, при което едновременно се описва и оценява както разпространението на потенциалните случаи с ЕТ, така и рисковите фактори в една добре дефинирана извадка. Това осигурява „моментна снимка“ в определен момент и служи за информация за честотата и характеристиките на ЕТ в извадката. Резултатите, получени от изучаването на част от популацията (извадка), могат да се пренасят и обобщават за цялата популация (генерална съвкупност). Този вид проучвания са най-чести в областта на здравеопазването и двигателните нарушения, тъй като е много трудно

да се провеждат цялостни проучвания върху десетки или стотици хиляди случаи (6). Именно поради това избрахме репрезентативен тип проучване, понеже е по-икономично и по-лесно може да бъде избегнато получаването на систематична грешка. В световната литература основните видове епидемиологични проучвания прилагани при пациенти с ЕТ са “срезови” (cross-sectional studies) (29,46,50,52,282,286,295,302,315,340,349,395,398). Те предоставят богата информация за разпространението на заболяванията и свързаните с тях рискови фактори, за тенденциите в болестността, и най-важно - те са база за формулиране на научни хипотези (6). Именно поради тези данни се спряхме на този тип епидемиологично проучване. Основен недостатък на този метод е това, че изследователя не може да определи, дали експозицията предшества резултата (болестта) или е следствие от него, тъй като се изследват по едно и също време. Не бива да се надценяват резултатите от срезовите проучвания и установените връзки да се наричат причинно-следствени. Научната стойност при проведеното от нас изследване повишихме чрез прецизиране на ретроспективната анамнеза. При въпросите конкретизирахме от кога датират определени симптоми и експозиции. Контролирахме и някои замъгляващи фактори, използвайки метода на уеднаквяване единиците на наблюдение.

Информацията, получена при изпълнение на включените в структурата на протокола елементи, предоставя възможност за идентифициране на потенциалните болни с есенциален тремор. Съгласно закона на Бернули за големите числа, с увеличаване на броя на наблюдаваните случаи намалява влиянието на случайността и все повече се проявява закономерното (18). С други думи, с увеличаване на броя на наблюдаваните случаи намалява величината на репрезентативна грешка и резултатите от наблюдението на извадката все повече се приближават до тези за цялата популация. Поради това лицата включени в извадката са повече от необходимия достатъчен брой случаи за наблюдение, така че величината на репрезентативна грешка да бъде минимална и достоверността на изводите за популацията достатъчно висока. При сформиране на извадката спазихме т.н. непреднамерен подбор (probity sampling schemes), т.е. всеки случай

от популацията има еднакъв шанс да бъде включен в извадката. Скрининганият в проучването контингент показва ниво на отзоваване и изпълнение на поставените задачи равняващо се на 4098 лица или 96,65% от предварително определената чрез статистически метод извадка от 4240 лица. Целта беше да сформираме представителна извадка и бяхме много внимателни по отношение на източниците на систематични грешки и се опитахме да ги отстраним, когато това беше възможно. Най-често в литературата за успешни анкетни скринингови изследвания се приемат тези, в които е събрана информация в около 85% от случаите и няма значими липси в попълване на данните. Изложените данни позволяват да приемем, че настоящото проучване отговаря на така поставените условия и има необходимите качества, за да бъдат резултатите считани за представители по отношение на избрания контингент.

В България не съществува адаптиран на български скринингов инструмент за идентифициране на болни с есенциален тремор. Избрахме „essential tremor specific questionnaire“, защото той е използван в редица проучвания за ЕТ и има добри показатели на чувствителност и специфичност (53,315,349). Използвания в първата фаза скриниращ въпросник бе приет добре от изследваните лица, изпълняван лесно и за кратко време. Представените резултати за чувствителност и специфичност на въпросника показват, че при избраната прагова стойност се постига висока чувствителност и относително по-ниска специфичност. Това се доказва и от получените стойности на положителна и отрицателна прогностична стойност, свидетелстващи за известна тенденция за допускане на „фалшиво положителни“ случаи, но и за свеждане до минимум на „фалшиво отрицателните“. Така се потвърждава правилния избор на прагови стойности, настроени за постигане на максимално идентифициране на търсената патология. Сходни на нашите резултати за чувствителност (100%) и специфичност (62,2%) са получени при други проучвания на скрининговия инструмент: съответно 96% и 72%, като някои автори съобщават и по-ниски стойности, най-вече на чувствителността (315,349).

Прави впечатление по-високо постигнатата чувствителност на скрининговия набор и респективно по-ниската му специфичност. Това е обяснимо като се има

предвид, че голям брой двигателни нарушения имат в клиничната си картина треморен синдром и би било много трудно да се направи идеален скриниращ инструмент, който да намали „фалшиво положителните“ случаи. На базата на тези резултати оценихме ефективността на скрининговия инструмент, който е достатъчно сензитивен, за да не пропусне случай на болен с есенциален тремор и относително специфичен, за да сведе броя на положителните до степен, позволяваща по-нататъшно изследване. Получените високи резултати на сензитивност, специфичност и прогностични стойности на скрининговия инструмент са отлична предпоставка за достоверно определяне на честотата на болни с ЕТ в изследваната от нас популация.

3. ПЕРИОДНА И МОМЕНТНА БОЛЕСТНОСТ ОТ ЕТ

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

Определихме един от основните епидемиологичен показатели на общественото здраве - болестност (prevalence). Избрахме този показател, защото той се изследва най-често в епидемиологичните проучвания свързани с есенциален тремор и това дава възможност за сравнителен анализ (299,436,468). Показателят се изчислява лесно, не изисква проследяване на здравното състояние на популацията и резултатите от срезовите епидемиологични проучвания на практика представляват данни за моментната болестност. В дисертационния труд не са измервани показателите заболяемост и смъртност. Заболяемостта е много рядко изследвана при болни от ЕТ, тъй като е много трудоемка и скъпоструваща, често има грешки в достоверността на информацията и са необходими лонгитудинални проучвания, при които има голям процент на отпаднали болни в

процеса на проследяване (18,47). Много страни не разполагат с основни статистически данни за смъртността, поради трудности при създаване на редовни регистри за умиранията. Там, където съществуват често са непълни, не са обхванати по-бедните слоеве на населението, възрастта и причината за смъртта не се посочва точно. Поради тези причини в съвременните епидемиологични проучвания за ЕТ този показател не се изследва.

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

Периодната болестност за България за 2012 г., изчислихме на базата на общия брой стари и нови заболявания за страната за 2012 г. - т.е. 2084 случая (по данни на НЗОК за 2012 г.) разделени на старите+новите случаи+незаболелите през за същия период, т.е. населението на страната - 7364570 души (по данни на НСИ от последното преброяване на населението през 2011 година). Определихме периодна болестност от **0,28 на 1000** души, на база единствено хоспитализираните пациенти с диагноза G25.0 по МКБ-10 (в специализирани структури - третични звена, и то работещи с НЗОК), което предполага, че реалната болестност (като се включат недиагностицираните, погрешно диагностицираните и лицата прегледани от лекар без сключен договор с НЗОК) е много по-голяма. Получената стойност е ниска, защото се основава на отчетна болнична документация. Обикновено болничните регистри обхващат най-тежко проявените случаи или тези в ранна възраст (49,313). В регистрите на НЗОК се проследява броя на хоспитализациите по съответната клинична пътека и диагноза по МКБ-10, поради това от получената справка не става ясно дали част от болните имат повторни хоспитализации в рамките на проверяваната година. Предвид, че ЕТ е бавно прогресиращо заболяване приемаме, че е малко вероятно един и същ пациент да има две хоспитализации в рамките на една календарна година.

От литературната справка е ясно, че голяма част от пациентите имат лек тремор, за който пациентите с години не търсят медицинска помощ (45-49,282). Нашите данни показват, че за определяне на точното разпространение на ЕТ, не могат да се използват болнични регистри, тъй като те в много малка степен показват реалната честота на заболяването, което се доказва и от намерените многократно по-високи стойности на моментна болестност. Недостатък на настоящето изследване, както и при проучвания в тази сфера в световен мащаб, а именно, че са основани на търсенето на медицинска помощ и по този начин остават необхванати всички недиагностицирани и погрешно диагностицирани случаи, както и случаите, които не са потърсили лекарска помощ (голяма част от леките и ранни форми на заболяването), болните, потърсили доболнична помощ при специалист, който не работи с НЗОК и повечето здравно неосигурени лица. За точното регистриране броя болни с есенциален тремор е необходимо да се провеждат епидемиологични изследвания сред обществото, което позволява намирането на случаи с ранни и по-леки форми на заболяването (282).

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

В нашето проучване определихме моментната болестност като отношение на броя на случаите (новорегистрирани и стари) с дадено заболяване в определен момент от време и размера на популацията в същия момент. Получихме висока стойност на показателя: **37,33/1000** души. Това показва, че ЕТ е около 16 пъти по-чест от ПБ, по данни от последното епидемиологично проучване в България за болестност от ПБ на Христова и колектив (2,3/1000 души) (17).

Получените от нас резултати са сравнително съпоставими с проучвания от други страни използващи подобен дизайн на изследване, а именно скриниращa фаза, последвана от неврологичен преглед с верифициране на диагнозата по

критериите на Асоциацията по Двигателни Нарушения (48,123,222,295,349,396, 429). Най-близки до нашите данни са тези идващи от съседна Турция. Измерената моментна болестност е 30,9/1000 души сред лицата ≥ 18 г. При друго проучване в Турция при лицата ≥ 40 г. е намерена болестност 40/1000 души. В изследване в Испания е намерена болестност 48,5/1000 сред лицата ≥ 65 г. По-ниска болестност се съобщава в Нигерия 12/1000 души, но там възрастовата структура е значително по-млада от другите страни.

Възрастово-специфичната болестност в нашето проучване нараства с възрастта и е най-висока в групата ≥ 90 г. От 1,41% за населението под 50 г. нараства до 3,47% за населението ≥ 50-59 г. и продължава да расте в групата 70-79 г., където е 6,91% и достига до 9,52% за населението ≥ 90 г. Проследена по възрастови групи болестността нараства линейно с покачване на възрастта. Подобни на нашите резултати се установяват в редица проучвания (171,315,381, 396,434,468). При повечето изследвания представящи възрастово-специфична болестност с навлизането в седмата декада на живота, случаите с ЕТ се увеличават драстично. Повечето изследвания показват болестност 2,3-14,3% (средно 6,3%), като увеличаването продължава да нараства с напредване на възрастта и при пациенти > 90 годишна възраст може да достигне до 21,7% от популацията (302). При проучване в съседна Турция в областта Sile, общата болестност е намерена 3,09% и се покачва с напредване на възрастта - при лицата ≥ 65 години - 6,5% и 9,3% сред лицата ≥ 71 години (429). Подобни са и данните от провинция Mersin, Турция болестността е била отчетена 4,0% между лицата ≥ 40 години и отново има покачване с напредване на възрастта - 6,3% между хората ≥ 60 годишна възраст и 8,7% при лицата ≥ 80 години (123). Rautakorpi установява във Финландия болестност от 5,6% при лицата ≥ 40 години и 9% сред възрастовата група ≥ 60 години (381). Khatter, съобщава, че при проучване на двигателните нарушения в провинция Saskatchewan, Канада, ЕТ е с най-голяма честота. Възрастово-специфична (≥ 65 години) болестност е намерена 14.3% (222). Louis и сътр. през 2009 г. изчисляват обща болестност за Manhattan, New York от 5.5%, като за най-голямата възрастова група ≥ 95 г. тя се увеличава до 21,7% (302). Заболеваемостта

също се увеличава с напредване на възрастта (47). При изследване на заболеваемостта от Rajput и сътр. във възрастовата група 40-49 години е измерена 13.9/100 000, в групата 70-79 е 76/100 000, а в групата 80+ нараства на 84.3/100 000 души годишно (168). Видно е, че с възрастта разпространението на ЕТ прогресивно нараства. Предполагаме, че е възможно да е резултат от продължителното въздействие на екзогенни и ендогенни фактори. От друга страна, краткотрайното въздействие на токсини в млада възраст може след дълъг период от време като ефект на остаряване, да предизвика появата на есенциален тремор. Повишената продължителност на живота допринася също за висока честота на ЕТ при възрастните.

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

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

тремор в горни крайници, които евентуално биха могли да имат усилен физиологичен тремор.

4. МЕДИКО-БИОЛОГИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ЕТ

През последните десетилетия има тенденция за „застаряване“ на населението, която води и до промени в медико-биологични характеристики на болните с ЕТ. Информацията за това е необходима за обществените, здравните институции и дори за отделните лекарски практики. Определянето на характеристики, като: възраст на болните при първите симптоми, средна продължителност на заболяването и определяне на коморбидните състояния е важно за разбирането, че продължителния „товар“ на ЕТ се поема от възрастни хора с множествена патология.

Клинично може да се развие във всяка възраст (208). В около 1-2% от случаите може да започне в детска възраст (119,208). Поради редкостта на заболяването в детска възраст избрахме да проучим честотата на заболяването именно ≥ 20 годишна възраст. Средната възраст за възникване на заболяването (55,4±13,5 г.; размах - 21-80 години) в българската популация не се различава съществено от тази в европейския регион (195,354). Разпределението на случаите сочи най-голямо струване в диапазона 50-60 годишна възраст, което е съпоставимо с повечето епидемиологични проучвания (283,315,354). В литературата главно от клинични популации се посочва бимодално начало на заболяването с пик във втората или третата декада и втори пик в шестата или седмата декада от живота (49,72,229,250). Подобно бимодално разпределение не се наблюдава при популационно базираните проучвания, където не се установява пик в ранна възраст (46,282,299), което се потвърждава и от нашето проучване. Предполагаме, че подобно бимодално разпределение в клинично базираните проучвания се дължи на факта, че случаите там обикновено са млади хора, които не биха отдали треперенето като ефект на възрастта. Друго обяснение би могло да бъде, че повечето случаи в млада възраст са с фамилна обремененост и вече са се

сблъсквали със заболяването от своите родители и търсят по-рано медицинска помощ.

По отношение на пола, от включените 153 пациента с ЕТ открихме 85 лица от мъжки пол (55,56%) и 68 лица от женски пол (44,44%) в съотношение 1,25:1 в полза на мъжете. Тези данни се доближават до проучвания проведени в Италия (съотношение жени:мъже - 1:1,50 и 1:1,64) (315,396), Испания (1:1,65) (403), Танзания (1:1,24) (124) и Финландия (1:1,36) (381). Възможното мъжко преобладаване на случаите с ЕТ, поражда асоциация с ПБ, при която преобладават мъжете (27,42,51). Друга възможност е да се намесват хормонални фактори или разлики в екзогенните експозиции между двата пола.

Средната давност на заболяването е 7,4±4,1 г. Не се установи статистическо различие в давността на заболяването при двата пола. Данните от нашето изследване се доближават до цитираните в други епидемиологични проучвания - 6,7±4,3 г. в Испания (296); 6,9±3,7 г. в Турция (429); 7,3±3,3 г. в Италия (315). По-висока средна давност на заболяването е установена в САЩ 14.4±4,3 г. (294).

Срокът за поставяне на диагноза е дълъг - 8,1±3,2 г. В редица европейски страни, както и в САЩ от началото на заболяването до поставяне на диагнозата минават около 7-10 г. (42,45,87,204). Това най-вероятно се дължи на факта, че диагнозата се базира единствено на опита на клинициста да разпознава белезите на ЕТ. Диагнозата се поставя трудно и при около 30-50% от пациентите е неправилна, като предимно се бърка с Паркинсонова болест или дистония (2). Това прави заболяването едно от най-често погрешно диагностицираните неврологични заболявания (397,400). Това може да е причина за забавяне на поставяне на диагнозата. Средният срок от първите симптоми до диагнозата ЕТ е показател за неефективността на действащия в страната модел за верификация на диагнозата. От друга страна голяма част от пациентите имат лек тремор, който не налага търсене на медицинска помощ и това забавя поставянето на диагнозата.

5. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЕТ

От изследваните общо 153 болни преобладаваха случаите с фамилен (47,7%), следвани от тези със спорадичен (36,6%) и сенилен тремор (15,7%). Нашите резултати показват, че средната възраст на начало на заболяването (51.3±15.2) е най-ниска при пациентите с фамилен тип тремор. Подобни данни са докладвани в редица проучвания (257,354). Ние отдаваме това явление на феномена на антиципацията - все по-ранно начало на заболяването във всяко следващо поколение. Спорадичните случаи най-вероятно възникват поради генни мутации, които се предават по-нататък в поколението. Не открихме разлики по отношение на пола между трите подгрупи, което се съобщава и в други изследвания (101,296,481).

Фамилното унаследяване, което се приема, че е по автозомно-доминантен тип, се среща при 17% до 100% от болните в зависимост от проучванията (46,75,297,428). Тези различия може да се дължат на неточна информация, която дават болните и според някои автори при внимателен преглед на данните се оказва, че в по-голямата част от случаите е налице наследственост (75,284,297). Нашите резултати показват наличие на фамилност при 47,7%. При интерпретацията на тези данни трябва да сме внимателни, тъй като за определяне на екзактната честота на фамилността е необходимо да се изследват и членовете на семейството. Възможно е при нашите пациенти със спорадичен тремор, фамилната история да не е достоверна или членовете на семейството все още да не са развили тремор, следователно фамилната история може да е по-висока. По-голямата част от проучванията цитиращи фамилност избират пробандите от системата осигуряваща медицински грижи (болници, клиники, общопрактикуващи лекари), като тези случаи представляват една много малка част от случаите с ЕТ (около 1 %) (238), като тези случаи 5 пъти по-често съобщават положителна фамилна история от случаите, които никога не са търсили медицинска помощ (265). Клиничните популации могат да преекспонират реалната честота на генетичните форми на ЕТ. Изследванията на моно и дизиготни близнаци дават най-голяма информация за значението на генетичните фактори (11,437). От

направената литературна справка се вижда, че конкордантността при монозиготните близнаци е два пъти повече от тази при дизиготните (256), но тя не е 100%, което подкрепя възможността в етиологията на заболяването да се намесват модифициращи фактори на околната среда влияещи върху експресията на ЕТ, както и наличието на ген с ниска пенетрантност, който и до момента не е идентифициран.

По отношение на влиянието на алкохола върху ЕТ има противоречиви съобщения за неговия ефект върху треморния синдром. Съществуват научни данни за липса на ефект (169,225,380), както и такива за повлияване при около 50% от болните (227,401,442). Ние намерихме повлияване от алкохол при 53,6% от болните, без да има значими разлики между трите подгрупи тремор. Влиянието на алкохола върху амплитудата на тремора най-вероятно се дължи на неговата GABA индуцираща активност.

Нашите данни подкрепят съобщения за асиметрично начало на тремора (10,138,405). Открихме най-често начало от доминантната ръка (дясна) и обхващане на друга част от тялото с прогресия на заболяването. Една от причините за това може да е, че при ежедневната си дейност пациентите по-често използват доминантната си ръка и това прави тремора по-лесно забележим. Не открихме разлики между отделните подгрупи по отношение на началото на заболяването от горни крайници. Констатирахме, че сенилният тремор по-рядко започва от области извън горни крайници. Най-често се обхващат горни крайници, а след тях с намаляваща честота - главата, гласа, лицето, долни крайници и тялото. Известно е, че ЕТ прогресира като освен, че се засилва по амплитуда обхваща и нови области. Прогресията на заболяването е бавна. Болните съобщават за засилване на тремора в дадена област средно след 4 години и обхващане на нова област средно след 5 години, като най-често заболяването латерализира към контралатералната ръка и за трите подтипа тремор. Сходни на нашите данни са открити и от Миланов (засилване на тремора средно след 4,6 години и обхващане на нова област средно след 5,8 години) (10). В литературата (195,202,283,325) се

посочва, че пациентите със сенилен тремор имат по-бързо засилване на тремора след неговото начало, което не се установява при нашето проучване.

Част от научната общност, смята, че между спорадичния, фамилния и сенилния тремор не съществуват клинични разлики, но напоследък се появяват все повече съобщения за такива (10,117,250,283,295,297). Нашите резултати също показват, че между трите подгрупи съществуват клинични различия. Според нашите данни фамилният тремор е с по-пъстра клинична картина с комбинация от тремор на двата горни крайника или горни и долни крайници и обхващане на три или четири области извън крайниците едновременно. По-изразената клинична картина при тези болни би могла да се обясни до известна степен с това, че при наследствените заболявания във всяко следващо поколение заболяването протича по-тежко. От друга страна при нашите болни със сенилен тремор се наблюдава по-бедна клинична картина, с по-често засягане само на горните крайници, без изолиран тремор на главата и без засягане на лицето, долните крайници и тялото. Това би могло да се обясни с по-малката давност на заболяването при тази подгрупа болни. Подобни данни съобщава и Миланов в клинико-електромиографски проучвания на тремора (10).

Установихме, че треморът на главата се среща 2.1 пъти по-често при жените. Много рядко се наблюдава изолиран тремор на главата (само при две жени). При преглед на докладваните публикации също се открива по-честа асоциация между тремора на главата и женския пол (176,258). Посочва се също, че много рядко се среща изолиран тремор на главата, като трябва да сме с повишено внимание за дистонични феномени (277).

По отношение на вида тремор при различни положения на крайниците, в литература се посочва комбинацията от постурален и кинетичен тремор при повечето болни (> 90%) (45,49,71,135,250,254,255). В над 2/3 от нашите пациенти наблюдавахме именно комбиниран постурален и кинетичен тремор. Не наблюдавахме болни със самостоятелен интенционен тремор. Той се наблюдава при 23,5% от болните, от който 17% е комбиниран с постурален и кинетичен, а при 6,5% се добавя и статичен. В различните проучвания, честотата на

интенциония тремор варира между 9,6% - 51,9% в зависимост от това дали са популационни или клинично базирани (116,211,322). По-рядко се наблюдава при популационно-базираните изследвания, където честота му се движи около 25%, което е близко до получените от нас резултати (111,322). Установихме, че се среща по-често при болни с фамилен тремор и е пряко свързан с нарастване на давността на заболяването. Възможно е наличието на интенционен тремор при част от пациентите да се дължи на промени в малкия мозък описани в литературния обзор.

При 6,55% от болните установихме наличие на статичен тремор, при отсъствие на брадикинеза и ригидност. Той бе най-чест в групата с фамилна обремененост за ЕТ. Болните с наличие на статичен тремор имат най-голяма средна давност на заболяването 14,4±5,1 години, спрямо другите видове тремор при различни положения на крайниците. Тези данни съвпадат с литературните, че статичен тремор може да се появи в клиничната картина на ЕТ при по-голяма продължителност на заболяването и най-често в комбинация с постурален, кинетичен и интенционен тремор (94,292). Причината за поява на статичен тремор при болни с ЕТ не е изяснена, предполагат се няколко възможности. Първо, при пациенти с продължителен и десиминиран есенциален тремор, патологичния процес отговорен за развитието на ЕТ може да се разпространи извън моторните системи на таламо-кортикалния кръг и да въвлече базалните ганглий и техните проекции. Второ при част от пациентите с ЕТ може да се развие идиопатична ПБ и е възможно статичният тремор да е единствения клинично доловим белег на подлежаща ПБ.

Нашите данни разкриват, че клиничната манифестация на постуралния тремор при пациенти с ЕТ, засяга предимно по-проксимални стави (специално китка), спрямо метакарпалните стави и фалангите. Също така, по-често треморът допринася за флексия-екстензия на китката, спрямо супинация-пронация. Не установихме изолирано засягане на палеца. Тези наблюдения могат да се използва в ДД с постурален паркинсонов тремор, който често създава редица затруднения.

При него по-често има засягане на по-дистални отдели на горния крайник (метакарпални стави и фаланги), по-често се асоциира с пронация-супинация, отколкото с флексия-екстензия и е възможно да има изолирано засягане на палеца (42,138,207,333).

