МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ

КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

Д-р Николина Илкова Семерджиева

КЛИНИЧНИ И НЕВРОФИЗИОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДИСТОНИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд

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

Научна специалност: 03.01.19 Неврология

Научен ръководител:

Чл. кор. проф. д-р И. Миланов, дмн

София, 2014

Дисертационният труд е написан на 273 машинописни страници, включващи 31 таблици, 43 фигури и 3 приложения. Библиографският списък съдържа 414 литературни източника, от които 9 на кирилица и 405 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедрата по Неврология към Медицински Факултет на Медицински Университет – София.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 15.09.2014 г. от 14:00 часа в аудитория "Проф. Г. Ганев" – УМБАЛНП „Св. Наум", град София, съобразно заповед на ректора ма МУ – София № РК 36-643/11.04.14, пред научно жури в състав:

Чл. кор. проф. д-р И. Миланов, дмн (становище)

Доц. д-р Д. Георгиев, дм (рецензия)

Проф. д-р Н. Делева, дмн (становище)

Проф. д-р С. Янчева, дмн (рецензия)

Проф. д-р З. Захариев, дмн (становище)

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на Медицински Университет – София и са на разположение на интересуващите се в библиотеката на УМБАЛНП „Св. Наум", гр. София.

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

СЪДЪРЖАНИЕ

Списък на използваните съкращения.....стр. 4
Въведение.....стр. 5
Цели и задачи.....стр. 6
Материали, методи и изследван контингент.....стр. 7
1. Материали и методи.....стр. 7
2. Изследван контингент.....стр. 9
Резултати.....стр. 11
1. Резултати от документалната извадка.....стр. 11
2. Резултати от клиничната извадка.....стр. 19
3. Резултати от културалната адаптация на BFM за българската популация.....стр. 31
4. Резултати от културалната адаптация на TWSTRS за българската популация.....стр. 37
5. Резултати от изследването на мигателния рефлекс.....стр. 40
6. Резултати от изследването на H-рефлекса.....стр. 42
7. Резултати от изследването на F-вълната.....стр. 43
Обсъждане.....стр. 47
Изводи.....стр. 56
Приноси.....стр. 57
Списък на публикациите и участията, свързани с темата на дисертационния труд.....стр. 58
Summary (резюме на английски език).....стр. 59

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

АЕМ = антиепилептичен медикамент
ГАМК = гама-амино-маслена кислеина
ДЦП = детска церебрална парализа
ЕЕГ = електроенцефалография
ЕМГ = електромиография
КТ = компютърна томография
МРТ = магнитнорезонансна томография
НЗОК = Национална Здравноосигурителна Каса
НСИ = Национален Статистически Институт
НСПВС = нестероидно противовъзпалително средство
НЦЗИ = Национален Център по Здравна Информация
САЩ = Съединени Американски Щати
СМАП = сумарен моторен акционен потенциал
съавт. = съавтори
УМБАЛНП = Университетска Многопрофилна Болница за Активно Лечение по Неврология и Психиатрия
ФТР = физиотерапия и рехабилитация
ЦНС = централна нервна система
ЧМН = черепномозъчен нерв

BFM = Burke – Fahn – Marsden scale
BFM-Bg = българската версия на the Burke – Fahn – Marsden scale
BTX = Botulinum toxin
CI = confidence interval = доверителен интервал
DBS = Deep Brain Stimulation
gl. pallidus ext. = globus pallidus externus
gl. pallidus int. = globus pallidus internus
GPi = globus pallidus internus
ICC = intra-class correlation
m. = musculus
MMSE = Mini-Mental State Examination
n. = nervus
N = number
ns = non significant
nucl. = nucleus
r = показател за корелации
SAC = Scientific Advisory Committee
SD = standard deviation
SE = standard error
TWSTRS = Toronto Western Spasmodic Torticolis Scale
TWSTRS-Bg = българската версия на Toronto Western Spasmodic Torticolis Scale

ВЪВЕДЕНИЕ

Дистонията е двигателно нарушение, което най-общо се характеризира с продължителни или прекъснати мускулни контракции, причиняващи усукващи и повтарящи се движения и/или абнормни пози, които могат да засегнат всяка част от тялото. Отличителни черти на заболяването са еднотипността и повторяемостта на движенията, предизвикването или влошаването им от волеви двигателни актове, както и това, че могат да бъдат съпроводени от тремор. Първичната дистония е най-често срещаната форма, възникваща като изолирано неврологично нарушение, без данни за когнитивен, сензорен или церебеларен дефицит и без други двигателни нарушения. Тя може да бъде спорадична или унаследена, вследствие генна мутация на DYT 1-15 гени.

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

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

Въпреки, че редица образни и патобиохимични изследвания откриват някои микроструктурни промени и отклонения в биохимични процеси, все още не е установена категорична мозъчна лезия, с която да се обясни заболяването. Основният патофизиологичен процес е свързан с нарушената инхибиция на всички нива на ЦНС. Неврофизиологичните методи не се използват рутинно в клиничната практика, но съществено допринасят за разкриването на редица от патофизиологичните механизми при дистониите. Електромиографските методи, в частност електроневрографските изследвания, с използване на повърхностни електроди, са широко достъпни, неинвазивни и безопасни, като в същото време биха могли да доставят ценна информация за състоянието на стволовите и спинални рефлекси при болните с първична дистония, както и да бъдат оценени характеристиките на дистоничните движения, а при наличие на тремор – и характеристиките на тремора.

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

Това налага необходимостта от провеждането на проучване относно честотата на заболяването в България, анализ на някои клинични и неврофизиологични характеристики, както и адаптация на въпросници, оценяващи качеството на живот при болните с дистония сред българската популация.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

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

ЗАДАЧИ:

Задача 1. Проучване на данни за честотата и разпределението по пол, възраст и други признаци, на болните с идиопатична дистония в България.
Подзадачи:
1.1. Проучване на наличните епидемиологични данни за заболяемостта и болестността от първична дистония в България.
1.2. Проверка за налични регистри на болните до момента.
1.3. Преглед на наличната медицинска документация в специализирано третично звено за лекарска помощ - УМБАЛНП „Св. Наум“ за период от четири години.
1.4. Клинична проверка и оценка на откритите чрез медицинската документация случаи.
1.5. При получаване на статистически значима извадка – оценка на различни демографски характеристики – пол, възраст и др.

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

Задача 3. Културална адаптация на the Burke-Fahn-Marsden scale (BFM) и Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) - скалите за оценка на дистония.
Подзадачи:
3.1. Лингвистична адаптация на двете скали за оценка на дистониите, съгласно международните критерии.
3.2. Психометрична валидация на скалите.

Задача 4. Изследване и интерпретиране на определени електрофизиологични параметри при болни с първична дистония – стволовият мигателен рефлекс и спиналните H-рефлекс и F-вълна.
Подзадачи:
4.1. Електомиографско изследване на латенциите и продължителността на R1 и R2 компонентите на мигателния рефлекс при болни с различни форми на първична дистония.
4.2. Търсене на абнормна билатерална поява на R1 компонента на мигателния рефлекс.
4.3. Изследване на H-рефлекса и проверка на неговата възпроизводимост от мускулите на горни крайници.
4.4. Изследване на параметрите на F-вълната – минимална латенция, честота на поява, амплитуда, предизвикани при стимулация на n. medianus и n. ulnaris при болни с различни форми на първична дистония.

МАТЕРИАЛИ, МЕТОДИ И ИЗСЛЕДВАН КОНТИНГЕНТ

1. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1.1. Документални методи

Проведе се официално запитване до Националния център по здравна информация (НЦЗИ) - 2009 г. и Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) – за 2010 г. и 2011 г.

Прегледа се болничния архив за хоспитализираните болни с диагноза идиопатична дистония за период от четири години (от 01.01.2008 г. до 01.01.2012 г.) в една университетска болница - УМБАЛНП "Св. Наум" – гр. София, със специализирана клиника по „Двигателни нарушения".

1.2. Демографски методи

Включват изчисляване на основните показатели за честотата на първичните дистонии, както и ценка на различни демографски характеристики – пол, възраст, населено място.

1.3. Клинични методи

Подробна анамнеза на настоящото заболяване, фамилна анамнеза, соматичен статус, неврологичен статус, отчитане на давността на заболяването, оценка на налични придружаващи заболявания, проследяване на терапевтичните схеми.

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

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

1.4. Инструментални методи

Анализирани са резултатите от следните инструментални изследвания:

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

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

Езиковата адаптация на скалите е осъществена според международно приетите етапи и критерии, като основно сме се придържали към препоръките на Gulillemin, Beaton и съавтори, включващи прав и обратен превод, както и пилотно тестване сред таргетната популация.

1.6. Методология на психометричната валидация на скалите

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

1. Показатели за надеждност (reliability)
- Cronbach's alpha coefficient – показател за вътрешна съгласуваност (internal consistency)
- Корелации между отделните въпроси в скалата (Inter-item correlations)
- Intra class correlation (ICC) – показател за вътрешна/повторна надеждност (intra-rater reliability)

2. Показатели за валидност (validity)
- Spearman's correlation coefficient – показател за конструктивна валидност (construct validity).

1.7. Апаратни методи

За изследване на мигателния рефлекс и на F-вълната от мускулите на горен крайник са използвани два двуканални електромиографски апарата – Teca Synergy и Medtronic, свързани с персонални компютри –

за усилване, възпроизвеждане и анализ на резултатите. За изследване на Н-рефлекса от горен крайник е използван само двуканалният електромиографски апарат Medtronic.
Използвани са повърхностни биполярни стимулиращи електроди за електростимулация в моторните точки на периферните нерви. Изборът на стимулация е определян от съпротивлението на изследваната структура.

1.8. Методика на изследване на мигателния рефлекс

Мигателният рефлекс е изследван при електрическо стимулиране на n. supraorbitalis и отвеждане на отговорите от m. orbicularis oculi. Отвеждащият електрод е поставян в долния ъгъл на орбитата, върху m. orbicularis oculi, близо до вътрешния кант, двустранно. Референтният електрод е поставян на 2 см встрани (латерално) от долния край на m. orbicularis oculi, двустранно. Заземяващият електрод е поставян под брадичката. Катодът е поставян над foramen supraorbitalis, а анодът – на 2 см ростралнo. Стимулирането започва откъм страната на отвеждащия електрод в точката на n. supraorbitalis за регистриране на ранния и късния ипсилатерален отговор. След това е стимулиран n. supraorbitalis от другата страна за отвеждане на късния контралатерален отговор.
Продължителността на стимулите е 0,5 ms. Интензитетът на стимулите е 3-10 mA.
Измерени са латенциите и продължителността на ранния и късния отговор.

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

За отвеждане на Н-рефлекс от m. brachioradialis, инервиран от n. radialis (C6-7-8) и m. flexor carpi radialis, инервиран от n. medianus (C7-8) е използвана следната методика: N. medianus е стимулиран на лакътната гънка, а n. radialis - в латералната част на ръката, на четири пръста над epicondilus lateralis. Продължителността на стимулите е 0,5 ms. Стимулира се субмаксимално като интензитетът на стимула се увеличава бавно и постепенно до получаване на максимална амплитуда на Н-рефлекса, след което се подават супрамаксимални стимули за получаване на директен М-отговор. Катодът се поставя проксимално. Активният електрод се поставя в моторната зона на мускула, референтният електрод се поставя върху processus styloideus radialis, а заземяващият – върху дорзалната част на ръката.

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

Стимулиран е n. medianus в областта на китката - на 7 см в проксималната гънка на китката и на нивото на лакътя за отвеждане на дистален и проксимален М-отговор. Прилагани са супрамаксимални стимули с продължителност 0,2 ms. При стимулиране на n. medianus в областта на китката М-отговорите и F-вълните са отведени с биполярен повърхностен електрод от m. abductor policis brevis. Активният полюс се постави върху средната част на мускула, а референтният – върху сухожилието му, в основата на палеца. Стимулирането на китката се осъществи на 7 см от активния полюс, между m. palmaris longus и m.flexor carpi radialis. Катодът се постави проксимално, а заземяващият електрод - върху флексорната повърхност на предмишницата.
Стимулиран е n. ulnaris в областта на китката - на 7 см проксимално от записващите електроди върху m. abductor digiti minimi и на нивото на лакътя – на 5 см под epicondylus medialis, за отвеждане на дистален и проксимален М-отговор. Прилагани са супрамаксимални стимули с продължителност 0,2 ms. При стимулиране на n. ulnaris в областта на китката М-отговорите и F-вълните са отведени с биполярен повърхностен електрод от m. abductor digiti minimi. Активният полюс се постави върху средната част на мускула, а референтният – върху сухожилието му, в основата на пети пръст. Стимулирането на китката се извърши на 7 см от активния полюс, медиално от m. flexor carpi ulnaris. Катодът се постави проксимално, заземяващият електрод - върху флексорната повърхност на предмишницата.
За отвеждане на F-вълни от областта на китката са извършени по 10 последователни супрамаксимални стимулации за всеки изследван нерв с продължителност на електрическия стимул 0,2 ms и интензитет 80-100 mA, т.е. с около 15-25% по-висок от необходимия за получаване на М-отговор с максимална амплитуда.
Изследвани са следните характеристики: 1) Минимална латенция на F-вълните в областта на китката за n. medianus и n. ulnaris; 2) Процент на поява на F-вълните; 3) Амплитуда на F-вълните.

1.11. Статистически методи

След получаване на резултатите, последните са нанасяни в електронни таблици и впоследствие статистически обработени посредством специализирания статистически пакет SPSS версия 13,0. За критично ниво на значимост се прие $\alpha = 0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато P стойността (P-value) е по-малка от α.

А) Дескриптивна статистика: Вариационен анализ (количествени променливи) – изследвани са средна стойност, стандартно отклонение (SD), стандартна грешка (SE), персентили, минимум (Min), максимум (Max); Честотен анализ (номинални и рангови променливи), абсолютни и относителни честоти; Графични изображения.

Б) Методи за проверка на хипотези:

1. Параметрични методи: Independent Samples T-Test; Еднофакторен дисперсионен анализ (One-Way ANOVA).

2. Непараметрични методи: Тест на Kolmogorov-Smirnov и тест на Shapiro-Wilk; Тест на Mann-Whitney;- Тест на Kruskal-Wallis; Wilcoxon Signed Ranks Test; Тест $\chi 2$ (Chi-square test) или Fisher's exact.

- Изчислени са следните корелационни коефициенти: Kendall's correlation coefficient; Spearman's correlation coefficient.

2. ИЗСЛЕДВАН КОНТИНГЕНТ

2.1. Общо изследвани болни

По данни на НЦЗИ заболяването не се проследява и липсват регистри на болните с дистония за страната. Според получената справка от НЗОК за 2010 г. общо 52 болни в страната с диагноза идиопатична дистония са хоспитализирани, т.е. са получили достъп до третична здравна помощ. През 2011 г. са хоспитализирани общо 55 болни с диагноза идиопатична дистония.

За проверения четиригодишен период в УМБАЛНП „Св. Наум“ - гр. София са хоспитализирани общо 103 пациента с диагноза идиопатична дистония, както следва: за 2008 г. – 30 болни, за 2009 г. – 31 болни, за 2010 г. – 18 болни и за 2011 г. – 24 болни. От всички прегледани за периода хоспитализации при 19 е преценено, че би могло да се касае за симптоматична дистония, на базата на друго заболяване (патологични образни, лабораторни изследвания и др., които вероятно биха могли да бъдат причина за развитие на дистония). Тези болни са изключени при последващите анализи. Общо 12 болни са хоспитализирани повторно, а 4 болни са с 3 и повече хоспитализации. Съответно за тези болни повторните им хоспитализации са изключени от анализа на броя хоспитализирани лица на година.

От всичките документално прегледани 103 болни, 84 са с потвърдена диагноза идиопатична дистония, като от тях клинично са прегледани и изследвани 67 болни. През 2012 г. са прегледани и изследвани допълнително още 8 болни, които не са били хоспитализирани в болницата през разглеждания период.

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

2.2. Болни, изследвани чрез BFM-скалата

Чрез BFM-скалата са изследвани 75 пациента с диагноза идиопатична дистония, като изследването е провеждано в УМБАЛНП „Св. Наум“. За включващи критерии са приети: клинично поставена диагноза идиопатична дистония; пациенти над 18 години; пациенти без данни за когнитивен дефицит, приспособен спрямо образователния ценз; информирано съгласие на пациентите за участие в проучването.

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

Всички изследвани пациенти са над 18 години - във възрастовия диапазон между 23 и 82 години, със средна възраст 52,8 (SD=16) години. От изследваните болни 52 (69,3%) са жени със средна възраст 53,7 (SD=16,5) години, а 23 (30,7%) са мъже със средна възраст 50,6 (SD=15,2) години. Всички пациенти са посещавали училище и имат завършено минимум основно образование (минимум осем-годишно образование). Всички изследвани пациенти са без данни за дементен синдром.

От изследваните 75 болни с идиопатична дистония – 5 болни (6,6%) са с генерализирана, 17 болни (22,7%) са със сегментна и 53 болни (70,7%) са с фокална дистония, като от болните с фокална дистония 30 пациента (40%) са с цервикална, 5 (6,7%) са с орофациална, 5 (6,7%) са с дистония на горен крайник и 13 (17,3%) са с блефароспазъм.
BFM субскалата за тежест на двигателната симптоматика е изследвана от един екзаминатор с медицинско образование, с познания в сферата на двигателните нарушения. Отговорите от въпросите на BFM субскалата за инвалидизация са дадени от изследваните болни, като въпросите им са прочетени, а техните отговори - вписани от изследователя, попълнил субскалата за тежест на двигателната симптоматика**.** BFM скалата е приложена от един и същ изследовател върху един и същ контингент болни при сходни условия двукратно, с разлика между двете изследвания от около един месец (± 3 дни).

2.3. Болни, изследвани чрез TWSTRS

TWSTRS е приложена върху 30 пациента с диагноза идиопатична цервикална дистония и 9 пациента със сегментна дистония, с водеща клиника от страна на цервикалните мускули и дискретно изразена симптоматика от други анатомични региони. Изследванията са проведени в УМБАЛНП „Св. Наум“.
Всичките пациенти са дали информирано съгласие да бъдат изследвани чрез TWSTRS - скалата.
Всички изследвани пациенти са над 18 години - във възрастовия диапазон между 24 и 82 години, със средна възраст 49,5 (SD=15) години. От тях 27 (69,2%) са жени със средна възраст 48,9 (SD=15,8) години и 12 болни (30,8%) са мъже със средна възраст 50,7 (SD=13,7) години.
Всички изследвани пациенти са посещавали училище и са завършили поне основно образование (т.е. имат минимум осем-годишно образование) и са без данни за дементен синдром.
TWSTRS – субскалата за оценка на тежестта на тортиколиса е изследвана от един изследовател с медицинско образование, с познания в сферата на двигателните нарушения. Отговорите от въпросите на TWSTRS субскалите за оценка на инвалидизацията и болката са дадени от изследваните болни, като въпросите им са прочетени, а техните отговори - вписани от изследователя, попълнил субскалата за тежест на симптоматиката**.** TWSTRS скалата е приложена от един и същ изследовател върху един и същ контингент болни при сходни условия двукратно, с разлика между двете изследвания от около един месец (± 3 дни).

2.4. Болни, при които е изследван мигателен рефлекс

Изследван е мигателният рефлекс при 20 болни между 28 и 72 години, със средна възраст 56,6 (SD=12,3) години с давност на заболяването средно 4,75 (SD=5,3) години. От тях 35% (7 болни) са мъже, на средна възраст 55,6 (SD=13,6) години и 65% (13 болни) са жени, на средна възраст 57,2 (SD=12,1) години.
Общо 11 болни (55%) са с блефароспазъм, 4 пациента (20%) с цервикална дистония, 3 (15%) със синдром на Мейдж, 1 (5%) с генерализирана дистония и 1 (5%) с орофациална дистония.

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

H-рефлекс от мускулите на десен горен крайник (m. brachioradialis, m. flexor carpi radialis) е изследвани при общо 6 болни – 3 пациента с блефароспазъм и 3 пациента с цервикална дистония. Средна възраст на пациентите е 55 (SD=3,7) години, с давност на заболяването 4,8 (SD=6,7) години.