6. ОЦЕНКА НА ЦЕРЕБЕЛАРНАТА ФУНКЦИЯ

В световната литература има съобщения, че церебелумът играе важна роля в генерирането на тремора при пациенти с ЕТ (116). Клиничните белези като нарушена проба „пета-пръсти“ и интенционен тремор, говорят за церебеларна дисфункция, която се описва при пациенти с напреднал ЕТ (139,425). При по-леко изразена атаксия пациентът изпитва затруднение да ходи по права линия, като поставя петата пред пръстите на другия крак, защото след няколко стъпки се налага да стъпи встрани от правата линия, за да запази равновесие (139). През последните години се намериха и патоанатомични промени в малкия мозък. Те включват 40% редукция на броя на клетките на Purkinje, наличие на оток в проксималната част на аксоните им, наричани „торпеда”, хетеротопични промени в клетките на Purkinje, както и промени в дендритите, сравнени с възрастово специфични контроли (280). Други автори смятат, че нарушенията в походката и патоанатомични промени са феномен на „стареенето“ (113,379,431). За да проверим клинично наличието на церебеларна дисфункция, проведохме пробата „пета-пръсти“ при „случаи“ и „контроли“. Установихме, че 19,6% от случаите и 12,4% от контролите имат абнормна проба. Не открихме значими разлики между „случаите“ и „контролите“ по отношение на средния брой погрешни стъпки на опит и общия брой погрешни стъпки и при трите опита.

Интересно наблюдение, което констатирахме от нашите резултати е, че абнормна походка се установя по-често при подгрупата на болните с фамилен тремор, както и при болните с интенционен тремор. От всички „случаи“ с нарушена проба „пета-пръсти“ 70% са с фамилен тремор, а 80% имат интенционен тремор. Нашето изследване показва, че проблеми с походката могат да се проявят по-често при пациенти с ЕТ с увеличаване на давността на заболяването, наличие

на фамилност и интенционен тремор. Тези данни може да се полезни в клиничната практика, защото когато се сблъскаме с пациент с интенционен тремор и нарушение на походка, диагнозата ЕТ остава на заден план. Ние предлагаме тези церебеларни белези да се включват като част от клиничната картина на напреднал есенциален тремор, особено при болни с фамилна обремененост. Това до някъде подкрепя идеята на някои автори, че ЕТ възниква в оливо-церебеларния кръг (132,215).

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

7. НЕМОТОРНИ БЕЛЕЗИ В КЛИНИЧНАТА КАРТИНА НА ЕТ

Проучихме някои често докладвани в литературата немоторни белези като: нарушение в слуха, обонянието, констипация и депресия. До момента в световната литература оценката на слуха при пациенти с ЕТ се базира единствено на въпроси относно слуха, без да е провеждана аудиограма. Две проучвания показват по-голям брой пациенти с ЕТ и нарушение на слуха спрямо контролна група (358,361). Нашето изследване не подкрепя тези данни. Анатомичната обосновка на нарушения слух при пациенти с ЕТ не е напълно ясна. Предполага се, че ЕТ възниква в церебело-таламо-кортикалния тракт. Аксоните на слуховия тракт достигат до corpus geniculatum mediale на таламуса, откъдето се формира radiatio acustica към първичната слухова кора. Допуска се, че е възможно увреди на вентралния таламус да водят до наличие на слухови увреди и тремор (50).

По отношение на обонянието намерихме сигнификантна разлика между „случаите“ и „контролите“, както и че с увеличаване на давността на заболяването се увеличава и честота на обонятелните смущения. Сходни резултати се описват в няколко проучвания, където се установява хипосмия/аносмия при около 30% от пациентите с ЕТ на базата на въпроси относно обонянието (292,372,406). Симптомите на нарушено обоняние не са специфични, но се срещат често при невродегенеративни заболявания. Невропатологията им е специфична, с

формиране на телца на Lewy, които играят основна роля за олфакторната дисфункция. Подкрепа на това становище са установените обонятелни нарушения при ПБ и деменция с телца на Lewy (80). При част от пациентите с тремор на Минор се откриват телца на Lewy в locus ceruleus и пириформения кортекс (280), което би могло да обясни наличието на нарушено обоняние. Олфакторната дисфункция би могла да бъде привлекателен потенциален биомаркер за ЕТ, подобно на ПБ, при която също се установява висока честота на мирисни нарушения (118). Louis и сътр. предполагат, че олфакторните нарушения може да са коморбидност между ЕТ и субклинична ПБ или болест на Алцхаймер (292). Макар олфакторната дисфункция с различна генеза да се наблюдава при голяма част от общата популация, този симптом би могъл да спомогне в диагностичния процес на ЕТ. При ПБ съществуват наблюдения, че мирисните смущения може да предхождат клиничната изява на моторния синдром. Тази връзка досега не е изследвана при пациенти с ЕТ. Нашите данни може да послужат като предварителна предпоставка за бъдещи изследвания в тази насока, с помощта на по-разширени диагностични тестове като UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test).

Проучихме и наличието на констипация сред „случаите“ и „контролите“. Този немоторен белег е изследван само в едно проучване досега, при което не се установяват значими разлики (256). Констипацията се открива в голяма честота при болните с ПБ (42). Резултатите от проведеното от нас изследване не откриват съществена разлика между случаите и контролите.

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

През последните години в литературата се обръща голямо внимание на невропсихичните отклонения в сферата на двигателните нарушения. Депресивни симптоми са често описвани при пациенти с есенциален тремор, като честотата им

варира от 10 до 50% (82,236,269,270,336). Традиционно, те се приемат като отговор на инвалидизиращия тремор (270). В патоанатомичен аспект е установена невронална загуба в locus coerules и норадренергичен дефицит, които могат да увеличават риска от депресия (280). Все още не е изяснено дали депресията е премоторен белег или се поява вследствие на заболяването. При други две двигателни нарушения (ПБ и хорея на Хънтингтън) е доказано, че депресията може да предхожда заболяването (84). Данните при ЕТ са дискутабилни. Има две проучвания на Lombardi (244) и Lacritz (236), които не намират корелация между давността и тежестта на тремор и оценката за депресия. В дисонанс с тях е изследванията проведени Chandran (86) и Dogu (123), при които наличието на депресия пряко корелира с давността на тремора и неговата тежест. Нашите данни подкрепят това становище, тъй като открихме положителна корелация между давността на заболяването, тежестта на тремора и депресията ($r=0,67$, $p<0,001$ и $r=0,53$, $p<0,001$), т.е. с напредване на давността на заболяването и увеличаване на тежестта на тремора се засилва и депресията, която вероятно може да е вторичен феномен на инвалидизиращия тремор. Връзката между депресията и двигателната инвалидизация е възможно да бъде двупосочна. Така както инвалидизиращият тремор и нарушените всекидневни задължения могат да доведат до депресия, така и депресията може да предизвика влошаване на всекидневните дейности и двигателни функции, но за потвърждаване на това предположение са необходими допълнителни изследвания, за да се установи дали откриването на депресията и лекуването й ще подобри двигателните функции.

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

Недостатък на нашето проучване е, че нямаме данни за депресивните симптоми преди развитието на тремора, така не става ясно дали депресията е

първична или е реактивна. Това би могло да бъде основа за бъдещи проучвания, които биха могли да дадат отговор на този въпрос.

8. КОМОРБИДНОСТ ПРИ ЕТ

От получените резултати става ясно, че повече от 1/3 от изследваните от нас болни с ЕТ имат коморбидно заболяване. Есенциалният тремор е често срещано заболяване, поради което не е изненадващо, че се среща нерядко в комбинация с много други заболявания. Литературните данни касаещи коморбидността при болни с ЕТ са оскъдни. Има съобщения, че заболяването се наблюдава често при пациенти с мигрена (~26%) и синдром на неспокойните крака (~20%), но не е установена причина за тази коморбидност (49,446). Ние не намерихме пациенти с ЕТ и придружаващ синдром на неспокойните крака. По отношение на мигрената, установихме, че се среща при 5,2% от болните с ЕТ. Има данни, че заболяването се наблюдава по-често при ПБ и дистония (128,129,464,470). Предвид изключващите критерии за включване в изследването, не можем да коментираме тази придружаваща патология. Намереният висок дял на страдащите от сърдечно-съдови (АХ, ИБС, миокарден инфаркт) и гастроентерологични заболявания (язва, гастрит, ГЕРБ) в извадката не е необичайно, предвид високата болестност в страната. Не открихме значими разлики по отношение на трите подгрупи тремор и придружаващите заболявания. Констатирахме, че давността на заболяването не влияе върху придружаващата патология. Установихме изключително разнообразни и различни по етиология и патогенеза нозологични единици. Поради това може да се обобщи, че коморбидните състояния се развиват, независимо от тремора на Минор, като той не ги повлиява, така както и те не оказват сигнификантно влияние върху него.

9. ДИАГНОСТИКА НА ЕТ

Коментирахме, че срокът за поставяне на диагноза е дълъг - 8,1±3,2 г. Само при 9.2% от болните имаше поставена диагноза преди провеждане на проучването. Тези резултати съвпадат с данните от световната литература за голям брой

недиагностицирани пациенти преди провеждане на епидемиологични проучвания (48,124,136,429,434). Една от причините за това би могло да бъде схващането, че треморът при възрастни хора често се отдава като феномен на „стареенето“, а не като болестна единица. Липсата на ясни критерии за болестта и универсален биологичен маркер за заболяването, затруднява диагностичния процес. От друга страна при голяма част от пациентите в началото треморът е лек и не налага търсене на медицинска помощ. Много болни с ЕТ в нашата страна се диагностицират и се лекуват като страдащи от Паркинсонова болест и обикновено дълги години приемат антипаркинсонови медикаменти без ефект (2,3,7). Най-честите диференциално-диагностични затруднения възникват при разграничаването на паркинсоновия тремор. Често възрастните пациентите имат няколко съпътстващи заболявания, за които приемат различни медикаменти, които могат да бъдат треморогенни. За това трябва внимателно да се разглежда придружаващата терапия, дали има връзка между приема на медикамента и началото на тремора. Друго заболяване, което често влиза в съображение в ДД е дистонията.

10. ЛЕЧЕНИЕ

Правилното лечение изисква точна диагноза и изключване на възможните причини за усилване на физиологичния тремор (кофеин, ксантинови производни, фенотиазини, калциеви антагонисти, амфетамини, адренокортикостероиди, невролептици, живак, олово и др.) (99). Досега не са известни медикаменти създадени специално за лечение на ЕТ или такива, които да забавят прогресията му. Фармакологичната терапия е ефективна при около 30% до 70% от пациентите, често е свързана със значими нежелани лекарствени реакции и много пациенти прекъсват своето лечение (45). Нито един наличен медикамент не води до пълно потискане на тремора (115,483). Тези факти правят лечението на ЕТ ограничено и незадоволително. В скорошно проучване с над 500 пациенти с тремор на Минор, всеки трети пациент е спрял лечението си, поради неефективност или странични реакции, въпреки изразеността на тремора (469). Между 75-95% от пациентите с

ЕТ, установени посредством популационно-базирани проучвания, са били нелекувани. Приблизително ¾ от тях са имали свързано с тремора нарушение на ежедневните дейности (47). От пациентите участвали в настоящото проучване 13,7% са провеждали лечение за своя тремор, а 86,3% досега не са се лекували. В световен мащаб "златен стандарт" в лечението на ЕТ са Primidone и Propranolol. В изследвана извадка Primidone е прилаган само при един пациент. Причините най-вероятно са свързани с липсата му на пазара у нас. Не открихме пациенти провеждали лечение с ботулинов токсин и хроничната таламична електростимулация. Това се дължи, вероятно на финансови затруднения и недостъпност до тези методики. Съответно единственото лечение на ЕТ при изследваните пациенти е медикаментозната терапия. Установихме, че пациентите с ЕТ не само, че рядко провеждат лечение, но също така и че най-често използват бензодиазепини (Xanax, Rivotril), които стоят две нива (level C) под Propranolol и Primidone (level A) според Американска Академия по Неврология (AAN) (483). При дългосрочна употреба (за повече от 2-3 месеца), водят до развитие на толерантност, зависимост и други нежелани ефекти, затова те не са предпочитан избор за дълготрайно лечение. В единични случаи се установява значително и сравнително бързо повлияване на симптоматиката, но като цяло ефектът от лечението е незадоволителен. В подкрепа на това заключение е, че повечето пациенти провеждащи лечение, съобщиха за липсващ или минимален ефект от терапията.

11. ПРИЛОЖЕНИЕ НА TETRAS-Bg

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

популационно базирани епидемиологични проучвания, които да обхващат и по-леките случаи, не налагащи търсене на медицинска помощ.

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

Проведохме и сравнение между трите вида тремори. Пациентите с фамилен ЕТ има по-високи стойности за двигателната субскала и общо за цялата скала. Получените резултати представляват клинично доказателство, че болните с фамилен тремор, освен по-ранно начало и повече зони на засягане, имат и по-тежко засягане от тремора. Между болните със сенилен и спорадичен тремор, не се откриха съществени различия. При нашите пациенти най-засегнатите дейности от ежедневието са: писането при 51% от болните, хранене с лъжица (27%), работа с компютър (11%). Посочените активности са широко разпространени в бита на хората, което показва, че ЕТ засяга и нарушава важни ежедневни дейности и съответно влияе съществено върху качеството на живот на пациентите.

12. ПРИЛОЖЕНИЕ НА ETEA-Bg

През последното десетилетие все по-често в клиничната практика се измерва емоционално-психологичното състояние на пациента, неговото качество на живот, особено при хронично болни пациенти. Самооценката на емоционалното и социалното измерение на здравето е важна за определяне на способността на пациента да участва в обществения живот и в пълна степен да изпитва удоволствие от ролята си на гражданин с независим социален статус. Изследването на емоционалното неудобство причинено от хроничните и видими за околните двигателни нарушения тепърва започва да се изследва в световната литература (451). Най-добре се проучва с помощта на въпросници, които се попълват от самите пациенти. Така се получава по-добра представа за въздействието на заболяването и ефекта от лечението, което невинаги може да се постигне с обективните методи.

Болните с есенциален тремор често изпитват силно неудобство от това, че някои ги гледа, че треперенето може да се свърже с недъг или употреба на алкохол, че ще бъдат унизени, подигравани или отхвърлени от околните, когато са в социална ситуация, свързана обикновено с някакъв тип общуване или изява. Това може да доведе до емоционален дистрес, загуба на самочувствие и социална фобия. Те от своя страна могат самостоятелно да водят до инвалидизация и да са причина за употреба на различни медикаменти. Много малко се знае и за честотата на неудобството причинено от тремора и данните са от малки клинични групи или се основават само на един въпрос за неудобство. В едно проучване е установено, че над 70% от пациентите с ЕТ изпитват емоционално неудобство от своя тремор (451). При изследване на 43 мъже ветерани от войната с ЕТ, 74,4% съобщават за неудобство от своя тремор (309).

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

13. АНАЛИТИЧНО ПРОУЧВАНЕ „СЛУЧАЙ-КОНТРОЛА“

В обзор на литературата се намират малък брой епидемиологични проучвания за установяване на рисковите фактори оказващи влияние за появата на ЕТ. Една от причините за това е, че в известна степен се приема за генетично заболяване (78,108,141,437). Въпреки това голяма част от случаите с есенциален тремор са без данни за фамилност (23,100,296). Досега в нашата литература не са коментирани рискови фактори по отношение на есенциалния тремор. Затова една част от нашето проучване е свързана с анализиране на някои коментирани напоследък в световната литература рискови фактори. За тази цел бе необходимо набирането на контролна група от здрави (по отношение на ЕТ) лица, при които да се отчете въздействието (експозицията) на следните фактори: демографски, социални, поведенчески, фамилна анамнеза, придружаващи и минали заболявания.

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

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

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

При изследване на връзката между замърсяване компонентите на професионалната среда и възникването на ЕТ, определеното отношение на

шансовете показва, че тежките метали (манган, олово, живак, кадмий) увеличават риска от възникване на ЕТ близо 3,7 пъти. Връзката на ЕТ с изброените токсични агенти е зависима от продължителността на експозицията. Тя нараства 2 пъти повече при лицата, които са изложени на влиянието на тежки метали през цялото време на работната смяна, в сравнение с лицата, които имат рядко контакт с посочените вредности. В нашето проучване висок риск (OR = 1,79) от възникване на ЕТ има и при замърсяване на района на местоживеене от предприятия за производство на тежки метали. В началото на XXI век при нарасналата индустриализация някои автори изследват връзката на металите и други индустриални токсини с ЕТ. В литературата има съобщения за повишена честота на болни от ЕТ изложени на тежки метали (98,158,473). Доказано е, че тежките метали причиняват деструктивни промени в малкомозъчната тъкан (457). Патоанатомични изследвания на хора с хронично излагане на органично олово разкриват изразени промени в морфологията на клетките на Purkinje, сходни с тези намерени при пациенти с тремор на Минор (35,361,412). Нивото на оловна концентрация в кръвта на лица с ЕТ е намерена два пъти по-висока спрямо контроли, в две проучвания (121,291). Ако потърсим логично обяснение на тези факти трябва да изтъкнем, че при животни и хора дълготрайното въздействие на олово води до развитие на хронично прогресивно заболяване, при което водещ белег е акционият тремор (67,158). В цитираните проучвания, както и в нашето, не става ясно дали разликата в повишената честота на ЕТ сред работещите с тежки метали се дължи на повишена експозиция или на генетични различния в метаболизма на тежките метали.

Друг важен въпрос е в каква степен генетичните фактори допринасят за развитието заболяването. До момента не е известен специфичен отговорен ген за заболяването. В много литературни източници се посочва, че над 50 % от случаите с ЕТ се дължат на генетични причини (141,164,181,182,185,186,187,233,323,428). В голяма част от случаите това се базира единствено на данни за фамилност (72,108,141). Родственици от първа линия на пациенти с ЕТ имат приблизително пет пъти по-голяма вероятност да развият ЕТ (284,311). Данните от нашето

изследване съвпадат с това твърдение. Намерихме, че вероятността лицата с фамилна обремененост по права линия за ЕТ да развият заболяването е 5,84 пъти по-голяма от тази на лицата без фамилна обремененост.

При изследване на коморбидността при „случаите“ и „контролите“, единствено бе намерена по-висока честота на карцинома на дебелото черво при „случаите“. Хипотетично обяснение за това може да е повишената концентрация на харман в кръвта при пациенти с ЕТ. Харманът притежава освен тремороген, така и ко-мутаген ефект, поради това е възможно повишените му концентрации да допринасят и за двете заболявания (ЕТ и карцином) (301). Възможно е да има разлика в поемането на харман с храната, което да предразполага към тези заболявания. Друга възможност е да има генетични различия в способността за метаболизиране на поетия с храната харман, водещи до акумулиране в кръвта и последващо развитие на ЕТ и рак. За потвърждаване на тези хипотези са необходими допълнителни лонгитудинални проучвания.

При анализирането на поведенческите фактори, установихме, че категорията „ежедневна консумация на месо и месни произведения“ е рисков фактор. Това бе потвърдено и от регресионния анализ. Този факт е докладван и от Louis и съавтори (293). Едно от обясненията за повишения риск от ЕТ при лица консумиращи ежедневно месо, може да е, че то е главен екзогенен източник на харман и други треморогенни хетероциклични амини (179,279,365). Бета-карболиновите алкалоиди се произвеждат в тялото ендогенно, въпреки това екзогенните източници се смятат за по-важни, тъй като се установява, че в организма се внасят 50 пъти повече β-карболинови алкалоиди, отколкото се произвеждат ендогенно (365). Най-голяма концентрация (ng/g) се среща в животинските белтъци (свинско, телешко, пилешко) и продължителна топлинна обработка допълнително повишава тяхната концентрация. Пътищата за метаболизиране на харман не са напълно изяснени. Предполага се, че се конвертира в черния дроб посредством цитохром Р-450 зависима оксидаза до хармин, чрез хидроксилация и последващо метилиране (162). При пациенти с ЕТ е възможно да има генетично обусловено нарушение на метаболизма на β-

карболиновите алкалоиди, което при повишен екзогенен внос да води до развитие на тремор.

По отношение на консумация на плодове и зеленчуци в литературата липсват данни оценяващи тяхната консумация и риска от ЕТ. Нашите данни показват, че ежедневната консумация на плодове и зеленчуци може да намали риска за възникване на ЕТ. Съществува единична публикация, че придържането към Средиземноморската диета води до намален риск от ЕТ (398). Механизмът, по който придържането към тази диета може да е протективен фактор за ЕТ е неясен. Есенциалният тремор е смятан от някои автори за невродегенеративно заболяване (280,317,339). Високият прием на антиоксиданти, на които са богати плодовете и зеленчуците е известно, че може да допринесе за потискане на невродегенерацията. Подобна асоциация се наблюдава при болестта на Алцхаймер, при която придържането към диета богата на антиоксиданти намалява риска за развитие на болестта (399).

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

Тютюнопушенето в нашето изследване намалява риска от ЕТ (OR=0,48). Основата за тази обратна асоциация е неясна. Беше изследвана връзката между продължителността на тютюнопушене и риска от ЕТ. Логистичният регресионен анализ показа, че лицата, които са пушили и пушат в момента имат най-нисък риск от ЕТ (OR=0,14), а при спрелите да пушат повече от 5 г. риска се изравнява с този на непушачите. До момента има две научни съобщения от аналитични епидемиологични проучвания за взаимовръзка между ЕТ и тютюнопушене. В първото от тях, частта от случаите с ЕТ и контролите, които пушат са сходни. Броят на пакето-годините е леко снижен при случаите с тремор на Минор спрямо контролите (217). Второто изследване е кохортно. При него се установява, че пушачите с най-много пакето-години са с по-ниска заболеваемост от ЕТ. Като е оценено, че с всяка десета пакето-година се намалява риска от ЕТ с 10%. Рискът за възникване на ЕТ е оценен на: OR = 0.39 (95% CI = 0.22–0.69, p = 0.001) (52). Протективен ефект на пушенето е установен и при ПБ и мултисистемна атрофия

(167). Предполага се, че никотинът има директен невропротективен ефект чрез модулиране на невророцепторните и невротрансмитерните системи, както и повишаване нивата на невротрофичните фактори (388). Различни компоненти на цигарения дим се предполага, че индуцират ксенобиотични метаболизиращи ензими, които да позволят по-бърза детоксификация на токсини (390). В цигарения дим съдържа някои свободни радикали, но и въглероден монооксид (CO), който е протективен срещу индуцираната от хидроген пероксида (H_2O_2) увреда на мембраните на клетките (388). Никотинът въздейства върху ацетилхолиновите рецептори и активира различни вътреклетъчни трансдукционни пътища посредством промени в калциевата сигнализация. Активирането на различни сигнални каскади (протеин киназа А и В, извънклетъчна сигнал-регулираща митоген-активирана протеин киназа) модулира активността на каспазите, протеините за клетъчно оцеляване и други молекулярни компоненти. От своя страна те водят до намаляване на апоптозата, повишена преживяемост на невроните, модифицирани имунни отговори и промени в синаптичната пластичност (373).

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

Данните от аналитичното проучване „случай-контрола“ има някои сериозни методологични ограничения. При нашето проучване не сме изследвали нивото в кръвта на някои от тежките метали поради финансови съображения. Не е изследвана и серумната концентрация на харман, тъй като това изследване не е налично в страната. При оценка на поведенческите рискови фактори не сме използвали специализирани въпросници, а сме задавали по-общи въпроси. Резултатите от изследването не са директно насочени към това дали определени

експозиции имат причинно-следствена връзка, за което е необходимо провеждането на кохортни проучвания. В тази връзка дисертационния труд може да се разглежда като пилотен, който да дава нови идеи за бъдещи проучвания в областта на рисковите фактори при есенциален тремор. Въпреки посочените недостатъци, можем да изтъкнем, че изследването има своите предимства - то е първото популационно-базирано проучване за есенциален тремор в България, проучени са редица рискови фактори и е включена контролна група, което повишава неговите качества.

14. ПРОУЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО С TOPIRAMATE

Медикаментозното лечение на ЕТ все още не е достатъчно ефективно. Последици от това са увеличаване на инвалидността, ранно пенсиониране или преместване на друга работа, значително понижаване качеството на живот (125,446). Нарастващият интерес към заболяването през последните години и проучванията на различни медикаменти дават надежда за скорошно откриване на адекватно лечение. Topiramate е първият и единствен до момента медикамент, проучен в голямо мултицентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано изследване с паралелен дизайн за лечение на ЕТ, водещ до подобрение на тежестта на тремора, изпълнението на моторни задачи и работоспособността (95, 96,355). Медикаментът намалява честотата, при която се генерират акционните потенциали, когато невроните са обект на постоянна деполяризация, показателна за зависима от състоянието блокада на волтажно-чувствителните натриеви канали. Повишава активността на гама-аминомаслената киселина (GABA) при някои видове от GABA рецепторите (391). До този момент не ясно точно кой механизъм повлиява тремора. Предполагаме, че неговото влияние върху тремора е свързано с гама-аминомаслената киселина. Поносимостта на медикамента в повечето проучвания не е задоволителна и в голям процент от случаите се описват нежелани лекарствени реакции (95,355). На базата на нашето проучване с медикамента може да кажем, че Topiramate повлиява ЕТ като се постига обективно намаляване на амплитудата на тремора, подобрение в ежедневните

дейности и субективно удовлетворение от страна на пациентите. Трябва да отбележим и недобрия профил на поносимост, както и наличието на пациенти без ефект от лечението. Положителните резултати при нашите пациенти дават основание за по-мащабно проучване с медикамента, за по-дълго време при по-голям брой пациенти. Така би могла да се оцени и толерантността към препарата. Допълнително може, освен със скали да бъде извършено и ЕМГ мониториране амплитудата на тремора и сравняване с плацебо, което би придало по-голяма значимост на изследването.

ГЛАВА VI: ИЗВОДИ

1. Срокът за поставяне на диагноза е дълъг и броя на недиагностицираните лица е висок - 90,8%. Използването на нуклерно-медицинското изследване с DATSCAN е полезен метод за диференциране на ЕТ от паркинсонизма.
2. Чувствителността на скриниращия въпросник (Essential tremor specific questionnaire) е висока, което позволява да не се пропусне случай на болен с есенциален тремор, но специфичността е по-ниска.
3. The Essential Tremor Rating Assessment скалата (TETRAS) е надежден и валиден инструмент за оценка на есенциален тремор за българската популация.
4. Essential Tremor Embarrassment Assessment (ETEA) е надежден и валиден инструмент за оценка на емоционално неудобство от тремора за българската популация.
5. Моментната болестност от ЕТ е 37,33/1000, нараства с възрастта при леко превалиране на мъжкия пол.
6. От изследването „случаи-контрола“ установихме следните значими рискови фактори - фамилна анамнеза за ЕТ, контакт с тежки метали (в професионалната среда и в района на местоживеене), ежедневна консумация на месо и месни произведения. Като значими протективни фактори определихме тютюнопушенето и ежедневната консумация на плодове и зеленчуци. Вероятно тези фактори имат известно значение за развитието на ЕТ, което се споделя и от редица други автори.
7. При болните с ЕТ има по-висок дял на болни с карцином на дебелото черво.
8. Средната възраст при началото на заболяването е 55,4 г., треморът се засилва след средно 4 години и обхваща нова област след средно 5 г.
9. Заболяването започва най-често от дясната, по-рядко от лявата ръка, още по-рядко от главата и най-рядко от лицето.
10. Амплитудата на тремора се повлиява от консумация на алкохол при 53,6% от пациентите. При 47,7% има данни за наличие на роднина по права линия с ЕТ.

11. Треморът се локализира най-често двустранно в горните крайници. В низходящ ред се засягат главата, гласът, лицето, долни крайници, туловището. Треморът на главата се среща 2,1 пъти по-често при жените.
12. Най-честа е комбинацията от постурален и кинетичен или постурален, кинетичен и интенционен тремор. Много по-рядко се намират изолиран постурален и изолиран кинетичен, а най-рядко комбинацията от постурален, кинетичен, интенционен и статичен тремор.
13. По-често треморът допринася за флексия-екстензия на китката, спрямо супинация-пронация.
14. Между фамилния, спорадичния и сенилния вариант на ЕТ се намират клинични разлики, отнасящи се най-вече за фамилния тремор, който е с по-ниска средна възраст на начало на заболяването, ангажира повече анатомични области и е с по-тежко изразена симптоматика.
15. Сред болните с ЕТ са по-чести - депресията, емоционалното неудобство и нарушенията на обонянието. Пациентите с по-голяма давност на заболяването, по-тежко изразен тремор, наличие на интенционен тремор и засягане на области извън крайниците имат по-високи стойности на емоционално неудобство и по-високи нива на депресия. Нито едно от лицата с ЕТ не е било диагностицирано и лекувано за депресия.
16. Абнормна проба за оценка на церебеларните функции „пета-пръсти“ се намира по-често при по-голяма давност на заболяването, фамилност и наличие на интенционен тремор.
17. Пациентите с ЕТ рядко провеждат лечение, като най-често използват бензодиазепини. Добър ефект върху амплитудата на тремора намерихме от приложението на Topiramate, при недобър профил на поносимост.

ГЛАВА VII: ПРИНОСИ

Научно-теоретични

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

Научно-приложни

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

ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

ПУБЛИКАЦИИ В НАУЧНИ СПИСАНИЯ

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

СЪОБЩЕНИЯ НА НАУЧНИ ФОРУМИ

1. **Радевски, Г**., Миланов, И. Валидизация на българската версия на скалата за оценка на есенциален тремор – Essential Tremor Rating Assessment Scale (TETRAS v3.1). Национална конференция по неврология с международно участие, 12-15 юни, 2014 г

2. **Радевски, Г.**, Миланов, И. Валидизация на българската версия на въпросника за оценка на емоционално неудобство от есенциален тремор – ETEA-Bg. XIV Национален конгрес по неврология с международно участие, 7-10 май, 2015 г.
3. **Радевски, Г.,** Миланов, И., Богданова, Д., Георгиев, Д. Ефективност на Topiramate при болни с есенциален тремор. Пилотни резултати. XIV Национален конгрес по неврология с международно участие, 7-10 май, 2015 г.
4. **Radevski, G.,** Milanov, I. Validity and realiability of the bulgarian version of the essential tremor embarassment assessement (ETEA). 1st Congress of the European Academy of Neurology, 20 June - 23 June, 2015, Berlin, Germany.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Богданова, Д., Георгиев, Д., Миланов, И. Дълбока мозъчна стимулация при болни с двигателни нарушения. Двигателни нарушения, 2006, 3, 2, 18-24.
2. Богданова, Д. Есенциален тремор и Паркинсонова болест – обзор на литературата и проследяване на 114 болни. Двигателни нарушения, 2004, 1, 2, 36-42.
3. Богданова, Д., Миланов, И., Георгиев, Д. Достоверност на клиничната диагноза Паркинсонова болест. Българска Неврология, 2003, 3, 1, 30 – 34.
4. Борисов., В. Здравен мениджмънт - новата азбука на здравния мениджмънт, Трето издание, 2009, 55-62.
5. Ванев, П., Габровски, Н., Велинов, Н., Масларов, Д. Измерване на качеството на живот при болни с неврохирургични заболявания. Българска неврология, 2008, 5, 37-42.
6. Вуков, М., Епидемиологични методи в управлението на здравеопазването. Епидемиология и биостатика. В: „Здравната реформа в България”, Сборник лекции I част, Издателство „Македония прес”, 2013, 399-412.
7. Георгиев, Д., Миланов, И., Чипилски, Л. Актуални проблеми на някои екстрапирамидни заболявания. ИК Ив. Вазов, София, 1996.
8. Кузмов, К. Епидемиология, Медицина и физкултура, 2012, София, 100-110.
9. Миланов, И. Диференциална диагноза на треморите. Двигателни нарушения, 2009, 6, 1-2, 25- 34. 122.
10. Миланов, И. Клинико-електромиографски проучвания на тремора. Докторска дисертация. Катедра по неврология, Медицински университет, София, 1997, 271 стр.
11. Миланов, И. Паркинсонови синдроми, Стено, Варна, 2005.
12. Миланов, И. Патофизиологични механизми на тремора. Мозъчносъдови заболявания, 1998, 6, 1, 37-40.
13. Миланов, И. Тремори. В: Двигателни нарушения, Медицина и физкултура, София, 2007, 25-29.

14. Миланов, И., Богданова, Д., Асенов, О. Неврофизиологични методи за изследване на тремор, Двигателни нарушения, 2004, 1, 2, 11-15.
15. Миланов, И., Георгиев, Д., Делева, Н., Тодорова, А., Кметска, К., Капрелян, А., Петрова, Т., Асенов, О., Иванова, С., Иванов, Б., Палашев, Й. Разграничаване на паркинсонизъм от есенциален тремор чрез [123I]-FP-CIT SPECT сканиране. Двигателни нарушения, 2004, 1, 2, 30-35.
16. Миланов, И., Топалов, Н. SPECT изобразяване с радиолиганди в неврологичната практика. Двигателни нарушения, 2004, 1, 1, 23-26.
17. Христова, Д. Епидемиология, клинична и медико-социална характеристика на Паркинсоновата болест. Докторска дисертация. Катедра по неврология, Медицински университет, Пловдив, 2007, 232 стр.
18. Шемуел, Д. Екология и епидемология, Нов Български Университет, София, 2012.
19. Aaronson, N., Alonso, J., Burnam, A., Lohr, K., Patrick, D., Perrin, E., Stein, R. Assessing health status and quality-of-life instruments: attributes and review criteria. Qual Life Res., 2002, May, 11, 193-205
20. Abbruzzese, G., Pigullo, S., Di Maria, E., Martinelli, P., Barone, P., Marchese, R. Clinical and genetic study of essential tremor in the Italian population. Neurol Sci., 2001, 22, 39-40.
21. Acosta, E., Calderon E, Obeso JA. Prevalence of Parkinson's disease and essential tremor in a village of south Spain. Neurology, 1989, 39 (Suppl 1), 181-190.
22. Acquadro, C., Lafortune, L., Mear, I. Quality of life in multiple sclerosis: translation in French Canadian of the MSQoL-54. Health Qual Life Outcomes, 2010, 1, 70-75.
23. Aiyesimoju, A.B., Osuntokun, B.O., Bademosi, O. and Adeuja, A.O. Hereditary neurodegenerative disorders in Nigerian Africans. Neurology, 1984, 34, 361–362.
24. Al Rajeh, S., Bademosi, O., Ismail, H. et al. A community survey of neurological disorders in Saudi Arabia: the Thugbah study. Neuroepidemiology, 1993, 12, 164–178.

25. Alexan, G., Jaimes, K. Diagnosis and Management of Essential Tremor and Dystonic Tremor. Ther Adv Neurol Disord., 2009, July, 2, 215–222.
26. Alty, J.E., Kempster, P.A. A practical guide to the differential diagnosis of tremor. Postgrad Med J., 2011, Sep, 87, 623-9.
27. Anca, M., Paleacu, D., Shabtai, H., Giladi, N.: Cross-sectional study of the prevalence of Parkinson's disease in the Kibbutz movement in Israel. Neuroepidemiology, 2002, 21, 50–55
28. Andersen, B.B. Reduction of Purkinje cell volume in cerebellum of alcoholics. Brain Res., 2004, 12, 10–18.
29. Anderson, D.W., Rocca, W.A., Rosário, J.A., Pitfalls in Neuroepidemiologic Research. Neuroepidemiology, 2012, 17, 55-62.
30. Anouti, A., Koller, W. Tremor disorders. Diagnosis and management. West J. Med. 1995, Jun, 6, 510-3.
31. Asenbaum, S., Pirker, W., Angelberger, P., Bencsits, G., Pruckmayer, M., Brücke, T. [123I]beta-CIT and SPECT in essential tremor and Parkinson's disease. J. Neural Transm., 2008, 105, 1213-28.
32. Ashenhurst, M. The nature of essential tremor. Can Med Assoc J. 1973, 109, 876–878.
33. Attia, R., Namida, B., Mrabet, A. Prevalence study of neurologic disorders in Kelibia (Tunisia). Neuroepidemiology, 1993, 12, 285–299.
34. Auer-Grumbach, M., Strasser-Fuchs, S., Wagner, K., Korner, E., Fazekas, F. Roussy-Levy syndrome is a phenotypic variant of Charcot-Marie -Tooth syndrome IA associated with a duplication on chromosome 17p11. J Neurol Sci, 1998, 154, 72–5.
35. Axelrad, J. E, Louis, E. D, Honig, L. S. Reduced Purkinje cell number in essential tremor: A Postmortem study. Arch Neurol. 2008, 65, 101-107.
36. Bain, P.G., Findley, L.J, Thompson, P.D. et al. A study of heredity of essential tremor, Brain, 1994, 117, 805–824.
37. Bain, P.G., Findley, L.J. Familial paroxysmal tremor: an essential tremor variant. J. Neurol Neurosurg Psychiatry, 1999, Aug, 57, 1019-1022.

38. Bain, PG., Findley, LJ., Atchison, P., Behari, M., Vidailhet, M., Gresty, M. Assessing tremor severity. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, 56, 868-73.
39. Baird, H.W., Guidetti, B, Reyes, V., Wycis, H.T., Spiegel, E.A. Stimulation and elimination of the anterior thalamic nuclei in man and cat. Pflugers Arch, 1952, 255, 58–67.
40. Balaban, H., Altuntaş, E. Audio-vestibular evaluation in patients with essential tremor. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2012, Jun, 269, 1577-1581.
41. Baldereschi, M., Inzitari, M., Vanni, P., Di Car-lo, A., Inzitari, D. Pesticide exposure might be a strong risk factor for Parkinson's disease. Ann Neurol, 2007, 12, 134-140.
42. Baumann, C.R. Epidemiology, diagnosis and differential diagnosis in Parkinson's disease tremor. Parkinsonism Relat Disord., 2012, 18, Suppl 1, 90-4.
43. Baurle, J., Grusser-Cornehls, U. Axonal torpedoes in cerebellar Purkinje cells of two normal mouse strains during aging. Acta Neuropathol 2004, 88, 237–45.
44. Benabid, A.L., Pollak, P., Louveau, A. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. Appl Neurophysiol, 1987, 50, 344-346
45. Benito-Leon J., Louis, E. Clinical update: Diagnosis and treatment of essential tremor. Lancet, 2007, 369, 1152-1154.
46. Benito-Leon, J. How common is Essential tremor? Neuroepidemiology, 2012, 32, 215-216.
47. Benito-León, J., Bermejo-Pareja, F., Louis, E.D. Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. Neurology, 2005, 64, 1721-1725
48. Benito-Leon, J., Bermejo-Pareja, F., Morales, J.M, Vega, S., Molina, J.A. Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. Mov Disord 2003, 18, 389–394.
49. Benito-León, J., Louis, E. Essential tremor: emerging views of a common disorder. NatClin Pract Neurol, 2006, 2, 666–678.

50. Benito-León, J., Louis, E., Bermejo-Pareja, F. Reported hearing impairment in essential tremor: a population-based case-control study. Neuroepidemiology, 2007, 29, 213-7.
51. Benito-León, J., Louis, E., Bermejo-Pareja, F. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonizm in essential tremor: a population based study. J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009, 80, 423-5.
52. Benito-Leon, J., Louis, E.D., Permejo-Pareja, F. Population-based case-control study of cigarette smoking and essential tremor. Mov Disord 2008, 23, 246–252.
53. Bergareche, A., De La Puente, E., Lopez De Munain, A. Prevalence of essential tremor: a door-to-door survey in Bidasoa, Spain. Neuroepidemiology 2001, 20, 125–128.
54. Bergner, M., Bobbitt, RA., Carter, WB., Gilson, BS. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. Med Care, 1981, 19(8), 787-805.
55. Bermejo-Pareja, F., Benito-León, J., Vega, S., Medrano, M.J., Román, G.C. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. J Neurol Sci, 2008, 15, 264, 63-72.
56. Bermejo-Pareja, F., Louis, E., Benito-León, J. Risk of incident dementia in essential tremor: a population-based study. Mov Disord. 2007, 22, 1573-80.
57. Bermejo-Pareja, F., Louis, E., Benito-León, J. Elderly-onset essential tremor is associated with dementia. Neurology, 2006, 66, 1500-5.
58. Bharucha, N.E., Bharucha, E.P., Bharucha, A.E., Bhise, A.V., Schoenberg, B.S. Prevalence of essential tremor in the Parsi community of Bombay, India. Arch Neurol, 1988, 45, 907–910.
59. Bhidayasiri, R. Differential diagnosis of common tremor syndromes. Postgrad Med. J, 2005, 81, 756-62.
60. Biary, N., Koller, W. Kinetic predominant essential tremor: successful treatment with clonazepam. Neurology, 1987, 37, 471-474
61. Biary, N., Koller, W.C. Essential tongue tremor. Mov Disord., 1987, 2, 25-9.

62. Bien, C.G., Elger, C.E. Epilepsia partialis continua: semiology and differential diagnoses. J.Epileptic Disord, 2008, 10, 3-7.
63. Blair, M., Ma, S., Phibbs, F., Hedera, P. Reappraisal of the role of the DRD3 gene in essential tremor. Parkinsonism Relat Disord, 2008, 4, 471–475.
64. Block, F., Dafotakis, M. Drug-induced tremor. Fortschr Neurol Psychiatr, 2011, 79, 570-5.
65. Blum, S., Aviram, M., Ben-Amotz, A., Levy, Y. Effect of a Mediterranean meal on postprandial carotenoids, paraoxonase activity and C-reactive protein levels. Ann Nutr Metab., 2006, 50, 20–24.
66. Boecker, H., Brooks, D. J. Functional imaging of tremor. Mov Disord 1998, 13, 64-72.
67. Booze, R.M., Mactutus, C.F., Annau, Z., Tilson, H.A. Neonatal triethyl lead neurotoxicity in rat pups: initial behavioral observations and quantification. Neurobehav Toxicol Teratol., 1983, 5, 367–375.
68. Bourassa, C.V., Rivière, J.B., Dion, P.A., Bernard, G., Diab, S., Panisset, M., Chouinard, S., Dupré, N., Fournier, H. LINGO1 variants in the French-Canadian population. PLoS One, 2011, 1, 11-15.
69. Bove, M. Posturographic analysis of balance control in patients with essential tremor. Mov Disord, 2006, 21, 192–198.
70. Bové, M., Daamen, N., Rosen, C., Wang, C.C., Sulica, L., Gartner-Schmidt, J. Development and validation of the vocal tremor scoring system. Laryngoscope, 2009, 15, 1662-7.
71. Brennan, K.C., Jurewicz, E.C., Ford, B. Is essential tremor predominantly a kinetic or a postural tremor? A clinical and electrophysiological study, Mov Disord, 2002, 17, 313-6.
72. Brin, M.F., Koller, W. Epidemiology and genetics of essential tremor. Mov Disord, 1998, 13(suppl 3), 55–63.
73. Brin, M.F., Lyons, K.E., Doucette, J. A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. Neurology, 2001, 56, 1523–28.

74. Broe, G.A, Akhtar, A.J, Andrews, G.R., Caird, F.I., Gilmore, A.J. Neurological disorders in the elderly at home. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1976, 39, 362–366.
75. Busenbark, K., Barnes, P., Lyons, K., Ince, D., Villagra, F., Koller, W. Accuracy of reported family histories of essential tremor. Neurology, 1996, 47, 264-7.
76. Calzetti, M., Baratti, M., Gresty, S. Frequency/amplitude characteristics of postural tremor of the hands in a population of patients with bilateral essential tremor: implications for the classification and mechanism of essential tremor. J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 1987, May, 50, 561–567.
77. Calzetti, S., Findley, L., Risani, F. Phenylethylmalonamide in essential tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1981, 44, 932–934.
78. Calzetti, S., Sasso, E., Negrotti, A., Baratti, M., Fava, R. Effect of propranolol in head tremor: quantitative study following single-dose and sustained drug administration.Clin Neuropharmacol, 1992, 15, 470–76.).
79. Camargos, S., Cardoso, F. New algorithm for the diagnosis of hereditary dystonia. Arq Neuropsiquiatr., 2012, Sep. 70(9), 715-7.
80. Chahine, L.M., Stern, M.B. Diagnostic markers for Parkinson's disease. Curr Opin Neurol., 2011, Aug. 24(4), 309-17.
81. Chan, J., Brin, M.F., Fahn, S. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. Mov Disord. 2001, 6, 119-122.
82. Chandran, V., Pal, P.K. Essential tremor: beyond the motor features. Parkinsonism Relat Disord, 2012, Jun. 18(5), 407-13.
83. Charcot, J.M. Lecons sur les Maladies du Systeme Nerveux Faites a la Salpetriere. 4th ed. Paris: Delahaye et Le Cronsnier, 1880, 155–188.
84. Chatterjee, A., Jurewicz, E.C., Applegate, L.M., Louis, E.D. Personality in essential tremor: further evidence of non-motor manifestations of the disease. J. Neurol. Neurosurg Psychiatry, 2004, 75, 958-961.
85. Chen, J.J., Swope, D.M. Essential tremor: diagnosis and treatment. Pharmacotherapy, 2010, Sep, 23, 1105-22.

86. Cheylard, M. Contribution a` l'e´tude du tremblement essentiel he´re´ditaire. Rev Neurol (Paris) 1910, 19, 368-370.
87. Chouinard, S., Louis, E.D., Fahn, S. Agreement among movement disorder specialists on the clinical diagnosis of essential tremor. Mov Disord, 1997, 12, 973–976.
88. Chouza, C., Ketzoian, C., Caamano, J.L. Prevalence of Parkinson's disease in a population of Uruguay: preliminary results. New Trends Clin Neuropharmacol, 1994, 8, 122-124.
89. Chrysohoou, C., Panagiotakos, D.B., Pitsavos, C., Das, U.N., Stefanadis, C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. J. Am Coll Cardiol., 2004, 44, 152–158.
90. Chung, K., Dawson, V. L., Dawson, T. M. New insights into Parkinson`s disease. J. Neurol., 2010, 250, Suppl. 3, 15-24.
91. Clark, L.N., Park, N., Kisselev, S., Rios, E., Lee, J.H., Louis, E. D. Replication of the LINGO1 gene association with essential tremor in a North American population. Eur J Hum Genet, 2010, Jul. 18(7), 838-43.
92. Cleary, P. Subjective and objective measures of health: witch is better when? Journal of health services research, 1997, 2, 3-6.
93. Cleeves, L., Findley, L. Propranolol and propranolol-LA in essential tremor: a double- blind comparative study. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1988, 51, 379–384.
94. Cohen, O., Pullman, S., Jurewicz, E. et al. Rest tremor in essential tremor patients: prevalence, clinical correlates, and electrophysiological characteristics. Arch Neurol, 2003, 60, 405–10.
95. Connor, G.S., Edwards K, Tarsy D. Topiramate in essential tremor: findings from double-blind, placebo-controlled, crossover trials. Clin Neuropharmacol., 2008, 31, 97-103
96. Connor, G.S. A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for essential tremor. Neurology, 2002, 9, 59, 132-4.

97. Conway, D., Bain, P.G., Warner, T.T., Davis, M.D., Findley, L.J., Thompson, P.D. Linkage analysis with chromosome 9 markers in hereditary essential tremor. Mov Disord. 1993. 8:374–6.

98. Coulehan, J.L., Hirsch, W., Brillman, J., Sanandria, J., Welty, T.K., Colaiaco, P., Koros, A., Lober, A. Gasoline sniffing and lead toxicity in Navajo adolescents. Pediatrics, 1983, 71, 113–117.

99. Crawford, P., Zimmerman, E.E. Differentiation and diagnosis of tremor. AmFam Physician, 2011, 15, 83, 697-702.

100. Critchley, E. Clinical manifestations of essential tremor. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1972, 35, 365–372.

101. Critchley, M. Observation on essential (heredo familial) tremor. Brain, 1982, 72, 113–139.

102. Cross, A.J., Misra, A., Sandilands, A., Taylor, M.J., Green, A.R. Effect of chlormethiazole, dizocilpine and pentobarbital on harmaline-induced increase of cerebellar cyclic GMP and tremor. Psychopharmacology (Berl.) 1993, 111, 96–98.

103. Dana, C.L. Hereditary tremor: a hitherto undescribed form of motor neurosis. Am J Med Sci 1887; 94, 386–393.

104. Das, S.K., Banerjee, T.K., Roy, T. Prevalence of essential tremor in the city of Kolkata, India: a house-to-house survey. Eur J Neurol, 2009, 16, 801- 807.

105. Das, S.K., Biswas, A., Roy, J. Prevalence of major neurological disorders among geriatric population in the metropolitan city of Kolkata. J Assoc Physicians India 2008, 56, 175–181.

106. De la Boe, S.F. Opera Medica (Editio Altera Correctior and Emendatior). Amsterdam, TheNetherlands: Danielem Elsevirium and Abrahamum Wolfgang, 1690.

107. De Vlugt, E., de Groot, J.H., Wisman, W.H., Meskers, C.G. Clonus is explained from increased reflex gain and enlarged tissue viscoelasticity. J. Biomech. 2012, Jan. 3, 45(1), 148-55.

108. Deng, H. Le W., Jankovic, J. Genetics of essential tremor. Brain 2007, Jun, 130, 1456-1464.

109. Deng, H., Le, W., Jankovic, J. Premutation alleles associated with Parkinson disease and essential tremor. JAMA, 2004, 292, 1685-6.
110. Deng, H., Le, W.D., Guo, Y., Huang, M.S., Xie, W.J., Jankovic, J. Extended study of A265G variant of HS1BP3 in essential tremor and Parkinson disease. Neurology, 2005, Aug. 23, 65, 651-2.
111. Deuschl, G. Essential tremor and cerebellar dysfunction: clinical and kinematic analysis of intention tremor. Brain, 2000, 123, 1568–1580.
112. Deuschl, G., Bain, P., Brin, M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor: Ad Hoc Scientific Committee. Mov Disord 1998, 13 (Suppl 3), 2–23.
113. Deuschl, G., Elble, R. Essential tremor – neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. Mov Disord., 2009, 24, 2033–2041.
114. Deuschl, G., Heinen, F., Guschlbauer, B., Schneider, S., Glocker, F.X., Lücking, C.H. Hand tremor in patients with spasmodic torticollis. Mov Disord. 1997. 12, 547–52.
115. Deuschl, G., Raethjen, J., Hellriegel, H., Elble, R. Treatment of patients with essential tremor. Lancet Neurol, 2011, Feb 10(2), 148-61.
116. Deuschl, G., Wenzelburger, R., Loffler, K. Essential tremor: Clinical analysis. Brain, 2013, 123, 1234 – 50.
117. Deuschl, G., Zimmermann, R., Genger, H., Lucking, C.H. Physiologic classification of essential tremor. In: Findley, L.J, Koller, W.C. eds. Handbook of Tremor Disorders. New York, NY: Marcel Dekker, 1995, 195-208.
118. Dewey, R.B. Jr., Taneja, A., McClintock, S.M. Motor symptoms at onset of Parkinson disease and risk for cognitive impairment and depression. Cogn Behav Neurol. 2012, Sep. 25(3), 115-20.
119. DiMario, F.J., Childhood head tremor. J Child Neurol. 2000, 15, 22–25.
120. Doepp, F., Plotkin, M., Siegel, L., Kivi, A., Gruber, D., Lobsien, E., Kupsch, A., Schreiber, S.J. Brain parenchyma sonography and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor. Mov Disord. 2008, Feb 15, 23, 405-10.

121. Dogu, O., Louis, E.D., Tamer, L., Unal, O., Yilmaz, A., Kaleagasi, H. Elevated blood lead concentrations in essential tremor: a case-control study in Mersin, Turkey. Environ Health Perspect, 2007, 115, 1564–1568.
122. Dogu, O., Sevim, S., Louis, E.D., Kaleagasi, H., Aral, M. Reduced body mass index in patients with essential tremor: a population-based study in the province of Mersin, Turkey. Arch Neurol. 2004, Mar, 61(3), 386-9.
123. Dogu, O., Sevim, S., Camdeviren, H., Sasmaz, T., Bugdayci, R., Aral, M., Kaleagasi, H., Un S., Louis, E.D. Prevalence of essential tremor: door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey. Neurology, 2003, Dec. 23, 61(12), 1804-6.
124. Dotchin, C.L., Walker, R.W. The prevalence of essential tremor in rural northern Tanzania, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008, Oct. 79(10), 1107-9.
125. Du stin, A., Heldman., Joseph Jankovic., David E. Vaillancourt., Rodger J. Elble.: Essential Tremor Quantification During Activities of Daily Living. Parkinsonism Relat Disord, 2011, 17, 537–542.
126. Du, W., Aloyo, V.J. and Harvey, J.A. Harmaline competitively inhibits [3H] MK-801 binding to the NMDA receptor in rabbit brain. Brain 1997, Res. 770, 26–29.
127. Duane, D. D. & Vermilion, K. J. Cognitive deficits in patients with essential tremor, Neurology, 2002, 58, 1706-1710.
128. Dubinsky, R.M., Gray, C.S., Koller, W.C. Essential tremor and dystonia. Neurology, 1993, 43, 2382–4.
129. Durr, A., Stevanin, G., Jedynak, C.P., Penet, C., Agid, Y., Brice, A. Familial essential tremor and idiopathic torsion dystonia are different genetic entities. Neurology, 1993, 43, 2212–4.
130. Elble, R. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. Neurology 2000a, 54, S2–S6.
131. Elble, R. Essential tremor frequency decreases with time. Neurology, 2000, 55, 1547–51.

132. Elble, R. The patopsyology of tremor. In Movement disorders, Neurologic Principles and Practise. Eds.: Watts, R. L., Koller, W. C., McGraw Hill, New-York, 2004, 481-492.
133. Elble, R., Bhargava, P., Laxmi, D., Pankaj, J., Siddharth, K., Pandav, V., Kelly, L., Ondo, W., Pahwa, R. Reliability of the Essential Tremor Rating Assessment Scale in Untrained Neurology Residents. Neurology, February, 12, 2013, 80-82.
134. Elble, R., Comella, C., Fahn, S., Hallett, M., Jankovic, J., Juncos, JL., Lewitt, P., Lyons, K., Ondo, W., Pahwa, R., Sethi, K., Stover, N., Tarsy, D., Testa, C., Tintner, R., Watts, R., Zesiewicz, T. Reliability of a new scale for essential tremor. Mov Disord, 2012, 27, 1567-9.
135. Elble, R., Deuschl, G. An update on essential tremor. Curr Neurol Neurosci Rep. 2009, 9, 273-7.
136. Elble, R., Pullman, S.L., Matsumoto, J.Y. Tremor amplitude is logarithmically related to 4- and 5 point tremor rating scales. Brain, 2006, 129, 2660–2666.
137. Erer, S., Jankovic, J.L. Hereditary chin tremor in Parkinson's disease. Clin Neurol Neurosurg, 2007, Nov., 109, 784-5.
138. Farkas, Z., Csillik, A., Szirmai, I.: Asymmetry of tremor intensity and frequency in Parkinson's disease and essential tremor. Parkinsonism Relat Disord., 2006, Jan. 12(1), 49-55.
139. Fasano, A., Herzog, J., Raethjen, J., Rose, F.E., Muthuraman, M., Volkmann, J., Falk, D., Elble, R., Deuschl, G. Gait ataxia in essential tremor is differentially modulated by thalamic stimulation. Brain, 2010, 133, 3635-48.
140. Ferenci, P. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005, Aug, 3(8), 726-33.
141. Findley, L.J. Epidemiology and genetics of essential tremor. Neurology, 2000, 54, Suppl. 4, S8-S13.
142. Fine, E.J., Soria, E.D., Paroski, M.W. Tremor studies in 1886 through 1889, Archives of neurology, 1990, 47, 3, 337-340.
143. Fuentes, J.A., Longo, V.G. An investigation on the central effects of harmine, harmaline and related beta-carbolines. Neuropharmacology 1971, 10, 15–23.

144. Galen. De Tremore, palpitatione, convulsione et rigore. In: Kuhn CG, ed. Opera Omnia Knobloch. Germany, Lipsiae, 1824.
145. Galvin, J. E. When a tremor is not just a tremor: cognitive and functional decline in essential tremor, a more complex disorder than we thought. J. Am. Med. Dir. Assoc, 2009, 10, 218-220.
146. Garciá-Albea, E., Jiménez-Jiménez, F.J., Ayuso-Peralta, L., Tejeiro, J., Cabrera-Valdivia, F., Vaquero, A. "Familial paroxysmal tremor": an essential tremor variant? J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 1993, 56(12), 1329-1331.
147. García-Martín, E., Martínez, C., Alonso-Navarro, H., Benito-León, J., Puertas, I., Rubio, L. López-Alburquerque.: Dopamine receptor D3 (DRD3) genotype and allelic variants and risk for essential tremor. Mov Disord. 2009, Oct. 15, 24(13), 1910-5.
148. Gasparini, M., Bonifati, V., Fabrizio, E., et al. Frontal lobe dysfunction in essential tremor.A preliminary study. J Neurol 2001, 248, 399-402.
149. Gatto, E.M., Roca, M.C., Raina, G., Micheli, F. Low doses of topiramate are effective in essential tremor: a report of three cases. Clin Neuropharmacol, 2003, 26, 294-6.
150. Gerasimou, G., Costa, D.C., Papanastasiou, E., Bostanjiopoulou, S., Arnaoutoglou, M. SPECT study with I-123-Ioflupane (DaTSCAN) in patients with essential tremor. Is there any correlation with Parkinson's disease? Ann Nucl Med. 2012, May, 26(4), 337-44.
151. Gerbin, M., Viner, A.S., Louis, E. Sleep in essential tremor: a comparison with normal controls and Parkinson's disease patients. Parkinsonism Relat Disord, 2012 Mar, 18(3), 279-84.
152. Gerosimo, M.G., Koller, W.C. Essential tremor. In Movement Disorders, Neurologic Priciples and Practice, Eds.: Watss, R.L., Koller, W.C., McGraw- Hill, New York, 2004, 431-458.
153. Gironell, A. Therapeutical strategies for essential tremor. Med Clin (Barc), 2007, Nov 3, 129(16), 632-7.

154. Gironell, A., Kulisevsky, J. Diagnosis and management of essential tremor and dystonic tremor. Ther Adv Neurol Disord. 2009, Jul. 2(4), 215-222.
155. Gironell, A., Martínez-Corral, M., Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J. The Glass scale: a simple tool to determine severity in essential tremor. Parkinsonism Relat Disord, 2010, Jul,1, 412-4//,
156. Glik, A., Masarwa, M., Abuful, A., Deeb, A., Strugatsky, R., Farrer, L.A., Friedland, R.P., Inzelberg, R. Essential tremor might be less frequent than Parkinson's disease in North Israel Arab villages. Mov Disord. 2009, Jan 15, 24, 119-22.
157. Golan, D., Giladi, N., Thorne, R., Korczyn, A.D., Simon, E.S.: Subdivision of essential tremor patients according to physiologic characteristics. Acta Neurol Scand. 2004, Jun. 109(6), 393-7.
158. Goldings, A.S., Stewart, R.M. Organic lead encephalopathy: behavioral change and movement disorder following gasoline inhalation. J Clin Psychiatry, 1982, 43, 70–72.
159. Gorman, P., Cooper, R., Pocock, P., Campbell, M.J. A comparison of primidone, propranolol, and placebo in essential tremor, using quantitative analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1986, 49, 64–68.
160. Gourie-Devi, M., Ramu M.G., Venkataram, B.S.:Treatment of Parkinson's disease in "Ayurveda" (ancient Indian system of medicine): discussion paper. JR Soc Med, 1991, 84, 491–492.
161. Gregory, K., Wenning, S., Klause, S., Joerg, M. Prevalence of movement disorders in men and women aged 50–89 years (Bruneck Study cohort): a population-based study. The Lancet Neurology, Vol. 4 No. 12, 815-820.
162. Guan, Y., Louis, E.D. and Zheng, W. Toxicokinetics of tremorogenic natural products, harmane and harmine in male Sprague-Dawley rats. J. Toxicol. Environ.Health., 2001, 64, 645–660.
163. 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.

164. Gulcher, J.R., Jonsson, P., Kong, A., Kristjansson, K., Frigge, M.L., Karason, A., Einarsdottir, I.E., Stefansson, H., Einarsdottir, A.S., Sigurthoar-dottir, S., Baldursson, S., Bjornsdottir, S., Hrafnkelsdottir, S.M., Jakobsson, F., Benedickz, J., Stefansson, K. Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. Nature Genetics, 1997, 17, 84–87.

165. Gunal, D., Afsar, N., Bekiroglu, N. New alternative agents in essential tremor therapy: double-blind placebo-controlled study of alprazolam and acetazolamide. Neurol Sci 2000, 21, 315-17.

166. Gupta, A., Lang, A.E. Psychogenic movement disorders. Curr Opin Neurol. 2009, Aug. 22(4), 430-6.

167. Habub, C., Huang, X., Guo., R. Smoking duration, intensity, and risk of Parkinson disease. Neurology, 2010, March 16, 74(11), 878–884.

168. Habek, R., Offord, K., Beard, C. Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study. J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 1984, May, 47(5), 466–470.

169. Habad, T., Huttunen, J. Ineffective treatment of essential tremor with an alcohol, methylpentynol, J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 1986, February, 49 (2), 198–199.

170. Habib-ur-Rehman. Diagnosis and management of tremor. Arch Intern Med. 2000, 160(16), 2438–2444.

171. Haerer, A.F., Anderson, D.W., Schoenberg BS. Prevalence of essential tremor. Results from the Copiah County study. Arch Neurol 1982, 39, 750–751.

172. Haimanot, R.T., Abebe, M., Mariam, A.G. et al. Community-based study of neurological disorders in Ethiopia: development of a screening instrument. Ethiop Med J 1990, 28:123–137

173. Hallett, M. Physiology of psychogenic movement disorders. J. Clin Neurosci. 2010, Aug. 17(8), 959-65.

174. Hallett, M., Weiner, W.J., Kompoliti, K.: Psychogenic movement disorders. Parkinsonizm Relat Disord. 2012, Jan. 18 Suppl 1, S155-7.

175. Handforth., A., Bordelon, Y., Frucht, S. A pilot efficacy and tolerability trial of memantine for essential tremor. Clin Neuropharmacol, 2010, 33, 223-6.

176. Hardesty, D.E., Maraganore, D.M., Matsumoto, J.Y., Louis, E.D. Increased risk of head tremor in women with essential tremor: longitudinal data from the Rochester Epidemiology Project. Mov Disord. 2004, May, 19(5), 529-33.
177. Haydar, S., Selen İ., Hülya E., Esat, O., Mustafa, T., Ülkü, T. Prevalence of essential tremor: A door-to-door survey in Şile, Istanbul, Turkey. Parkinsonism & Related Disorders, Volume 15, Issue 2, February, 2009, 101-104.
178. Helmchen, C., Hagenow, A., Miesner, J. Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. Brain, 2010, 126, 1319–1332.
179. Herraiz, T. Relative exposurтpe to beta-carbolines norharman and harman from foods and tobacco smoke.Food Addit. Contam.2004, 21, 1041–1050.
180. Hertegard, S., Granqvist, S., Lindestad, P.A. Botulinum toxin injections for essential voice tremor. Ann Otol Rhinol Larnygol, 2000, 109, 204-209.
181. Higgins J.J., Lombardi, R.Q., Tan, E.K., Jankovic, J., Pucilowska, J., Rooney, J.P.: Haplotype analysis at the ETM2 locus in a Singaporean sample with familial essential tremor. Clin Genet, 2004, 66, 353–357.
182. Higgins, J. J., Pho, L. T., Nee, L.E. A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. Mov.Disord, 1997, 12, 859-864.
183. Higgins, J.J., Jankovic, J., Lombardi, R.Q., Pucilowska, J., Tan, E.K., Ashizawa, T., Ruszczyk, M.U. Haplotype analysis of the ETM2 locus in familial essential tremor. Neurogenetics, 2010, 4, 185–189.
184. Higgins, J.J., Lombardi, R.Q., Pucilowska, J., Jankovic, J., Golbe, L.I., Verhagen, L. HS1-BP3 gene variant is common in familial essential tremor. Mov Disord 2006, 21, 306-9.
185. Higgins, J.J., Lombardi, R.Q., Pucilowska, J., Jankovic, J., Tan, E.K., Rooney, J.P. A variant in the HS1-BP3 gene is associated with familial essential tremor. Neurology, 2005, 64, 417–421.
186. Higgins, J.J., Lombardi, R.Q., Pucilowska, J., Ruszczyk, M.U. Integrated physical map of the human essential tremor gene region (ETM2) on chromosome 2p24.3-p24.2.Am J. Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2004, 127, 128–130.

187. Higgins, J.J., Loveless, J.M., Jankovic, J., Patel, P.I. Evidence that a gene for essential tremor maps to chromosome 2p in four families. Mov Disord, 1998, 13:972–977.
188. Higgins, J.J., Pho, L.T., Nee, L. A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. Mov Disord, 1997, 12: 859–864.
189. Higginson, C.I. Cognitive deficits in essential tremor consistent with frontosubcortical dysfunction. J. Clin. Exp. Neuropsychol, 2008, 15, 1-6.
190. Hikihara, Y., Tanaka, S., Ohkawara, K., Ishikawa-Takata, K., Tabata, I. Validation and comparison of 3 accelerometers for measuring physical activity intensity during nonlocomotive activities and locomotive movements. J. PhysAct Health. 2012, Sep, 9(7), 935-43.
191. Hippocrates. The Aphorisms of Hippocrates. Birmingham AL, ed. The Classics of Medicine, Library, 1982.
192. Hochwart, F. Zur kenntnis der Pseudosklerose. In Universitat Wien Neurologisches Institute Arbeiten aus dem Neurologischen Institute. Leipzig: Franz Deuticke, 1903, 1-47
193. Hooper, J., Taylor, R., Pentland, B., Whittle, I.R. Rater reliability of Fahn's tremor rating scale in patients with multiple sclerosis. Arch Phys Med. Rehabil. 1998, Sep. 79(9), 1076-9.
194. Hornabrook, R.W., Nagurney, J.T. Essential tremor in Papua, New Guinea. Brain 1976, 99, 659–672.
195. Hubble, J.P., Busenbark, K.L., Pahwa, R., Lyons, K., Koller, W.C. Clinical expression of essential tremor: Effects of gender and age. Mov Disord 1997, Nov.12, 969-972.
196. Illarioshkin, S.N., Rakhmonov, R.A., Ivanova-Smolenskaia, I.A., Brice, A., Markova, E.D., Miklina, N.I. Molecular genetic analysis of essential tremor. Genetika, 2002, 38, 1704-9.
197. Inashkina, I., Radovica, I., Smeltere, L., Vitols, E., Jankevics, E. Case-control study of patients with essential tremor in Latvia. Eur J Neurol. 2008, Sep. 15(9), 988-90.

198. Inoue, H., Lin, L., Lee, X., Shao, Z., Mendes, S., Snodgrass-Belt, P. et al. Inhibition of the leucine-rich repeat protein LINGO-1 enhances survival, structure, and function of dopaminergic neurons in Parkinson's disease models. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007, 104(36), 14430–14435.
199. Inzelberg, R., Mazarib, A., Masarwa, M. et al. Essential tremor prevalence is low in Arabic villages in Israel: door-to-door neurological examinations. J Neurol, 2006, 253, 1557–1560.
200. Iranzo, A., Lomeña, F., Stockner, H., Valldeoriola, F., Vilaseca, I., Salamero, M., Molinuevo, J.L., Serradell, M. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. Lancet Neurol., 2010, Nov. 9(11), 1070-7.
201. Izquierdo-Alonso, J.L., Martínez-Martín, P., Juretschke-Moragues, M.A., Serrano-Iglesias, J.A. Severe upper airway obstruction in essential tremor presenting as asthma, Eur Respir J. 1994, Jun, 7(6), 1182-4.
202. J, Putzke., N, Whaley., Y, Baba., Z, Wszolek. Essential tremor: predictors of disease progression in a clinical cohort. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008, 77(11), 222-234.
203. Jacques, P.F., Tucker, K.L. Are dietary patterns useful for understanding the role of diet in chronic disease? Am. J. Clin Nutr., 2001, 73, 1–3.
204. Jain, S., Lo, S.E., Louis, E.D. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? Arch Neurol. 2006, Aug. 63(8), 1100-4.
205. Jancovich, J., Tolosa, E., Epidemiology of Movement Disorders. In: Parkinson's Disease and Movement Disorders, 5th Edition, 2007 Lippincott Williams & Wilkins, 52-55.
206. Jankovic, J. Essential tremor: a heterogenous disorder. Mov Disord. 2002. 17, 638–644.
207. Jankovic, J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008, 79(4), 368-76.

208. Jankovic, J., Madisetty, J., Vuong, K.D. Essential tremor among children. Pediatrics, 2004, Nov. 114(5), 1203-5.
209. Jankovic, J., Mejia, N.I. Dystonic tremor. In: Lyons KE, Pahwa R, editors. Handbook of essential tremor and other tremor disorders.FL: Taylor and Francis, 2005, p. 221–6.
210. Jankovic, J., Schwartz, K., Clemence, W. et al. A randomized double-blind, placebo controlled study to evaluate botulinum toxin type A in essential hand tremor. Mov Disord, 1996, 11, 120–256.
211. Jankovic, J.: Essential tremor: Clinical characteristics. Neurology, 2000, 54(suppl 4), S22–S26.
212. Jankovic, J., Toledo, E. Epidemiology of Movement Disorders. Movement Disorders, 2012, 5, 345-350.
213. Jasinska-Myga, B., Wider, C. Genetics of essential tremor. Parkinsonism Relat Disord, 2012, Jan. 18 Suppl 1, S138-9.
214. Jeanneteau, F., Funalot, B., Jankovic, J., Deng, H., Lagarde, J.P, Lucotte, G. A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. Proc Natl Acad Sci USA 2006, 103, 10753-8.
215. Jenkins, I. H., Bain, P. G., Colebatch, J. G., Thompson, P. D., A positron emission tomography study in essential tremor: Evidence for overactivity of cellebelar connections. Ann. Neurol., 1999, 34, 82-90.
216. Ji, B., Li, M., Wu, W.T., Yick, L.W., Lee, X., Shao, Z. et al. LINGO-1 antagonist promotes functional recovery and axonal sprouting after spinal cord injury. Mol Cell Neurosci, 2006, 33(3), 311–320.
217. Jiménez-Jiménez, F.J., Alonso-Navarro, H., Ayuso-Peralta, L., Arévalo-Serrano, J., Ballesteros-Barranco, A., Puertas, I., Jabbour-Wadih, T., Barcenilla, B. Environmental risk factors for essential tremor. Eur Neurol 2007, 58, 106–113.
218. Jiménez-Jiménez, F.J., García-Martín, E., Lorenzo-Betancor, O. LINGO1 and risk for essential tremor: results of a meta-analysis of rs9652490 and rs11856808. J Neurol Sci. 2012, Jun. 15, 317(1-2), 52-7.