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

F-вълната от мускулите на десен горен крайник (m. abductor digiti minimi, m. abductor policis brevis) е изследвана при 36 болни на средна възраст 53 (SD=14) години, от които 23 пациента (63,9%) са жени, а 13 (36,1%) са мъже. Средната давност на заболяването е 3,8 (SD=0,6) години. От изследваните болни 13 (36%) са с цервикална дистония, 7 (19,4%) с блефароспазъм, 2 (5,6%) с орофациална дистония, 2 (5,6%) с дистония на десен горен крайник, 9 (27,8%) болни са със сегментна дистония и 2 (5,6%) - с генерализирана дистония.

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

РЕЗУЛТАТИ

1. РЕЗУЛТАТИ ОТ ДОКУМЕНТАЛНАТА ИЗВАДКА

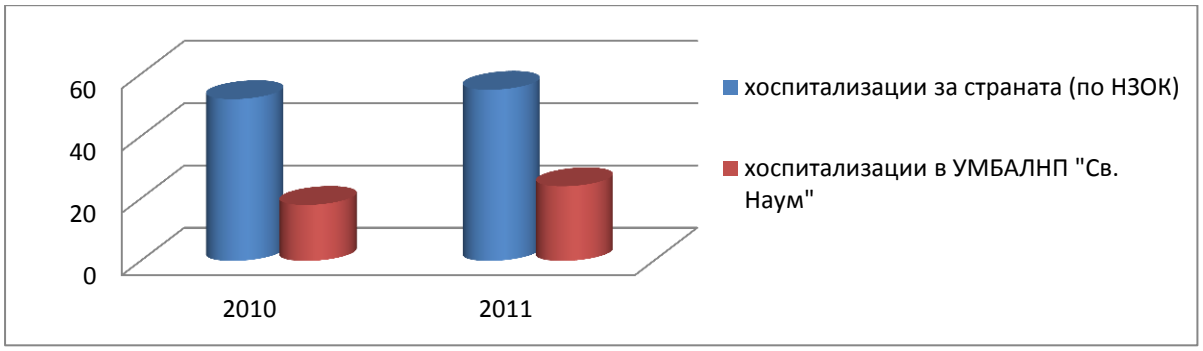
1.1. Болестност

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

1.2. Ретроспективен документален анализ на болните с дистония

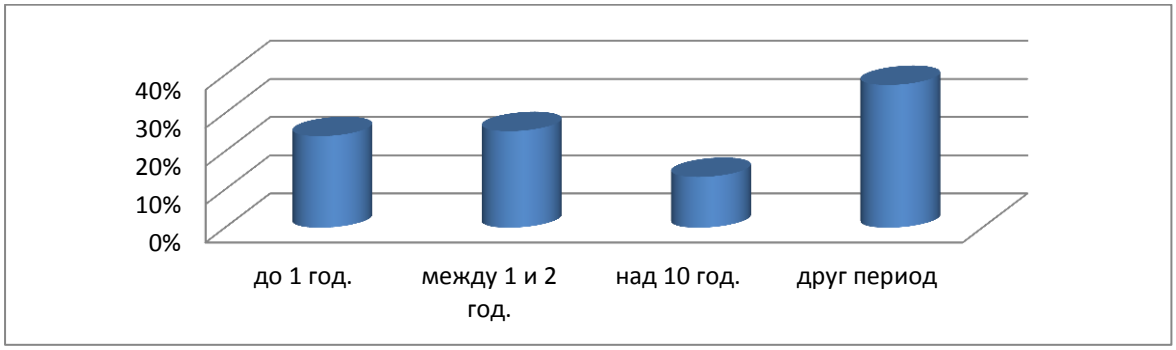
За 2010 г. и за 2011 г. в УМБАЛНП „Св. Наум“ са хоспитализирани съответно 18 и 24 болни с първична (идиопатична) дистония, средно 21 (SD=4,2) болни. За страната (по данни на НЗОК) за 2010 г. и 2011 г. със същата диагноза са хоспитализирани 52 болни през 2010 г. и 55 болни през 2011 г., средно 53,5 (SD=2,1)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

Фиг.1. Брой годишно хоспитализирани болни с идиопатична дистония



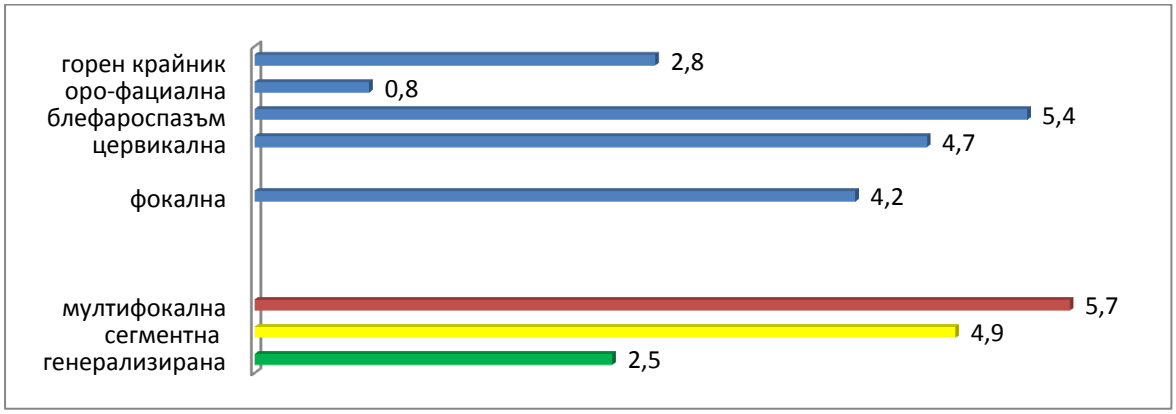
От извадката, получена на базата на преглед на медицинската документация от болничния архив на УМБАЛНП „Св. Наум“ за четиригодишен период жените са 66,7%, а мъжете – 33,3%. Възрастовият диапазон на изследваните болни е от 23 до 82 години като средната възраст на болните е 53,7 (SD=16,4) години. От първите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

Фиг.2. Време от началото на оплакванията до поставяне на диагнозата



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

Фиг. 3. Време (в години) за диагностициране на отделните видове дистонии



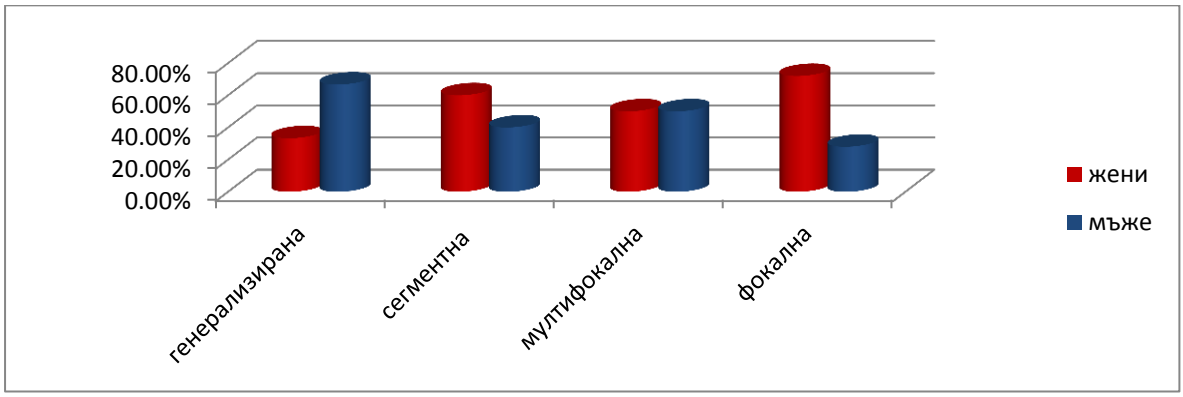
Най-много болни са с фокална дистония – 72,6%, като най-голям дял се пада на пациентите с цервикална дистония – 41,7%. Болните с блефароспазъм са – 10,7%, тези с орофациална дистония – 10,7 %, а болните с фокална дистония на горен крайник – 9,5%. Болните със сегментна дистония са 17,9%, като голям дял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

Фиг.4. Разпределение на видовете първични дистонии



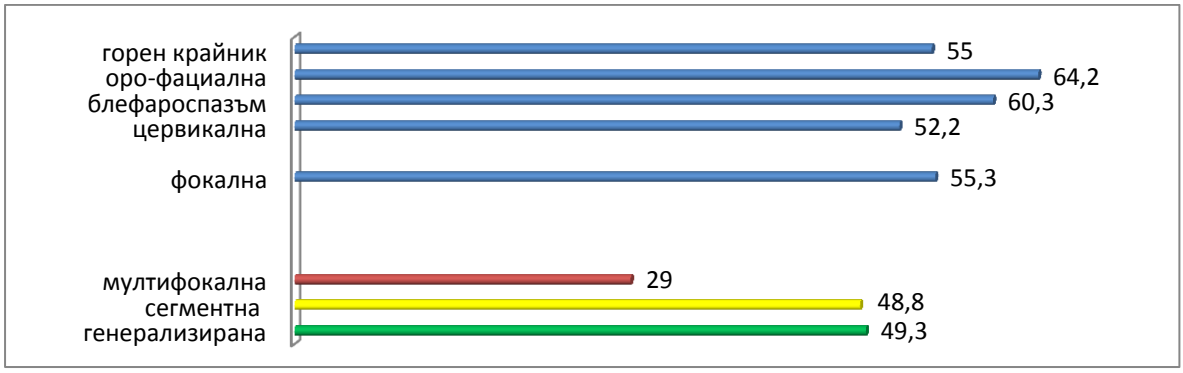
При болните с фокална дистония преобладава женският пол – около 72%, а съответно мъжете са около 28%. При всички видове фокална дистония също преобладава женският пол – при цервикална дистония жените са 71,4%, при блефароспазъм – 77,8%, при орофациална дистония – 77,8% и при фокална дистония на горен крайник – 62,5%. При болните със сегментна дистония се установява леко превалиране на женският пол – 60% жени и 40% мъже, като при болните с краниоцервикална дистония преобладават мъжете - 75%. При пациентите с генерализирана дистония се установява превалиране на мъжкият пол – около 66.7% от болните са мъже, жените са съответно около 33,3%. При мултифокалната дистония мъжете и жените са по 50%, базирано на два случая (фиг.5.).

Фиг.5. Съотношение между половете при отделните видове дистонии



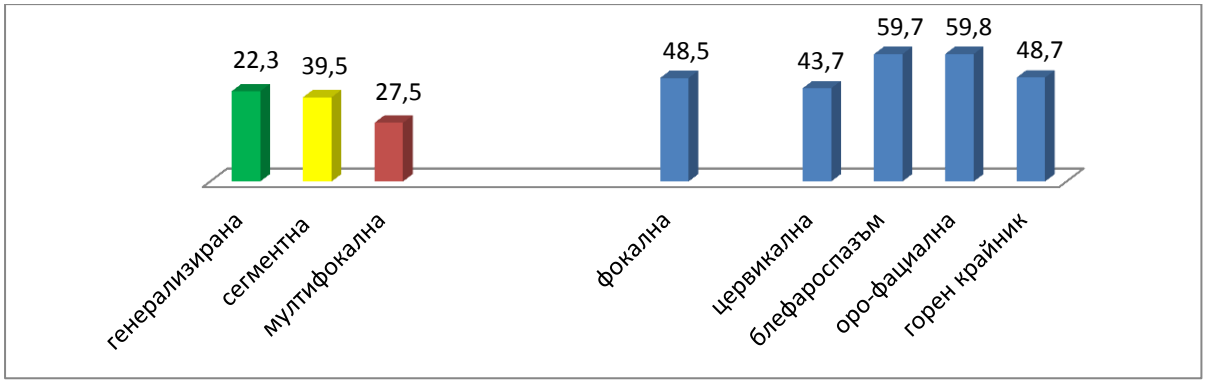
По отношение на възрастовото разпределение (към 2012 г.) – средната възраст на болните с фокална дистония е 55,3 (SD=15,6) години, като средната възраст на болните с цервикална дистония е 52,2 (SD=15,5) години, на болните с блефароспазъм – 60,3 (SD=24,9) години, на болните с орофациална дистония – 64,2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

Фиг.6. Средна възраст на пациентите спрямо вида дистония (към 2012 г.)



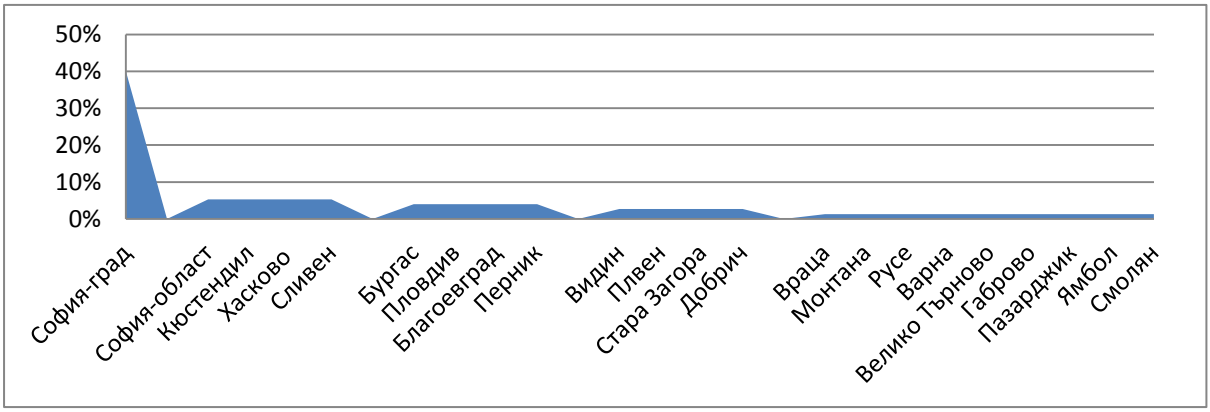
Според възрастта на възникване, фокалните дистонии започват средно на 48,5 (SD=15,6) години, като цервикалната дистония започва средно на 43,7 (SD=14,9) години, блефароспазъмът – на 59,7 (SD=7,6) години, орофациалната дистония – на 59,8 (SD=15,3) години и фокалните дистонии на горен крайник – на 48,7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

Фиг.7. Възраст (години) на възникване на дистонията



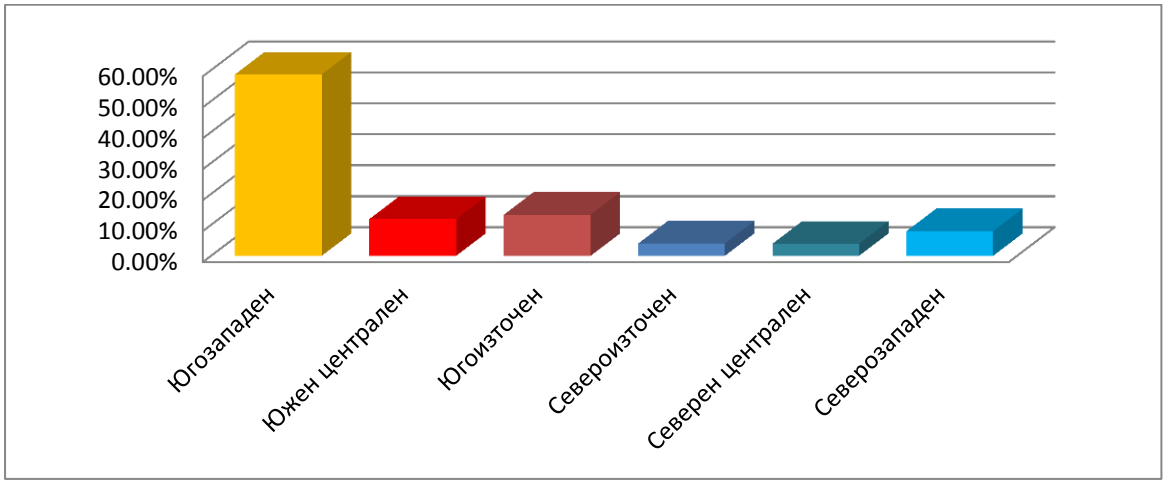
Според населеното място най-много болни са от Софийския регион – 45,3%, като от София-град са 40%, а София-област – 5,3%. От областите Кюстендил, Хасково и Сливен – са хоспитализирани по 5,3%. От областите Бургас, Пловдив, Благоевград и Перник – по 4%. От областите Видин, Плевен, Стара Загора, Добрич - са хоспитализирани около 2,7%, а от областите Враца, Монтана, Русе, Варна, Велико Търново, Габрово, Пазарджик, Ямбол и Смолян – 1,3% (фиг.8.).

Фиг. 8. Разпределение на болните по области



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

Фиг.9. Разпределение на болните по райони



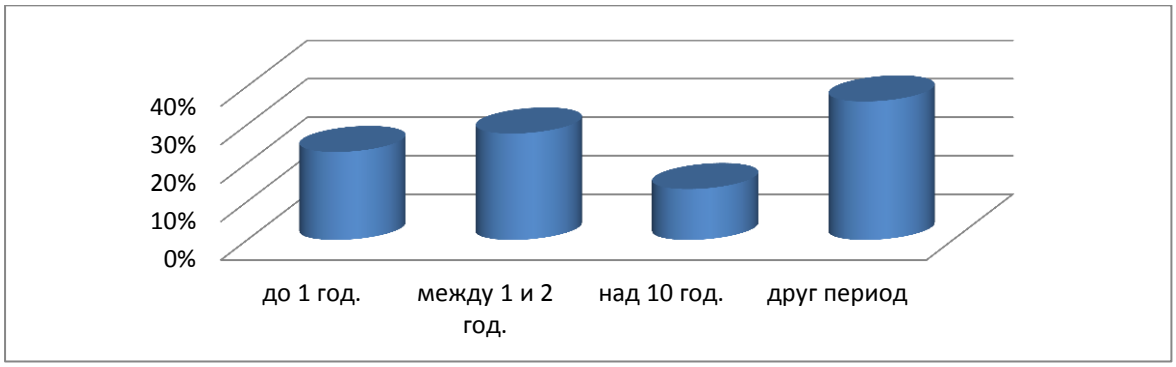
Болните от Южна България са значително повече от тези от Северна България, а болните от западните части на България са повече от тези от източните.