219. Johannessen, S.I. Pharmacokinetics and interaction profile of topiramate: review and comparison with other newer antiepileptic drugs. Epilepsia, 1997, 38(suppl 1), S18–23.
220. Judithe, P., Samiher, B., Raphiq, I., Ruther, G. Essential Tremor Prevalence is Low in the Druze Population in Northern Israel. Tremor and Other Hyperkinetic Movements, 2012, 2, 20-25.
221. Kageyama, T. Prevalences of periodic limb movement-like and restless legs-like symptoms among Japanese adults. Psychiatry Clin Neurosci, 2000, 54, 295-298.
222. Khatter, A.S., Kurth, M.C., Brewer, M.A., et al. Prevalence of tremor and Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord, 1996, 2, 205–208.
223. Kim, J. S. Cognitive impairment in essential tremor without dementia. J. Clin Neurol., 2009, 5, 81-84.
224. Kimber, T.E, Thompson PD. Upper limb tremor. Med J, Aust. 2012, 16, 447-51.
225. Knudsen, K., Lorenz, D., Deuschl, G. A clinical test for the alcohol sensitivity of essential tremor. Mov Disord. 2011, 26(12), 2291-5.
226. Koller, W. Propranolol therapy for essential tremor of the head. Neurology, 1984, 34, 1077–79.
227. Koller, W., Biary, N., Effect of alcohol on tremors: comparison with propranolol. Neurology, 1984, 34, 221–222.
228. Koller, W., Vetere-Overfield, B. Acute and chronic effects of propranolol and primidone in essential tremor. Neurology, 1989, 39, 1587–8.
229. Koller, W.C., Busenbark, K., Miner, K.: Essential Tremor Study Group: The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. Ann Neurol, 1994, 35, 717–723.
230. Koller, W.C., Royse, V.L. Efficacy of primidone in essential tremor. Neurology 1986, 36, 121–124.
231. Koller, W.C., Rubino, F.A. Combined resting postural tremors. Arch Neurol., 1985, 42, 683–4.
232. Kondziolka, D., Ong, J.G., Lee, J.Y. Gamma Knife thalamotomy for essential tremor. J Neurosurg, 2010, 108, 111-117

233. Kovach, M.J., Ruiz, J., Kimonis, K., Mueed, S., Sinha, S., Higgins, C., Elble, S., Elble, R., Kimonis, V.E. Genetic heterogeneity in autosomal dominant essential tremor. Genet Med, 2013, 3, 197–199.
234. Krahl, S.E., Martin, F.C. and Handforth, A. Vagus nerve stimulation inhibits harmaline-induced tremor. Brain Res., 2004, 1011, 135–138.
235. Labiano-Fontcuberta, A., Benito-León, J., Bermejo-Pareja, F. Neurop sychiatric disturbances in essential tremor. Med. Clin, 2012, 25, 138(4), 171-6.
236. Lacritz, L. H, Dewey, R., Giller, C. & Cullum, C. M. Cognitive functioning in individuals with "benign" essential tremor. J. Int. Neuropsychol, 2002, 8**,** 125-129.
237. Lambert, D., Waters, C. H. Essential tremor. Curr Treat Opt Neurol, 2005, 1, 6-13.
238. Larsson, T., Sjogren, T. Essential tremor: a clinical and genetic population study. Acta Psychiatrica Et Neurologica Scandinavica, 1960, 36(suppl 144), 1–176.
239. Leigh, P.N., Jefferson, D., Twomey, A. Beta-adrenoreceptor mechanisms in essential tremor; a double-blind placebo controlled trial of metoprolol, sotalol and atenolol. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1983, 46, 710–715.
240. Lewin, L. Untersuchungen Uber Banisteria caapi Sp. Arch. Exp. Pathol.Pharmacol. 1928, 129, 133–149.
241. Lewis, S., Liddle, J. Diagnosing non-parkinson's movement disorders. Practitioner, 2012, Feb. 256(1748), 21-4, 3.
242. Li, S.C., Schoenberg, B.S., Wang, C.C. A prevalence survey of Parkinson's disease and other movement disorders in the People's Republic of China. Arch Neurol. 1985, Jul, 42(7), 655-657.
243. Li, Z.W. Characteristics of depressive symptoms in essential tremor. J. Clin. Neurosci, 18, 52-56, 2011.
244. Liem, R.K., Leung, C. L., Neuronal intermediate filament overexpression and neurodegeneration in transgenic mice. Exp Neurol, 2012, 184, 3–8.
245. Liu, H.C., Wang, S.J, Fuh, J.L. et al. The Kinmen Neurological Disorders Survey (KINDS): a study of a Chinese population. Neuroepidemiology 1997, 16, 60–68.
246. Lombardi, W. J., Woolston, D. J., Roberts, J. W. & Gross, R. E. Cognitive deficits in patients with essential tremor. Neurology 2001, 57, 785-790.

247. Lorenz, D., Frederiksen, H., Moises, H., Kopper, F., Deuschl, G., Christensen, K.: Highconcordance for essential tremor in monozygotic twins of old age.Neurology. 2004, 62(2), 208-211.
248. Lorenz, D., Klebe, S., Stevanin, G., Dürr, A. Dopamine receptor D3 gene and essential tremor in large series of German, Danish and French patients. Eur J Hum Genet, 2009, June, 17(6), 766–773.
249. Lorenz, D., Papengut, F., Frederiksen, H., Kopper, F., Klebe, S., Christensen. K., Schreiber, S., Deuschl, G. Evaluation of a screening instrument for essential tremor. Mov Disord, 2008, 15, 23, 1006-12.
250. Lou, J.S., Jankovic, J. Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. Neurology, 1991, 41, 234–238.
251. Louis, E. Correlates of functional disability in essential tremor. Movement Disorders, 2001, 16, 914–920.
252. Louis, E. Environmental epidemiology of essential tremor. Neuroepidemiology, 2008, 31, 139–149.
253. Louis, E. Essential tremor as a neuropsychiatric disorder. J. Neurol. Sci., 2012, 289, 144-148.
254. Louis, E. Essential tremor. Arch Neurol, 2000, 57(10), 1522–1524.
255. Louis, E. Essential tremor. Lancet, Neurology, 2005, 4, 100–110.
256. Louis, E. Increased prevalence of non-motor symptoms in essential tremor. N Engl J Med 2014, 345, 887–891.
257. Louis, E. Etiology of essential tremor: should we be searching for environmental causes? Mov Disord, 2001c, 16, 822-9.
258. Louis, E. Factors associated with increased risk of head tremor in essential tremor: a community-based study in northern Manhattan. Mov Disord 2003, 18, 432–436.
259. Louis, E. Jaw tremor: prevalence and clinical correlates in three essential tremor case samples. Mov Disord, 2010, 12, 977-984.
260. Louis, E., Agnew, A., Gillman, A., Gerbin, M., Viner, A.S. Estimating annual rate of decline: Prospective, longitudinal data on arm tremor severity in two groups of essential tremor cases. J. Neurology Neurosurg Psychiatry., 2011, 19, 345-349.

261. Louis, E., Applegate, L., Graziano, J.H., Parides, M., Slavkovich, V., Bhat, H.K. Interaction between blood lead concentration and - amino-levulinic acid dehydratase gene polymorphisms increases the odds of essential tremor. Mov Disord 2005, 20, 1170–1177.

262. Louis, E., Applegate, L.M., Factor-Litvak, P., Parides, M.K., Andrews, L. Essential tremor: occupational exposures to manganese and organic solvents. Neurology, 2004, 63, 2162–2164.

263. Louis, E., Applegate, LM., Borden, S., Moskowitz, C., Jin., Z. Validity and test-retest reliability of a disability questionnaire for essential tremor. Neurology, 2012, May, 15(3), 516-23.

264. Louis, E., Barnes, L., Wendt, KJ. A teaching videotape for the assessment of essential tremor, Mov Disord, 2001,16, 89-93.

265. Louis, E., Barnes, L.F., Ford, B., Ottman, R. Family history information on essential tremor. Potential biases related to the source of the cases. Mov Disord, 2001, 16, 320–324.

266. Louis, E., Barnes, LF., Wendt, KJ., Albert, SM., Pullman, SL., Yu, Q., Schneier, FR. Validity and test-retest reliability of a disability questionnaire for essential tremor. Mov Disord, 2000, 15, 516-23.

267. Louis, E., Barnes. L.F., Ford. B. Ethnic differences in essential tremor. Arch Neurol. 2000, May, 57(5), 723-7.

268. Louis, E., Benito-Leon J, Ottman R, Bermejo-Pareja F: A population-based study of mortality in essential tremor. Neurology, 2007, 69, 1982–1989.

269. Louis, E., Benito-Leon, J., Bermejo-Pareja, F. Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Self-reported depression and anti-depressant medication use in essential tremor: cross-sectional and prospective analyses in a population-based study. Eur J. Neurol., 2013, 14, 1138-1146.

270. Louis, E., Benito-León, J., Bermejo-Pareja, F. The non-motor features of Essential tremor: A primary disease feature or just a secondary phenomenon? Tremor and other hyperkinetic movements, 2014, 4, 255-265.

271. Louis, E., Benito-León, J., Bermejo-Pareja, F. Population-based study of baseline ethanol consumption and risk of incident essential tremor. J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009, May, 80(5), 494-7.

272. Louis, E., Benito-León, J., Moreno-García, S., Vega, S., Romero, J.P., Bermejo-Pareja, F.: Blood harmane (1-methyl-9H-pyrido [3, 4-b] indole) concentration in essential tremor cases in Spain. Neurotoxicology, 2012, 9, 243-250.

273. Louis, E., Benito-Leon, J., Ottman, R., Bermejo-Pareja, F. A population-based study of mortality in essential tremor. Brain, 2007, 69, 1982–89.

274. Louis, E., Benito-Leon, J., Permejo-Pareja, F. Population-based prospective study of ciggarette smoking and risk of incident essential tremor. Neurology, 2008, 70, 1682–1687.

275. Louis, E., Borden, S., Moskowitz, C. B., Essential tremor et centralized brain repository: diagnostic validity and clinical characteristcs of a highly selected group of ET cases. Mov disorders 2005, 20, 1361-1365.

276. Louis, E., Broussolle, E., Goetz, C. G., Krack, P., Kaufmann, P. and P. Mazzoni Historical underpinnings of the term essential tremor in the late 19th century. Neurology, 2008, 71, 856-859.

277. Louis, E., Dogu, O. Isolated head tremor: part of the clinical spectrum of essential tremor? Data from population-based and clinic-based case samplesm, Mov Disord., 2009, 24(15), 2281-5.

278. Louis, E., Factor - Litvak, P., Parides. M., Andrews. L., Santella. R.M., Wolff, M.S. Organochlorine pesticide exposure in essential tremor: a case-control study using biological and occupational exposure assessments. Neurotoxicology, 2009. 27, 579–586.

279. Louis, E., Factor-Litvak, P., Gerbin, M., Slavkovich, V. Blood harmane, blood lead, and severity of hand tremor: evidence of additive effects. Neurotoxicology, 2011, Mar.32 (2), 227-32.

280. Louis, E., Faust, P. L., Vonsattel, J. P., et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. Brain 2007, 130, 3297–07.

281. Louis, E., Faust, P. L., Vonsattel. J. P., Erickson-Davis, C., Purkinje cell axonal torpedoes are unrelated to advanced aging and likely refl ect cerebellar injury. Acta Neuropathol 2009, 117, 719–21.

282. Louis, E., Ferreira, J. How Common Is the Most Common Adult Movement Disorder? Update on the Worldwide Prevalence of Essential Tremor. Movement Disorders, 25, 5, 2010, 534–544.

283. Louis, E., Ford, B., Barnes, L. F. Clinical subtypes of essential tremor. Arch Neurol., 2010, 57, 1194-1198.

284. Louis, E., Ford, B., Frucht, S., Barnes, L.F., X-Tang, M. and Ottman, R. Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: a community-based family study. Ann. Neurol. 2001, 49, 761–769.

285. Louis, E., Ford, B., Lee, H., Andrews, H. Does a screening questionnaire for essential tremor agree with the physician's examination? Neurology, 1998, 50, 1351-7.

286. Louis, E., Hafeman, D., Parvez, F., Alcalay, R.N., Islam, T. Prevalence of essential tremor in Araihazar, Bangladesh: a population-based study. Neuroepidemiology. 2011, 36(2), 71-6.

287. Louis, E., Huey, E., Gerbin, M., Viner, S. Depressive traits in essential tremor: impact on disability, quality of life, and medication adherence. Eur J Neurol., 2012, May, 29, 1468-1331.

288. Louis, E., Jiang, W., Gerbin, M., Mullaney, M, Zheng, W. Relationship between blood harmane and harmine concentrations in familial essential tremor, sporadic essential tremor and controls. Neurotoxicology, 2010, Dec.31 (6), 674-9.

289. Louis, E., Jiang, W., Gerbin, M., Viner, A.S. Blood harmane (1-methyl-9H-pyrido [3, 4-b] indole) concentrations in essential tremor: repeat observation in cases and controls in New York. J Toxicol Environ Health A. 2012 Jun 15, 75, 673-83.

290. Louis, E., Jiang, W., Pellegrino, K.M., Rios, E., Factor-Litvak, P., Henchcliffe, C., Zheng, W. Elevated blood harmane (1-methyl-9H-pyrido [3, 4-B] indole) concentrations in essential tremor. Neurotoxicology, 2008, 9, 294–300.

291. Louis, E., Jurewicz, E.C., Applegate, L., Factor-Litvak, P., Parides, M., Andrews, L., Slavkovich, V., Graziano, J.H., Carroll, S., Todd, A. Association between essential tremor and blood lead concentration. Environ Health Perspect 2013, 111, 1707–1711.

292. Louis, E., Jurewicz, E.C. Olfaction in essential tremor patients with and without isolated rest tremor. Mov Disord. 2003, 18, 1387-9.

293. Louis, E., Keating, G.A., Bogen, K.T., Rios, E., Pellegrino, K.M., and Factor-Litvak, P. Dietary epidemiology of essential tremor: meat consumption and meat cooking practices. Neuroepidemiology, 2008, 30, 161–166.

294. Louis, E., Marder, K., Cote, L. et al. Differences in the prevalence of essential tremor among elderly African Americans, whites, and Hispanics in northern Manhattan, NY. Arch Neurol, 1995, 52, 1201–1205.

295. Louis, E., Marder, K., Ford, B. What Is the Prevalence and Severity of Tremor in Older Adults? Gerontology, 2000, 46, 15-20.

296. Louis, E., Ottman, R. How familial is familial tremor? The genetic epidemiology of essential tremor. Neurology, 1996, 46, 1200–1205.

297. Louis, E., Ottman, R. Study of possible factors associated with age of onset in essential tremor. Mov Disord., 2006, 21, 1980-6

298. Louis, E., Ottman, R., Ford, B., Pullman, S., Martinez, M., Fahn, S., & Hauser, W.A. The Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor: Methodologic issues in essential-tremor research. Neuroepidemiology, 1997, 16, 124-133.

299. Louis, E., Ottman, R., Hauser, W.A. How common is the most common adult movement disorder? Estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. Mov Disord, 1998, 13, 5–10.

300. Louis, E., Rios, E., Applegate, L.M., Hernandez, N.C. Jaw tremor: prevalence and clinical correlates in three essential tremor case samples. Mov Disord. 2006, Nov. 21(11), 1872-8.

301. Louis, E., Pellegrino, K.M., Factor-Litvak E., Rios, E., Jiang, W., Henchcliffe, C., Phill, D., Zheng, W. Cancer and Blood Concentrations of the Co-mutagen Harmane in Essential Tremor. Movement Disorders, 2008, Sep, 15, 1747–1751.
302. Louis, E., Thawani, S., Andrews, H.F. Prevalence of tremor and essential tremor in a community-based, multi-ethnic study in northern Manhattan. Neuroepidemiology 2009, 32, 208–214.
303. Louis, E., Vonsattel, J. P. The emerging neuropathology of essential tremor. Mov Disord., 2007, 23, 174–82
304. Louis, E., Vonsattel, J.P., Honig, L.S. et al. Essential tremor associated with pathologic changes in the cerebellum. Arch Neurol., 2006, 63(8), 1189–1193.
305. Louis, E., Wendt, K.J., Pullman, S.L. Is essential tremor symmetric? Observational data from a community-based study of essential tremor, Arch Neurol. 1998, Dec. 55(12), 1553-9.
306. Louis, E., Yousefzadeh, E., Barnes, L.F., Yu Q, Pullman, S.L., Wendt, K.J. Validation of a portable instrument for assessing tremor severity in epidemiologic field studies. Mov Disord. 2000, Jan. 15(1), 95-102.
307. Louis, E., Zheng, W., Jurewicz, E.C., Watner, D., Chen, J., Factor-Litvak, P., and Parides, M. Elevation of blood beta-carboline alkaloids in essential tremor. 2002, Neurology, 59, 1940–1944.
308. Louis, E., Xinhua, L., Vonsattel, G., Galecki., M., Jiang, W., Zheng, W. J. Elevated Brain Harmane (1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indole) in Essential Tremor Cases vs. Controls. Neurotoxicology, 2013, 38, 131–135.
309. Louis, E., Rios, E. Embarrassment in Essential Tremor: Prevalence, Clinical Correlates and Therapeutic Implications. Parkinsonism Relat Disord., 2009, 15, 535–538.
310. Lozsadi, D. Myoclonus: a pragmatic approach. Pract Neurol. 2012, Aug. 12(4), 215-24.
311. Lyons, E. K., Pahwa, R.: Epidemiology and Etiology of Essential Tremor. In: Handbook of Essential tremor and other tremor disorders, 2005.

312. Ma, S., Davis, T.L., Blair, M.A., Fang, J.Y., Bradford, Y., Haines, J.L. Familial essential tremor with apparent autosomal dominant inheritance: should we also consider other inheritance modes? Mov Disord, 2009, 21, 1368-74.
313. MacDonald, B.K., Cockerell, O.C., Sander, J.W,, Shorvon, S.D. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. Brain 2000, 123 (Part 4), 665–676.
314. Magaña, J.J., Velázquez-Pérez, L., Cisneros, B. Spinocerebellar Ataxia Type 2: Clinical Presentation, Molecular Mechanisms, and Therapeutic Perspectives. Mol Neurobiol, 2012, Sep 21, 233-240.
315. Mancini, M.L., Stracci, F., Tambasco, N., Sarchielli, P., Rossi, A., Calabresi, P. Prevalence of essential tremor in the territory of Lake Trasimeno, Italy: results of a population-based study. Mov Disord 2007, 22, 540–545.
316. Maneesriwongul, W., Dixon, J.K. Instrument translation process: a methods review. J Adv Nurs, 2007, 48, 175-86.
317. Mann, D. M., Stamp, J. E., Yates, P. O., Bannister, C. M., The fine structure of the axonal torpedo in Purkinje cells of the human cerebellum. Neurol Res 1980, 1, 369–78.
318. Mansur, P.H., Cury, L.K., Andrade, A.O., Pereira, A.A., Miotto, G.A., Soares, A.B., Naves, E.L.: A review on techniques for tremor recording and quantification. Crit Rev Biomed Eng., 2007, 35 (5), 343-62.
319. Manto, M.U. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). Cerebellum, 2005, 4(1), 2-6.
320. Maragliano, E. Tremore essenziale congenito. Note di Clinica Medica. Genova: Tipografia Del R. Istituto SordoMuti, 1879, 7–12.
321. Marek, K., Innis, R., Van Dyck, C. SPECT imagining assessment of the rate of Parkinson`s disease progression. Neurology, 2008, 57, 2089-2094.
322. Marshall, J., Vinken, P.J., Bruyn, G.W. Tremor. In: Handbook of Clinical Neurology, Vol. 6. Amsterdam, The Netherlands: North-Holland, 1968.
323. Marshall, J. Observations on essential tremor. J. Neurol Neurosurg Psychiatry, 1962, 25, 122–125.

324. Martin, F.C., Thu Le, A. and Handforth, A. Harmaline-induced tremor as a potential preclinical screening method for essential tremor medications. Mov. Disord. 2005, 20, 298–305.

325. Martinelli, P., Gabellini, A.S., Gulli, M.R., and Lugaresi, E. Different clinical features of essential tremor: a 200-patient study. Acta Neurol. Scand. 1987, 75, 106–111.

326. Martínez-Martín P., Jiménez-Jiménez F., Carroza García, E., Alonso-Navarro, H., Rubio, L., Calleja, P., Díaz-Sánchez, M., Benito-León, J. Most of the Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST) psychometric properties resulted in satisfactory values. J Clin Epidemiol, 2010, 63, 767-73.

327. Martínez-Martín, P., Fernández-Mayoralas, G., Frades-Payo, B., Rojo-Pérez, F., Petidier, R. Validation of the functional independence scale. Gac Sanit. 2009, 23, 49-54.

328. McKenna, D.J. Plant hallucinogens: springboards for psychotherapeutic drug discovery. Behav, Brain Res. 1996, 73, 109–116.

329. Mendoza-Rodríguez, A., Riveira-Rodríguez, C., Castrillo-Sanz, A. Psychogenic movement disorders. Rev Neurol. 2009, Jan 23, 48 Suppl 1, S49-55.

330. Merle, U., Schaefer, M., Ferenci, P., Stremmel, W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study.Gut. 2007, Jan, 56(1), 115-20.

331. Mi, S., Hu, B., Hahm, K., Luo, Y., Kam Hui, E.S., Yuan, Q. LINGO-1 antagonist promotes spinal cord remyelination and axonal integrity in MOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. Nat Med. 2007, 13(10), 1228–1233.

332. Mia, T., Louis, E. Emergence of Parkinsons Disease in Essential Tremor: A Study of the Clinical Correlates in 53 Patients. Mov Disord. 2008, 15, 23, 1602–1605.

333. Michałowska, M. Essential tremor and parkinsonian tremor long-term monitoring. Neurol Neurochir Pol. 2009, Aug, 43, 358-67.

334. Milanov, I. Electromyographic differentiation of tremors. Clin Neurophysiol, 2001 Sep. 112(9), 1626-32.

335. Milanov, I. Clinical and electromyographic examinations of patients with essential tremor. The Canadian Journal of Neurological Sciences, 2000, Feb. 27 (1), 65-70.
336. Miller, K.M. Depression symptoms in movement disorders: comparing Parkinson's disease, dystonia, and essential tremor. Mov Disord, 22, 2010, 666 - 672.
337. Milner, T.E., Cadoret, G., Lessard, L. and Smith, A.M.: EMG analysis of harmaline-induced tremor in normal and three strains of mutant mice with Purkinje cell degeneration and the role of the inferior olive. J. Neurophysiol., 1995, 73, 2568–2577.
338. Minor, L., Uber das erbliche zittern zblges. Neurol Psychiatry 1925, 99, 586–633.
339. Mizushima, S. An ultrastructural observation of torpedoes in the human degenerative cerebellum. J Clin Electron Microscopy 1976, 9, 5–6.
340. Moghal, S., Rajput, A.H., D'Arcy, C., Rajput, R. Prevalence of movement disorders in elderly community residents. Neuroepidemiology, 1994, 13, 175–178.
341. Mohadjer, M., Goerke, H., Milios, E., Etou, A., Mundinger, F. Long-term results of stereotaxy in the treatment of essential tremor. Stereotact Funct Neurosurg, 1990, 55, 125–129.
342. Moises, C., Waterhouse, D., Woodward, N. Locus coeruleus stimulation potentiates Purkinje cell responses to afferent input: the climbing fiber system. Brain Res, 1981, 222, 43–64.
343. Most, G. Essential tremor in elderly. End de Med Praxis, 1836, 2, 555-560.
344. Munhoz, R.P., Teive, H.G. Elderly-onset essential tremor is associated with dementia. Neurology, 2007, 16, 68(3), 242-246.
345. Mally, J., Baranyi, M., Vizi, E. S. Change in the concentrations of amino acids in CSF and serum of patients with essential tremor. Journal of Neural transmission 1996, 103, 555-560.
346. Nagy, A. Ueber heredita¨ren juvenilen Tremor. Neurologisches Zentralblatt 1890, 9, 557–559.
347. Nicoletti, G., Annesi, G., Carrideo, S., Tomaino, C., Di Costanzo, A., Zappia, M. Familial essential tremor is not associated with SCA-12 mutation in southern Italy. Mov Disord, 2002, 17, 837-8.