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

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

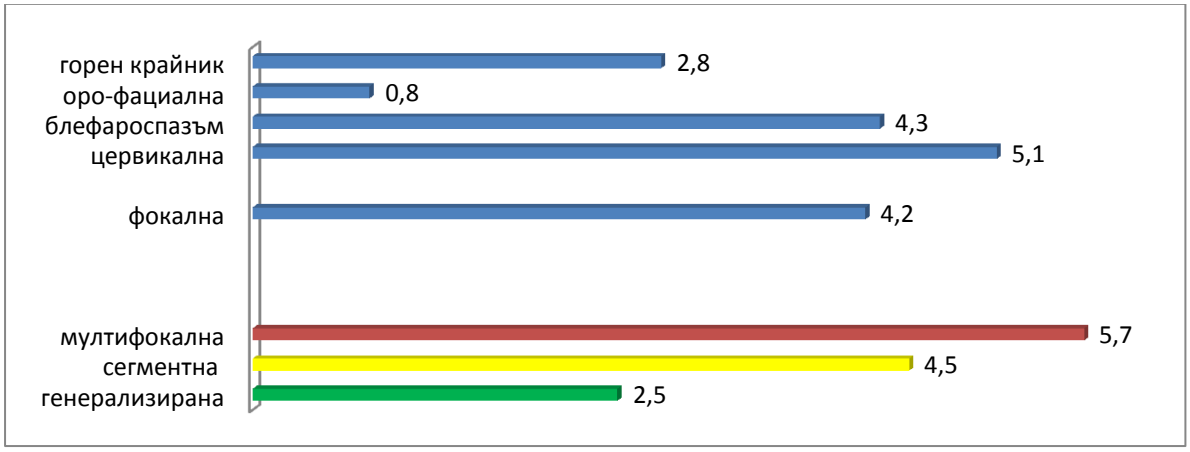
Възрастовият диапазон на изследваните болни е от 23 до 82 години. Средната възраст на болните е 53,5 (SD=16,4) години. Жените са 66,3%, а мъжете – 33,6%. От първите оплаквания до поставяне на диагнозата минават средно 4,1 (SD=5,2) години, като в около 22,9 % диагнозата е поставена за по-малко от година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

Фиг.10. Време за поставяне на диагнозата



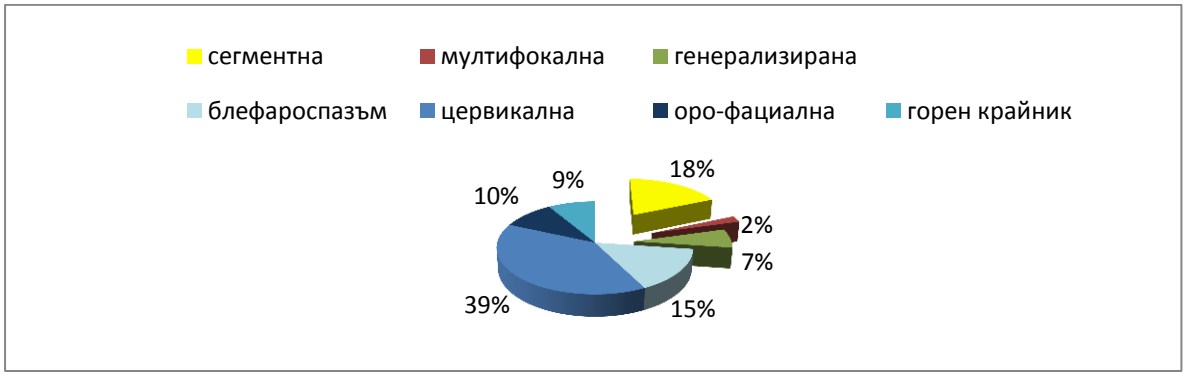
При генерализираните дистонии заболяването е диагностицирано средно след 2,5 (SD=3,0) години от началото на оплакванията, а при фокалните форми – средно след 4,2 (SD=6,4) години. От фокалните дистонии най-бързо се диагностицира орофациалната дистония – средно за 0,8 (SD=1,2) години, а най-бавно – цервикалната дистония – средно за 5,1 (SD=7,2) години. Блефароспазъма се диагностицира средно за 4,3 (SD=5,4) години, а фокалната дистония на горен крайник – средно за 2,8 (SD=4,5) години. Сегментите дистонии се диагностицират средно за 4,5 (SD=5,3) години. Мултифокалните дистонии се диагностицират средно за 5,7 (SD=5,7) години (фиг.11.).

Фиг.11. Време (в години) за диагностициране на отделните видове дистонии



Най-много болни са фокална дистония – 72,9%, като най-голям дял се пада на пациентите с цервикална дистония – 39,1%, болните с блефароспазъм са – 15,2% , тези с орофациална дистония – 9,7 %, а болните с фокална дистония на горен крайник – 8,6%. Болните със сегментна дистония са 18,4%, като голям дял се пада на пациентите с краниоцервикална дистония – около 23,5% и на болните със синдром на Мейдж – 23,5%. Болните с мултифокална дистония са 2,2%, а тези с генерализирана – 6,5% (фиг.12.).

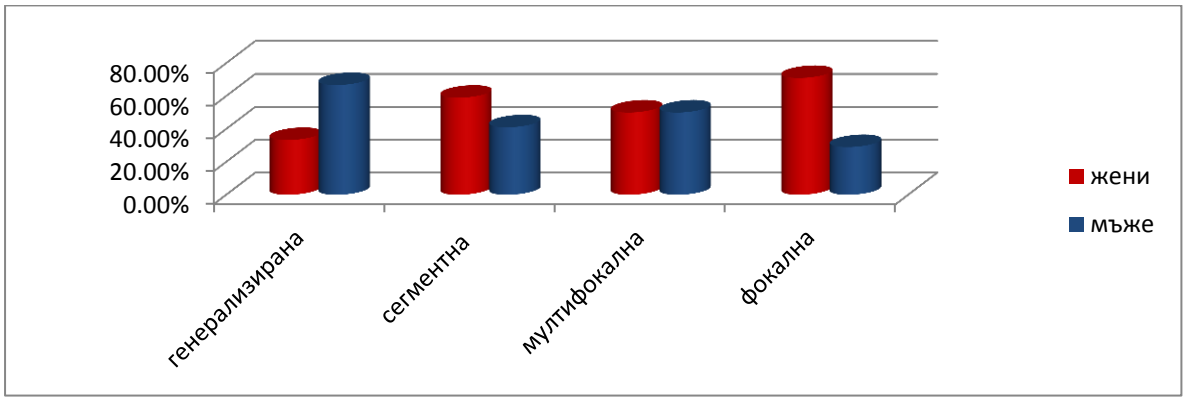
Фиг.12. Разпределение на видовете първични дистонии



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

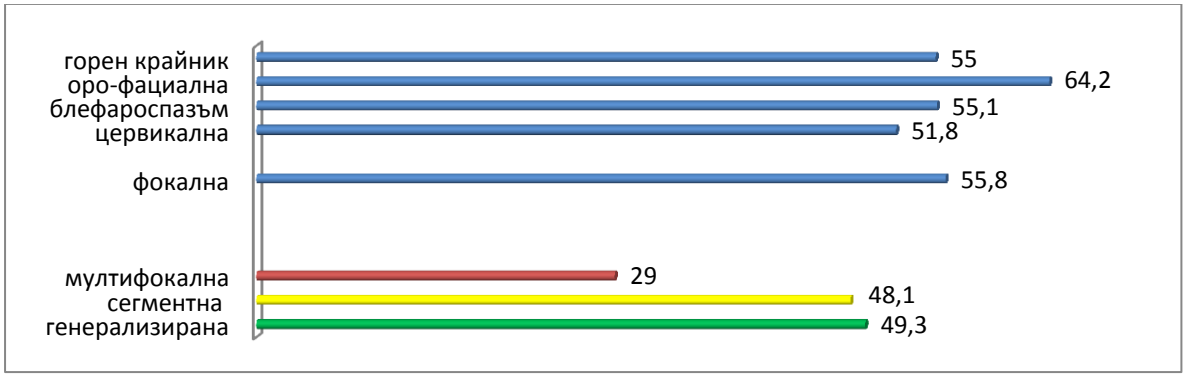
При болните със сегментна дистония се установява леко превалиране на женският пол – 59% жени и 41% мъже, като при болните с краниоцервикална дистония преобладават мъжете - 75%, а синдрома на Мейдж се среща еднакво и при двата пола, базирано на 4 случая и съставлява общо 23,5% от сегментните дистонии. При пациентите с генерализирана дистония се установява превалиране на мъжкият пол – около 66,7% от болните са мъже, жените са съответно около 33,3%. При мултифокалната дистония мъжете и жените са по 50%, базирано на два случая (фиг.13.).

Фиг.13. Съотношение между половете при отделните видове дистонии



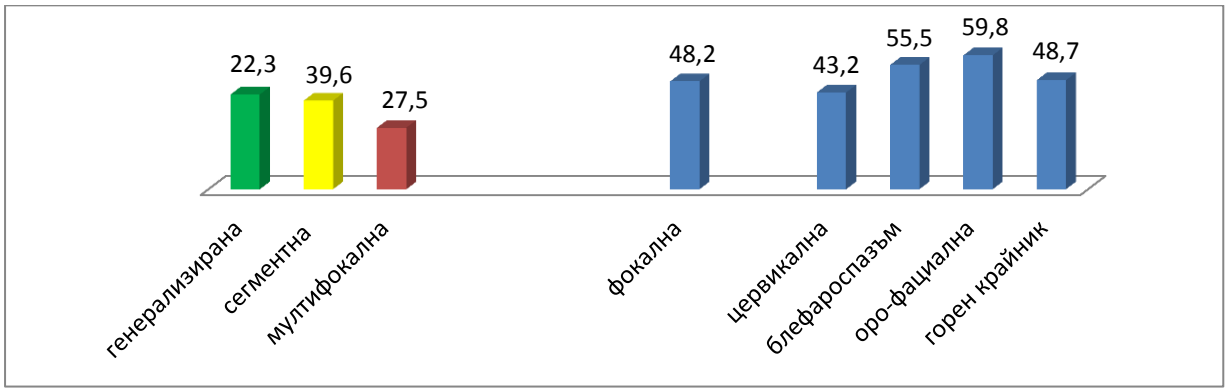
По отношение на възрастовото разпределение (към 2012 г.) – средната възраст на болните с фокална дистония е 55,8 (SD=16,0) години, като средната възраст на болните с цервикална дистония е 51,8 (SD=16,4) години, на болните с блефароспазъм – 55,1 (SD=21,3) години, на болните с орофациална дистония – 64,2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

Фиг.14. Средна възраст на болните спрямо вида дистония (към 2012 г.)



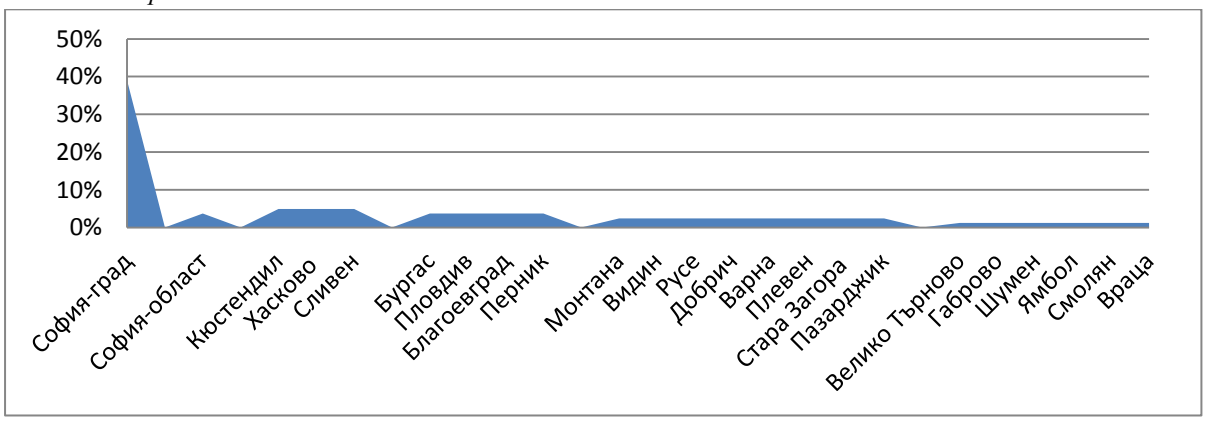
Според възрастта на възникване, фокалните дистонии започват средно на 48,2 (SD=15,6) години, като цервикалната дистония започва средно на 43,2 (SD=15,1) години, блефароспазмът – на 55,5 (SD=11,4) години, орофациалната дистония – на 59,8 (SD=15,3) години и фокалните дистонии на горен крайник – на 48,7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

Фиг.15. Възраст (години) на възникване на дистонията



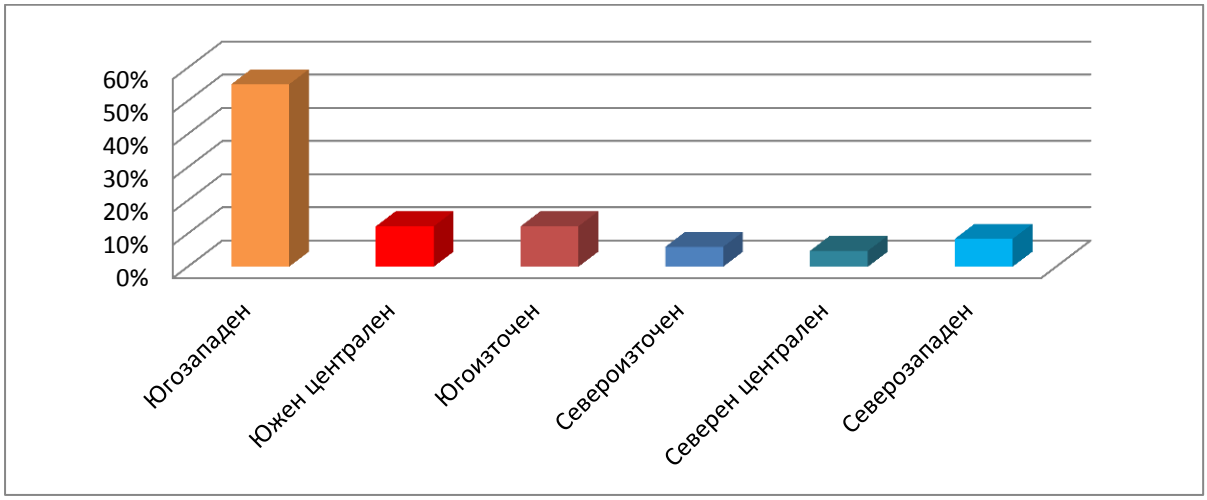
Според населеното място най-много болни са от Софийския регион – 42,7%, като от София-град са 39%, а София-област – 3,7 %. От областите Кюстендил, Хасково и Сливен – са хоспитализирани по 4,9%. От областите Бургас, Пловдив, Благоевград и Перник – по 3,7%. От областите Видин, Плевен, Стара Загора, Добрич, Монтана, Русе, Варна и Пазарджик - са хоспитализирани около 2,4%, а от областите Враца, Велико Търново, Шумен, Габрово, Ямбол и Смолян – 1,2% (фиг.16.).

Фиг.16. Разпределение на болните по области



Същите тези болни, разпределени по райони са както следва: от Югозападен район – 55%, Южен централен район – 12,2%, Югоизточен район – 12,2%, Североизточен район – 6% , Северен Централен район – 4,8% и Северозападен район – 8,4% (фиг.17.).

Фиг.17. Разпределение на болните по райони



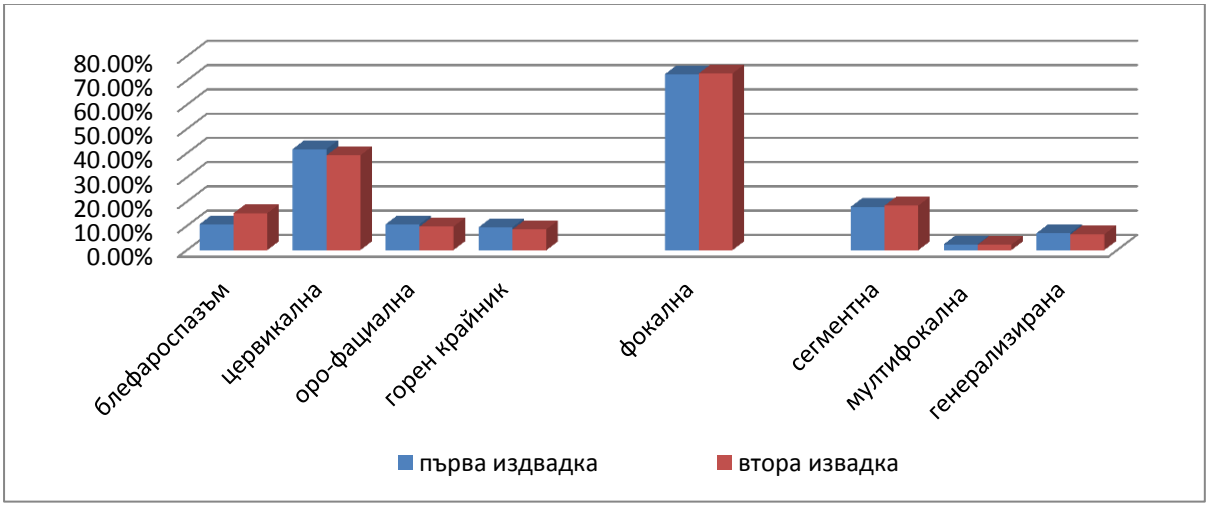
След добавянето на новите осем случая се запазва същото разпределение - болните от Южна България са значително повече от тези от Северна България, а болните от западните части на България са повече от тези от източните.

1.4. Сравняване на данните от двете извадки

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

Не се установява статистически значима разлика между двете извадки при съотношението между отделните видове дистонии $\chi^2(6, n=176)=0,864$, p=0,99 (ns), (фиг.18.).

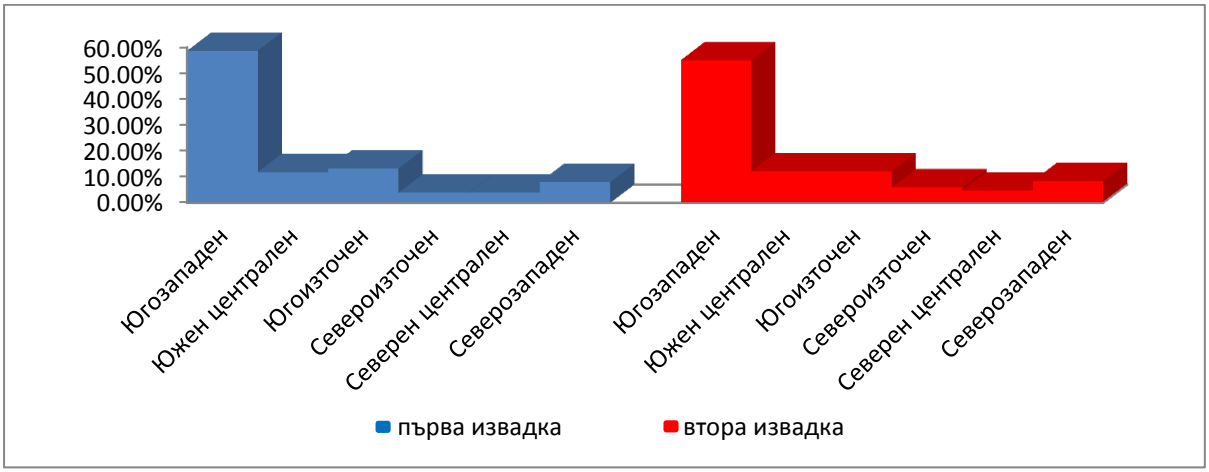
Фиг.18. Разпределение на видовете дистонии в двете извадки



По отношение на разпределението на болните по области при втората извадка се установява леко намаление на болните от София – област, статистическо незначимо, p>0,05 (ns), незначима промяна в процентното разпределение на болните по области, p>0,05 (ns). При добавяне на допълнителните осем случая е регистриран един болен от гр. Шумен, като в предходната извадка от този град не са били регистрирани случаи.

Съответно не се променя съотношението на болните по райони – и за двете извадки болните от Южна България са значително повече от тези от Северна България, а болните от западните части на България са повече от тези от източните (фиг.19.).

Фиг.19. Разпределение по райони в двете извадки



Обобщение на резултатите: По съответната формула процентът на периодната болестност за страната за 2011 г. е 0,00074681889% с 95% CI [$-5.4944e^{-6}$ + $9.4419\ e^{-6}$] при p=0,05 или 0,00075%, или около 0,001%. Според получените резултати, базирани върху документални източници на потърсилите специализирана помощ лица, идиопатичната дистония е рядко заболяване за нашата държава.
При добавяне на осемте допълнителни случая, към болните, прегледани по медицинска документация с потвърдена диагноза идиопатична дистония, демографските данни не се променят значително, p>0,05 (ns). Налице са някои малки, статистически незначими разлики в извадките като едната от тях е увеличаване на делът на болни със синдром на Мейдж, като се запазва междуполовото съотношение. Промени се и съотношението време от началото на оплакванията до поставяне на диагнозата/вид дистония, като при анализа на случаи само от болничния архив най-късно сред фокалните дистонии се диагностицира блефароспазъмът, а при включване и на допълнително прегледаните през 2012 г. пациенти - най-късно се диагностицира цервикалната дистония (от фокалните форми). Разликата между двете извадки, обаче, не е статистически значима, p>0,05 (ns).

2. РЕЗУЛТАТИ ОТ КЛИНИЧНАТА ИЗВАДКА

2.1. Клинико-демографски характеристики

Клинично са прегледани и изследвани 75 болни с идиопатична дистония през периода 2008-2012 година. Изследваните 75 болни са на възраст между 23 и 82 години със средна възраст 52,8 (SD=16,0) години. От тях 52 (69,3%) са жени, на средна възраст 53,7 (SD=16,5) години, а 23 болни (30,7%) са мъже, на средна възраст 50,6 (SD=15,2) години (табл.1).

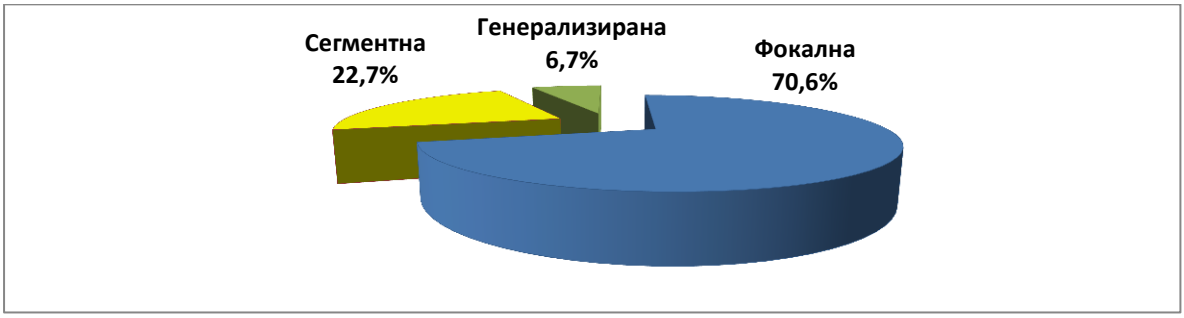
Табл.1. Възраст и пол на клинично изследваните болни

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

Най-много болни (35,1%) са от град София. От София-област и страната прегледаните болни в УМБАЛНП "Св. Наум" са значително по-малко, като най-голяма част от тях са от област Сливен (6,8%), следвани от София-област (5,4%), Кюстендил (5,4%) и Пловдив (5,4%), а от останалите области прегледаните болни са по-малко от 5% за област. Прави впечатление преобладаване на болните от южните региони на страната.
Повече от половината прегледани болни са с кратка давност на заболяването – до 2 години от началото на оплакванията. Най-много болни (25,3%) са с едногодишна давност на дистонията, 14,7% са с давност на оплакванията по-малко от година и 12% са с двугодишна давност на заболяването. Отбелязва се известен пик на болни, потърсили специализирана помощ на четвъртата (9,3%), деветата (5,3%) и петнадесетата (5,3%) година от заболяването.

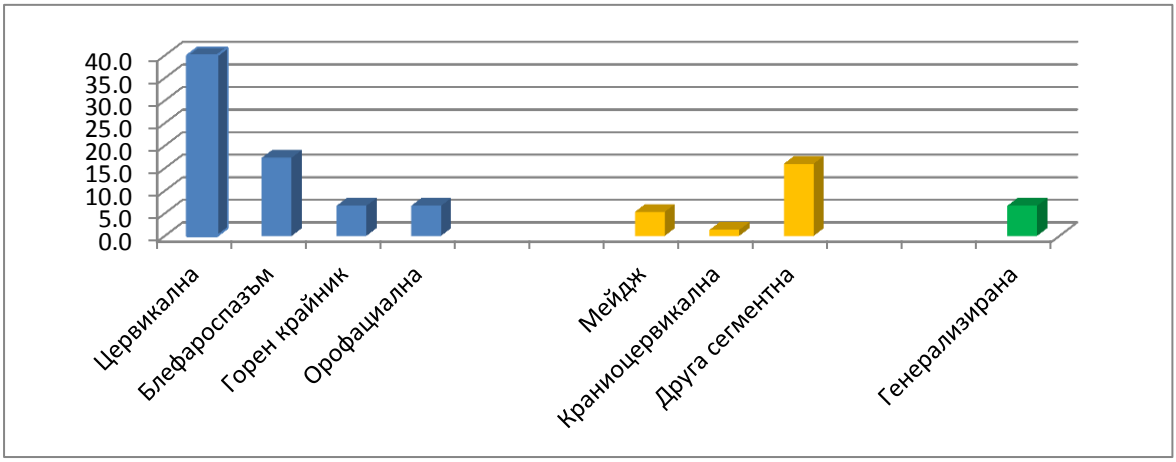
От прегледаните болни най-голяма част се пада на тези, с фокална дистония – 53 пациента (70,6%), след това – на болните със сегментна дистония – 17 болни (22,7%), а най-малко са болните с генерализирана дистония – 5 човека (6,7%). В настоящата извадка не се установяват болни с мултифокална дистония (фиг.20.).

Фиг.20. Разпределение на видовете дистония в клиничната извадка



От болните с фокална дистония най-много са тези, с цервикална – 30 болни, последвани от болните с блефароспазъм – 13 болни, а прегледаните с орофациална и дистония на горен крайник са по пет човека. При болните със сегментна дистония сравнително често се срещна синдромът на Мейдж – 4 пациента, при един пациент се установи краниоцервикална дистония, а при останалите 12 пациента – различни комбинации от засягане на торс и горен крайник или засягане на долната част на лицето, в комбинация с тортиколис и въвличане на аксиалната мускулатура, със или без засягането на горен крайник; срещна се и варианта – засягане на два горни крайника и аксиална мускулатура (фиг.21.).

Фиг. 21. Анатомично разпределение на дистониите



При всички видове първични дистонии се отчита леко преобладаване на женският пол като единствено при генерализираната дистония се забелязва сигнификантно превалиране на мъжкият пол (p=0,013), (табл.2.).

Табл.2. Полово съотношение между отделните видове дистония

Вид дистония	**Мъже**		**Жени**		p
	N	**%**	**N**	**%**	
Фокална	13	56,5	40	76,9	0,073
Сегментна	6	26,1	11	21,2	0,638
Генерализирана	4	17,4	1	1,9	**0,013**
Общо	23	100,0	52	100,0	

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

Следователно възрастта на пациента и видът дистония, от който страда, са в пряка зависимост (p=0,028), (табл.3.).

Табл.3. Възрастово съотношение между отделните видове дистония

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

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

2.2. Клинични и клинико-инструментални характеристики

2.2.1. Фамилна анамнеза

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

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

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

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

2.2.2. Рискови фактори

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

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

2.2.3. Сетивни трикове

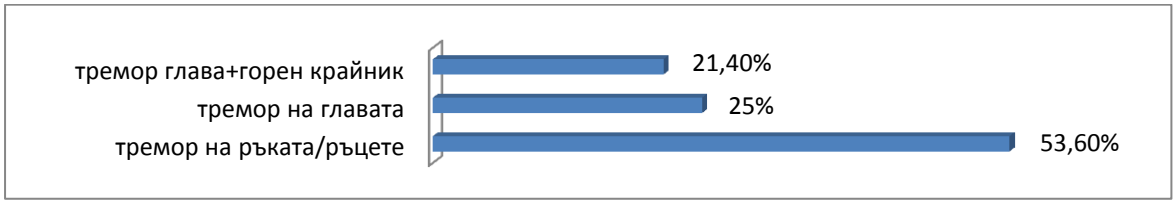
По отношение на повлияването на различните видове първични дистонии от прилагането на сетивни трикове се установява значимо облекчаване на симптоматиката от приложението на различни сетивни трикове (най-често докосване по бузата, врата, клепачите, брадичката) при пациентите с цервикална дистония (p<0,0001).

2.2.4. Тремор

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

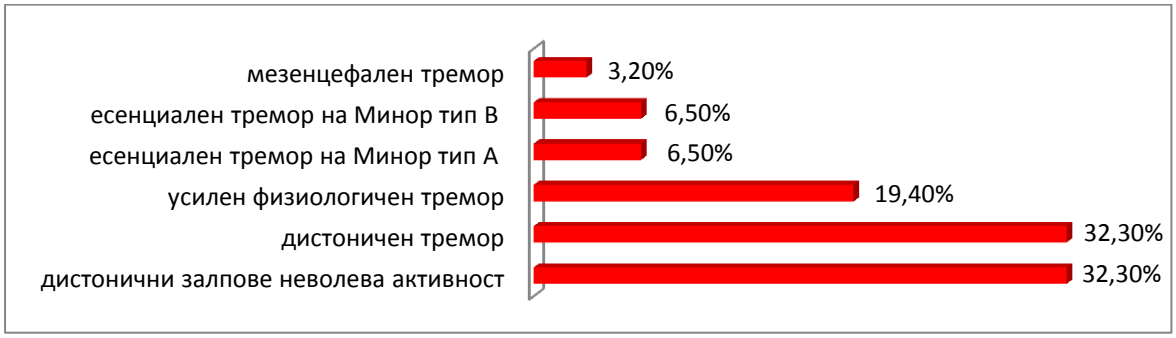
От тях 21 пациента са с цервикална дистония, 4 – с блефароспазъм, 3 – с орофациална и 3 – с дистония на горен крайник (общо 31 пациента с фокална дистония), 8 пациента са със сегментна и 2 пациента – с генерализирана дистония. При 28 от прегледаните болни има клинични данни за тремор, като при 15 пациента треморът засяга само крайниците - единият или и двата горни крайника, при 7 болни треморът е само на главата, а при 6 болни треморът обхваща глава и ръка/ръце. От тях 13 пациента са с цервикална дистония, 3 – с блефароспазъм, 3 – с орофациална и 2 – с дистония на горен крайник, 5 пациента са със сегментна и 2 пациента – с генерализирана дистония. При 10 от болните с клинични данни за тремор не е провеждана треморограма. При останалите 18 пациента треморът е и клинично, и електромиографски верифициран, като от тях 7 пациента са с цервикална дистония, 1 – с блефароспазъм, 3 – с орофациална и 1 – с дистония на горен крайник, 4 пациента са със сегментна и 2 пациента – с генерализирана дистония (фиг.22.).

Фиг. 22. Клинични характеристики на тремора



При общо 31 от прегледаните болни е проведена треморограма. При 10 болни има ЕМГ данни за дистонични залпове от неволева мускулна активност в изследваните мускули в покой. При 10 болни има електромиографски верифициран тремор с характеристиките на дистоничен тремор. При 6 болни има електромиографски данни за усилен физиологичен тремор. При 2 болни има електромиографски данни за есенциален тремор на Минор тип А и при 2 болни – за есенциален тремор на Минор тип В. При един пациент има електромиографски верифициран мезенцефален тремор. При 5 болни има ЕМГ данни за тремор, без клинично да е наблюдаван такъв към момента на прегледа, вероятно поради дискретната изява на тремора или поради това, че последният е с непостоянен характер (фиг.23.).

Фиг. 23. ЕМГ характеристики на тремора



2.2.5. Консултации

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

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

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

Десет болни са прегледани от психиатър като при всичките има данни за психични нарушения – 4 болни (40%) са с данни за депресивен епизод, 2 болни (20 %) са с тревожно-депресивен епизод, установен към

момента на прегледа. По един случай (10%) е диагностициран със социална фобия, с протрахирана реакция на стрес (10%) и с дисоциативно личностово разстройство (10%). Един болен (10%) е с доказана шизофрения (с начало след дистонията), без психотична симптоматика към момента на прегледа.
В изследваната извадка не се установява статистически значима връзка между честотата и разпределението на неврооофталмологичната, отоневрологичната или психиатрична симптоматика спрямо видът на дистонията, p>0,05 (ns).

2.2.6. Инструментални изследвания

Отделено е внимание на проведените по време на прегледа/болничния престой или в миналото инструментални изследвания.
Общо 42 от болните са провели образно изследване – КТ/МРТ на главен мозък. При 34 от тях (81%) то е рамките на нормата, а при 8 болни (19%) има данни за корова атрофия, без да е отбелязана друга патологична находка.
Общо 22 болни са провели образно изследване – рентгенография/КТ/МРТ на шиен отдел. Нормални резултати са отчетени при 3 пациента (13,6%), 7 болни (31,8%) са с данни за дискова херния, а 12 болни (54,5%) – с остеохондрозни изменения на гръбначния стълб.
Резултатите от проведените образни изследвания не корелират с вида на дистонията p>0,05 (ns), с изключение на болните със сегментна дистония, при които се отчита сигнификантно по-висок процент на корова атрофия (p=0,003), (табл.4.).

Табл.4. Вид дистония и проведени образни изследвания

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

При 4 болни е проведена електроенцефалография – при 3 болни (75%) изследването е в рамките на нормата, а при 1 болен (25%) има данни за дифузни неспецифични промени.
При 7 болни е проведено доплер/дуплекс скениране на магистралните артерии на главния мозък или транскраниална доплерова сонография, като при всичките липсва значима съдова патология.
Сигнификантна връзка между отчетената патология при проведените изследвания и консултации и давността на основното заболяване се установява единствено при болните с дистония и отоневрологична симптоматика (p=0,031), (табл.5.). Съответно с повишаване на давността на дистонията се покачва и отоневрологичната патология.

Табл.5. Давност на дистонията и проведени изследвания и консултации

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

2.2.7. Придружаващи заболявания

По отношение на придружаващите заболявания, установени в миналото, както и на новооткритата съпътстваща патология (табл.6.), най-много болни са с неврологични – 32 болни (42,7%) и кардиологични – 25 пациента (33,3%) придружаващи заболявания, следвани от психиатричните – 17 болни (21,3%) и очни – 10 болни (13,3%) придружаващи заболявания. Най-честото придружаващо заболяване е артериалната хипертония – от която страдат 24 от изследваните (32%). На второ място е вертеброгенната патология – 19 болни (25,3%), като от тях 12 са с остеохондрозни изменения (16%) и 7 болни (9,3%) – с дискови хернии. На трето място по честота са болните с придружаваща депресивна симптоматика – 11 болни (14,6%), като 7 (9,3%) от тях към момента преживяват или са преживели депресивен, а 4 болни (5,3%) – тревожно-депресивен епизод. Общо 8 пациента (10,7%) са с данни за отоневрологичен синдром.

Табл.6. Придружаващи заболявания

Сърдечно-съдови	**N**	**% от общия брой**	**% от патологията**
Артериална хипертония	24	32,0	96,0
Исхемична болест на сърцето	1	1,3	4,0
Общо патология	25	33,3	100,0
Не	50	66,7	
Общо	75	100,0	
Ендокринни	**N**	**% от общия брой**	
Захарен диабет - тип II	2	2,7	
Не	73	97,3	
Общо	75	100,0	
Бъбречни	**N**	**% от общия брой**	**% от патологията**
Нефректомия	1	1,3	16,7
Пиелонефрит	2	2,7	33,3
Нефролитиаза	2	2,7	33,3
Киста на бъбрек	1	1,3	16,7
Общо патология	6	8,0	100,0
Не	69	92,0	
Общо	75	100,0	
Неврологични	**N**	**% от общия брой**	**% от патологията**
Дискова херния	7	9,3	21,9
Остеохондроза	12	16	37,5

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

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

Отчита се сигнификантна връзка между наличието на цервикална дистония и друга неврологична симптоматика (p=0,0002) – най-често вертеброгенна патология или отоневрологичен синдром, което би

могло да се интерпретира с влияние на спазъма на шийната мускулатура при тортиколис върху подлежащите структури в шийният отдел на гръбначния стълб и с евентуалната промяна в сензорната информация за положението на главата.

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

Давността на дистонията оказва сигнификантно влияние единствено върху неврологичните придружаващи заболявания (p=0,27) и не повлиява развитието на останалата придружаваща патология, p>0,05 (ns), (табл.7).

Табл.7. Статистически корелации между давността на дистонията и придружаващите заболявания

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

По отношение възрастта на изследваните болни и връзката с придружаващата основното заболяване патология се установява статистически значима връзка единствено между покачването на възрастта и развитието на сърдечно-съдова патология (p=0,0001), (табл.8.).

Табл.8. Статистически корелации между възрастта на болните и придружаващите заболявания

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

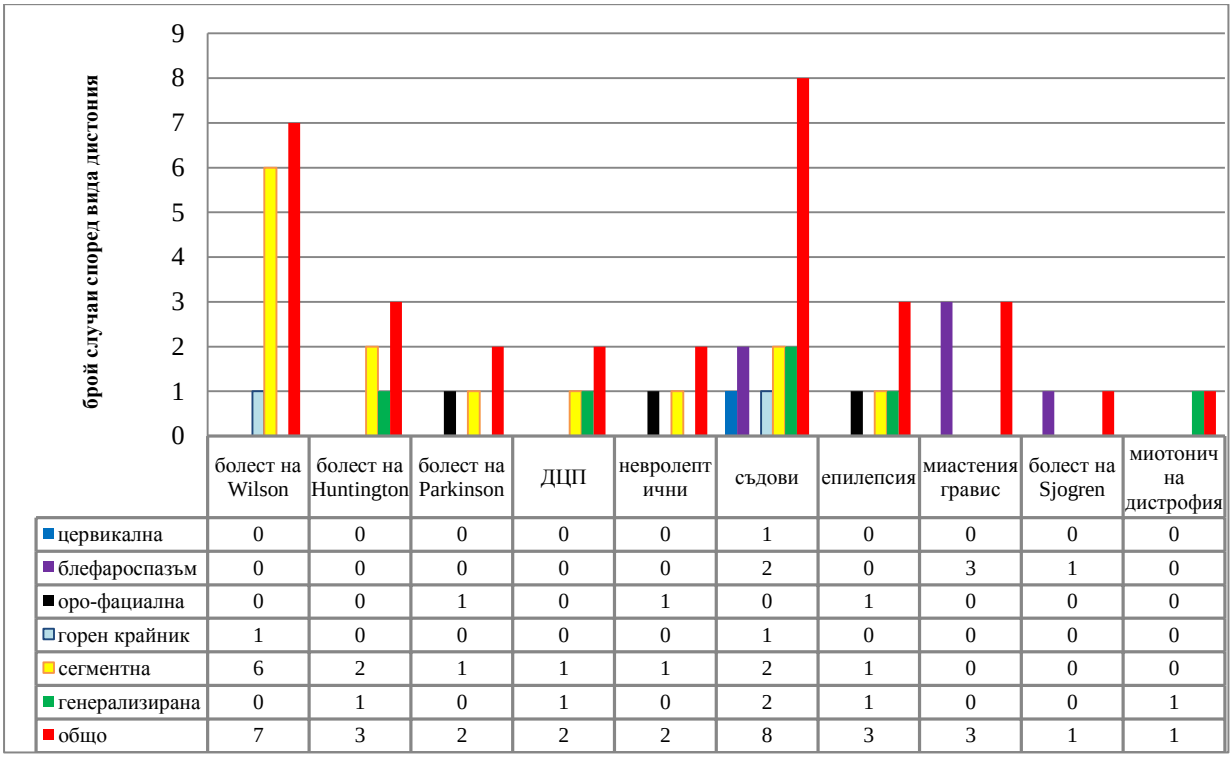
Ендокринни	Не	73	52,3	16,0	-1,46	73	0,148
	Да	2	69,0	11,3			
Други	Не	59	52,6	15,8	-0,15	73	0,881
	Да	16	53,3	17,3			

2.2.8. Диференциална диагноза

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

Най-големи диагностични затруднения възникват при болните със сегментна дистония – 14 случая, следвани от болните с генерализирана дистония и блефароспазъм – по 6 случая (фиг.24.).

Фиг.24. Отхвърлени заболявания в диференциално-диагностичен план



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

2.2.9. Терапевтични интервенции

По време на болничния престой/клиничния преглед пациентите са били лекувани с различни медикаменти или медикаментозни комбинации, описани по-долу (табл. 9.). Само 5 болни (6,8%) са били лекувани с един медикамент, като при един от тях е инжектиран ботулинов токсин (BTX). Останалите 68 болни (93,2%) са лекувани с комбинации от два или повече медикамента. Двама болни (2,7%) не са провеждали лечение към момента на прегледа. Най-често използваната терапевтична схема включва комбинацията от Akineton, Baclofen и Rivotril – 15 болни (20,5%). На второ място по честота е медикаментозната комбинация от Baclofen и Rivotril – 9 болни (12,3%). По-рядко използвани са комбинациите Akineton и Baclofen – 6 пациента (8,2%); Akineton и Rivotril – 5 болни (6,8%) и Akineton, Baclofen, Rivotril и нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС) – 4 болни (5,5%).