348. Nisipeanu, P., Inzelberg, R., Strugatsky, R., Carasso, R. Essential tremor in Jewish and Arabic population in Israel. Mov Disord. 2000, 15(Suppl 3), 100-103.

349. Njideka, U. Okubadejo., Idowu, A. Bankole., Oluwadamilola, O. Ojo. Prevalence of essential tremor in urban Lagos, Nigeria: a door-to-door community-based study. BMC Neurology, 2012, 12, 110-112.

350. Nomura, T., Inoue, Y., Kusumi, M., Uemura, Y., Nakashima, K. Prevalence of restless legs syndrome in a rural community in Japan. Mov Disord 2008, 23, 2363–2369.

351. O'Brien, M.D., Upton, A.R., Toseland, P.A. Benign familial tremor treated with primidone. Br Med J 1981, 282, 178–180.

352. O'Suilleabhain, P., Dewey, R.B. Randomized trial comparing primidone initiation schedules for treating essential tremor. Mov. Disord, 2002, 17, 382–86.

353. O'Hearn, E. and Molliver, M.E. The olivocerebellar projection mediates ibogaine-induced degeneration of Purkinje cells: a model of indirect, trans-synaptic excitotoxicity. J. Neurosci. 1997, 17, 8828–8841.

354. Okan, D. Does Age of Onset in Essential Tremor Have a Bimodal Distribution? Data from a Tertiary Referral Setting and a Population-Based Study, Neuroepidemiology, 2007, 29, 208–212.

355. Ondo, W.G., Jankovic. J., Connor, G.S., Pahwa, R., Elble, R., Stacy, M.A., Koller, W.C., Schwarzman, L, Wu., Hulihan, J.F. Topiramate Essential Tremor Study Investigators. Topiramate in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled trial. Neurology, 2006, 14, 66, 672-7

356. Ondo, W., Jankovic, J., Schwartz, K., Almaguer, M., Simpson, R.K. Unilateral thalamic deep brain stimulation for refractory essential tremor and Parkinson's disease tremor. Neurology, 1998, 51,1063–1069.

357. Ondo, W.G., Hunter, C., Schwartz, K. High dose gabapentin for essential tremor: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Mov Disord, 2000, 15, 678–682

358. Ondo, W.G., Sutton, L., Dat Vuong, K., Lai, D., Jankovic, J. Hearing impairment in essential tremor. Neurology, 2003, 61(8), 1093-7.

359. Osuntokun, B.O., Adeuja, A.O., Schoenberg, B,S. et al. Neurological disorders in Nigerian Africans: a community-based study. Acta Neurol Scand, 1987, 75, 13–21.
360. Ozel-Kizil, E. T., Akbostanc, M. C., Ozguven, H. D., Atbasoglu, E. C. Secondary social anxiety in hyperkinesias. Mov Disord, 2008, 23, 641-645.
361. Pagan, F.L., Butman, J.A., Dambrosia, J.M., Hallett, M. Evaluation of essential tremor with multi-voxel magnetic resonance spectroscopy. Neurology, 2003, 60, 1344–1347.
362. Pahwa, R., Busenbark, K., Swanson, E.F. Botulinum toxin treatment of essential head tremor. Neurology, 1995, 45, 822-824
363. Pennes, H.H. and Hoch, P.H. Psychotomimetics, clinical and theoretical considerations: harmine, Win-2299 and nalline. Am. J. Psychiatry 1957, 113, 887–892.
364. Peterse, H., Fenna, T., Phibbs, J., Yange, F. Clustering of dystonia in some pedigrees with autosomal dominant essential tremor suggests the existence of a distinct subtype of essential tremor. BMC Neurol. 2010, 10, 66.
365. Pfau, W., Skog, K. Exposure to beta-carbolines norharman and harman. J. Chromatogr. B. Analyt. Technol.Biomed. Life Sci, 2008, 802, 115–126.
366. Phibbs, F., Fang, J.Y., Cooper, M. K. Prevalence of unilateral tremor in autosomal dominant essential tremor. Mov Disord. 2009, Jan. 15, 24(1), 108-11.
367. Pigullo, S., De Luca, A., Barone, P., Marchese, R., Bellone, E., Colosimo, A. Mutational analysis of parkin gene by denaturing high-performance liquid chromatography (DHPLC) in essential tremor. Parkinsonism Relat Disord, 2008, 10, 357-62.
368. Pigullo, S., Di Maria, E., Marchese, R., Bellone, E., Gulli, R., Scaglione, C. Essential tremor is not associated with alpha-synuclein gene haplotypes. Mov Disord, 2003, 18, 823-6.
369. Prakash, K.M., Fook-Choong, S., Yuen, Y. Exploring the relationship between caffeine intake and essential tremor. J. Neurol Sci, 2006, 251, 98–101.
370. Puschmann, A., Wszolek, Z.K. Diagnosis and treatment of common forms of tremor. Semin Neurol, 2011, Feb, 31(1), 65-77.

371. Putzke, J.D., Whaley, N.R., Baba, Y. Essential tremor: predictors of disease progression in a clinical cohort, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006, 77, 1235–1237.
372. Quagliato, L.B., Viana, M.A., Quagliato, E.M., Simis, S. Olfaction and essential tremor. Arq Neuropsiquiatr. 2009, 67(1), 21-4.
373. Quik, M., Perez, X., Bordia, T. Nicotine as a potential neuroprotective agent for Parkinson's disease. Movement disorders, 2012, 27, 8, 947-957.
374. Racette, B.A., McGee-Minnich, L., Moerlein, S.M., Mink, J.W., Videen, T.O., Perlmutter, J.S. Welding-related Parkinsonism: clinical features, treatment, and pathophysiology. Neurology, 2013, 56, 8–13.
375. Rajeh, S., Bademosi, O., Ismail, H. A community survey of neurological disorders in Saudi Arabia: the Thugbah study. Neuroepidemiology 1993; 12, 164–178.
376. Rajput, H., Hornykiewicz, O., Deng, Y. Increased noradrenaline levels in essential tremor brain. Neurology, 2001, 56, 302-304
377. Rajput, H., Offord, K., Beard, C., Kurland, L. Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 4 5-year study. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1984, 47, 466 – 470.
378. Rajput, H., Rozdilsky, B., Ang, L. Significance of Parkinsonian manifestations in essential tremor. Can J Neurol Sci 1993, 20, 114–7.
379. Rajput, H., Adler, H., Shill, A. Essential tremor is not a neurodegenerative disease. Neurodegener Dis Manag, 2012 Jun, 2, 259-268.
380. Ramadoss, J., Lunde, E.R., Chen, W.J., West, J.R., Cudd, T.A. Temporal vulnerability of fetal cerebellar Purkinje cells to chronic binge alcohol exposure: ovine model. Alcohol Clin Exp Res, 2007, 31(10), 1738-1745.
381. Rautakorpi, I., Takala, J., Marttila, R.J., Sievers, K., Rinne, U.K. Essential tremor in a Finnish population. Acta Neurologica Scandinavica, 1982, 66 (1), 58–67.
382. Raymonds, C., Kolombos, Ondo, W. Essential Tremor. Movement disorders, 2013, 9, 67-71.
383. Raymond, F. Sur le tremblement essentiel he´re´ditaire. Le Bulletin Me´dical 1892, 6:205–209.

384. Redondo, L., Morgado, Y., Durán, E. Psychogenic tremor: a positive diagnosis.Neurologia. 2010, Jan-Feb. 25(1), 51-7.
385. Rehncrona, S., Johnels, B., Widner, H., Tornqvist, A.L., Hariz, M., Sydow, O. Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. Mov Disord, 2003, 18,163–170.
386. Reid, J.R. and Wheeler, S.F. Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. AmFam Physician. 2005, 72, 623–630.
387. Reynolds, J. A System of Medicine, 1879, 21, 223-227.
388. Ritz, B., Ascherio, A., Checkoway, H., Marder, K.S., Nelson, L.M., Rocca, W.A. Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease. Arch Neurol, 2007, 64, 990–997.
389. Robertson, H.A. Harmaline-induced tremor: the benzodiazepine receptor as a site of action. Eur. J. Pharmacol. 1980, 67, 129–132.
390. Robles, G.I., Singh-Franco, D., Ghin, H.L. A review of the efficacy of smoking-cessation pharmacotherapies in nonwhite populations. Clin Ther. 2008, May, 30(5), 800-12.
391. Rosenfeld, W.E. Topiramate: a review of preclinical, pharmacokinetic, and clinical data. Clin Ther. 1997, 19(6), 1294–30.
392. Sahin, H.A. Frontal functions in young patients with essential tremor: a case comparison study. J. Neuropsychiatry Clin, Neurosci, 2006, 18**,** 64-72.
393. Saifee, T.A., Schwingenschuh, P., Reilly, M.M., Lunn, M.P. Tremor in inflammatory neuropathies. J. Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012, 8, 223-228.
394. Sakai, S.Chemical studies of indole alkaloids. Yakugaku Zasshi, 1995, 115, 351–369.
395. Salemi, G., Aridon, P., Calagna, G., Monte, M., and Savettieri, G.: Population-based case-control study of essential tremor. Ital. J. Neurol. Sci. 1998, 19, 301–305.
396. Salemi, G., Savettieri, G., Rocca, W.A. et al. Prevalence of essential tremor: a door-to-door survey in Terrasini, Sicily. Sicilian Neuro- Epidemiologic Study Group.Neurology, 1994, 44, 61–64.

397. Samay, J., Steven, E., Lo, D., Louis, E. Common Misdiagnosis of a Common Neurological Disorder. Arch Neurol. 2006, 63, 1100-1104.
398. Scarmeas, N., Louis, E.D.: Mediterranean diet and essential tremor. A case-control study, Neuroepidemiology, 2007, 29 (3-4), 170-7.
399. Scarmeas, N., Stern, Y., Mayeux, R., Luchsinger, J.A.: Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation. Arch Neurol. 2006, 63, 1709–1717.
400. Schrag, A., Münchau, A., Bhatia, K.P., Quinn, N.P., Marsden, C.D. Essential tremor: an overdiagnosed condition? J Neurol. 2000, 247(12), 955-9.
401. Schroeder, D., Nasrallah, H.A. High alcoholism rate in patients with essential tremor. Am J Psychiatry, 1982, 139, 1471–1473.
402. Seidel, K., Siswanto, S., Brunt, E.R., den Dunnen, W., Korf, H.W., Rüb, U. Brain pathology of spinocerebellar ataxias. Acta Neuropathol, 2012, 124(1), 1-21.
403. Seijo-Martínez, M., Castro del Río, M., Álvarez, J., Prado, R. Prevalence of Essential Tremor on Arosa Island, Spain: a Community-based, Door-to-Door Survey. Tremor Other Hyperkinet Mov, 2013, 3, 3-10
404. Serra, P.A., Pluchino, S., Marchetti, B., Desole, M.S., and Miele, E. The MPTP mouse model: cues on DA release and neural stem cell restorative role. Parkinsonism Relat, Disord. 2008, 14(Suppl 2), S 189–193.
405. Serrano-Duenas, M. Use of primidone in low doses (250 mg/day) versus high doses (750 mg/day) in the management of essential tremor. Double-blind comparative study with one-year follow-up Parkinsonism Relat Disord, 2003, 10, 29–33
406. Shah, M., Muhammed, N., Findley, L.J., Hawkes, C. H. Olfactory tests in the diagnosis of essential tremor. Parkinsonism Relat Disord, 2008, Nov, 14(7), 563-8.
407. Shahed, J., Jankovic, J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord, 2007, 13(2), 67–76.
408. Shao, Z., Browning, J.L., Lee, X., Scott, M.L., Shulga-Morskaya, S., Allaire, N.: An orphan TNF receptor family member, binds Nogo-66 receptor 1 and regulates axonal regeneration. Neuron, 2005, 45(3), 353–359.

409. Shatunov, A., Jankovic, J., Elble, R., Sambuughin, N., Singleton, A., Hallett, M. A variant in the HS1-BP3 gene is associated with familial essential tremor, Neurology, 2005, 2, 223-227.
410. Shatunov, A., Sambuughin, N., Jankovic, J. Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23. Brain.2006, 129(pt 9), 2318-2331.
411. Shcherbatykh, I., Carpenter, D.O. The role of metals in the etiology of Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2007, 11(2), 191–205.
412. Shill, H., Sabbagh, M., Connor, D., Caviness, J., Beach, T. Pathological changes in prospectively-ascertained essential tremor subjects.Neurology, 2007, 68, 223-227.
413. Siddiqui, M.S. Inappropriate crying and laughing in Parkinson disease and movement disorders. World J. Biol. Psychiatry, 2009, 10, 234-240.
414. Siderowf, A., Gollump, S.M., Stern, M. Emergence of complex, involuntary movements after gamma knife radiosurgery for essential tremor. Mov Disord, 2012, 16, 965-967.
415. Singer, C., Sanchez-Ramos, J., Weiner, W.J. Gait abnormality in essential tremor, Mov Dis, 1994, 9, 193–6.
416. Sinha, R., Knize, M.G., Salmon, C.P., Brown, E.D., Rhodes, D., Felton, J.S., Levander, O.A., Rothman, N. Heterocyclic amine content of pork products cooked by different methods and to varying degrees of doneness. Food Chem Toxicol 1998, 36, 289–297.
417. Sinha, R., Rothman, N., Salmon, C.P, Knize, M.G., Brown, E.D., Swanson, C.A.: Heterocyclic amine content in beef cooked by different methods to varying degrees of doneness and gravy made from meat drippings. Food Chem Toxicol 1998, 36, 279–287.
418. Sinton, C.M., Krosser, B.I., Walton, K.D. and Llinas, R.R.: The effectiveness of different isomers of octanol as blockers of harmaline-induced tremor. Pflugers Arch. 1989, 414, 31–36.
419. Smeyne, R.J. and Jackson-Lewis, V. The MPTP model of Parkinson's disease. Brain Res. Mol. Brain Res., 2005, 134, 57–66.

420. Snow, B., Wiens, M., Hertzman, C., Calne, D.A. community survey of Parkinson's disease. CMAJ, 1989, 141, 418–422.
421. Sokoloff, P., Giros, B., Martres, M.P., Bouthenet, M.L., Schwartz, J.C. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. Nature, 1990, 13, 347, 146-51.
422. Stacy, MA., Elble, RJ., Ondo, WG., Wu, SC., Hulihan, J. Assessment of interrater and intrarater reliability of the Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale in essential tremor. Mov Disord, 2007, 30, 22, 833-8.
423. Stefansson, H., Steinberg, S., Petursson, H., Gustafsson, O., Gudjonsdottir, I.H., Jonsdottir, G.A. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. Nat Genet. 2009, 41(3), 277–279.
424. Stolze, H., Petersen G. The gait disorder of advanced essential tremor. Brain, 2001, 124, 2278–2286
425. Stolze, H., Petersen, G., Raethjen, J. et al. Gait analysis in essential tremor- further evidence for a cerebellar dysfunction. Mov. Disord, 2000, 15, 87-90.
426. Stone, J., Carson, A. Psychogenic movement disorders: what do neurologists do? Nat Rev Neurol. 2009, 5(8), 415-6.
427. Sulica, L., Louis, E.D. Clinical characteristics of essential voice tremor: a study of 34 cases. Laryngoscope, 2010, 120(3), 516-28.
428. Sullivan, K.L., Hauser, R.A., Zesiewicz, T.A. Essential tremor. Epidemiology, diagnosis, and treatment. Neurologist, 2004, 10, 250–8.
429. Sur, H., Ilhan, S., Erdogan, H., Ozturk, E., Tasdemir, M., Boru, U.T. Prevalence of essential tremor: a door-to-door survey in Sile, Istanbul, Turkey. Parkinsonism Relat Disord 2009, l, 15, 101–104.
430. Sydow, O., Thobois, S., Alesch, F., Speelman, J.D. Multicentre European study of thalamic stimulation in essential tremor: a six year follow up. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003, 74, 1387–1391.
431. Symanski, C., Shill, A., Dugger, B. Essential tremor is not associated with cerebellar Purkinje cell loss. Mov Disord, 2014, 29, 496-500.

432. Takahashi, N., Iwatsubo, T., Nakano, I., Machinami, R., Focal appearance of cerebellar torpedoes associated with discrete lesions in the cerebellar white matter. Acta Neuropathol, 2012, 84, 153–56.

433. Tan, E. Restless legs syndrome in an Asian population: a study in Singapore. Mov Disord, 2001, 16, 577-579.

434. Tan, L.C., Venketasubramanian, N., Ramasamy, V., Gao W., Saw, S.M. Prevalence of essential tremor in Singapore: a study on three races in an Asian country. Parkinsonism Relat Disord 2005, 11, 233–239.

435. Tanner, C. M., Goldman, Nakano, I., Machinami, E. Evaluating Familial Essential Tremor with Novel Genetic Approaches: Is it a Genotyping or Phenotyping Issue? Movement disorders, 2011, 57, 1333-1341.

436. Tanner, C.M. Epidemiology of movement disorders. In: Anderson DW, ed. Neuroepidemiology: A Tribute to Bruce Schoenberg. Boca Raton, Fla: CRC Press Inc; 1991, 193-216.

437. Tanner, C.M., Goldman, S.M., Lyons, K.E., Aston, D.A., Tetrud, J.W., Welsh, M.D., Langston, J.W. and Koller, W.C. Essential tremor in twins: an assessment of genetics environmental determinants of etiology. Neurology, 2001, 57, 1389–1391.

438. Tanner, Caroline, M. Neuroepidemiology: Fundamental Considerations. In Neuroepidemiology: From Principles to Practice, 1st Edition, 2004, Oxford University Press.

439. Tasker, R. Thalamotomy. Neurosurg Clin N Am, 1990, 1, 841–864.

440. Teive, H.A. Essential tremor: phenotypes. Parkinsoniz Relat Disord. 2012, 18 Suppl 1, S140-2.

441. Teravainen H, Larsen A, Fogelholm R. Comparison between the effects of pindolol and propranolol on essential tremor. Neurology 1977, 27, 439-42.

442. Teräväinen, H., J, Huttunen. Ineffective treatment of essential tremor with an alcohol, methylpentynol. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1986, 49(2), 198–199.

443. Thawani, S.P., Schupf, N., Louis, E.D. Essential tremor is associated with dementia: prospective population-based study in New York. Neurology, 2009, Aug. 25, 73(8), 621-5.
444. Thenganatt M., Louis E. Personality profile in essential tremor: A case-control study. Parkinsonism Relat Disord, 2012, 455-460.
445. Thenganatt, M., Louis, E. Distinguishing essential tremor from Parkinson's disease: bedside tests and laboratory evaluations. Expert Rev Neurother. 2012, Jun. 12(6), 687-96.
446. Theresa, A., Abinaya C., Israt J., Amber, M. Overview of essential tremor. Neuropsychiatr Dis Treat, 2010, 6, 401–408.
447. Thier, S., Lorenz, D., Nothnagel, M., Stevanin, G., Dürr, A., Nebel, A., Schreiber, S., Kuhlenbäumer, G., Deuschl, G., Klebe, S. LINGO1 polymorphisms are associated with essential tremor in Europeans. Mov Disord. 2010, Apr. 30, 25(6), 717-23.
448. Thompson, C., Lang, A., Parkes, J.D. A double-blind trial of clonazepam in benign essential tremor. Clin Neuropharmacol, 7, 1984, 83-88
449. Thyagarajan, D. Dystonia: recent advances. J. Clin Neurosci. 2012, 6(1), 1-8.
450. Tison, F. Red flags: when to be alerted and how to explore? Rev Neurol, 2010, 166 (10), 775-8.
451. Traub, R., Gerbin, M., Mullaney, MM., Louis, ED. Development of an essential tremor embarrassment assessment. Parkinsonism Relat Disord, 2010 Dec,16, 661-5
452. Troiano, A.R., Micheli, F.E., Alarcón, F., Teive, H.A. Movement disorders in Latin America. Parkinsonism Relat Disord. 2006, Apr. 12(3), 125-38.
453. Tröster, A. I., Woods, S. P & Fields, J. A. Neuropsychological deficits in essential tremor: an expression of cerebello-thalamo-cortical pathophysiology? Eur. J. Neurol, 2002, 9**,** 143-151.
454. Tröster, AI., Pahwa, R., Fields, JA., Tanner, CM., Lyons, KE. Quality of life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST): development and initial validation. Parkinsonism Relat Disord, 2005, 11, 367-73.

455. Trouvin, J.H., Jacqmin, P., Rouch, C., Lesne, M., and Jacquot, C. Benzodiazepine receptors are involved in tabernanthine-induced tremor: in vitro and in vivo evidence. Eur. J. Pharmacol., 1987, 140, 303–309.
456. Uitti, R.J. Tremor: how to determine if the patient has Parkinson's disease.Geriatrics. 1998, May, 53(5), 30-6.
457. Valpey, R., Sumi, S.M., Copass, M.K., Goble, G.J.: Acute and chronic progressive encephalopathy due to gasoline sniffing. Neurology 2010, 28, 507–510.
458. Van den Bergh, P.Y., Jacquerye, P., Piéret, F. Electrodiagnosis of demyelinating neuropathies. Acta Neurol Belg, 2012, 100(3), 188-95.
459. Van Hilten, J.J., Van Djik, J.G., Dunnewold, R. J.W. Diurnal variation of essential tremor and physiological tremor. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat, 2001, 54, 516-519.
460. Van Swieten, G. Commentaria in Hermanni Boerhaave Aphorismos de Cognoscendis et Curandis Morbis, 1742, 5, 21, 33-42.
461. Veltink, P.H., Bussmann, H.B., de Vries, W., Martens, W.L., Van Lummel, R.C.: Detection of static and dynamic activities using uniaxial accelerometers. IEEE Trans Rehabil Eng. 1996, 4, 375-85.
462. Vermilion, K., Stone, A., Duane, D. Cognition and affect in idiopathic essential tremor. Mov Disord, 2011, 16 (Suppl.1), S30-37.
463. Vilariño-Güell, C., Ross, O.A., Wider, C., Jasinska-Myga, B., Cobb, S.A., Soto-Ortolaza, A.I, Kachergus, J.M., Keeling, B.H., Dachsel, J.C.: LINGO1 rs9652490 is associated with essential tremor and Parkinson disease. Parkinsonism Relat Disord, 2010, 16(2), 109-11.
464. Vilariño-Güell, C., Wider, C., Ross, O.A., Jasinska-Myga, B., Kachergus, J., Cobb, S.A., Soto-Ortolaza, A.I. LINGO1 and LINGO2 variants are associated with essential tremor and Parkinson disease. Neurogenetics, 2010, 11, 401-8.
465. Vitale, C., Gulli, R., Ciotti, P., Scaglione, C., Bellone, E., Avanzino, L., Lantieri, F., Abbruzzese, G., Martinelli, P., Barone, P., Mandich P.: DRD3 Ser9Gly variant is not associated with essential tremor in a series of Italian patients. Eur J Neurol. 2008, Sep. 15(9), 985-7.

466. Voller, B., Lines, E., McCrossin, G., Artiles, A., Tinaz, S., Lungu, C. Sensitivity to change of the essential tremor rating assessment scale (TETRAS). Movement Disorders 2013, 28, Suppl 1, 937-939.
467. Wendt, KJ., Albert, SM., Pullman, SL., Schneier, FR., Louis, ED. Columbia University Assessment of Disability in Essential Tremor (CADET): methodological issues in essential tremor research. Parkinsonism Relat Disord, 2000 Jan, 6, 17-23.
468. Wenning, G.K., Kiechl, S., Seppi, K. et al. Prevalence of movement disorders in men and women aged 50–89 years (Bruneck Study cohort): a population-based study. Lancet Neurol, 2005, 4, 815– 820.
469. Wick, J.Y., Zanni, G.R. Essential tremor: symptoms and treatment. Consult Pharm. 2008, May, 23 (5):364-70, 375-7.
470. Wider, C., Ross, O.A., Wszolek, Z. K.: Genetics of Parkinson disease and essential tremor. Curr Opin Neurol. 2010, Aug. 23(4), 388-93.
471. Wiklund, L. Serotogenic innervation of the inferior olive and tremor generated in the olivocerebellar climbing fiber system. The cerebellum and ataxia, 1993, 113-119.
472. Wilms, H., Sievers, J., Deuschl, G., Animal models of tremor. Mov disord 1999, 14, 557-571.
473. Winegar, D.A., Levy, B.S., Andrews, J.S. Jr., Landrigan. P.J., Scruton, W.H., Krause, M.J. Chronic occupational exposure to lead: an evaluation of the health of smelter workers. J Occup Med 1977, 19, 603–606.
474. Winkler, G.F., Young, R.R., The control of essential tremor by propranolol. Trans Am Neurol Assoc 1971; 96, 66–68.
475. Wirdefeldt, K., Adami, H.O., Cole, P., Trichopoulos, D., Mandel, J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. Eur J Epidemiol. 2011, 26 Suppl 1, S1-58.
476. Woods, S. P, Scott, J. C., Fields, J. A., Poquette, A. & Tröster, A. I. Executive dysfunction and neuropsychiatric symptoms predict lower health status in essential tremor. Cogn Behav. Neurol, 2008, 21, 28-33.

477. Wycis, H.T., Spiegel, E.A. The effect of thalamotomy and pallidotomy upon involuntary movements in chorea and athetosis. Surg Forum, 1950, 92, 329–332.
478. Yelnik, A.P., Simon, O., Parratte, B., Gracies, J.M.: How to clinically assess and treat muscle overactivity in spastic paresis. J. Rehabil Med. 2010, Oct. 42(9), 801-7.
479. Yetimalar, Y., Irtman, G., Kurt, T., Başoğlu, M. Olanzapine versus propranolol in essential tremor. Clin Neurol Neurosurg, 2005, 108(1), 32-5.
480. Yoo, Y.M., Lee, C.J., Lee, U., Kim, Y.J. Mitochondrial DNA in patients with essential tremor. Neurosci Lett. 2008, 434(1), 29–34.
481. Young, R.R. Essential-familial tremor, In: Handbook of Clinical Neurology; Extrapyramidal disorders, Eds: Vinken, P.J., Bruyn, G.W., Klawans, Elservier Science Publishers, BV, Amsterdam, 1986, 34, 565-581.
482. Zesiewicz T. Low-dose topiramate (topamax) in the treatment of essential tremor. Clin Neuropharmacol, 2007, 30, 247-8
483. Zesiewicz, T., Elble R., Louis E. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2011, 77, 1752-1755.
484. Zesiewicz, T.A., Elble, R., Louis, E.D. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2005, 64, 2008-2020.
485. Zetler, G., Singbartl, G. and Schlosser, L. Cerebral pharmacokinetics of tremor-producing harmala and iboga alkaloids. Pharmacology, 1972, 7, 237–248.
486. Zeuner, K., Deuschl, G. An update on tremors. Curr Opin Neurol, 2012, 25(4), 475-82.
487. Zirh, A., Reich, S.G., Dougherty, P.M., Lenz, F.A. Stereotactic thalamotomy in the treatment of essential tremor of the upper extremity: reassessment including a blinded measure of outcome. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1999, 66, 772–775.
488. Zuo, X., Jiang, H., Guo, J.F., Yu, R.H., Sun, Q.Y. Screening for two SNPs of LINGO1 gene in patients with essential tremor or sporadic Parkinson's disease in Chinese population. Neurosci Lett, 2010, 481, 69–72.

ПРИЛОЖЕНИЕ I

Специфичен скриниращ въпросник за наличие на есенциален тремор - Essential tremor specific questionnaire

Инструкции за попълване:

Моля попълнете този въпросник. С това Ваше действие подпомагате за изясняване на честотата на есенциален тремор в България. Попълването на въпросника е изцяло доброволно и конфиденциално.

Въпросите са оформени така, че да се отговарят бързо и лесно. Моля заградете „да“ или „не“.

Име.....
Възраст (навършени години) ……..г.
Пол 1. мъж 2. жена
Тел (GSM):…….

1.	Имате ли треперене, което не може да контролирате?	ДА / НЕ
2.	Казвал ли Ви е някои, че често треперите?	ДА / НЕ
3.	Поставяна ли Ви е диагноза есенциален тремор от лекар?	ДА / НЕ
4.	Имате ли често треперене на ръцете, което не може да контролирате	ДА / НЕ
5.	Трепери ли Ви често главата?	ДА / НЕ
6.	Имате ли треперене в други части на тялото (крак, уста, брадичка) ?	ДА / НЕ
7.	Вибрира ли Ви често гласът при говорене?	ДА / НЕ
8.	Трепери ли Ви ръката при писане?	ДА / НЕ
9.	Трепери ли Ви ръката при употреба на лъжица, вилица или нож?	ДА / НЕ
10.	Треперят ли Ви ръцете, когато носите табла или пиете от чаша?	ДА / НЕ
11.	Треперят ли Ви ръцете, когато закопчавате дрехата си?	ДА / НЕ
12.	Треперят ли Ви ръцете при опит за поставяне на ключ в ключалката?	ДА / НЕ

Благодарим Ви за отделеното време!

ПРИЛОЖЕНИЕ II

Диагностични критерии на Асоциацията по Двигателни Нарушения

Включващи критерии
1. Билатерален, предимно симетричен постурален или кинетичен тремор, обхващаш горни крайници, който е видим и постоянен. 2. Допълнително наличие на тремор на главата, който може да бъде и изолиран, но при липса на абнормна поза
Изключващи критерии
1. Други абнормни неврологични белези, по-специално дистония и паркинсонизъм. 2. Наличие на причини, които могат да предизвикат усилен физиологичен тремор (медикаменти, абстинентни синдроми). 3. История или клинични белези за психогенен тремор. 4. Данни за остро начало или бързо стъпаловидно влошаване. 5. Първичен ортостатичен тремор. 6. Изолиран тремор на гласа. 7. Изолирани тремори при изпълнение на определени активности. 8. Изолиран тремор на езика или брадичката. 9. Изолиран тремор в долни крайници.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

Диагностични критерии на група за изследване на тремора (TRIG)

Есенциален тремор	Критерии
Сигурен есенциален тремор	*Включващи критерии*
	1. Билатерален постурален тремор със или без наличието на кинетичен, засягащ ръцете и предмишниците, който е видим и постоянен. Тремор на други части на тялото, като допълнение към този на горните крайници. Билатералният тремор може да е асиметричен. Треморът може да е с флуктуираща амплитуда. 2. Продължителност над 5 г.
Сигурен есенциален тремор	*Изключващи критерии*
	1. Други абнормни неврологични белези (с изключение наличието на тремор и симптома на Froment, останалият неврологичен статус трябва да е нормален за възрастта). 2. Наличие на причини за усилен физиологичен тремор. 3. Сегашна или скорошна експозиция на тремор-индуциращи лекарства. 4. Директна или индиректна травма на нервната система три месеца преди началото на тремора. 5. Предишни или сегашни клинични белези за психогенен произход на тремора. 6. Данни за внезапна поява на тремор или бързо стъпаловидно влошаване.
Възможен есенциален тремор	*Включващи критерии*
	1. Същите като тези при сигурен ЕТ (Може да имаме тремор ограничен в други региони на тялото, освен ръцете. Това може да включва главата или постурален тремор на краката. 2. Продължителност над 3 години.
Възможен есенциален тремор	*Изключващи критерии*
	1. Същите като тези при сигурен ЕТ. 2. Първичен ортостатичен тремор (изолиран високочестотен 14-18 Hz билатерален синхронен тремор на долните крайници при изправено положение). 3. Изолиран тремор на гласа (поради трудности в клиничното различаване на ЕТ на гласа от ларенгиална дистония). 4. Изолиран тремор при определена позиция или задача. 5. Изолиран тремор на брадичката и езика.
Вероятен есенциален тремор	*Включващи критерии*
	1. Тип I ➢ Лица, които отговарят на критериите за сигурен и възможен ЕТ, но показват белези на други неврологични заболявания, като паркинсонизъм, миоклонус, дистония, периферна невропатия или синдром на неспокойните крака. ➢ Лица, които отговарят на критериите за сигурен и възможен ЕТ, но показват белези недостатъчни за класифициране към определено неврологично заболяване (леки екстрапирамидни белези, като хипомимия или лека брадикинеза). 2. Тип II Тремор появяващ се при определена позиция или специфична задача, изолиран тремор на гласа, унилатерален постурален тремор в горни крайници, изолиран постурален тремор на долни крайници
Вероятен есенциален тремор	*Изключващи критерии*
	Същите като тези от II до IV за сигурен

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

Вашингтонски диагностични критерии за ЕТ

Скала за оценка на тремора

- О: Без видим тремор
- +1: Ниска амплитуда, едва доловим или интермитентен тремор
- +2: Умерена амплитуда (1-2 см), обикновено постоянен и ясно осцилаторен
- +3: Висока амплитуда (>2 см), груб тремор, създаващ трудности при изпълнението на дадена задача, поради разливане или невъзможност да се държи писалка до хартия.

Критерии за сигурен ЕТ (петте критерия трябва да са налице)

1. По време на изследване +2 постурален тремор най-малко в една ръка (може да има тремор на главата, но той не е достатъчен за диагнозата)
2. По време на изследване да имаме
   - 2+ кинетичен тремор най-малко в четири задачи или
   - 2+ кинетичен тремор в една задача или 3+ кинетичен тремор във втората задача

Задачите включват – наливане на вода от чаша в чаша, използване на лъжица за пиене на вода, пиене на вода, носо-показалечна проба, рисуване на спирали с лява и дясна ръка.

3. Ако при изследване имаме тремор е в доминантната ръка, той трябва да засяга най-малко една от ежедневните дейности (ядене, пиене, писане, използване на ръцете). Ако треморът е в недоминантната ръка този критерий е нерелевантен.
4. Липса на медикаменти, които да предизвикат усилен физиологичен тремор, хроничен алкохолизъм, паркинсонизъм, дистония, други нарушения на базалните ганглий и хипертиреоидизъм.
5. Липса на психогенен тремор или други психиатрични симптоми.

Критерии за възможен ЕТ (1a или 1b трябва да са налице; 2 и 3 трябва да присъстват)

1. a. Същите като 1 и 2 за сигурен ЕТ
   b. Тремор на главата
2. Трябва да не са налице медикаменти, които да предизвикат усилен физиологичен тремор, хроничен алкохолизъм, паркинсонизъм, дистония , други нарушения на базалните ганглий и хипертиреоидизъм.
3. Липса на психогенен тремор или други психиатрични симптоми.

Критерии за възможен ЕТ

По време на изследването да е налице +2 кинетичен тремор в три от задачите

ПРИЛОЖЕНИЕ V

Работна карта за епидемиологично проучване

на есенциален тремор

Уважаема госпожо,

Уважаеми господине,

Целта на настоящото проучване, в което най-учтиво Ви каним да участвате, е да се подобри познанието върху проблема есенциален тремор. Информацията от анкетата ще бъде използвана единствено с научни цели. Участието Ви е изцяло доброволно.

Предварително Ви благодарим за отзивчивостта!

I. Демографски данни

1. Име.....

2. Възраст (навършени години) ……..г.

3. Адрес …….. тел…….

4. Пол

4.1. мъж *4.2. жена*

5. Къде сте роден /а/?

5.1. град *5.2. село*

6. Къде сте живели през по-голямата част от живота си?

6.1. град *6.2. село*

7. Какво е Вашето образование?

7.1. основно *7.2. средно* *7.3. висше*

7. Какво е Вашето семейно положение

8.1. семеен/а/ *8.2. разведен/а/* *8.3. вдовец/ица/* *8.4. не съм сключвал/а/ брак*

II. Особености на околната среда и професионална среда

9. Какъв е поминъкът в района, където сте живели най-дълго време от живота си?

9.1. селскостопански *9.2. индустриален* *9.3. смесен* *9.4. нямам информация*

10. Има ли наблизо до мястото, където сте живели през по-голямата част от живота си?

10.1. предприятие замърсяващо района с тежки метали

10.2. предприятие за производство на бои, лакове и ацетони

10.3. производство на селскостопански торове

10.4. дървообработваща промишленост
10.5. предприятие за хранителна промишленост
10.6. предприятие или склад за селскостопански отрови (пестициди)
10.7. предприятия отделящи прах и изпарения

11. Каква е професията, която сте работили най-дълго?

11.1. селскостопански работник 11.2. в промишлеността 11.3. служител

12. Вид селскостопански работник

12.1. растениевъдство 12.2. животновъдство 12.3. в двете области

13. Вид работник в промишлеността

13.1. тежки метали 13.2. химическа промишленост 13.3. дърводобив
13.4. енергетика 13.5. друг отрасъл

14. Вид служител

14.1. здравеопазване 14.2. счетоводство и финанси 14.3. образование
14.4. търговия и продажби 14.5. администрация и офис дейност
14.6. физически труд 14.7. друг служител

15. Работа с професионални вредности

15.1. да 15.2. не

16. Вид на професионалните вредности

16.1. пестициди (инсектициди, хербициди, фунгициди)
16.2. тежки метали (олово, манган, живак, кадмий)
16.3. прах и изпарения
16.4. ацетони, бои, лакове
16.5. други

17. Ако сте бил/а/ изложен/а/ на въздействието на посочените вредности в професионалния си стаж, посочете колко дълго? /попълва се само от лицата изложени на посочените въздействия/.

17.1. под 5 години 17.2. от 5 до 10 г. 17.3. от 10 до 20 г. 17.4. над 20 г.

18. Колко дълго през работното време Вие лично сте били изложени на професионални вредности?

18.1. през цялото време 18.2. около ½ от времето 18.3. рядко

III. Особености на стила и начина на живот

19. Колко често в храненето Ви са включени изброените в таблицата видове храни?

Фактори	**Групи** / **Консумация**
Месо и месни произведения	Неконсумирам
	Рядко
	Умерено
	Ежедневно
Приблизителен грамаж на консумация на месни продукти……gr	
Млечни произведения	Неконсумирам
	Рядко
	Умерено
	Ежедневно
Тестени произведения	Неконсумирам
	Рядко
	Умерено
	Ежедневно
Яйца	Неконсумирам
	Рядко
	Умерено
	Ежедневно
Захарни изделия	Неконсумирам
	Рядко
	Умерено
	Ежедневно
Пресни плодове	Неконсумирам
	Рядко
	Умерено
	Ежедневно
Пресни зеленчуци	Неконсумирам
	Рядко
	Умерено
	Ежедневно

20. Какъв е начинът Ви на приготвяне на храната?
20.1. пържене 20.2. варене 20.3. скара 20.4. фурна 20.5. сурова
21. Консумирате ли алкохол?
21.1. да 21.2. не
22. Вид на консумиран алкохол (само за тези посочили " да" на горния въпрос)?
22.1. бира 22.2. вино 22.3. концентрат
23. Колко често консумирате предпочитаният от Вас алкохол?
23.1. всеки ден 23.2. 2-3 пъти седмично 23.3. веднъж седмично
23.4. 2-3 пъти месечно
24. Когато употребявате алкохол, какво количество консумирате най-често? (отговорете за всеки вид)
24.1. бира……..бр. бутилки
24.2. вино……..бр. чаши (200 ml)
24.3. концентрат……..бр. чаши (50 ml)
25. Пушил ли сте и пушите ли цигари?
25.1. не пуша и не съм пушил никога 25.2. пуша рядко
25.3. не пуша повече от 5 г. 25.4. пушил съм и пуша в момента
26. Колко години сте пушили?
26.1. до 5 г. 27.2. до 10 г. 27.3. до 20 г. 27.4. повече от 20 г.
27. Колко цигари средно на ден изпушвате или сте изпушвали?
……..бр.
28. Консумирате ли кафе (ако „да" посочете брой чаши дневно)?
28.1. да ……бр. чаши 28.2. не

IV. Фамилна анамнеза, придружаващи и минали заболявания

29. Имате ли родственик по права линия с есенциален тремор (Роднини по права линия са: баща/майка; дядо/баба; прадядо/прабаба)?
29.1. да 29.2. не 29.3. нямам информация
30. Посечете Вашите минали и придружаващи заболявания (моля да се посочват само заболявания, за които разполагате с медицинска документация)
……
……
31. Имате ли нарушение на слуха?
31.1 да 31.2. не
32. Усещате ли добре различни видове миризми?
32.2. да 32.2. не
33. Имате ли нарушение на съня?
33.1. да 33.2. не
34. Страдате ли от запек (по-малко от 3 изхождания в рамките на 1 седмица, за повече от 6 месеца)?
34.1. да 34.2. не

V. Клинични данни (**ПОПЪЛВА СЕ САМО ОТ ПАЦИЕНТИ С ЕТ**)

35. С коя ръка пишете?
35.1. лява *35.2. дясна*
36. На каква възраст бяхте, когато се появи за първи път треперенето?
……г.
37. Поставяна ли е от лекар диагнозата „есенциален тремор“?
37.1. да *37.2. не*
38. Диагнозата е поставена от?
38.1. ОПЛ *38.2. невролог в ДКЦ* *38.3. неврологична клиника*
39. Приемате ли медикаменти за тремора?
39.1. да *39.2. не*
40. Вид на медикамента (отбелязвайте само ако сте посочили „да“ на горния въпрос).
40.1. пропранолол
40.2. примидон (мизолин, лискантин)
40.3. топирамат (топамакс, топилекс, талопам, топиракс)
40.4. ксанакс, ривотрил
40.5. леводопа (мадопар, синемет, менкарт)
40.6. пропранолол + примидон
40.7. друг
41. Как бихте преценили ефекта от лечението с тези медикаменти?
41.1. липса на ефект *41.2. минимален ефект* *41.3. умерен ефект*
41.4. много добър ефект
42. Колко време мина от началото на треперенето и поставянето на диагнозата есенциален тремор? (посочете в месеци или години)
……
43. От колко години треперите? (посочете в месеци или години)
……
44. От коя част на тялото Ви започна треперенето?
……
45. След колко време се усили треперенето?
……
46. Повлиява ли се треперенето от прием на алкохол?
46.1. да *46.2. не*
47. Обхвана ли треперенето нови зони от тялото Ви, след първоначалната си поява?
43.3 да *43.3. не*
48. Моля посочете тези зони.
……
49. Средно колко време мина до обхващането на нови зони от треперенето?
……

ПРИЛОЖЕНИЕ VI

Специфичен въпросник за оценка на емоционалното неудобство - ETEA-Bg

Инструкции за пациента:

Моля да попълнете този въпросник. Той ще ни помогне да разберем по-добре как Вие преценявате неудобството, което есенциалният тремор оказва върху Вашето ежедневие и това ще спомогне за по-пълно разбиране на Вашето състояние.

Моля да отбелязвате за всяко твърдение дали сте съгласни или не. Ако сте съгласни с твърдението, моля отбележете до каква степен сте съгласни с него, като го оцените от 0 до 5 (0 = не съм съгласен и 5 = напълно съм съгласен).

1. Моят тремор ме кара да се чувствам неудобно.
2. Една от причините, поради която вземам медикаменти е това, че ми е неудобно от моя тремор.
3. Неудобно ми е от моя тремор, защото привлича вниманието на околните.
4. Неудобно ми е от моя тремор, когато се храня на публични места.
5. Неудобно ми е от моя тремор, защото не мога да пиша четливо.
6. Неудобно ми е от моя тремор, защото хората могат да си помислят, че съм нервен.
7. Неудобно ми е от моя тремор, когато се налага да говоря пред група от хора.
8. Неудобно ми е от тремора, защото не искам да говоря за него, когато срещам нови хора.
9. Неудобно ми е от тремора, защото хората могат да ме помислят за инвалид или болен.
10. Неудобно ми е от моя тремор, защото хората могат да ме помислят за пиян или дрогиран.
11. Хората се колебаят да говорят или прекарват времето си с мен заради тремора.
12. Хората ме съдят или се отнасят с мен различно заради тремора.
13. Избягвам социални контакти заради тремора.
14. Понякога се опитвам да скрия моя тремор.

Благодарим Ви за отделеното време!

ПРИЛОЖЕНИЕ VII

СКАЛА ЗА ОЦЕНКА НА ЕСЕНЦИАЛНИЯ ТРЕМОР (TETRAS©) ВЕРСИЯ 3.1

Подскала за оценка на активности в ежедневието

1. Говор
0 = Нормален.
1 = Слабо доловим тремор на гласа само когато сте „нервен, напрегнат".
2 = Лек тремор на гласа. Всички думи се разбират добре.
3 = Умерен тремор на гласа. Някои от думите не могат да бъдат разбрани.
4 = Тежко изразен тремор на гласа. Повечето думи не могат да бъдат разбрани.

2. Използване на лъжица при хранене
0 = В норма.
1 = Едва доловими отклонения. Наличие на тремор, но той не Ви пречи при хранене с лъжица.
2 = Леки отклонения. Разсипвате малко количество течност.
3 = Умерени отклонения. Разсипвате големи количества или променяте начина си на ползване на лъжицата. Например я държите с двете си ръце или се накланяте напред.
4 = Тежки отклонения. Не може да се храните с лъжица.

3. Пиене от чаша
1 = В норма.
2 = Едва доловими отклонения. Наличие на тремор, но той не Ви пречи при пиене от чаша.
3 = Умерени отклонения. Разсипвате големи количества или променяте начина си на ползване на чашата. Например да я държите с двете си ръце или се накланяте напред.
4 = Тежки отклонения. Не може да ползвате чаша, или пък пиете със сламка или от специална чаша.

4. Поддържане на хигиена
0 = В норма.
1 = Едва доловими отклонения. Наличие на тремор, но той не Ви пречи при поддържане на хигиената.
2 = Леки отклонения. Имате известни трудности, но може да изпълните действието.
3 = Умерени отклонения. Не може да извършвате повечето от финитe действия, слагане на червило или бръснене, освен ако не промените начина им на изпълнение. Например да използвате и двете си ръце или по-малко засегната от тремора ръка.

4 = Тежко отклонения. Не може да извършите действия по поддържане на хигиената си самостоятелно.

5. Обличане
0 = В норма.
1 = Едва доловими отклонения. Наличие на тремор, но той не Ви пречи на обличането.
2 = Леки отклонения. Може да се обличате самостоятелно, но срещате трудности поради тремора.
3 = Умерени отклонения. Почти не може да се обличате самостоятелно, освен ако не използвате спомагателни способи, например дрехи със залепващи ленти (Велкро), закопчаване на ризата преди да я сложите или използване на обувки без връзки.
4 = Тежки отклонения. Не може да се обличате самостоятелно.