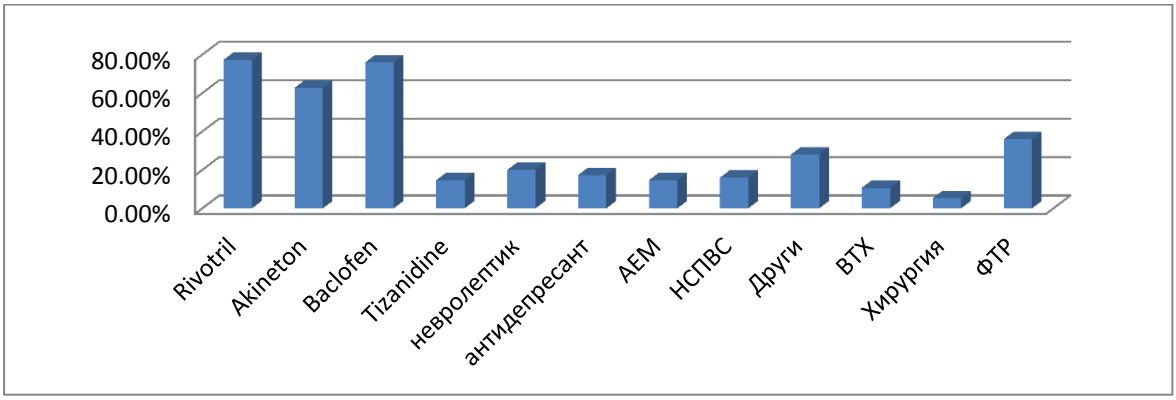
Табл.9. Използвани медикаменти и медикаментозни комбинации

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

По анамнестични и документални данни за всички приемани до момента на прегледа/хоспитализацията медикаменти най-често използваният медикамент е Rivotril, предписван при 58 от пациентите (77,3%), следван от Baclofen, който е прилаган при 57 болни (76%). Akineton е приеман от 47 пациента (62,7%). Tizanidine е изписван при 11 болни (14,7%). Невролептици са приемали 15 пациента (20%), като най-често използваните от тях са Haloperidol, Leponex, Fluanxol, Solian, Chlorprothixen, Rispolept и др. Антидепресанти са приемани от 13 болни (17,3%) като най-често използваните са Remirta, Amitriptyline и Seropram. Антиепилептични медикаменти са предписвани на 11 пациента (14,7%), най-често – валпроат и Gabaneural, по-рядко Carbamazepine. Общо 12 болни (16%) са приемали НСПВС за облекчаване на спазъма, свързан с дистонията. Значително по-рядко са предписвани други медикаменти – в единични случаи леводопа/допаминов агнист, PK-Merz, различни миорелаксанти (Mydocalm, Myolastan), Lucetam и други – общо съставляващи 28% от предписваните медикаменти. Ботулинов

токсин е прилаган на 8 пациента (10,7%), като всички регистрирани апликации са еднократни към датата на прегледа/хоспитализацията. Хирургични интервенции са претърпели 4 болни (5,3%) – като при един болен е извършена дълбока мозъчна стимулация на globus pallidus (операцията е извършена след датата на последния преглед и резултатите от нея не са разглеждани в настоящата разработка), при двама болни е извършена периферна денервация в шиен отдел, а при един пациент (с блефароспазъм) - козметична операция на клепачите. Различни физиотерапевтични техники и двигателна рехабилитация са провели 27 (36%) от изследваните болни (фиг.25.).

Фиг.25. Използвани средства за лечение на дистониите



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

BFM скалата за тежест на двигателната симптоматика при болните с дистония разделя тялото на девет анатомично обособени региона. Прилагайки скалата върху изследваната извадка пациенти, при които клинично се установи наличието на фокална (цервикална, блефароспазъм, орофациална и дистония на горен крайник), различни комбинации на сегментна и генерализирана дистония, целим да разберем до колко скалата е приложима в условията на досегашната клинична практика за оценка на дистониите. Аналогично за BFM скалата за инвалидизация и TWSTRS скалата за оценка на тортиколиса. На таблицата по-долу (табл.10.) са представени крайните резултати от BFM скалите за оценка на тежестта на двигателната симптоматика и на инвалидизацията и TWSTRS, съпоставени с клинично диагностицираните видове дистонии.

Табл.10. Съпоставка между клиничната диагностика на видовете дистонии и крайните резултати от скалите за оценка на дистониите

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

Установява се статистически значима разлика в резултатите от BFM скалата за оценка на тежестта на дистонията ($p<0,0001$) и за оценка на инвалидизацията ($p<0,0002$) спрямо отделните видове дистония според анатомичното засягане – цервикална, блефароспазъм, орофациална, дистония на горен крайник, сегментна и генерализирана дистония, което представлява клинично доказателство за специфичността на скалата по отношение на изследваните анатомични региони (табл.11.).
При TWSTRS скалата не се установява сигнификантна разлика, $p=0,473$ (ns), между изследваните болни със сегментна и цервикална дистония. Това се дължи на факта, че включените болни със сегментна дистония целенасочено са подбрани така, че водещата симптоматика да е от страна на шийната мускулатура, а останалите симптоми да са дискретно проявени, тъй като TWSTRS скалата е създадена за оценка на цервикалната дистония. Липсата на значими различния в двете групи показва, че при изследваните болни със сегментна дистония наистина водеща е цервикалната симптоматика (табл.11.).

Табл.11. Корелации между клиничната оценка и оценката от скалите

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

Възрастта на изследваните болни не повлиява резултатите от приложените скали $p>0,05$ (ns).
Един месец след първоначалният преглед скалите са приложени повторно върху същият контингент болни, при приблизително сходни условия. Крайните резултати от повторното приложение на скалите са описани в таблицата по-долу (табл.12.).

Табл.12. Крайни резултати от повторното приложение на скалите

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

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

Обобщение на резултатите: При 5,3% от изследваните има положителна фамилна анамнеза за дистония и/или тремор. В 8% от изследваните болни има анамнеза за предшестваща травма на главата, а в 7,7% от болните с блефароспазъм – за често рецидивиращи конюнктивити.
Регистрира се сигнификантно повлияване на оплакванията от приложението на сетивни трикове при болните с цервикална дистония.
Малко над половината от болните с дистония имат и тремор.
От фокалните дистонии са прегледани болни с цервикална дистония, блефароспазъм, орофациална и дистония на горен крайник (графоспазъм, професионални). От сегментните дистонии са изследвани болни със синдром на Мейдж, краниоцервикална дистония и различни комбинации от засягане на аксиална мускулатура, горни крайници, глава. Давността на заболяването варира от под една до 33 години, средно 5,4 години. Изследвани и анализирани са корелации между вида на дистонията, възрастта на болните и давността на заболяването с наличните придружаващи заболявания и резултатите от проведените консултативни прегледи и инструментални изследвания. Придружаващите заболявания са разделени в 8 категории според честотата им в изследваната извадка – неврологични, сърдечно-съдови, психиатрични, очни, ортопедични, бъбречни, ендокринни и други. Статистически значима зависимост се установява при блефароспазъма с честотата на травматичната и ортопедична патология. Давността на цервикалната дистония корелира с честотата на неврологичната съпътстваща симптоматика - предимно вертеброгенна патология и отоневрологични нарушения. В останалите случаи придружаващите заболявания се развиват независимо от дистонията като последната не ги повлиява, така като и те не оказват сигнификантно влияние върху нея.
По-чести диференциално-диагностични затруднения възникват при, болестта на Wilson, болестта на Huntington, както и при съдовите заболявания.
Основното лечение на всички форми на дистония в изследвания контингент е медикаментозната терапия – най-често медикаментозни комбинации от бензодиазепини (Rivotril), Akineton и Baclofen. В единични случаи е отчетено значително повлияване на симптоматиката, но като цяло терапевтичният ефект е бавен и частичен.

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

3.1. Лингвистична адаптация

1.1.1. Резултати от етапите на превода

При осъществяването на втория прав превод (Етап I), се съобщи за трудност с превеждането на термините: „weight factor" и "severity factor". След консултация се стигна до консенсус терминът „weight factor" да бъде преведен като „коефициент", предвид, че с него се мултиплицира резултатът за всеки един въпрос от двигателната скала и числовите му стойности са предварително зададени в скалата като 0,5 или 1,0. Така преведен, терминът запазва смисловото си съдържание. Терминът "severity factor" се преведе като „фактор тежест на симптоматиката". Терминът "provoking factor" се преведе като „фактор, провокиращ дистония", което въпреки, че представлява по-дълга фраза, запазва смисълът на оригинала и като звучене е по-близко до „фактор тежест на симптоматиката".
В частта „хранене" при превеждането на „finger food only" възникнаха колебания между вариантите „може да се храни само с пръсти" и „не може да използва прибори". Първият вариант предлага по-близък до оригинала превод, но в контекста на скалата предизвиква известни неясноти, заради това се предпочете вторият вариант. „mild food" се преведе с най-близко смисловото „течно-кашава храна".
Поради липса на точен български еквивалент на терминът „anarthria" в частта от скалата, оценяваща разбираемостта на говора, последният се замени с описателната фраза "неразбираем говор". В частта „хигиена и обличане" вариантът на отговор „clumsy; independent" беше преведен описателно –

„съществува известна несръчност, но може самостоятелно да извършва хигиенните си навици“ и съответно „съществува известна несръчност, но може да се облича самостоятелно“.
В процеса на дискусии на Етап IV – за постигане на разбираема, но концептуално еквивалентна на оригинала предварителна версия, се изгладиха някои противоречия в превода и се добавиха някои допълнителни – уточняващи думи, непроменящи смислово изразите, с цел, по-лесно разбиране на текста.
Основното затруднение при превеждането на субскалата за инвалидизация се отчете при превода на термините „feeding” и “eating/swallowing”, тъй като на български език и двата термина се превеждат като „хранене“. След известни дискусии се взе решение категорията „feeding“ да се преведе като „хранене“, а категорията “eating/swallowing” да остане само „преглъщане“.

3.2.2. Резултати от пилотното тестване

При раздаването на предварителната версия на двигателната субскала, лицата с медицинско образование са попитани за предпочитанието им към някои изрази, за които са останали известни колебания след преводите. В частта „дясна/лява ръка“ на изречението “Obvious dystonia, but not disabling.” 4 от запитаните (80%) са предпочели превода „Видима дистония, но неинвалидизираща“ пред „Видима дистония, но ненарушаваща ежедневните функции.“. В частта „десен/ляв крак“ от превода на изречението „Severely impairs walking or requires assistance.” 3 от запитаните (60%) са предпочели варианта „Тежко нарушение на походката или необходимост от чужда помощ.“ пред „Тежко нарушение на походката или необходимост от помощни средства.“. В частта „тяло“ изречението „Definite bending, but not interfering with standing or walking.” всичките 5 интервюирани (100%) са предпочели да се преведе като „Видимо навеждане, което не пречи на изправения стоеж или ходенето.“ вместо „Определено навеждане, което не пречи на изправения стоеж или ходенето.“. Интервюираните лица намират първия израз за по-разбираем, въпреки че е семантично по-отдалечен от оригинала. Не са докладвани допълнителни забележки или препоръки.
Предварителната версия на субскалата за инвалидизация е тествана върху 20 лица – 5 с медицинско образование, 10 доброволеца - здрави контроли над 18 години и с минимум завършено основно образование и 5 болни с идиопатична дистония. Въпросите са оценени като разбираеми и лесни за отговаряне, с някои изключения, изброени по-долу: Десет от тестваните (50%) са изказали съмнение, че „нормален“ във въпроса за оценка на говора би могло да се тълкува по различни начини. Поради това терминът „нормален“ се замени с описателната фраза „напълно разбираем“. Шестима от изследваните (30%) са изказали съмнение, че „нормално“ във въпроса за хигиена би могло да не се разтълкува еднозначно, поради което терминът е заместен с описателният израз „без затруднения в поддържането на хигиенните навици“. Според едно от тестваните лица (5%) вариантът на отговор „нормално“ в частта „обличане“ не е достатъчно ясен. Дискутира се дали терминът „нормално“ да бъде заменен с „без затруднения“, но тъй като останалите изследвани не съобщиха за неяснота в обсъжданите въпроси, накрая се прие да остане дословният превод на термина – т.е. „нормално“.

3.3.3. Резултати от прилагане на окончателния вариант

След внасянето на последните корекции, окончателната версия на BFM-Bg е изследвана върху 75 болни с идиопатична дистония. Възможността за възприемане на скалата е оценена на базата на това, дали е отговорено на всички въпроси и дали са били необходими допълнителни пояснения. Всички изследвани пациенти са съобщили, че добре разбират скалата като цяло, както и всеки един от въпросите по отделно. Пациентите не са имали затруднения при отговарянето на въпросите и не са се нуждаели от допълнителни разяснения. Няма въпроси, на които да не е отговорено.

3.2. Психометрична валидация на BFM

Резултатите за надеждност и валидност са представени на табл. 13-22.

Табл.13. Резултати от двигателната субскала, оценявана от клиницист – дескриптивна статистика

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

Табл.14. BFM двигателна субскала

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

Табл.15. Анализ на надеждността (reliability) на BFM субскалата за тежест на двигателната симптоматика: чрез изследване на Cronbach's alpha coefficient и Inter-item correlations

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

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

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

Табл.16. Анализ на надеждността (reliability) на BFM субскалата за тежест на двигателната симптоматика: чрез оценка на вътрешната/повторна надеждност (intra-rater reliability) посредством изследване на Intraclass correlation coefficient (ICC)

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

Субскалата за тежест на двигателната симптоматика, оценявана от клиницист, представя отлични стойности на ICC>0,9 (r=0,90-1,0) поотделно за всеки въпрос, както и за крайния резултат. Това показва много добра възпроизводимост на резултатите и е мярка за добрата надеждност на скалата.

Табл.17. Резултати от BFM - субскалата за инвалидизация, оценявана от пациента

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

Табл. 18. BFM - инвалидизация

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

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

Статистически анализ на въпросите в скалата	Средни стойности	Вариабилност	Обща корелация на коригираните въпроси	Cronbach's Alpha
Говор	5,49	14,361	,354	,715
Писане	5,17	14,713	,192	,772
Хранене	5,16	13,704	,539	,671
Преглъщане	5,73	15,333	,515	,691
Хигиена	4,89	12,691	,710	,629
Обличане	5,28	13,042	,739	,631
Ходене	4,35	14,338	,296	,734
Cronbach's alpha			0,77	
Inter-item correlations			0,32	

Високият коефициент Cronbach's alpha (0,77) и сравнително ниските Inter-item correlations (0,32) представят добра вътрешна съгласуваност на скалата, което демонстрира добра надеждност на използвания инструмент.

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

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

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

Табл. 21. Анализ на валидността (validity) на скалата – сравнение между двете субскали на BFM

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

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

Табл. 22. Анализ на валидността (validity) на скалата – сравнение между двете субскали на BFM след 1 месец

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

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

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

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

4.1. Лингвистична адаптация

4.1.1. Резултати от етапите на превода

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

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

4.1.2. Резултати от пилотното тестване

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

Предварителните версии на субскалите за оценка на инвалидизацията и болката са тествани върху 20 лица – 5 с медицинско образование, 10 здрави контроли – над 18 години и с минимум завършено основно образование и 5 болни с цервикална дистония. Пациентите и доброволците не са интервюирани по субскалата, оценяваща тежестта на тортиколиса, тъй като последната се попълва само от клиницист. Двете субскали като цяло и въпросите по отделно са оценени като разбираеми. Единственото затруднение възникна в част IIIБ „Продължителност на болката", където възможните отговори са

представени като процент от денонощието, в който пациентът изпитва болка. Повечето от изследваните се забавиха при отговора на този въпрос, а четирима от тях (20%) са съобщили, че изпитват затруднения в пресмятането на процентите. Поради това се взе решение в скалата да бъдат добавени и часовите еквиваленти на споменатите проценти за улеснение на изследваните.

4.1.3. Резултати от прилагането на окончателния вариант

След последните корекции се оформи окончателната версия на TWSTRS-Bg която е изследвана върху 39 пациента. Възможността за възприемане на скалата е оценена на базата на това, дали е отговорено на всички въпроси и дали са били необходими допълнителни пояснения. Всички изследвани пациенти са съобщили, че добре разбират скалата като цяло, както и всеки един от въпросите и не се нуждаят от допълнително уточняване. Няма въпроси, на които да не е отговорено.

4.2. Психометрична валидация на TWSTRS

Резултатите за надеждност и валидност са представени на табл. 23-26.

Табл. 23. Резултати от TWSTRS – дескриптивна статистика:

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

Табл. 24. Анализ на надеждността (reliability) на скалата: чрез изследване на Cronbach's alpha coefficient и Inter-item correlations

Изследвани пролменливи	Cronbach's alpha	Промяна
I (A1) Максимален обем на движение: Ротация	0,9047	-0,01031
I (A2) Латероколис	0,9160	0,001043
I (A3) Антероколис/Ретроколис	0,9132	-0,001818
I (A4) Латерално отклоняване на главата	0,9132	-0,001810
I (A5) Сагитално отклоняване на главата	0,9230	0,008051
I (Б) Продължителност	0,9082	-0,006749
I (В) Ефект от прилагане на сетивни трикове	0,9082	-0,006749
I (Г) Повдигане на рамо/Предно изместване	0,9235	0,008557
I (Д) Обем на движенията	0,9173	0,002296
I (Е) Време	0,9042	-0,01080

II (А) Работа	0,9031	-0,01184
II (Б) Ежедневни дейности и самообслужване	0,9020	-0,01300
II (В) Шофиране	0,9055	-0,009510
II (Г) Четене	0,9197	0,004769
II (Д) Телевизия	0,9047	-0,01032
II (Е) Дейности извън дома	0,9026	-0,01235
III (А) Степен на болката	0,9030	-0,01195
III (Б) Продължителност на болката	0,9098	-0,005199
III (В) Инвалидизация, дължаща се на болката	0,9112	-0,003756
Cronbach's alpha	0,9150	
95% lower confidence limit	0,8790	
Inter-item correlations	0,33	

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

Табл. 25. Анализ на надеждността (reliability) на TWSTRS: чрез оценка на вътрешната/повторна надеждност (intra-rater reliability) посредством изследване на Intraclass correlation coefficient (ICC)

Еднократно измерване	**ICC**	**95% Доверителен интервал**		**F статистика към стойност 0**			
		Долна граница	**Горна граница**	**Стойност**	**df1**	**df2**	**Sig**
I (А1)	,939	,886	,968	33,741	38	38	,000
I (А2)	,947	,900	,972	38,667	38	38	,000
I (А3)	,969	,941	,983	64,459	38	38	,000
I (А4)	1,000	1,000	1,000	,000	38	38	,000
I (А5)	1,000	1,000	1,000	,000	38	38	,000
I (Б)	,947	,902	,972	36,207	38	38	,000
I (В)	,992	,984	,996	234,385	38	38	,000
I (Г)	,945	,897	,971	34,385	38	38	,000
I (Д)	,990	,981	,995	194,895	38	38	,000
I (Е)	1,000	1,000	1,000	,000	38	38	,000
II (А)	,960	,926	,979	49,158	38	38	,000
II (Б)	,886	,793	,938	16,275	38	38	,000
II (В)	,838	,713	,911	11,339	38	38	,000
II (Г)	,885	,793	,938	16,809	38	38	,000
II (Д)	,864	,757	,927	14,198	38	38	,000
II (Е)	,986	,973	,993	140,368	38	38	,000
III (А)	,963	,925	,981	60,139	38	38	,000
III (Б)	,937	,884	,967	30,111	38	38	,000
III (В)	,944	,897	,970	34,176	38	38	,000
Краен резултат	,955	,915	,976	44,671	38	38	,000

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

Табл.26. Анализ на валидността (validity) на скалата – сравнение между двете субскали на BFM и TWSTRS:

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

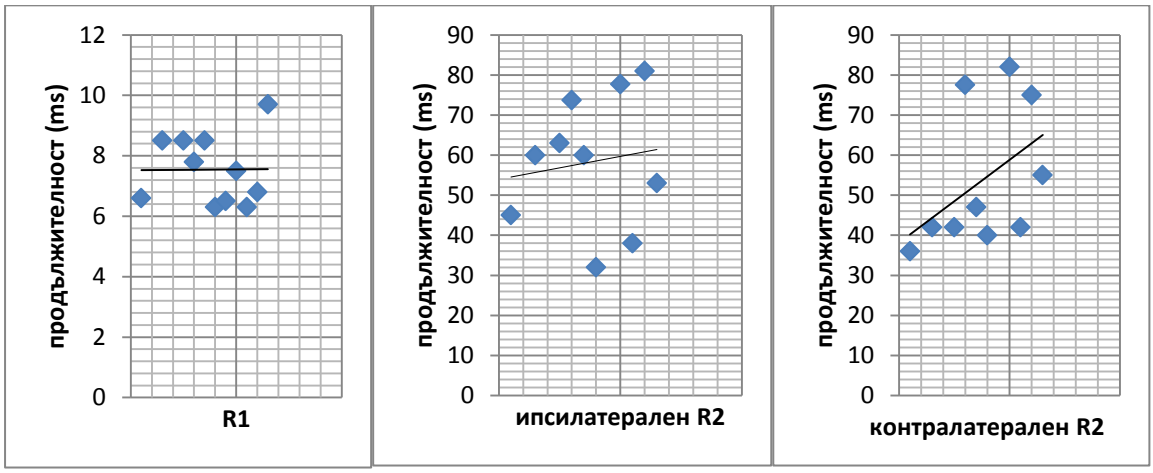
При сравняване на резултатите от TWSTRS скалата и двигателната субскала на BFM се установява сравнително висока, статистически значима корелация (r=0,490, p<0,05).
При сравняване на резултатите от TWSTRS скалата и субскалата за инвалидизация се установява умерена, статистически значима корелация (r=0,370, p<0,05).
Според получените резултати TWSTRS скалата е валиден инструмент за оценка на тежестта на първичната цервикална дистония.

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

5. РЕЗУЛТАТИ ОТ ИЗСЛЕДВАНЕТО НА МИГАТЕЛНИЯ РЕФЛЕКС

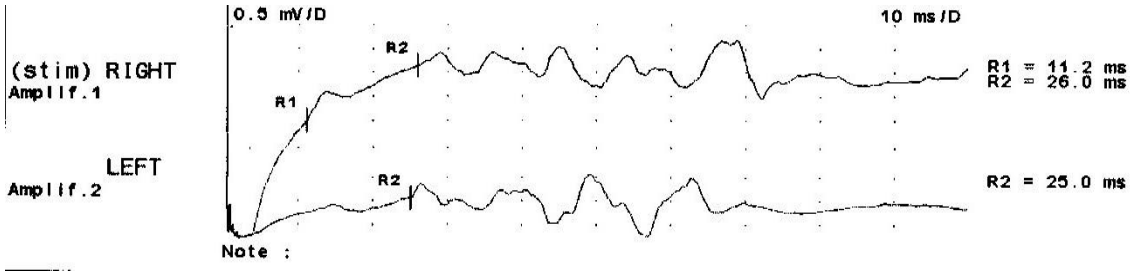
При всичките 20 пациента (100%) латенциите на R1, ипсилатералният R2 и контралатералният R2 компоненти на мигателния рефлекс са в норма. Средните латенции са съответно: за R1 – 10,87 (SD=0,7) ms, за ипсилатералният R2 – 29,88 (SD=5,1) ms и за контралатералният R2 – 28,55 (SD=4,7) ms.
При 55% (11 пациента) е изследвана продължителността на R1 компонента.
При 50% (10 пациента) са изследвани продължителността на ипси- и контралатералният R2 компоненти на мигателния рефлекс.
Средната продължителност на R1 компонента при почти всички изследвани (90,9%) болни, с изключение на един, е в норма [6,3-9,5 ms] според нормите на Kimura и съавт., 1975 г. със средна продължителност на R1 отговора от 7,55 (SD=1,1) ms. При един болен (9,1%) се установи леко повишена продължителност на R1 компонента – 9,7 ms.
Според нормите на Sandrini и съавт, 1985 [до 4,7 ms] всичките изследвани болни са с удължена продължителност на R1 компонента.
Средната продължителност на ипсилатералният R2 компонент, обаче, при повечето болни (80%) се оказа удължена [при норма от 31,4-45 ms по Kimura и съавт., 1975; до 40 ms по Sandrini и съавт, 1985] със средна продължителност на R2 отговора от 58,34 (SD=16,6) ms. При двама болни (20%) продължителността на ипсилатералният R2 отговор е в границите на нормата – съответно 38 и 32 ms, средно 35 (SD=4,2) ms.
Средната продължителност на контралатералният R2 компонент, при повечето болни (80%) също така се оказа удължена [норма до 40 ms по Sandrini и съавт, 1985] със средна продължителност на контралатералният R2 отговор от 53,85 (SD=17,6) ms. При двама болни (20%) продължителността на контралатералният R2 отговор е в границите на нормата – съответно 36 и 40 ms, средно 38 (SD=2,8) ms (фиг.26).

Фиг.26. Продължителност на отговорите на мигателния рефлекс

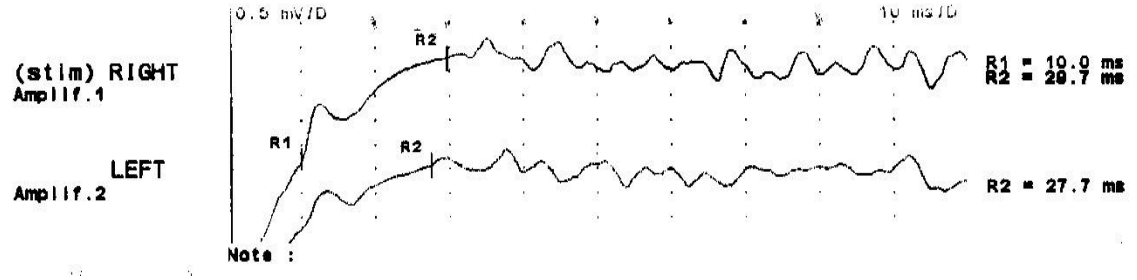


При двама (10%) от всички изследвани 20 (100%) пациента се регистрира както ипси-, така и контралатерален на стимулацията R1 отговор с латенции съответно 11,2 ms и 11,3 ms (фиг. 27-29).
След R1 компонента и при двамата пациента са регистрирани R2 и контралатерален R2 отговори с удължена продължителност – за първия пациент R2 е 60 ms, а контралатералният R2 - 47 ms, за втория пациент R2 е 77,7 ms, а контралатералният R2 - 82 ms.
Двамата болни са с клиника на блефароспазъм, с давност на заболяването за първия пациент – 1 година, а за втория – 3 години. Единият пациент е от мъжки, а другият – от женски пол.

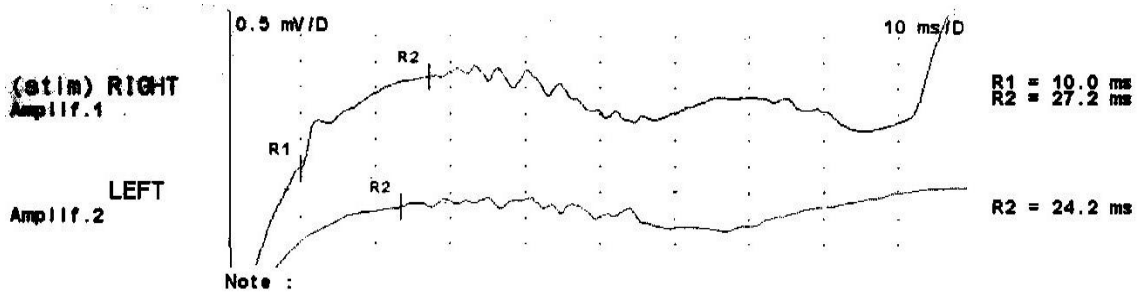
Фиг. 27. Пациент №1 с контралатерален R1



Фиг.28. Пациент №2 с контралатерален R1



Фиг.29. Пациент с блефароспазъм без контралатерален R1



Не се установява статистически значима връзка между давността на заболяването и нарушенията в продължителността на компонентите на мигателния рефлекс, p>0,05 (ns). Видът дистония (цервикална, синдром на Мейдж, блефароспазъм, оро-фациална) не оказва влияние върху продължителността на отговорите на мигателния рефлекс, p>0,05 (ns). Полът и възрастта също не корелират с ЕМГ промените, p>0,05 (ns), (табл.27.).

Табл.27. Корелации между възрастта на пациентите, видът дистония и давността й спрямо промяната в параметрите на мигателния рефлекс

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

Обобщение на резултатите: От получените резултати може да се обобщи, че латенциите на R1 и R2 компонентите на мигателния рефлекс ипси- и контралатерално са в норма при 100% от изследваните болни с блефароспазъм, цервикална дистония, синдром на Мейдж и орофациална дистония. При 80% от изследваните ипсилатералният R2 отговор показва удължена продължителност. При 80% от изследваните контралатералният R2 отговор показва удължена продължителност.

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

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

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

6. РЕЗУЛТАТИ ОТ ИЗСЛЕДВАНЕТО НА Н-РЕФЛЕКСА

Н-рефлекс от n. radialis на дясната ръка е изследван при 4 болни (1 с блефароспазъм и 3 с цервикална дистония) със средна възраст 54 (SD=4,5) години и давност на заболяването 5,5 (SD=8,3) години. При трима от болните (един с блефароспазъм и двама с цервикална дистония) се обсервира получаването на Н-рефлекс, но според получените параметри, не е изключено да се касае за втора вълна на М-отговора.

Латенцията на поява и на трите регистрирани Н-отговори е под 27,1 ms (долната граница за латенция на Н-рефлекса по Kimura, 2001), поради което не е сигурно че регистрираният отговор е търсеният Н-рефлекс. При всички изследвани болни, амплитудите на предполагаемите Н-отговори са под 1 mV (долна граница по Kimura, 2001). При четвъртия болен (цервикална дистония) Н-рефлекс изобщо не се регистрира.

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

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

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

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

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

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

7. РЕЗУЛТАТИ ОТ ИЗСЛЕДВАНЕТО НА F-ВЪЛНАТА

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

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

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

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

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

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

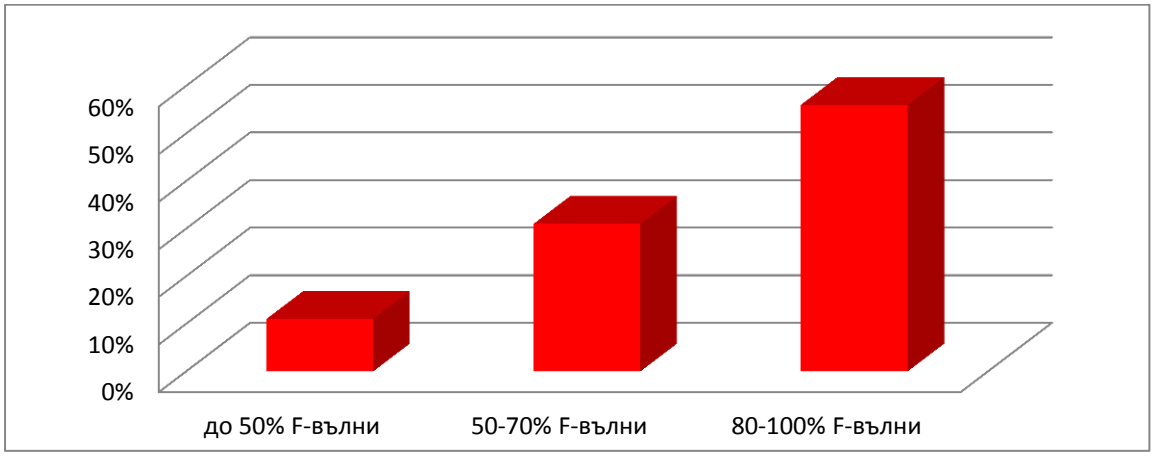
Скоростта на провеждане по двигателните влакна за n. ulnaris варира от 52,0 до 80,6 ms, средно 58,8 (SD=8,2) ms.

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

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

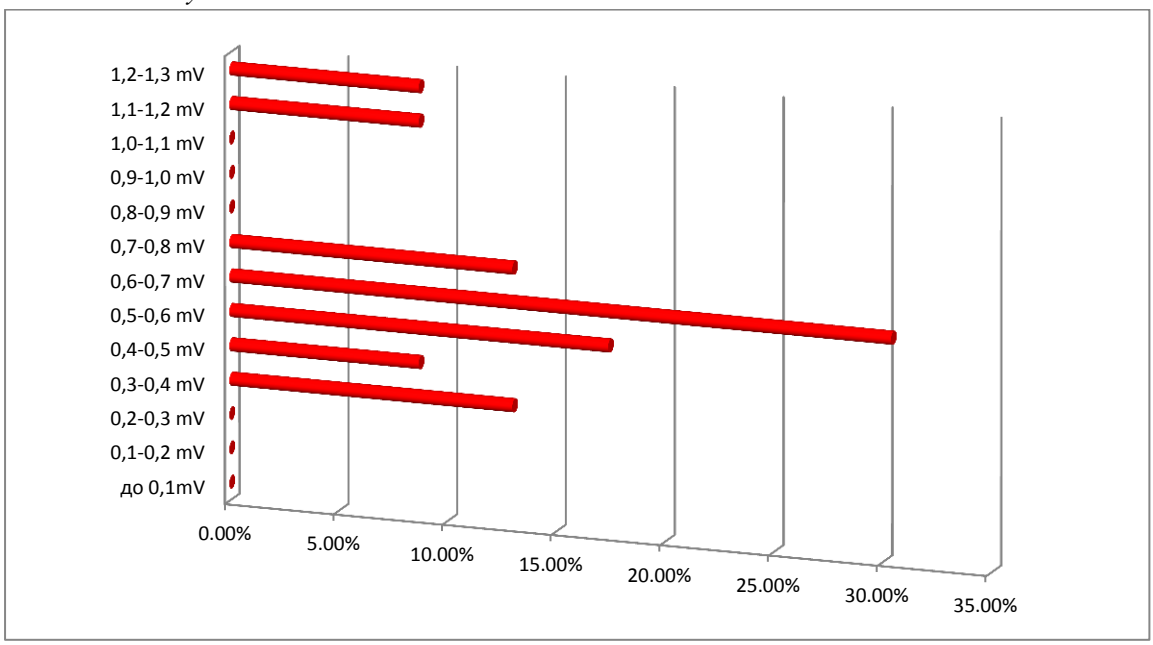
Минималната латенция на F-вълните за n. medianus варира от 22,5 до 33 ms със средна минимална латенция 26,64 (SD=2,2) ms. Само при един изследван се отчита минимална латенция над нормата – 33 ms, като при същия болен F-вълни се получават само в 30%. Един пациент е регистриран с минимална латенция на F-вълните от n. medianus – 22,5 ms. Останалите болни са с минимални латенции в рамките на нормите, приети от Kimura и съавт., 2001 – между 24,4-28,8 ms.
Процентът на поява на F-вълните за n. medianus е от 30 до 100%, средно 77,1% (SD=25,4) (фиг.30).
При 20 (55,6% от изследваните) болни F-вълна се регистрира в над 80%, а при 15 (41,7% от изследваните) болни F-вълна се регистрира в 100%.

Фиг.30. Процентно разпределение на F-вълните от n. medianus



Амплитудата на F-вълната от n. medianus варира между 0,35-1,2 mV, средно 0,68 (SD=0,27) mV (фиг.31).

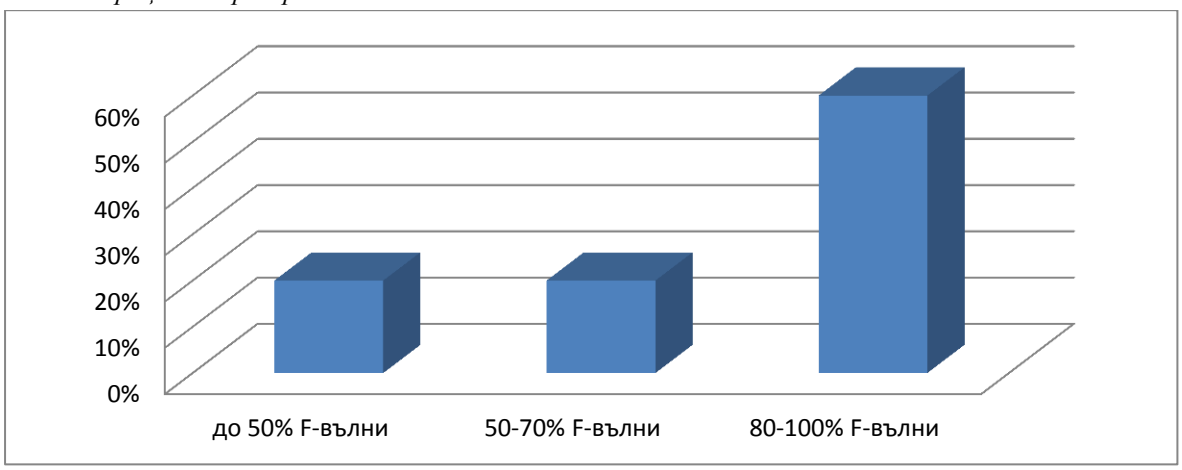
Фиг.31. Амплитуда на F-вълните от n. medianus



За n. ulnaris минималната латенция на F-вълната варира от 22,2 до 30,7 ms, средно 26,9 (SD=2,4) ms. Извън нормите за минимална латенция на F-вълната за n. ulnaris по Kimura и съавт., 2001 са двама от изследваните, при които се отчитат по-ниски стойности – съответно 22,2 ms и 23,5 ms.
Процентът на поява на F-вълните за n. ulnaris е от 40 до 100%, средно 79,1% (SD=28,8), (фиг.32) .

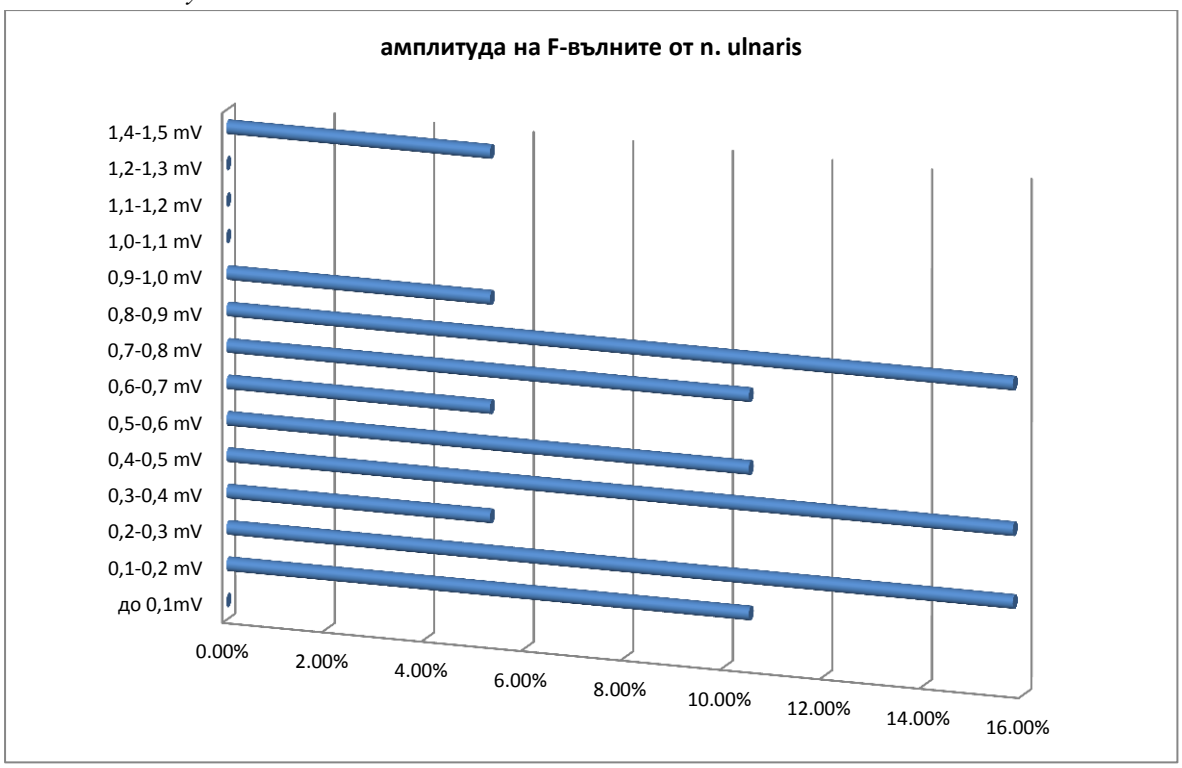
При 22 (61,1% от изследваните) болни F-вълна се регистрира в над 80%, а при 16 (44,4% от изследваните) болни F-вълна се регистрира в 100%.

Фиг.32. Процентно разпределение на F-вълните от n.ulnaris



Амплитудата на F-вълната от n. ulnaris варира между 0,19-1,4 mV, средно 0,58 (SD=0,32) mV (фиг.33).

Фиг.33. Амплитуда на F-вълните от n. ulnaris



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

Получената средна стойност на минималната латенция на F-вълната за n. ulnaris при изследваните болни – 26,86 ms (SD=2,4; SE=0,45) не се различава значимо t(27)=-1,647, p=0,111, (ns) от установената в

литературата – 27,6 ms (Kimura и съавт., 2001).
Получената средна стойност за амплитудата на F-вълната за n. ulnaris в изследваната група – 0,58 mV (SD=0,32; SE=0,07) показва статистически значима разлика t(19)= 5,795, p<0,0001, от тази установена в литературата – средно 0,15-0,2 mV.

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

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

Обобщение на резултатите: При изследваните болни се регистрират M-отговори с латенция и амплитуда в рамките на нормата, с някои единични изключения и нормални скорости на провеждане по двигателните влакна.
По отношение на минималната латенция на F-вълните се установява само един болен (2,8%) с удължена минимална латенция.
От всички изследвани болни при нито един не се установява намалена амплитуда на F-вълната. Средната амплитуда и за двата изследвани нерва е над средните стойности, приети в литературата, а за n. medianus - дори и над максималните докладвани стойности за амплитуда на F-вълната.
F-вълните и за двата изследвани нерва се регистрират с повишена честота в повече от половината изследвани болни – в над 55,6% от изследваните за n. medianus и в над 58,3% за n. ulnaris.

ОБСЪЖДАНЕ

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

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

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

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

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

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

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

Периодната болестност за България за 2011 г. , изчислена на базата на общия брой стари и нови заболявания за страната за 2011 г. – т.е. 55 случая (по данни на НЗОК за 2011 г.) разделени на старите+новите случаи+незаболелите за същия период т.е. населението на страната – 7364570 души (по данни на НСИ за преброяване на населението през 2011 г.) е изчислена на около 0,00075%, или около 0,001%. Съответно може да се заключи, че при така проведеното обсервационно проучване, идиопатичната дистония е рядко заболяване за нашата държава. Тъй като при по-рядко срещащи се здравни резултати се предпочита по-голям множител с цел коефициентът да бъде цяло и лесно за възприемане число, периодната болестност за страната за 2011 г. се изчислява на 7,4681889/1 000 000 или 7,5/1 000 000.

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

Хипотетично, ако в случаите, регистрирани в НЗОК за 2011 г. няма нито един погрешно диагностициран случай и нито една повторна хоспитализация в рамките на годината, то болестността от идиопатична дистония е 7,5/1 000 000. Тази цифра представлява болестността, изчислена само на базата на болните, потърсили специализирана медицинска помощ (в специализирани структури - третични звена, и то

работещи с НЗОК), което предполага, че реалната болестност (като се включат недиагностицираните и погрешно диагностицираните случаи, както и здравно неосигурените лица) е по-голяма.
Хипотетично, ако в случаите, регистрирани в НЗОК за 2011 г. има налични погрешно диагностицирани случаи и/или повторни хоспитализации в рамките на годината, то болестността от идиопатична дистония за страната е по-ниска.
Като се изключи броят на повторните хоспитализации в рамките на годината и се изключат лицата, при които на по-късен етап е доказана симптоматична дистония за хоспитализираните в УМБАЛНП „Св. Наум“ и ако се приеме хипотезата, че всички регистрирани случаи в НЗОК за годината са имали еднократна хоспитализация и на по-късен етап не е отхвърлена диагнозата идиопатична дистония, тогава за 2010 г., както и за 2011 г. хоспитализираните в УМБАЛНП “Св. Наум“ болни с идиопатична дистония съставляват 39,25% или около 1/3 от броя хоспитализирани лица със същата диагноза в страната. Ако се приеме, че част от регистрираните в НЗОК хоспитализации са повторни в рамките на годината или че при част от пациентите впоследствие се отхвърли диагнозата идиопатична дистония, то процентът на преминалите през УМБАЛНП „Св. Наум“ случаи ще бъде по-голям. Съответно, на базата на получената информация от НЗОК за 2010 и 2011 г. през болницата са преминали най-малко около 1/3 от регистрираните в НЗОК хоспитализациии като, разбира се, съществува голяма вероятност част от тези хоспитализации да са преминали и през други болници. Това доказва, че резултатите от настоящото проучване биха могли да се приемат за репрезентативни по отношение на болните с първична дистония, потърсили специализирана помощ в цялата страна.
Недостатъкът на настоящето изследване е както при повечето проучвания в тази сфера в световен мащаб, а именно, че е основано на търсенето на медицинска помощ и по този начин остават необхванати всички недиагностицирани и погрешно диагностицирани случаи, както и случаите, които не са потърсили лекарска помощ (в това число голяма част от леките и ранните форми на заболяването), болните, потърсили доболнична помощ при специалист, който не работи с НЗОК и повечето здравно неосигурени лица. При този тип епидемиологични проучвания се повишава рискът за грешка в оценяването на показателя болестност, както и за възникването на неточности при сравняването на различните подгрупи пациенти.
Болестността от първична дистония в редица проучвания варира между 2-50/1 000 000 за дистония с ранно начало и между 30-7320/1 000 000 за дистония с начало в зряла възраст. Според епидемиологично проучване в САЩ, базирано на документални източници, болестността от първична торзионна дистония е 329/1 000 000. Проучвания на диагностицирани случаи оценяват болестността от дистония в Япония между 61-150/1 000 000. За няколко европейски страни приблизителната годишна болестност от първична дистония варира от 101 до 254/1 000 000, като тя е най-висока за скандинавските държави, което се свързва с по-задълбоченото търсене на леките и начални форми на заболяването. За периода между 1996-1997 г. за осем европейски страни приблизителната годишна болестност е изчислена на 152/1000 000. Според епидемиологични проучвания на популацията, живееща в Рочестър, Минесота, болестността е 3,4/100 000 за генерализирана и 30/100 000 за фокална дистония.
Според нашите резултати болестността от идиопатична дистония за България е приблизително 7,5/1 000 000, което я прави значително по-ниска от повечето съобщавани епидемиологични резултати за болестност. Вероятно реалната болестност е по-висока от изчислената в настоящото изследване, но това би могло да се докаже при подобряване на събираемостта на данните и усъвършенстване на методите за скрининг и диагностика.
Повечето автори приемат за най-честа форма на първичната торзионна дистония фокалната дистония като най-голям дял се пада на първичната цервикална дистония. Получените резултати от настоящото изследване не се различават от литературните данни.
Според епидемиологичните данни в Европа се открива преобладаване на женския пол при всички форми на първична дистония, с изключение на графоспазъма. Според нашите резултати женският пол е по-чест при повечето идиопатични дистонии. Изключение правят краниоцервикалната и генерализираната дистония, където преобладават мъжете, а при мултифокалната дистония мъжете и жените са еднакво представени (базирано на два случая).
Средната възраст за възникване на заболяването в българската популация не се различава съществено от тази за европейския регион. Много близки са стойностите за възрастта на възникване на различните

форми на фокална дистония, сравнени със същите в повечето европейски държави, Япония, Индия, Египет. Отчетени са по-големи различия в средната възраст за начало на генерализираната дистония.
В САЩ от началото на заболяването до поставяне на диагнозата минават средно 4-8 години. В проучваната извадка от началото на оплакванията до поставяне на диагнозата минават средно 4,1 (SD=5,2) години, като в около половината случаи (51%) диагнозата се поставя до втората година от началото на оплакванията, а в 13% - след 10 и повече години от началото на заболяването.
По отношение териториалното разпределение – най-много случаи са регистрирани от Софийска област – на първо място и в значително откроявщ се висок процент – около 40% от София-град. Следват София-област и окръзите в Южна България – Кюстендил, Хасково и Сливен, като болните от всички останали окръзи са под 5% на окръг. Тези данни биха могли да бъдат обяснени, от една страна, с демографското разпределение на населението, концентрирано предимно в и около столицата, а от друга – с местоположението на УМБАЛНП „Св. Наум“ – в град София, на което може да се дължи по-високата посещаемост на лечебното заведение от жителите на съответния град.

По отношение на клинико-демографските характеристики, описани при клинично прегледаните и изследвани болни, получените резултати съвпадат с тези, от изследваната по документи извадка, с някои малки изключения, което се обяснява с факта, че прегледаните болни представляват голяма част от болните, прегледани първоначално документално. Резултатите, свързани с честотата на отделните форми на дистония според анатомичното разпределение на симптоматиката, средната възраст на болните с различни форми на първична дистония и разпределението на пациентите според пола подчертано се доближават до описаните в литературата данни. Единственото различие е установеното превалиране на мъжкия пол при генерализираната дистония, което би могло да се дължи на малкия брой изследвани болни с генерализирана дистония.
По литературни данни почти всички форми на идиопатична торзионна дистония са с автозомно-доминантно унаследяване и вариабилна пенетрантност. От прегледаните 75 пациента фамилна анамнеза за дистония се установява само при двама болни. Следователно, може да се предположи, че в голямата част от изследваните случаи дистонията е възникнала спорадично. В подкрепа на това предположение са данните от направената литературна справка, според която фокалната дистония в зряла възраст най-често възниква спорадично. В изследваната извадка болните с генерализирана дистония са 5 човека, а преобладават случаите на фокална дистония в зряла възраст. Разбира се, за потвърждаване на горното предположение са необходими допълнителни генетични изследвания.
Повечето литературни източници посочват травмата като един от най-честите рискови фактори за поява на дистония в засегнатата област. Травма на главата се асоциира с появата на краниална дистония, както и на фокална дистония на горен крайник в до 10%. При 8% от прегледаните болни има анамнеза за предшестваща травма на главата, което съвпада с данните, съобщени в литературата, въпреки че в нашата извадка част от болните, преживели травма на главата са развили цервикална, а един пациент – генерализирана дистония.
По данни от направената справка кератити, конюнктивити, увеити и наранявания на очите могат да доведат до блефароспазъм в 10-20%. От прегледаните болни с блефароспазъм в 7,7% има данни за предшестващи често рецидивиращи конюнктивити, което се доближава до съобщеното в литературата.
Съобщава се за протективен ефект на артериалната хипертония върху развитието на дистонията. В нашата извадка, обаче, не се установява сигнификантна взаимовръзка между двете заболявания.
Отоневрологичните тестове при пациенти с идиопатична цервикална дистония често показват нарушения в механизмите, свързани с информацията за позицията на главата като повечето автори предполагат, че вестибуларните нарушения са вторични спрямо дистонията, вероятно вследствие на пролонгираната абнормна позиция на главата. В нашата извадка половината от болните с отоневрологична патология са с цервикална дистония, въпреки че процентът на болните с цервикална дистония и отоневрологичен синдром не е сигнификантно по-висок от останалите форми на дистония. Независимо от това се установява статистически значима връзка между увеличаването на давността на дистонията и появата на отоневрологична симптоматика.

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

Още в определението за дистония е залегнала концепцията за тясната връзка на заболяването с тремора като се описват разнородни варианти на тремор при идиопатичната дистония. При около половината от изследваните болни се установява наличие на клинично или електромиографски верифициран тремор. В повечето случаи преобладава дистоничният тремор, но е регистриран и есенциален тремор, така, както е описано и в литературата. При един пациент с орофациална дистония е регистриран мезенцефален тремор. Пациентът е с анамнестични данни за дългогодишен тремор, а началото на дистонията е през 2009 година. От неврологичният статус не се установява друга патология, няма данни за придружаващи заболявания или системен прием на медикаменти, проведени са КТ на главен мозък и ЕЕГ, които са без отклонения от нормата. Ето защо се прецени, че при този пациент дистонията е идиопатична. В литературата са описани случаи, макар и рядко, когато тремор, обхващащ главата и/или тялото с честота 2-5 Hz може да предшества или да бъде първоначална изява на идиопатична фокална дистония, а също така са описани и случаи на Паркинсонов и церебеларен тремор при пациенти с дистония.

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

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

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

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

В България не съществува валидирана скала за оценка на дистониите и поради тази причина третата задача на дисертационният труд е да се адаптира за българската популация съществуваща вече подходяща скала за оценка на дистониите.
По отношение избора на скала се облегнахме на данните от литературата, според които за разлика от редица скали за оценка на дистониите, TWSTRS и BFM скалите съдържат както субскали, за обективна клинична оценка на симптоматиката, така и въпросници, попълвани от пациентите относно субективното усещане за собственото им състояние. По този начин могат да бъдат избегнати основните недостатъци на останалите скали (изцяло базирани върху оценката на специалист или на пациент). Освен това и двете скали са представени с отлични психометрични характеристики.
Взе се решение да се адаптират и двете скали – BFM – защото е подходяща за оценка както на генерализирана, така и на цялото многообразие от фокални и сегменти форми на дистония и TWSTRS – защото до момента е смятана за „златен стандарт“ в оценката на цервикалната дистония, а според редица епидемиологични проучвания, това е най-често срещаната форма на идиопатична дистония.
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, тестване сред таргетна популация, а при едновременното й валидиране за няколко страни – и международна хармонизация. Само по този начин може да се постигне семантична и концептуална еквивалентност между оригинала и новата скала.
В настоящата разработка стриктно сме се придържали към международно приетите етапи за постигане на езикова валидация и според получените резултати и двете езиково адаптирани скали показаха добро ниво на разбираемост за лица над 18 години и със завършено минимум основно образование.
В процеса на езиковата адаптация на скалите срещнахме някои трудности. Guillemin, Beaton и сътрудници съветват пилотното тестване на въпросника да се проведе върху 30-40 човека. Тъй като първичната дистонията е рядко заболяване, пилотно тестване върху такава бройка пациенти е трудно осъществима. При по-задълбочени проучвания в литературата установихме, че и при други, по-често срещани заболявания редица автори провеждат тестване върху далеч по-малка извадка – от 5-10-15 човека, като като в същото време показват отлични резултати на адаптираните въпросници. Все пак, за по-висока прецизност при установяване на разбираемостта на скалите помолихме 10 здрави лица – доброволци, да прочетат въпросниците и да коментират използваните изрази, като предварително им дадохме кратка информация за естеството на изследвания проблем. Допълнително основание да поканим и здрави доброволци е, че болните с фокална дистония (най-често срещаната форма на дистония) биха имали същото ниво на разбиране като здравите лица относно тези въпроси, които не касаят засегнатия в техния случай анатомичен регион. Например болни с фокална дистония на горен крайник биха попълнили въпроса за проблеми при гълтане със същото ниво на разбиране, както здравите контроли.
Въпреки че международните препоръки за постигане на езикова адаптация се отнасят за въпросници за качество на живот, попълвани от болните, помолихме 5 лица с медицинско образование също да дадат своето мнение и препоръки за преведените варианти на скалите, още повече, че те съдържат субскали, изследвани от клиницист.
В оригиналните скали TWSTRS и BFM всяка от субскалите е обозначена като “scale”, а самите автори при коментирането им използват термина „subscale”. Този дискрепанс създаде известни колебания дали субскалите в преводната версия да бъдат преведени с тяхното смислово значение т.е. “субскали” или да останат така, както е в оригинала. Избрахме да се придържаме към оригинала.
Най-голямата промяна, която внесохме в процеса на езиковото адаптиране на скалите, е добавянето на часове в TWSTRS субскалата за оценка на болката, поради затруднението на голяма част от изследваните да пресмятат времето в проценти. Подобен проблем са срещнали Sekeff-Sallem и сътрудници, адаптирайки TWSTRS за бразилската популация, които също са дали отговорите в часове.
За целите на валидация BFM скалата е изследвана върху 75, а TWSTRS - върху 39 болни. Всички изследвани оценяват скалите като цяло и отделните им въпроси като разбираеми и няма въпрос, на който да не е отговорено.
Според различни автори за изследване на психометричните показатели и особено за оценка на вътрешната съгласуваност, е необходим обем на извадката от 10-100 човека, въпреки че част от тях

препоръчват обем на извадката от 50-100 човека. Тъй като дистонията е рядко заболяване, съответно цервикалната дистония се среща още по-рядко, и за двете скали броят на изследваните пациенти представлява репрезентативна извадка, при оценена приблизителна годишна болестност от първична дистония около 7,5/1 000 000 за страната.

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

Според предложените от Nunnally and Bernstein критерии добра вътрешна съгласуваност се постига при Cronbach's alfa от 0,70-0,90. Според данните от литературата ICC>0,70 е показател за добра надеждност.

При оценка на надеждността на BFM-Bg – двигателната субскала са отчетени високи стойности на Cronbach's alfa (0,79) и ниски Inter-item correlations (0,18). Отчетени са и високи стойности за вътрешна/повторна надеждност (r=0,9-1,0), като получените резултати са близки до съобщените от авторите на оригинала (r>0,98). Следователно BFM-Bg двигателната субскала е надежден инструмент за оценка на тежестта на двигателната симптоматика при идиопатичната дистония.

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

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

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

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

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

Стволовият мигателен рефлекс е изследван при 20 болни. Латенциите на R1, ипсилатералният R2 и контралатералният R2 компоненти на мигателния рефлекс са в норма при 100% от изследваните болни. При 80% от изследваните ипсилатералният R2 отговор е с удължена продължителност. При 80% от изследваните контралатералният R2 отговор е с удължена продължителност. В 10% се регистрира R1 компонент както на страната на стимулацията, така и контралатерално, при единичен стимул като последващите R2 отговори са с удължена продължителност. Такъв електромиографски патерн не е характерен за здрави лица, при нормални условия. Получените резултати са доста сходни с тези на Berardelli и съавт. при изследването на 16 болни с блефароспазъм като 12 от тях са и с оромандибуларна дистония, сравнени със здрави контроли. Авторите установяват нормални латенции на R1 и R2 компонентите на мигателния рефлекс, но повишени амплитуда и продължителност на R1 и R2. При 6 от пациентите са регистрирали R1 компонент и на страната, противоположна на стимула, последвана от R2 ипси- и контралатерален отговор с удължена продължителност, докато при здрави хора R1 е наличен само ипсилатерално. Амплитудата на контралатералният R1 отговор е винаги по-малка от тази на ипсилатералният. Според получените резултати Berardelli и съавт. правят заключението, че рефлексните дъги на VII ЧМН при блефароспазъм и оромандибуларна дистония са интактни, но въпреки това съществува абнормна възбудна импулсация, вероятно с произход от базалните ганглии към лицевите мотоневрони и интерневрони, медиращи рефлексите на VII ЧМН в ствола. Известно е, че при здрави индивиди понякога би могло да се индуцира контралатерален R1 отговор, но само при използване на фацилитиращи маневри, каквито не са прилагани при изследваните болни. Друго състояние, при което би могло да се индуцира двустранен R1 компонент е недобре лекувана парализа на Bell с развитие на патологични синкинезии. Никой от изследваните болни няма клинични и анамнестични данни за преживяна периферна лезия на VII ЧМН. Поради това единственото обяснение за получените ЕМГ находки остава повишена възбудимост на интерневроните, участващи в мигателния рефлекс, най-вероятно на базата на абнормна импулсация от базалните ганглии.

H-рефлексът може да бъде регистриран в определени мускулни групи на горни крайници, инервирани от n. medianus и n. radialis, но най-вече в мускулите на подбедрицата, инервирани от n. tibialis. Тъй като повечето изследвания на H- рефлекса са провеждани върху мускулите, инервирани от n. tibialis anterior, решихме да се опитаме да отведем рефлекса от мускулите на горни крайници. Единият стимулиран нерв е n. medianus, който също така сме стимулирали при изследването на F-вълната, а другият - n. radialis.
Въпреки стриктното следване на методиката, описана от Ишпекова и съавтори, не успяхме да получим достатъчно надеждни и възпроизводими отговори при изследването на H-рефлекса от мускулите на предмишницата, които да позволяват интерпретиране.
Може би получихме незадоволителни резултати, защото болните са изследвани в покой, а според Burke и съавт., рефлексът най-добре се получава (амплитудата му е най-голяма) при волево мускулно съкращение. Освен това авторите установяват, че при волева контракция H-рефлексът може да бъде регистриран при по-малък интензитет на стимула, но получените резултати са достатъчно възпроизводими само при изследване на рефлекса от m. tibialis anterior и m. abductor policis brevis. Следователно получаването на H-рефлекса от изследваните мускули на горен крайник – m. brachioradialis (n. radialis) и m. flexor carpi radialis (n. medianus), не е достатъчно възпроизводимо.
Според Hultborn и съавт. H-рефлексът най-добре се отвежда от m. soleus и m. flexor carpi radialis и по-рядко от m. quadriceps femoris, m. tibialis anterior, и m. extensor carpi radialis и само по изключение от малките мускули на ръката и стъпалото. Поради това изследването е ограничено само до определен брой мускули. Това може да е друга причина, поради която не успяхме да отведем сигурни отговори от m. brachioradialis (n. radialis). Meunier и съавт. успяват да регистрират приемлив H-рефлекс в покой от m. extensor carpi radialis (n. radialis) само при двама от общо 31 изследвани.
Възможно е да не се получават надеждни резултати поради малкия брой изследвани (6 болни) или поради евентуалната липса на отчетливо нарушение в инхибиторния контрол, както и липса на клинично засягане в изследваните крайници (болните са с цервикална дистония и блефароспазъм, а не са изследвани такива с фокална дистония на горен крайник). Според Kimura и съавт. H-рефлекс се получава у здрави хора само при стимулация на n. tibialis и n. medianus. В такъв случай, вероятно, не би

следвало да очакваме регистрирането на H-рефлекс при стимулация на n. radialis в клинично незасегнати анатомични области.
Получените резултати от изследването на H-рефлекс от n. medianus показват нормална латенция на H-отговора, нормална междинна (H-M) латенция и силно снижена амплитуда, съответно със значително снижение на индекса Hmax/Mmax.
При изследване на H-рефлекс от n. tibialis anterior, m. soleus при болни с идиопатична торзионна дистония Novikova и съавт. установяват значително снижение на съотношението Hmax/Mmax с над 50%. За m. gastrocnemius, обаче, резултатите варират значително – от снижение на индекса Hmax/Mmax, до увеличение на същия за сметка на повишаване на амплитудата на H-рефлекса. Авторите установяват значителни вариации в амплитудата на H-рефлекса. В m. soleus се съдържат множество тонични влакна, а в m. gastrocnemius – предимно фазични и поради това авторите заключават, че потискането на H-рефлекса в m. soleus и повишената възбудимост, установена чрез повишаване на амплитудата на рефлекса в m. gastrocnemius предполагат нарушение на взаимодействието между тоничната и фазичната система. На тази основа те изграждат хипотезата, че в присъствието на супраспинален източник на патологична импулсация, десцендиращите импулси претърпяват значителни промени на спинално ниво, а базисните свойства на мотоневронните басейни определят до голяма степен изявата на конкретните дистонични хиперкинези и спазми. Получените резултати за H-рефлекса от m. flexor carpi radialis (n. medianus) се доближават до резултатите на Novikova и съавт. за H-рефлекса от m. soleus (n. tibialis anterior), вероятно защото и двата мускула имат сходен строеж - съдържат предимно тонични влакна.

F-вълна от мускулите на горен крайник - m. abductor digiti minimi (n. ulnaris) и m. abductor policis brevis (n. medianus) е изследвана при 36 пациента с дистония. Получените средни стойности на минималната латенция на F-вълната за n. medianus и n. ulnaris не се различават значимо от установените в литературата като от всички изследвани се установява само един болен с удължена минимална латенция. При нито един пациент не се установява намалена амплитуда на F-вълната. Средната амплитуда и за двата изследвани нерва е над средните стойности, приети в литературата, а за n. medianus - дори и над максималните докладвани стойности за амплитуда на F-вълната.
F-вълните и за двата нерва се регистрират с повишена честота в повече от половината изследвани болни – в над 55,6% от изследваните за n. medianus и в над 58,3% за n. ulnaris.
Амплитудата и честотата на поява на F-вълните са показател за възбудимостта на мотоневроните, така, както и H-рефлекса. F-вълната се променя при лезии на централния двигателен неврон, водещи до свръхвъзбудимост на мотоневроните в предните рога – голяма по амплитуда вълна, понякога надминаваща и M-отговора, увеличена продължителност и увеличен процент на поява. F-вълната се променя – предимно за сметка на увеличение на амплитудата и при заболявания на периферния двигателен неврон. В нашата извадка само при един болен се установява силно намаление на честотата на F-вълната със значително увеличена амплитуда на изследваните n. medianus и n. ulnaris и налична шийна патология. Успоредното повишаване на честотата и на амплитудата, обаче, насочва към увреда на централния двигателен неврон. Интерес представлява проучването на Wohlfarth и съавт., които са изследвали с методите на повърхностната ЕМГ, пациенти с тортиколис и графоспазъм. СМАП и скоростта на провеждане по моторните влакна не са показали сигнификантни промени. Преди започване на лечение с ботулинов токсин авторите са установили по-кратки минимална и средна латенция и по-високи амплитуди на F-вълните, в сравнение със същите показатели след лечението, което отдават на намалена възбудимост на алфа-мотоневроните след приложението на ботулинов токсин. Според Wohlfarth и съавт. промените в латенцията и амплитудата на F-вълните преди и след терапията се дължат на промени във възвратната инхибиция. Установено е, че интратекалната апликация на Baclofen също променя F-вълната – предимно нейната амплитуда и средна продължителност.
Някои автори предполагат, че F-вълната е в по-ниска степен чувствителна към промените на мотоневронната възбудимост, в сравнение с H-рефлекса, а според редица проучвания F-вълната може да осигури независима мярка за степента на възбудимост на мотоневроните. F-вълната се предизвиква при антидромна реактивация на мотоневроните при надпрагови стимули. Това е разликата с H-рефлекса, който изчезва при такъв интензитет на стимула, поради колизия на антидромния залп в моторния аксон. За повечето моторни единици H-рефлексът и F-вълната се евокират преференциално от различни

мотоневрони, съответно ниско- и високопрагови. F-вълната, за разлика от H-рефлекса, най-добре се регистрира от дълбоките, малки мускули на ръката и стъпалото и представлява специален интерес при изследването на тези мускули. Предполага се, че големината на F-вълната зависи от мотоневронната възбудимост. Връзката между мотоневронната възбудимост и големината на F –вълната е сложна, тъй като повторното възбуждение зависи от рефрактерния период на аксона. Като цяло, изглежда, че повишената мотоневронна възбудимост рефлектира чрез увеличаване на F-вълната, но тази връзка не винаги е еднозначна. Амплитудата на F-вълната не би следвало да се променя при пресинаптична инхибиция по Ia нервните окончания и следователно може да се оспорва тезата, че промените на F-вълната и H-рефлекса са сравними и осигуряват индиректна оценка за промените в пресинаптичната инхибиция, провеждана по Ia аферентите, защото тя всъщност медиира само H-рефлекса.

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

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

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

ИЗВОДИ

1. Първичната дистония е рядко заболяване за страната, според проведеното епидемиологично проучване по обращаемост. Вероятно реалната болестност от идиопатична дистония е по-висока.
2. Най-честата форма на първична дистония е фокалната, а най-честата форма на фокална дистония е цервикалната.
3. Женският пол преобладава при повечето форми на първична дистония.
4. Най-много болни с първична дистония са от южните региони на страната.
5. Диагнозата се поставя средно след около 4 години от началото на оплакванията.
6. Давността на дистонията оказва влияние върху честотата на вертеброгенната и отоневрологичната симптоматика.
7. Най-често дистониите се лекуват с комбинация от два и повече медикамента, като най-често използваните медикаменти за лечение на дистониите са от групата на бензодиазепините.
8. Burke-Fahn-Marsden скалата е надежден и валиден инструмент за оценка на първичните дистонии за българската популация.
9. Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale е надежден и валиден инструмент за оценка на цервикалната дистония за българската популация.
10. При болни с идиопатична дистония се установява удължена продължителност на компонентите на стволовия мигателен рефлекс.
11. Нарушенията в продължителността на компонентите на мигателния рефлекс не корелират с пола и възрастта на пациента, давността на заболяването и видът дистония (цервикална, синдром на Мейдж, блефароспазъм, орофациална).
12. При болни с идиопатична дистония може да се регистрира билатерален R1 компонент на мигателния рефлекс при единична стимулация, което не е характерно за здрави лица, при нормални условия.
13. При болни с идиопатична дистония могат да бъдат установени високи (над нормата) амплитуди и повишена честота на F-вълната от мускулите на горни крайници при минимална латенция в рамките на нормата като това все още не представлява специфична находка за заболяването.
14. Повишените амплитуда и честота на F-вълната показват промяна във възбудимостта на алфа мотоневрона, която може да бъде показател за дисфункционалния баланс на интерневронната система и евентуално надсегментните влияния върху нея при заболяването.
15. ЕМГ (с използване на повърхностни електроди) е неинвазивен и широкодостъпен метод, чрез който могат да бъдат регистрирани промени, свързани със състоянието на стволовите и спинални рефлекси при първичните дистонии.

ПРИНОСИ

НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧНИ:

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

НАУЧНО-ПРИЛОЖНИ:

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

МЕТОДИЧНИ ПРИНОСИ (С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР):

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

СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ И УЧАСТИЯТА, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

ПУБЛИКАЦИИ В БЪЛГАРСКИ СПИСАНИЯ:

1. Семерджиева Н., Миланов И. Патофизиология на първичните дистонии. J Clin Med. 2009; 2(3): 32-37

2. Семерджиева Н., Миланов И. Лечение на дистонии с бутолинов токсин. GP News. 2008; 9(101): 12-15.

3. Н. Семерджиева, И. Миланов. Културална адаптация на Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) за българската популация. Двигателни нарушения. 2014, 2, 11, 37-41.

ПУБЛИКАЦИИ В ЧУЖДЕСТРАННИ СПИСАНИЯ:

1. Semerdjieva N., Milanov I. Frequency of primary torsion dystonia for the population of Bulgaria – a service-based survey. Journal of Neurology and Epidemiology, 2014, 2, 38-41.

2. N. I. Semerdjieva, D. B. Bogdanova, D. I. Atanasova, I. G. Milanov. Investigation of the brainstem blink reflex in patients with primary torsion dystonia. Movement Disorders, Vol. 29, Suppl. 1, 2014, S526. (*impact factor 4.558*)

3. Semerdjieva N., Milanov I. Cultural adaptation of the Burke-Fahn-Marsden scale for the Bulgarian population. – под печат в Balkan Medical Journal (*impact factor 0.093*)

4. Semerdjieva N, Atanasova D, Hranov G., Milanov I. F-wave in the upper extremities of patients with primary torsion dystonia. – под печат в Neurophysiology, Springer (*impact factor 0.384*)

УЧАСТИЯ В МЕЖДУНАРОДНИ ФОРУМИ:

1. N. Semerdjieva. Case report: A patient with primary torsion dystonia. Presented at the MDS Summer school, Marburg, Germany, May, 2009.

2. N. I. Semerdjieva, D. B. Bogdanova, D. I. Atanasova, I. G. Milanov. Investigation of the brainstem blink reflex in patients with primary torsion dystonia – poster, presented at the 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Stockholm, Sweden, June, 2014

SUMMARY

Dystonia is a movement disorder, characterized by intermittent or sustained simultaneous muscle contractions of opposing muscles resulting in twisting and repetitive movements, abnormal posture or both. When no etiologic factor can be identified, the dystonia is referred to as primary torsion dystonia (PTD). PTD is usually provoked or exaggerated by voluntary movements and it could be accompanied by tremor. The disorder may affect any part of the body – neck, face, trunk, extremities often causing serious disability. The disease shows great variability according to age of onset (early or late onset), etiology (variable gene expression and penetration, sporadic forms), affected body areas (focal, segmental, multifocal, and generalized) and severity (varying from mild forms, manifesting only with specific voluntary movement to dystonic "storms" causing life-threatening myoglobinuria).

The aim of this paper is to perform comprehensive clinical and neurophysiological studies in patients with PTD in order to achieve a thorough understanding of the pathophysiological mechanisms and clinical variability of the disease.

According to most published epidemiological data dystonia is a rare disease, although the true population frequency of dystonia is still unknown. The main difficulties in conducting epidemiological studies in this area are related to the lack of records of patients with dystonia worldwide, as well as the clinical and etiological heterogeneity of the disease. For these reasons the first task in this paper was to estimate the prevalence of idiopathic dystonia in Bulgaria. The approximate period prevalence of idiopathic dystonia in Bulgaria for 2011 calculated in this study amounted to about 7.5/1 million. The downside of this, as with most studies in this area worldwide, is that it was based on the demand of medical care. Thus remained not estimated all undiagnosed and incorrectly diagnosed cases, and patients that have not sought medical attention. Probably the actual prevalence is higher than that calculated in the current study, but this could be demonstrated by improving the collection of data and methods for screening and diagnosis.

A retrospective documentary analysis of hospitalized patients with diagnosis of PTD in UHATNP "St. Naum" – Sofia was carried out for the period from 01.2008 to 01.2012. A total of 103 patients were documentary examined, and after clinical verification of the diagnosis it was confirmed in 84 of them. In these patients, some clinical and demographic characteristics were analyzed. Our results revealed predominance of females in focal and most of the segmental forms, and a prevalence of male gender was found in generalized and craniocervical dystonia. The average age of onset of the disease in Bulgarian population was not significantly different from that for the European region. The most common form of PTD in the examined sample was the focal dystonia, with the major share of primary cervical dystonia. About 4.1 years (SD = 5.2) were required for diagnosing the condition in the investigated sample. Regarding the spatial distribution a predominance of patients from the southern regions of the country was observed, and most cases were registered from Sofia City. These data could be explained by the demographic distribution of the population, concentrated mainly in and around the capital.

We investigated the comorbidity in a sample of 75 patients with clinically verified diagnosis of PTD. A statistically significant dependence of blepharospasm frequency with traumatic and orthopedic pathology was established. This result could be explained either by the visual control disorders in patients with blepharospasm, or by the higher age of these patients in our sample. A statistically significant relationship of cervical dystonia with concomitant incidence of neurological symptoms, mostly vertebral and oto-neurological disorders was found, which could be explained by the mechanical changes on cervical spine due to the prolonged pathologic posture in torticollis patients and impaired proprioception, resulting in altered sensory information about head position.

In the last 30 years increasing attention has been paid to the necessity of assessing the disease impact on individual's health, which implies the use of some health indicators – rating scales for evaluating different aspects of diseases and quality of life. The minimum of a good rating scale includes psychometric evaluation of reliability and validity. Recently a number of scales have been used for measuring dystonia severity, as some of the scales are evaluated by a physician, and the others – by the patient himself. In the Burke-Fahn-Marsden scale (BFM) and Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) a subscale for objective clinical assessment is combined with subscales, measuring patient's opinion of his quality of life. As there has been not any validated scale for assessment of primary torsion dystonia in Bulgaria, the next task of the current study was to adapt to the Bulgarian population an appropriate instrument for assessment of dystonia. It was

decided to adapt both BFM and TWSTRS. The first one - because it is suitable for assessing the generalized and the whole variety of segmental and focal forms of dystonia and the second one - because it is considered to be the "gold standard" in the evaluation of cervical dystonia, which is the most common form of idiopathic dystonia. In this paper we have strictly followed internationally accepted guidelines for achieving linguistic validation and the results obtained by both linguistically adapted scales showed a good level of understanding for persons over 18 years old, completed at least primary education. For the purpose of psychometric validation the BFM scale was tested on 75 and TWSTRS - on 39 patients.

In assessing the reliability of the adapted BFM movement subscale high values of Cronbach's alfa (0,79), low Inter-item correlations (0,18) and high levels of intra-rater reliability (r=0,9-1.0) were reported, and the results obtained were similar to those reported from the authors of the original scale (r>0,98). In assessing the reliability of the adapted BFM – disability subscale high values of Cronbach's alfa (0,77), relatively low Inter-item correlations (0,32) and high values for intra-rater reliability (r=0,93-1,0) were obtained, which demonstrated good reliability of the instrument. The construct validity of the adapted BFM was assessed by correlations between the movement and the disability scale, and the results were compared again after one month. Both subscales established high statistically significant results (r=0,625, r=0,637 - 1 month later, p<0,01). These results were compared with the validation data of the original scale (r>0,69), presenting it as a valid and reliable instrument for assessing dystonia severity.

Evaluating the reliability of the adapted TWSTRS high values of Cronbach's alfa (0,92), relatively low Inter-item correlations (0,33) and high values for the intra-rater reliability (r=0,838-1,0) were reported, which indicated very good reliability of the adapted scale. Construct validity was tested in the form of correlations between the TWSTRS and BFM scales. A moderate to relatively high, statistically significant correlations (r=0,370-0,490, p<0,05) were found. These results were compared to the validation data of the original scale (r=0,61-0,68). Our results were lower but comparable to those of the original. Lower results were mainly due to the presence of the pain scale in TWSTRS, which had no analogue in the BFM.

Since electromyographic studies with surface electrodes are widely available, non-invasive, and safe, while at the same time could provide valuable information about the condition of the brainstem and spinal reflexes in patients with PTD, the final task in this paper was to study certain neurophysiological parameters - the brainstem blink reflex and the spinal H-reflex and F-wave in patients with various forms of idiopathic dystonia.

Blink reflex was investigated in 20 patients with PTD. Latency of R1, ipsilateral R2 and contralateral R2 components were normal in all the examined patients. In 80% of the patients the ipsilateral and contralateral R2 responses were with prolonged duration. In 10% of the patients a bilateral R1 response was obtained by a single electrical stimulation, followed by prolonged ipsilateral and contralateral R2 responses. This electromyographic pattern is not typical for healthy individuals in normal conditions. The results were quite similar to those of Berardelli et al. and were interpreted to be probably due to an abnormal arousal impulsation probably originating from the basal ganglia to the facial motor neurons and interneurons mediating reflexes of VII nerve in the brainstem.

We investigated H-reflex in the upper extremities in 6 patients with PTD. Obtained latencies of the H-reflex of m. flexor carpi radialis (n. medianus) were in accordance with the accepted standards. Obtained amplitudes were significantly reduced. The results of the H-reflex of m. flexor carpi radialis (n. medianus) were close to those of Novikova et al. of the changed with dystonia H-reflex of m. soleus (n. tibialis anterior) probably due to similar structure of investigated muscles.

F-waves from the muscles of the upper extremities - m. abductor digiti minimi (n. ulnaris) and m. abductor policis brevis (n. medianus) were investigated in 36 patients with PTD. The average values of the minimal latencies of F-waves from n. medianus and n. ulnaris did not differ from those, reported in the literature. The average amplitudes of both studied nerves were higher than reported in the literature. F-waves from both nerves were recorded with increased frequency in more than half of the investigated patients. It could be assumed that amplitude and frequency, rather than latency of F-waves in the upper extremities were altered in patients with primary torsion dystonia, but yet it is not a specific finding for the disease. The increased amplitude and frequency revealed changed excitability of alpha motor neurons, which could be taken as an indicator for a dysfunctional interneuron balance system and optionally supra-segmental influences thereof in the disease.