6. Наливане на течност
0 = В норма.
1 = Едва доловими отклонения. Наличие на тремор, но той не Ви пречи при наливането.
2 = Леки отклонения. Трябва да внимавате да не разлеете, но понякога разливате течност.
3 = Умерени отклонения. Нужно е да използвате и двете си ръце или други способи, за да не разливате течности.
4= Тежки отклонения. Не може да наливате течности.

7. Носене на табла с храна
0 = В норма.
1 = Едва доловими отклонения. Наличие на тремор, но той не Ви пречи при носенето на табли с храна, чинии или други подобни предмети.
2 = Леки отклонения. Трябва да внимавате, за да не разсипете храна от таблата.
3 = Умерени отклонения. Нужно е да прилагате спомагателни способи при носенето. Например да държите таблата силно притисната към тялото си.
4 = Тежки отклонения. Не може да носите табли с храна или подобни предмети.

8. Използване на ключове
0 = В норма.
1 = Едва доловими отклонения. Наличие на тремор, но е възможно да поставите ключа в ключалката с една ръка, без особено затруднение.
2 = Леки отклонения. Често не може да улучите ключалката, но по принцип може да вкарате ключа с една ръка.
3 = Умерени отклонения. Нуждаете се и от двете си ръце или използване на други способи, за да вкарате ключа в ключалката.
4 = Тежки отклонения. Не може да поставите ключа в ключалката.

9. Писане
1 = В норма.
2 = Едва доловими отклонения. Наличие на тремор, но той не Ви пречи да пишете.
3 = Умерени отклонения. Не може да пишете, освен ако не прилагате определени способи. Например да държите пишещата ръка с другата, да държите писалката по нестандартен начин или да използвате голяма по размер писалка.
4 = Тежки отклонения. Не може да пишете поради тремора.

10. Работа. Ако сте пенсионер (ка), отговаряйте така, все едно, още работите. Ако сте домакиня, отговаряйте за домакинските си задължения.
0 = В норма.
1 = Едва доловими отклонения. Наличие на тремор, но той не Ви пречи на дейностите на работното място или вкъщи.
2 = Леки отклонения. Треперенето пречи на работата Ви. Успявате да извършите всичко, но правите грешки.
3 = Умерени отклонения. Не може да продължите да работите нормално, освен ако не приложите определени способи. Например смяна на работата или използване на спомагателни средства.
4 = Тежки отклонения. Не може да работите каквато и да е, нито да извършвате домакински дейности.

11. Цялостно инвалидизиране по отношение на най-засегнатата от тремора дейност (Определете дейността, например използване на компютърна мишка, писане, хранене и др.)
Дейност……

0 = В норма
1 = Едва доловими отклонения. Наличие на тремор, но той не засяга действието
2 = Леки отклонения. Треморът пречи на дейността Ви, но успявате да се справите с нея.
3 = Умерени отклонения. Може да изпълните дейността, но само ако приложите определени стратегии за справяне.
4 = Тежки отклонения. Не може да изпълните дейността.

12. Отражение върху социалните контакти
0 = Няма.
1 = Съзнавате, че има тремор, но това не оказва влияние върху начина Ви на живот или професията.
2 = Чувствате се неловко от тремора при определени обществени прояви или работни срещи.
3 = Избягвате да участвате в определени обществени прояви или работни срещи поради треперенето.
4 = Избягвате участие в повечето обществени прояви или работни срещи поради треперенето.

Подскала за двигателна дейност

Указания

Скалата за оценка е от 0 до 4. При повечето задачи за изпълнение, оценката се дава само с цяло число, но може да се допусне използването на 0.5 в случай, че считате, че оценката на действието е промеждутъчна стойност между две цели числа и не може да се сведе до цяло число. Всяко даване на оценка, съдържаща 0.5 е специфично детерминирано за оценка на постурален и кинетичен тремор на горния крайник, както и за задачата с максимално доближаване до точка (въпроси 4 и 8). Всички елементи на изследването, с изключение на преценката на тремора в изправено положение, трябва да се правят в положение, при което пациентът е седнал удобно. При всеки етап от изследването, давайте оценката при регистриране на най-голяма амплитуда на действието, в който и да е момент. Дайте указания на пациента да не се опитва да потиска тремора си, а напротив, да го остави да се прояви по естествен начин.

1. Тремор на главата: Главата се завърта напълно наляво и надясно и след това се наблюдава в продължение на 10 секунди в средно положение. След това на пациента се казва да се втренчи изцяло вляво и вдясно, докато главата му остава в средно положение. Като маркер за оценка и степенуване на най-голямата амплитуда на тремора по време на изследването трябва да се използва носа на пациента.

0 = липсва тремор.
1 = едва доловим тремор (< 0.5 cm)
2 = лек тремор (0.5 - < 2.5 cm)
3 = умерен тремор (2.5-5 cm)
4 = тежък тремор (> 5 cm)

2. Тремор на лицето (включително и на челюстите): накарайте пациента да се усмихне, затвори очи, отвори уста, пристисне устни. Дава се максималната оценка на амплитудата на тремора в най-засегнатата от него лицева част, независимо дали се наблюдава тремор в покой или при определена гримаса. Постоянното мигане или трепкането на клепачите не трябва да се отчитат като проява на лицев тремор.

0 = липсва тремор.
1 = много лек, едва доловим тремор.
2 = лек, но очевиден тремор.
3 = умерен тремор: ясно изразен тремор, проявяващ се при повечето волеви лицеви мимики и гримаси.
4 = тежък тремор: груб и загрозяващ.

3. **Тремор на гласа**: Първо помолете пациента да произнесе без прекъсване поотделно звуците „аааа” и „еееe” в продължение на 5 секунди. След това дайте

преценка на речевите способности по време на нормален разговор, като попитате пациента, „Как прекарвате един обикновен ден от седмицата?”

0 = липсва тремор.
1 = много лека степен: тремор по време на произнасянето на „аааа” и „еееe” и липса на тремор по време на разговора.
2 = лека степен: минимален тремор при говор.
3 = умерена степен: явен тремор на речта, но всички думи са напълно разбираеми.
4 = тежка степен: някои думи са трудни за разбиране.

4. **Тремор на горните крайници**: Оценка на степента на тремора се дава при извършване на три действия: протягане на ръцете напред пред тялото в хоризонтална позиция, странична позиция „размахване на крила” и носо-показалечна проба. Прави се преценка по скалата на всеки крайник поотделно. Протягането на ръцете в хоризонтална позиция трябва да се задържи 5 секунди
Страничната позиция на горните крайници „размахване на крила” трябва да се задържи за 20 секунди. Носо-показалечната проба се извършва трикратно. Оценката на амплитудата на тремора трябва да се прави на базата на най-голямото отклонение на ръката по отношение, на която и да е от равнините на движение, но само по отношение на една точка. Така например, амплитудата на чисто изразен тремор под формата на пронация-супинация, чийто лост на отклонение е китката на ръката, трябва да се оценя по отношение на отклонението или на палеца или на малкия пръст.
a. Постурален тремор при протягане на ръцете напред: Пациентът трябва да си изнесе горните крайници напред пред тялото, леко встрани от средninната линия и успоредно на пода. Китките също трябва да са изправени, а пръстите на ръцете разтворени, така че да не се докосват.
b. Постурален тремор при позиция на странично „размахване на крила”: Пациентът трябва да изнесе ръцете си встрани успоредно на пода и да ги свие в лактите, така че двете му длани да не се докосват напълно и да са на нивото на носа му. Пръстите на ръцете трябва да са разтворени, така че да не се докосват. Това положение трябва да се задържи 20 секунди.
c. Кинетичен тремор: Пациентът трябва да изпъне само показалеца на ръката си. След това трябва да докосне определен предмет или показалеца на лекаря като същите са на максимално разстояние на протягане на горния крайник, разположени на една и съща височина с пръста (успоредно на пода) и леко встрани от средninната линия. След това пациентът трябва да докосне собствения си нос (или брадичка, ако треморът е много силно изразен) и да направят това движение на докосване три пъти. Дава се само оценка на позицията, при чиято траектория се наблюдава най-изразен тремор. В най-честите случаи това е при докосването на носа или в позицията на пълно протягане на крайника.

Степенуване на тремора при трите изследвания на горния крайник:

0 = липсва тремор. ВДЯСНО / ВЛЯВО
1 = едва доловим тремор.
1.5 = треморът е видим, но под 1 cm
2 = треморът е с амплитуда 1 - < 3 cm
2.5 = треморът е с амплитуда 3 - < 5 cm
3 = треморът е с амплитуда 5 - < 10 cm
3.5 = треморът е с амплитуда 10 - < 20 cm
4 = треморът е с амплитуда > 20 cm

5. **Тремор на долните крайници**: Пациентът трябва да си вдигне поотделно всеки от долните крайници хоризонтално и успоредно на пода за 5 секунди. След това трябва да се направи стандартната проба пета към подбедрица с всеки от двата крайника, по три пъти. Дава се степен на максималния тремор и при двата типа проби, като крайната оценка се дава на базата на тремора там, където той е най-изразен. Тремор може да се наблюдава във всяка част на крайника, включително и в ходилото.

0 = липсва тремор. ВДЯСНО / ВЛЯВО
1 = много лек, едва доловим тремор.
2 = лек, с отклонение по-малко от 1 cm, в която и да е точка.
3 = умерен тремор, с отклонение по-малко от 5 cm, в която и да е точка.
4 = тежък тремор, с отклонение по-голямо от 5 cm.

6. **Спирала на Архимед**: покажете на пациента как да начертае спирала на Архимед, която приблизително да запълни ¼ от бял, неразчертан лист от стандартна (А4) хартия. Линиите на спиралата трябва да са приблизително на разстояние 1.3 cm една от друга. След това накарайте пациента да нарисува същата спирала като Вас. Изследвайте и дайте оценка на всяка от ръцете поотделно. Използвайте обикновен химикал за писане. Химикалът трябва да се държи така, че никоя част от горния крайник да не докосва масата. Поставете хартията на масата в положение, което би било удобно за стила на рисуване на пациента. Дайте оценка на тремора по отношение на спиралата, а не според движенията на крайника.

0 = в норма. ВДЯСНО / ВЛЯВО
1 = много лек, едва доловим тремор.
2 = лек и явен тремор.
3 = умерен тремор: части от спиралата не могат да бъдат разпознати като такива.
4 = тежък тремор: спиралата няма общо с оригинала.

7. **Почерк**: Накарайте пациента да напише стандартното изречение „Това е най-красивия ми почерк”, като използва само доминантната си ръка. Пациентът трябва да пише ръкописно (тоест не с печатни букви). Не трябва да си придържа или подпомага ръката с другата ръка. Използвайте обикновен химикал за писане. Поставете хартията на масата в положение, което би било удобно за начина на

писане на пациента. Дайте оценка на тремора по отношение на почерка, а не според движенията на крайника.

0 = в норма.
1 = много лек: насечен почерк вследствие на едва забележим тремор.
2 = лек: четлив почерк, но със значителен тремор.
3 = умерен: някои думи не се разчитат.
4 = тежък: нищо не се разчита.

8. **Задача за максимално доближаване до точката**: Лекарят трябва да напише една точка или буквата X и да каже на пациента да задържи върха на химикала „колкото се може по-близо до точката (или центъра на X) без да докосва с химикала (по възможност на около 1 mm разстояние) в продължение на 10 секунди". Дава се оценка на тремора за всяка ръка поотделно.

0 = липсва тремор. ВДЯСНО / ВЛЯВО
1 = треморът е почти недоловим.
1.5 = треморът е видим, но под 1 cm
2 = треморът е с амплитуда 1 - < 3 cm
2.5 = треморът е с амплитуда 3 - < 5 cm
3 = треморът е с амплитуда 5 - < 10 cm
3.5 = треморът е с амплитуда 10 - < 20 cm
4 = треморът е с амплитуда > 20 cm

9. **Тремор при изправено тяло**: пациентът застава изправен, по възможност, без да се придържа или подпира. Коленете трябва да са на разстояние 10-20 cm и да са леко свити под ъгъл 10-20°. Ръцете трябва да висят свободно от двете страни на тялото. Треморът се оценя, в която да е част на долните крайници или туловището.

0 = липсва тремор.
1 = едва доловим тремор.
2 = видим, но лек тремор, който не дестабилизира тялото.
3 = умерен тремор, причиняващ нестабилност на позата на тялото.
4 = тежък тремор, пациентът не може да остане прав без допълнителна помощ.

ПРИЛОЖЕНИЕ VIII

Въпросник на Beck за изследване на депресия – BDI-II.

Иструкции за пациента:

Този въпросник цели да установи наличието на депресивни симптоми. Моля да отбелязвате само един отговор на всеки въпрос. Докато отговаряте на въпросите, моля имайте предвид, как сте се чувствали през последните 2 седмици.

1. Тъга
0. Не се чувствам тъжен.
1. Често се чувствам тъжен.
2. Винаги съм тъжен.
3. Толкова съм тъжен и нещастен, че не мога да го понеса.

2. Песимизъм
0. Не съм обезкуражен за бъдещето.
1. По-обезкуражен съм за бъдещето, отколкото преди.
2. Не очаквам нищо добро в бъдеще.
3. Бъдещето е безнадеждно и нещата само ще се влошават.

3. Минали провали
0. Не се чувствам провален.
1. Провалял съм се повече, отколкото съм очаквал.
2. Като си направя равносметка, съм имал твърде много провали.
3. Аз съм пълен провал като човек.

4. Загуба на удоволствия
0. Изпитвам удоволствия от нещата както преди.
1. Не се радвам на нещата така, както преди.
2. Вече не изпитвам истинско удоволствие от нищо.
3. Не мога изобщо да се зарадвам на нищо.

5. Вина
0. Не се чувствам особено виновен.
1. Чувствам се виновен за много неща, които съм направил или съм пропуснал да направя.
2. Чувствам се твърде виновен през по-голяма част от времето.
3. Непрекъснато се чувствам виновен.

6. Наказание
0. Не се чувствам като наказан.
1. Чувствам, че могат да ме накажат.
2. Очаквам да ме накажат.
3. Чувствам се като наказан.

7. Харесване на себе си
0. Харесвам се толкова, колкото и преди.
1. Не се харесвам колкото и преди.
2. Разочарован съм от себе си.
3. Изобщо не се харесвам.

8. Самокритичност
0. Не се критикувам или обвинявам повече, от обикновено.
1. По-критичен съм към себе си от колко бях.
2. Критикувам се за всичките си грешки и недостатъци.
3. Обвинявам се за всичко лошо, което се случва.

9. Желание за самоубийство
0. Нямам никакви мисли за самоубийство.
1. Имам мисли за самоубийство, но няма да го направя.
2. Искам да се самоубия.
3. Бих се самоубил, ако имах възможност.

10. Плач
0. Не плача повече от обикновено.
1. Плача повече от обикновено.
2. Плача и от най-малкото нещо.
3. Плача ми се, но вече не мога и да се разплача.

11. Неспокойствие, възбуда
0. Не съм по-неспокоен от преди.
1. По-неспокоен съм от преди.
2. Толкова неспокоен и възбуден съм, че не мога да стоя на едно място.
3. Толкова съм неспокоен или възбуден, че трябва непрекъснато да се движа или да правя нещо.

12. Загуба на интерес
0. Не съм загубил интерес към хората или към нещата.
1. По-малко се интересувам от хората или нещата от преди.
2. Изгубил съм голяма част от интереса си към хората или към нещата.
3. Нищо не ме интересува.

13. Нерешителност
0. Взимам решения, както преди.
1. По-трудно взимам решения от преди.
2. Много по-трудно ми е да взимам решения от преди.
3. Вече въобще не мога да взимам решения.

14. Малоценност
0. Не се чувствам малоценен.
1. Не се чувствам толкова пълноценен, като преди.
2. Чувствам се по-малоценен, сравнение с другите.
3. Чувствам се напълно обезценен.

15. Загуба на психична енергия
0. Чувствам се енергичен, както и преди.
1. Имам по-малко енергия от преди.
2. Нямам достатъчно енергия за повечето неща.
3. Нямам достатъчно енергия за каквото и да било.

16. Промени в съня
0. Няма никаква промяна в съня ми.
1а. Спя повече от обикновено.
1б. Спя по-малко от обикновено.
2а. Спя много повече от обикновено.
2б. Спя много по-малко от обикновено.
3а. Спя през по-голямата част от времето.
3б. Будя се един-два часа след заспиване и не мога да заспя отново.

17. Раздразнителност
0. Не съм по-раздразнителен от преди.
1. По-раздразнителен съм от преди.
2. Много по-раздразнителен съм от преди.
3. През цялото време се чувствам раздразнителен.

18. Промени в апетита
0. Нямам никакви промени в апетита.
1а Имам по-малък апетит от преди.
1б Имам по-голяма апетит от преди.
2а Имам много по-голям апетит от преди.
2б Имам много по-малък апетит от преди.
3а Нямам никакъв апетит.
3б Вечно съм гладен.

19. Проблеми с концентрацията
0. Мога да се концентрирам толкова добре колкото и преди.
1. Не мога да се концентрирам толкова добре, колкото преди.
2. Трудно ми е да се концентрирам, върху каквото и да е за по-дълго време.
3. Изобщо не мога да се концентрирам.

20. Умора
0. Не се уморявам повече от преди.
1. Уморявам се по-лесно от преди.
2. Прекалено съм уморен, за да върша много от нещата, които съм правил.
3. Прекалено съм уморен, за да върша повечето от нещата, които правех.

21. Загуба на интерес към секс
0. Интересът ми към секса не се е променил.
1. По-малко се интересувам от секса, сравнение с преди.
2. Много по-малко се интересувам от секса.
3. Напълно съм загубил интерес към секса.

ОЦЕНКА:

Моля сметнете общото количество точки.

ПРИЛОЖЕНИЕ IX

ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ ПРОЕКТ: „ЕПИДЕМИОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР“

ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ

Долуподписаният/та…….....
.....
дата на раждане……...г.

Декларирам, че съм съгласен/на да участвам в изследването за допринасянето на по-пълното разбиране на проблема есенциален тремор. Съгласявам се да попълня работна карта, въпросници и скали, касаещи състоянието ми. Процедурата практически не носи риск. Информиран/а съм, че всички данни от медицинската ми документация остават поверителни и получените резултати могат да бъдат предоставени само след моето съгласие. Те ще бъдат използвани единствено за научни цели.

УЧАСТИЕТО В НАСТОЯЩОТО ПРОУЧВАНЕ Е НАПЪЛНО ДОБРОВОЛНО!

Дата: Подпис:

ПРИЛОЖЕНИЕ X

Информирано съгласие за лечение с Topiramate

Уважаеми пациенти,

Преди да попълните информираното съгласие, внимателно го прочетете и подпишете само след като се убедите напълно, че разбирате всичко, написано по-долу.

Наименование на протокола: Пилотно, отворено проучване за оценка на ефективността, безопасността и поносимостта на топирамат за перорално приложение (до 200 mg на ден) при участници с есенциален тремор.

Изследовател: д-р Георги Радевски, чл. кор. проф. д-р Иван Миланов

Име на участника:

Каним Ви да участвате в това клинично изпитване, целящо откриване на ефективно лечение на есенциален тремор. Участието в това изпитване е напълно доброволно. Чувствайте се спокойни да обсъждате всички въпроси относно това изпитване. Споделете със семейството и приятелите си и не прибързвайте с взимането на решение. Ако решите, че искате да се включите в изпитването трябва да подпишете този формуляр, удостоверявайки по този начин желанието си за участие.

<u>Цел на изпитването</u>

Предлага Ви се възможност да вземете участие в това изпитване, тъй като сте диагностицирани с есенциален тремор. С течение на времето инвалидността на пациентите с тази диагноза може да се увеличи. Целта на изпитването е да се установи дали лечението с топирамат е безопасно и ефективно.

Топирамат е лекарствено средство, което все още не е одобрено от съответните служби и е в период на изпитване за Вашата диагноза.

<u>Визити по време на изпитването</u>

Бейзлайн визита

По време на тази визита ще бъде потвърдено участието Ви в изпитването и ще получите първите таблетки. Само на тази визита ще приемете първите капсули под лекарско наблюдение и ще останете в центъра поне 60 минути след приема, за да се отчете поява на странични реакции и да се направи изходна оценка на състоянието Ви чрез специална скала за оценка на тремора.

От този ден нататък ще бъдете помолени да приемате таблетки Topiramate по схема до 200 mg/дневно. Таблетките могат да се приемат преди или след хранене - както предпочитате. Ако сте пропуснали да приемете някоя доза, незабавно съобщете на екипа по изпитването и ще Ви бъде обяснено какво да правите. Не приемайте повече от препоръчаната доза. Таблетките за само за лична употреба.

Визита след 21 дни на 200 mg

На тази визита отново ще Ви бъде направено изследване със специална скала за оценка на тремора Ви.

В допълнение на тези планирани визити може да посетите центъра по всякаква друга причина по време на изпитването. Оценка на страничните ефекти ще се прави при всяко време.

Ранно прекратяване на лечението

По всяко време на изпитването сами може да решите да прекратите своето участие.

Медикаменти, за които е необходимо да споменете, ако приемате или се наложи да приемате

Ще бъдете помолени да споменете всички медикаменти, които приемате, докато участвате в изпитването. Ако се налага да приемате допълнителни медикаменти по време на изпитването, трябва да уведомите екипа по изпитването за това.

Рискове по време на изпитването

Докато участвате в изпитването, сте изложени на риск от странични ефекти. Повечето от тях са изброени в този раздел, но те варират от човек до човек. Ще бъдете наблюдавани внимателно за всеки страничен ефект и трябва да съобщавате за промени в състоянието си на Вашия лекар по изпитването.

В две наскоро завършени, плацебо-контролирани клинични изпитвания, пациенти са били лекувани с до 400 mg Topiramate. Страничните ефекти, които са докладвани в над 5% от случаите приемащи са:

- Изтръпване по крайниците
- Гадене
- Световъртеж
- Нарушения в паметта и концентрацията
- Сънливост
- Загуба на тегло
- Главоболие
- Нарушение в равновесието

Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Топирамат повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Топирамат влияе върху централната нервна система и може да предизвика прояви на сънливост, виене на свят, може да понижи вниманието, необходимо за двигателни дейности.

Потенциални ползи

Въз основа на резултатите от изпитвания с хора се предполага, че Топирамат намалява тежестта на треморния синдром, с което помага да подобрите ежедневните си дейности.

Възможно е да нямате лична полза от участието си в този проект. Но въпреки това с участието си в това изпитване може да допринесете за получаване на нова информация, която може да е от полза за пациентите с есенциален тремор в бъдеще.

Доброволно участие

Участието Ви в това изпитване е доброволно. Вие не сте длъжни да участвате в това изпитване. Ако решите да вземете участие в това изпитване, Вашите основни отговорности са да следвате инструкциите по изпитването, да присъствате на всички визити, и да се свързвате с изследователския екип при всички въпроси или оплаквания.

Ако решите да вземете участие, имате право да го прекратите по всяко време.

Ако решите да прекратите участието си преди изпитването да е завършило, трябва да се свържете с лекаря по изпитването.

За контакти при въпроси или притеснения

Имате право да задавате всякакви въпроси, които може да имате за това изпитване. Ако имате въпроси, оплаквания или притеснения или смятате, че сте получили увреждане свързано с това изпитване, свържете се с: д-р Георги Радевски на телефон 0886315682.

Подпис и съгласие

Подписът Ви върху настоящия формуляр означава, че сте обсъдили изпитването с изследователя, прегледали информацията в настоящето информирано съгласие и сте имали възможността да задавате въпроси. Вие ще получите един екземпляр от подписания формуляр.

Участник: Подписвайки това информирано съгласие Вие удостоверявате, че доброволно избирате/желаете да се включите в това изпитване.

Подпис на участника : Дата: