

**LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE**



LIGITA SMELTERE

PROMOCIJAS DARBS

**ESENCIĀLAIS TREMORS LATVIJĀ:
ĢENĒTISKĀ UN KLĪNISKĀ IZPĒTE**

Doktora grāda iegūšanai medicīnas nozarē

Apakšnozare: neiroloģija

Rīga, 2017

Promocijas darbs izstrādāts laikā no 2003. gada līdz 2016. gadam:
APP Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrā,
Paula Stradiņa KUS Neiroloģijas ambulatorajā nodaļā,
“Veselības centrs 4” Parkinsona slimības un citu kustību traucējumu kabinetā
Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātē.

Pētījuma ģenētiskā daļa veikta sadarbībā ar BMC vairāku projektu ietvaros:

“Vēlīnās neirodeģeneratīvās slimības, to epidemioloģija, klīniskais un molekulāri ģenētiskais raksturojums” (LZP projekts, grants 10.0010.07);

“Fenotipisko un audu paraugu vākšana Valsts iedzīvotāju genoma datu bāzes izveidošanas projektā (VOAVA līg.0356/-LIGDB—1/2006);

ERAF finansēts projekts “Jaunu tehnoloģiju izstrāde un aprobācija ģenētisko diagnostikas testu ieviešanai Latvijas medicīnā” (līg. Nr. VPD1/ERAF/CFLA/05/APK/2.5.1./000015/P no 2006-2008);

ESF atbalstīts projekts “Slimību patoģenēzes ģenētisko un molekulāro mehānismu izpēte un jaunu terapijas un diagnostikas līdzekļu izstrāde” (2009/0204/1DP/1.1.1.2.0/09/APIA/VIAA/150);

“Slimību etioloģijas, patoģenēzes un cilvēka novecošanas ģenētiskā izpēte Latvijas populācijā.
Apakšprojekts: Esenciālā tremora iedzimtības mehānismu izpēte.”



Latvijas Biomedicīnas
pētījumu un studiju centrs
biomedicīnas pētījumi un izglītība no ģenēti līdz cilvēkam



Latvijas Valsts prezidents



EIROPAS REĢIONĀLĀS
ATTĪSTĪBAS FONDS



EIROPAS SOCIĀLAIS
FONDS



LATVIJAS
UNIVERSITĀTE
ANNO 1919



ANNO 1919
PAULA STRADIŅA
KLĪNISKĀ UNIVERSITĀTES SLIMNĪCA



VESELĪBAS CENTRS 4

Darba zinātniskais vadītājs: MD, PhD, asoc. prof. **Vladimirs Kuzņecovs**

Darba zinātniskais konsultants: Dr.biol. **Ize Radoviča-Spalviņa**

Darba recenzenti:

- 1) *Dr.med. Līga Zvejniece, LU, MF;*
- 2) *Dr.med. Ainārs Stepens, RSU Rehabilitoloģijas fakultāte;*
- 3) *MD, PhD, prof. Pille Taba, FEAN, University of Tartu, MF, Estonia*

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2017. gada 19.decembrī, pl.14:00, medicīnas promocijas komisijas atklātā sēdē, Latvijas Universitātē mazajā aulā Raiņa bulvārī 19.

Ar promocijas darbu un tā kopsavilkumu var iepazīties Latvijas Universitātes Bibliotēkā Rīgā, Raiņa bulvārī 19.

LU Medicīnas zinātņu nozares

promocijas padomes priekšsēdētājs: Dr.med., prof. Valdis Pīrāgs

promocijas padomes sekretāre: Dr.pharm., doc. Kristīne Saleniece

© Latvijas Universitāte, 2017

© Ligita Smeltere, 2017

KOPSAVILKUMS

Esenciālais tremors (ET) ir viena no visbiežākajām kustību traucējumu slimībām pasaulē, kas izpaužas ar roku trīci, traucējot veikt ikdienišķas aktivitātes, piemēram, dzert, ēst, rakstīt, strādāt ar datoru, u.c. Klīniskajā praksē pastāv diagnostiskās grūtības, sajaucot ET ar citām slimībām, piemēram, Parkinsona slimību (PS), citiem tremora veidiem. Zinātniskajā darbā tika meklēti precīzāki ģenētiskie un klīniskie diagnostiskie marķieri.

ET tiek pārmantota pēc autosomāli dominanta iedzimšanas principa ar augstu, bet nepilnu penetranci, kā arī ir sastopami sporādiski gadījumi. Kopš 1997.gada ir bijuši vairāki ģenētiski atklājumi, ET saistot ar noteiktiem hromosomu lokusiem ETM1–4, bet ir pētījumi, kas to nav apstiprinājuši. Specifiska ET gēna neatrašana liek turpināt meklējumus, kā arī izteikt pieņēmumu, ka slimību izraisa vairāki ģenētiskie un apkārtējās vides faktori. Meklējot ģenētiskus diagnostiskos marķierus, aktuāli bija noskaidrot, vai arī Latvijas populācijā ir sastopamas literatūrā minētās ģenētiskās variācijas.

No 2003. līdz 2014. gadam sadarbībā ar APP Latvijas Biomedicīnas Pētījumu un Studiju centru (BMC) veikts prospektīvs pētījums, kurā iesaistīti 240 Esenciālā tremora pacienti, paralēli tos ietverot arī Valsts iedzīvotāju genoma datu bāzē (VIGDB). Tika veikta genotipēšana ET pacientu un kontroles grupām (KG) ETM1 un ETM2 lokusus, ET kandidātgēniem *HS1-BP3*; *HCLS1*, *DRD3*, *LINGO1*, *MAO A* un *B*, izmantojot vairākos literatūras avotos norādītos ģenētiskos mikrosatelītu marķierus (STR) un SNP.

Analizējot ETM1 un ETM2 lokusu datus, tika konstatēts viens STR otrajā hromosomā (D2S220), kuram viena no alēlēm uzrādīja potenciāli statistiski nozīmīgu frekvences atšķirību starp paraugkopām “Visi ET pacienti”, “Iedzimta ET pacienti” un KG, taču minētā alēle bija sastopama tikai nelielam pacientu skaitam (attiecīgi 6,7% un 5,8%). Tika secināts, ka Latvijas populācijā ET fenotips nav saistāms ar ETM2 lokusu otrajā hromosomā. ET riska gēnam *LINGO1* tika konstatēta saistība ar ET fenotipisko izpausmi Latvijas populācijā (STR rs9652490 bija saistība ar A/G genotipu ģimenes ET pacientiem). Mūsu pacientiem netika atklāta *HS1-BP3*, *HCLS1*, *DRD3*, *MAO A* un *B* gēnu saistība ar ET. Iegūtie rezultāti nav izmantojami kā ET diagnostisks tests.

No 2013. g. septembra līdz 2015. g. decembrim tika izstrādāta pētījuma otrā – klīniskā daļa, iesaistot 45 ET, 40 PS un 40 KG pacientus, taču statistiskā datu apstrāde tika veikta attiecīgi 40:35:39. Salīdzinošs ET un PS klīnisko neuro-psihisko simptomu pētījums tika izvēlēts, lai novērtētu tremora veidus, izteiktību, biežākos psihiskos simptomus – depresiju, trauksmi un tās daļu – sociālu fobiju, un to asociāciju ar motoriem simptomiem (emocionālā stāvokļa ietekmi uz tremoru vai otrādi).

Tika noskaidrots Latvijas ET klīniskais raksturojums (fenotips): 100% posturāls roku tremors, 95% spirāles zīmēšanas grūtības, 82% darbības/intences roku tremors; 77% posturāls kāju tremors, 75% taisnas līnijas novilkšanas grūtības, 50% miera tremors abās rokās, 47% rokraksta izmaiņas, 42% balss tremors, 37% galvas tremors, 25% mīmikas muskuļu tremors.

Dažādas pakāpes depresīvi traucējumi, lietojot BDI, tika konstatēti: 79,5% ET, 91,2% PS, 66,7% KG bez statistiski ticamas atšķirības starp ET un PS grupu, bet nozīmīgu starpību starp abām pacientu grupām un KG ($p < 0,05$). Sociālas fobijas simptomus, ietverot vieglus vai parciālus, diagnosticēja 50,0% ET, 42,9% PS un 20,5% KG pacientiem, taču statistiskā analīze neatklāja nozīmīgu diferenci starp ET un PS grupām ($p > 0,05$), tomēr tā pastāvēja starp ET, PS un KG ($p < 0,05$). ET tika konstatēta korelācija starp tremora izteiktību un sociālas fobijas skalas (SPS) rezultātiem ($r_s = 0,35$; $p = 0,02$).

Pētījumā iegūtā informācija par biežo psihisko slimību komorbiditāti gan ET, gan PS pacientiem neļauj diferencēt kustību slimības, bet ir svarīgi diagnostiski papildus klīniskie simptomi. Neuro-psihiatriska pieeja praktiskajā darbā ar pacientiem, kuriem ir kustību traucējumi, ļautu labāk diagnosticēt un ārstēt šos traucējumus, sniedzot augstāku dzīves kvalitāti.

ABSTRACT

Essential tremor (ET) is one of the most common movement disorders in the world, manifesting as hand tremor that makes it difficult to perform such everyday activities as drinking, eating, writing, working on the computer, etc. In clinical praxis tremor requires differential diagnosis as ET is misdiagnosed with other diagnosis, e.g. Parkinson's disease (PD) or other types of tremor. More precise genetic and clinical diagnostic markers were searched in the study.

ET is inherited by autosomal dominant inheritance principle with high but incomplete penetrance, there are also sporadic cases found. Since 1997 several discoveries in genetics have been made, associating ET with the chromosome locus ETM1–4, however, there are also studies that do not confirm these findings. The fact that a specific ET gene has not yet been revealed challenges further research and suggests that ET actually is caused by both genetic and environmental factors. In search of genetic diagnostic markers, it was essential to see whether the genetic variations, mentioned in literature, are found in Latvian population.

The prospective study involving 240 Essential tremor patients from Latvia was performed in the time period 2003–2014 in collaboration with the Latvian Biomedical Research and Study Centre (BMC), in parallel, these patients were also included in the Latvian Genome Data Base (LGDB). ETM1 and ETM2 loci as well as ET candidate gene *HS1-BP3*, *HCLS1*, *DRD3*, *LINGO1*, *MAO A* and *B* genotyping was performed in ET patient and control (CG) groups using the known, previously associated microsatellite markers (STR) and SNPs.

The analysis of ETM1 and ETM2 loci data showed one STR marker in the second chromosome (D2S220) where one of the alleles had statistically significant frequency differences in the groups “All ET patients”, “Familial ET patients” and CG, though only in a limited number of patients (6.7% and 5.8% respectively). A conclusion was made that in Latvian population the ET phenotype is not related to the locus ETM2 in the second chromosome. The same phenotypic manifestation was revealed with the ET risk gene *LINGO1* (SNP rs9652490 genotype A/G was associated with the “Familial ET patient” group). No other linkage was found between ET and other candidate genes *HS1-BP3*, *HCLS1*, *DRD3*, *MAO A* and *B*. The obtained results are not to be used for diagnostic tests.

In the period from September 2013 to December 2015 the clinical part of the study was carried out, involving 45 ET, 40 PD patients and 40 controls, but statistical analysis was performed for 40:35:39 respectively. Comparative study of ET and PD clinical neuropsychiatric symptoms was chosen to assess types and severity of tremor and the most frequent psychic

symptoms – depression, anxiety, social phobia – and their association with motor symptoms (the effect of the emotional state upon tremor or vice versa).

The ET phenotype in Latvia was found out: 100% postural hand tremor; 95% difficulties in drawing a spiral; 83% kinetic/ intention tremor; 78% postural leg tremor; 75% difficulties in drawing a straight line; 50% rest tremor in both hands; 48% changed handwriting; 43% vocal tremor; 38% head tremor; 25% face tremor.

The BDI test revealed depression of various severity in 79.5% ET, 91.2% PD, 66.7% CG. The study found no significant difference between ET and PD groups ($p>0.05$) and significant difference between the patients and controls ($p<0.05$). Social phobia symptoms, including mild or partial symptoms, was diagnosed in 50.0% ET, 42.9% PD and 20.5% CG, but the statistical analysis did not reveal a significant difference between ET and PD groups ($p>0.05$), while it was between ET, PD and CG ($p<0.05$). Tremor severity and results of social phobia scale (SPS) moderately correlated in ET ($r_s=0.35$; $p=0.02$).

The research results about frequent comorbidity of psychiatric disorders in ET and PD patients do not allow differentiating movement disorders, but they are important additional diagnostic clinical symptoms. Neuropsychiatric approach to patients with movement disorders would allow physicians better to diagnose and treat these disturbances, thus, improving patients' quality of life.

SATURS

| | |
|---|------------|
| Kopsavilkums | 3 |
| Abstract | 5 |
| Saturs | 7 |
| Saīsinājumi | 9 |
| Ievads | 12 |
| 1. Literatūras apskats | 15 |
| 1.1. Epidemioloģiskie dati | 15 |
| 1.2. Vēsture | 15 |
| 1.3. ET klīniskie simptomi un diagnostiskie kritēriji | 17 |
| 1.4. Esenciālā tremora patofizioloģija, neiropatoloģija un neuroķīmija | 24 |
| 1.5. ET iedzimtība | 29 |
| 1.6. Ģenētiskā etioloģija | 30 |
| 1.7. ET ārstēšana | 36 |
| 2. Materiāli un metodes | 39 |
| 2.A. Ģenētikas daļa | 39 |
| 2.A.1. Materiāli..... | 39 |
| 2.A.1.1. Paraugkopas raksturojums | 39 |
| 2.A.1.2. DNS izdalīšana, genotipēšana un sekvenēšana | 41 |
| 2.A.1.3. Genotipēšanai un sekvenēšanai lietotie oligonukleotīdi..... | 41 |
| 2.A.1.4. Genotipēšanai un sekvenēšanai lietotā datora programmatūra..... | 42 |
| 2.A.2. Metodes | 42 |
| 2.A.2.1. Genomiskās DNS izdalīšana..... | 43 |
| 2.A.2.2. STR Genotipēšana | 43 |
| 2.A.2.3. Kandidātrajonu sekvenēšana (SNP genotipēšana)..... | 46 |
| 2.A.2.4. Datu statistiskā analīze | 49 |
| 2.B. Klīniskā daļa: neiroloģija | 50 |
| 2.B.1. Materiāli un metodes..... | 50 |
| 2.B.1.1. Vispārējais raksturojums..... | 50 |
| 2.B.1.2. Paraugkopas raksturojums | 50 |
| 2.B.1.3. Diagnostiskie kritēriji | 51 |
| 2.B.1.4. Neiroloģiskā izmeklēšana | 51 |
| 2.B.1.5. Pētījuma klīniskās daļas iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji | 52 |
| 2.C. Klīniskā daļa: psihiatrija | 54 |
| 2.C.1. Pašnovērtējuma anketas | 54 |
| 2.C.2. Klīniskā intervija..... | 56 |
| 2.C.3. Datu statistiskā analīze..... | 57 |
| 3. Rezultāti | 59 |
| 3.1. Ģenētikas daļa | 59 |
| 3.1.1. Genotipēšana | 59 |
| 3.1.2. ET kandidātgēnu sekvenēšana..... | 60 |
| 3.2. Klīniskā daļa: neiroloģija | 66 |
| 3.2.1. ET diagnostika..... | 66 |
| 3.2.2. ET klīniskais novērtējums | 69 |
| 3.3. Klīniskā daļa: psihiatrija | 78 |
| 3.3.1. DASS testa rezultāti | 78 |
| 3.3.2. BDI testa rezultāti | 79 |
| 3.3.3. SIAS testa rezultāti | 86 |
| 3.3.4. SPS testa rezultāti | 90 |
| 3.3.5. STAI testa rezultāti | 99 |
| 4. Diskusija | 103 |

| | |
|---|------------|
| Secinājumi | 118 |
| Rekomendācijas | 119 |
| Zinātnisko publikāciju saraksts | 120 |
| Tēzes | 120 |
| Pateicības | 122 |
| Izmantotā literatūra | 123 |
| Pielikumi | 142 |
| 1.1. <i>Fahn, Tolosa, Marin</i> tremora novērtēšanas skala..... | 143 |
| 1.2. TETRAS skala | 148 |
| 1.3. TRIG ET klasifikācija..... | 149 |
| 2.1. DNS izdalīšanai, genotipēšanai un sekvenēšanai lietotie ķīmiskie reaģenti, buferšķīdumi, fermenti un lietotā aparatūra | 151 |
| 2.2. Mikrosatelītu genotipēšanai lietoto oligonukleotīdu sekvenču saraksts un paredzamais fragmentu garums | 152 |
| 2.3. Kandidātrajonu sekvenēšanai lietoto oligonukleotīdu sekvenču saraksts | 153 |
| 2.4. Genomiskās DNS izdalīšana | 155 |
| 2.5. Vienotā Parkinsona slimības novērtējuma skala – <i>UPDRS</i> | 156 |
| 2.6. Modificētā Hoena&Jāra skala | 160 |
| 2.7. DASS | 161 |
| 2.8. BDI – II..... | 162 |
| 2.9. Sociālo kontaktu radītā satraukuma novērtējums (SIAS) | 164 |
| 2.10. Sociālo fobiju novērtējums (SPS)..... | 165 |
| 2.11. STAI (State-Trait-Anxiety-Inventory) jeb Č.D. Spilbergera skala, | 166 |
| 2.12. STAI atslēga | 168 |
| 2.13. Zinātniskie diagnostiskie kritēriji pēc SSK-10..... | 170 |
| 2.14. Depresijas diagnostiskie kritēriji pēc SSK-10..... | 171 |
| 3.1. ETM1 lokusa genotipēto mikrosatelītu marķieru alēļu frekvences..... | 172 |
| 3.2. ETM2 lokusa genotipēto mikrosatelītu marķieru alēļu frekvences..... | 175 |

SAĪSINĀJUMI

- A** – nukleotīds adenoziņš
- AD** – autosomāli dominantais slimības pārmantošanas veids
- Ala** – aminoskābe alanīns
- ALAT** – alanīnaminotransferāze
- ANOVA** – dispersijas analīze
- ASAT** – aspartātamīnotransferāze
- BDI** (*Beck Depression Inventory*) – Beka depresijas skala
- BMC** – APP Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs
- bp** – bāzu pāri
- C** – nukleotīds citidīns
- cM** – centiMorgāni
- CNS** – centrālā nervu sistēma
- CT** – datortomogrāfija
- DA** – dopamīna agonisti
- DASS** (*Depression Anxiety Stress scale*) – depresijas, satraukuma un stresa skala
- DaTscan** (*dopamin transporter scan*) – smadzeņu dopamīna transporta izmeklēšanas metode ar radioaktīvu vielu, iegūstot attēlu. To veic ar SPECT aparātu
- DBS** (*deep brain stimulation*) – dziļā smadzeņu stimulācija
- Dg** – diagnoze
- DNS** – dezoribonukleīnskābe
- dNTP** (*deoxyribonucleotide triphosphate*) – dezoksiribonukleotīdu trifosfātu maisījums
- DRD3** – dopamīna receptora D3 gēns
- DRD3** – dopamīna receptors D3
- ET** (*Essential tremor*) – esenciāls tremors jeb trīce
- ETM1, 2, 3 un 4** – esenciālā tremora 1., 2., 3., un 4. lokusi
- Ex** – eksons
- fMR** – funkcionālā magnētiskā rezonanse
- FT** – fizioloģisks tremors
- FT4** – brīvais tiroksiņš
- FTMTRS** (*Fahn, Tolosa, Marin Tremor Rating Scale*) – tremora novērtēšanas skala
- FUS** – (*fused in sarcoma*) – sasaistīts sarkomā proteīns
- FUS** – sasaistīts sarkomā gēns
- FUS RNA Binding Protein** – FUS RNS saistošais proteīns
- G** – nukleotīds guanoziņš
- GABA** (*Gamma-Aminobutyric Acid*) – gamma aminosviestskābe
- GABRA1** – gamma aminosviestskābes A receptora Alfa 1 gēns
- GABRA1** (*GABA A Receptor, Alpha 1*) – gamma aminosviestskābes A receptora Alfa 1
- Gly** – aminoskābe glicīns
- GWAS** (*Genomwide association study*) – visa genoma saistību pētījumi
- H&Y** (*Hoehn and Yahr scale*) – Hoena un Jāra skala
- HCLS1** – asinsrades šūnu specifiskā Lyn substrāta 1 gēns
- HCLS1** (*hematopoetic cell-specific Lyn substrate 1*) – asinsrades šūnu specifiskais Lyn substrāts 1
- HS1-BP3** – HS1 saistošā proteīna 3 gēns

HS1-BP3 (*HS1 – binding protein 3*) – HS1 saistošais proteīns 3

i/v – *intra venozi*

In – introns

KG – kontroles grupa

LC – *locus coeruleus*

L-dopa – levodopa

LINGO1 – leicīna atkārtojumiem bagāts un Ig domēnu saturošs ar Nogo receptoru mijiedarbojošais proteīns 1 gēns

LINGO1 (*Leucine Rich Repeat and Ig Domain Containing Nogo receptor-interacting protein 1*) – proteīns 1, bagāts ar leicīna atkārtojumiem, satur Ig domēnu un mijiedarbojas ar Nogo receptoru

M (*mean*) – vidējā vērtība jeb vidējais aritmētiskais

MAO A – (*monoamine oxidase A*) – monoamīna oksidāze A

MAO A – monoamīna oksidāzes A gēns

MAO B – (*monoamine oxidase B*) – monoamīna oksidāze B

MAO B – monoamīna oksidāzes B gēns

MDS (*Movement Disorder Society*) – Kustību slimību biedrība

MR – magnētiskā rezonanse

MoCA – Monreālas kognitīvais tests

η^2 – eta kvadrāts

NCBI (*National Center for Biotechnology Information*) – Nacionālais Biotehnoloģiju Informācijas centrs

nd (*not detected*) – nav informācijas vai nav noteikts/detektēts

NVD – Nacionālais veselības dienests

OMIM (*Online Mendelian inheritance in man*) – cilvēka gēnu un ģenētisko slimību katalogs

p – *p* vērtība

PET – pozitronu emisijas tomogrāfija

PĶR (*PCR – polimerase chain reaction*) – polimerāzes ķēdes reakcija

PS – Parkinsona slimība

r – Pīrsona korelācijas koeficienta analīze

r_s – Spīrmena korelācijas koeficienta analīze

RSK – Rīgas slimokase

SD (*standard deviation*) – standartnovirze

Ser - serīns

SIAS (*Social Interaction Anxiety Scale*) – Sociālo kontaktu satraukuma novērtējums

SLCIA2 – izšķīdušo vielu transporta proteīnu 1. ģimenes (glijas šūnu spēcīgi saistošs glutamāta transporta proteīns) 2. locekļa gēns

SLC1A2 (*Solute Carrier Family 1 (Glial High Affinity Glutamate Transporter), Member 2*) – izšķīdušo vielu transporta proteīnu 1. ģimenes (glijas šūnu spēcīgi saistošs glutamāta transporta proteīns) 2. loceklis

SNP (*single nucleotide polymorphism*) – viena nukleotīda polimorfisms

SPECT (*Single-photon emission computed tomography*) – viena fotona emisijas datortomogrāfija

SPKC – Slimību profilakses un kontroles centrs

SPS (*Social Phobia Scale*) – Sociālas fobijas skala

SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitor*) – selektīvs serotonīna atpakaļsaistes inhibitors

SSRs (*simple sequence repeats*) – vienkāršu sekvenču atkārtojumi

STAI (*State - Trait Anxiety Inventory*) – Trauksmes stāvokļa – iezīmes pašnovērtējuma anketa jeb

Č.D.Spīlbergera trauksmes aptauja

STR (*short tandem repeats*) – mikrosatelīti jeb īsi tandēma atkārtojumi

T – nukleotīds timidīns

Thr – aminoskābe treonīns

TI (*CI – confidence interval*) – ticamības intervāls

TSH – tireotropais hormons

TRIG – tremora izpētes grupas kritēriji

UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) – Vienotā Parkinsona slimības novērtējuma skala

VIM (*ventrointermediate*) – ventrointermediālais kodols

wt (*wild type*) – savvaļas alēle, kas ir sastopama populācijas lielākajai daļai.

VIGDB – valsts iedzīvotāju genoma datu bāze

χ^2 - hī kvadrāts

IEVADS

Tēmas aktualitāte

Esenciālais tremors (ET) ir otra biežākā kustību traucējumu slimība pasaulē (*Jankovic, 2014*) ar 2,2 % prevalenci ASV populācijā jeb 7 miljoniem iedzīvotāju (*Louis et al., 2014* aug).

Tā ir hroniska progresējoša neiroloģiska slimība (*Louis, 2005*), kuras raksturīgākais simptoms ir dažādas amplitūdas posturāla un/vai darbības roku trīce, kas traucē veikt ikdienišķas aktivitātes, piemēram, dzert, ēst, rakstīt, strādāt ar datoru, utt.. Klasiskā variantā slimība sākas ap 40 g.v., bet tā var sākties arī pusaudža gados, lēnām progresēt un, atkarībā no slimības norises smaguma pakāpes, radīt dažādas pakāpes nespēju. Slimības simptomiem ir tendence pastiprināties stresa situācijās, kā arī, palielinoties vecumam.

Problēmas aktualitāti pastiprina ne tikai fakti, ka slimība ir pasaulē bieži sastopama, bet arī tas, ka slimībai ir tikai klīniska diagnostika, tāpēc bieži iespējama kļūdaina diagnoze (*Jain et al., 2006*), kā arī pastāv diferenciāldiagnostiskas grūtības ar citām slimībām (*Deuschl et al., 1998*), piemēram, Parkinsona slimību (PS) vai dažādiem parkinsonisma sindromiem, citiem tremora veidiem, kuru gadījumā arī novēro ritmisku trīci. Pēdējām ir atšķirīga patoģenēze un ārstēšana. Kļūdaini diagnosticējot šīs slimības, ET pacienti nereti ir ilgi ārstēti nepareizi kā PS ar specifiskiem dopamīnerģiskiem medikamentiem (levodopa, dopamīna receptoru agonisti, amantadīns), kuriem ir arī blaknes un iespējama toksiska iedarbība (*Olanow et al., 2011*). Ir aktuāli pievērsties problēmai padziļināti, meklējot jaunus, precīzākus papildu diagnostiskos marķierus – gan klīniskus, gan ģenētiskus.

Lai arī ET pacientu motorie simptomi slimības sākumā varētu būt vieglāki nekā PS gadījumā, taču ilgākas norises gadījumā tremors palielinās, nomodā var traucēt trīs reizes ilgāku laiku (*Louis, 2016*) un, iespējams, rada lielāku psihosociālu disfunkciju (*Gasparini et al., 2001*) nekā PS pacientiem. Vairāk kā 60 % ET pacientu rodas dažādi ikdienas aktivitāšu funkcionāli traucējumi, 15 – 25 % priekšlaicīgi pensionējas slimības dēļ (*Vingerhoet, 2015*).

Darba novitāte

ET tiek pārmantots pēc autosomāli dominanta iedzimšanas principa ar augstu, bet nepilnu penetranci, lai gan ir sastopami arī sporādiski gadījumi. Līdz šim neviens specifisks ET gēns vēl nav atklāts, tāpēc pastāv iespēja, ka slimību izraisa vairāki: gan ģenētiskie, gan apkārtējās vides faktori. Precīza ģenētiskā diagnostika palīdzētu ārstiem atšķirt ET no citām slimībām un nozīmēt atbilstošu ārstēšanu.

Kopš 1997. gada ir veikti vairāki ģenētiskie pētījumi, ET saistot ar noteiktiem hromosomu lokusiem: trešajā hromosomā – ETM1 lokuss (3q13.3) (*Gulcher et al., 1997*), otrajā

hromosomā – ETM2 lokuss (2p25-p22) (*Higgins et al.*, 1997), sestajā hromosomā – ETM3 (6p23) (*Shatunov et al.*, 2006), ETM4 16. hromosomā (16p11.2) un mutācijas ET kandidātgēnos: *HS1-BP3* gēna septītajā eksonā (2p24.1) (*Higgins et al.*, 2005), D3 receptora gēna pirmajā eksonā (*DRD3*), kas atrodas ETM1 lokusā (*Jeanneteau et al.*, 2006), *LINGO1* gēna trešajā intronā (15q24.3 rajons) (*Stafansson et al.*, 2009). Neskatoties uz iepriekš minētajiem atradumiem, ir arī pētījumi, kas šīs atrades neapstiprina, kā arī visi šie pētījumi tika veikti, izmantojot nelielas paraugkopas, tāpēc ir aktuāli atkārtot pētījumus citās populācijās un/vai lielākās paraugkopās. Ar šādu nolūku tika veikta izpēte, lai noskaidrotu, vai arī Latvijas populācijā ir sastopamas literatūrā minētās ģenētiskās variācijas, vai tās ir saistāmas ar ET fenotipu.

Ilgstoši strādājot ar ET un PS pacientiem, autorei ir radies iespaids par sliktu ET atpazīstamību Latvijā, tāpēc būtu aktuāli precizēt mūsu populācijas ET slimības klīnisko raksturojumu un izpētīt, cik bieži pētāmo pacientu grupā ET diagnosticēts kļūdaini vai arī nav diagnosticēts, kādi ir iespējamie iemesli, salīdzinot to ar PS.

Tikai pēdējā desmitgadē sastopami ziņojumi par ET ne-motorajiem simptomiem mazām pacientu grupām (*Fabrini et al.*, 2012; *Thenganatt et al.*, 2012; *Louis et al.*, 2012; *Sinoff et al.*, 2014; *Jhunjhunwala et al.*, 2014). Uzsākot pētījumu, literatūrā nebija norādes par ET un PS psihi funkcionālo salīdzinājumu. Tas vedināja pievērsties šai problēmai ar nolūku verificēt biežākos psihiskos traucējumus vai psihi īpatnības Latvijā ET un PS pacientu grupās un kontroles grupā (KG, līdzīga vecuma cilvēki bez ET un PS diagnozes), kā arī veikt garīgo traucējumu un tremora korelācijas izpēti.

Zinātniskā darba mērķis

Noskaidrot ģenētiskās un klīniskās (neiroloģiskās un psihiatriskās) diagnostiskās un diferenciāldiagnostiskās pazīmes, lai uzlabotu ET diagnostiku klīniskajā praksē Latvijā.

Zinātniskā darba uzdevumi

1. Veikt genotipēšanu ET pacientu un kontroles grupām ETM1 un ETM2 lokusiem un ar ET fenotipu saistīto kandidātgēnu (*HS1-BP3*; *HCLS1*, *DRD3*, *LINGO1*, *MAO A* un *B*) variācijām Latvijas populācijā.
2. Izvērtēt ET kļūdainas diagnostikas un terapijas biežumu ET pacientu izlasē.
3. Uzzināt Latvijas ET pacientu izlases klīnisko raksturojumu (fenotipu).
4. Veikt psihiatrisko testēšanu ET, PS un KG, lai precizētu patoloģijas vai psihi īpatnību veidu, biežumu, pakāpi.
5. Izpētīt neiroloģisko un psihisko simptomu korelāciju ET un PS pacientiem.

Darba hipotēzes jeb zinātniskie pieņēmumi

1. Latvijas populācijā ET saistīts ar ETM1 vai ETM2 lokusiem un/vai ar ET fenotipu saistīto riska gēnu: *HS1-BP3*, *HCLS1*, *DRD3*, *LINGO1*, *MAO A* un *B*, variācijām.
2. ET pacientu emocionālajam stāvoklim ir modulējoša un/vai pastiprinoša ietekme uz tremoru vai otrādi.
3. Starp ET un PS neiropsihiskās izmeklēšanas rezultātiem ir būtiska atšķirība, kas ir potenciāls diagnozes papildu kritērijs.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Epidemioloģiskie dati

Esenciālais tremors (ET) ir visizplatītākā tremora slimība (*Benito-León et al., 2011*) un viena no izplatītākajām kustību traucējumu slimībām visā pasaulē (dažādi literatūras avoti to ierindo otrajā vai trešajā vietā: *Louis et al., 2005; Benito-León et al., 2007; Bach et al., 2011; Jankovic, 2014*). Tā sastopamība (prevalence) ir 415 slimnieki uz 100 000 iedzīvotāju pēc ASV vadošo speciālistu datiem (*Fahn et al., 2011*), tomēr pasaulē dati ir ļoti variabli 0,008 – 22 % (*Louis, 2005 p.16*), jo pētījumos izmantota dažāda metodika. Somijas populācijā ET prevalence 5,6 % 40 g.v.; 9 % 60 g.v. (*Rautacorpi et al., 1982*). ET apvienotā prevalence ir 0,9 %; 4,6 % pēc 65 g.v. (*Louis and Ferreira, 2010*). Salīdzinājumam PS prevalence: vidēji 160 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju jeb 1 % pēc 60 g.v. (*Lau et al., 2006*).

ET ikgadējā sastopamība (incidence) pēc Ročesteras epidemioloģiskā projekta datiem ir 58,6 uz 100 000 iedzīvotāju 60 – 69 g.v., 76,6 no 70 – 79 g.v., 84,3 pacientiem \geq 80 g. (*Rajput, 1984*), pēc Spānijas datiem NEDICES pētījumā (*Benito-Leon et al. 2005; Romero et al., 2012*) ikgadējā incidence 616 uz 100 000 (0,6 %) personām gadā pēc 65 g. vecuma.

Prevalences un incidences dati Latvijā nav precīzi zināmi, tomēr 2014. g. NVD statistikas datos (*Bokta et al, 2014*) ET pirmreizēji diagnosticēti tikai 59 pacientiem, bet Parkinsona slimības (PS) diagnoze ir 449 pacientiem, lai gan citu valstu epidemioloģiskajos datos minēts, ka PS ir 8 – 10 reizes retāk sastopama slimība nekā ET (*Rautacorpi et al., 1982; Virgilio, 2000; Lau et al., 2006*), ir arī dati, kur atšķirība ir aptuveni 4,6 reizes – ET biežāk nekā PS (*Louis and Ferreira, 2010*).

ET vienādā mērā skar abus dzimumus. Slimībai raksturīga lēna progresēšana, radot dažādas pakāpes nespēju. F.Vingerhoets ir ziņojis, ka ET rada > 60 % dažādu funkcionālu traucējumu, 15 – 25 % priekšlaicīgi pensionējas slimības dēļ, 60 % ziņo par ietekmi uz karjeru, < 5 % tiek ārstēti (*Vingerhoet, 2015*).

1.2. Vēsture

Tremors cilvēcei ir pazīstams kopš tās pirmsākumiem. Atsevišķas norādes par to ir atrastas 5000 g.p.m.ē. Indijā Ajūrvēdas piezīmēs, 7. gs. p. m. ē. Ēģiptē (drebēlīgi hieroglifi), un 400 g.p.m.ē. Grieķijā Hipokrāta atsaucēs, tomēr tikai jauno laiku vēsturē ir nedaudz precīzākas norādes, kas apkopotas **1.1.tabulā**:

ET vēstures fakti

| Laiks | Autors | Vēstures fakti | Reference |
|-----------------|---|--|--|
| 17. gs. | Silvijs de la Buā (<i>Sylvius de la Boe</i>) | Pamanīja tremoru apzinātu darbību laikā un miera trīci | (<i>DiDio and Koller, 2005 pp.6-8</i>) |
| 1700. g. | Gerhards van Svītens (<i>Gerhard Van Swieten</i>) | Konstatēja atšķirību starp intencijas un miera trīci | (<i>DiDio and Koller, 2005 pp.6-8</i>) |
| 1817. g. | Džeims Parkinsons (<i>James Parkinson</i>) | Ir minējis, ka pastāv tremors, kurš ir atšķirīgs no citiem tremora stāvokļiem, ieskaitot miera tremoru, vēlāk to nosauca viņa vārdā | (<i>Parkinson, 1817</i>) |
| 1768. g. | F.B. de la Kruā (<i>Francois Boisser de Sauvages de la Croix</i>) | Aprakstīja ģimenes tremoru | (<i>DiDio and Koller, 2005 pp.6-8</i>) |
| | Šarko (<i>Charcot</i>) | Praktisko nodarbību laikā demonstrēja galvas tremora ģimenes formu, liekot pacientam valkāt cepuri ar lielām strausa spalvām | (<i>DiDio and Koller, 2005 pp.6-8</i>) |
| 1836. g. | Mosts (<i>Most</i>) | Ir aprakstījis dažus pacientus ar esenciālā tremora ģimenes formu | (<i>Most, 1836</i>) |
| 19. gs. 2. pusē | Reinolds (<i>Reynolds</i>) | Neiroloģijas grāmatās lieto terminu <i>esenciāls tremors</i> | (<i>Reynolds, 1879</i>) |
| 1887. g. | Čarlzs Dana (<i>Charles Dana</i>) | Detalizēti aprakstījis ģimenes tremora klīnisko raksturojumu | (<i>Dana, 1887</i>) |
| 1920. g. | <i>Minor</i> | Pārskatīja ET klīniskās pazīmes | (<i>Minor, 1925</i>) |
| 1949.g. | Kričlijs (<i>Critchley</i>) | Publicēja precīzāku ET vēstures un fenomenu aprakstu, minot iedzimtu tremoru, juvenilu tremoru, presenilu un senilu tremoru kā ET manifestāciju dažādā vecumā un faktu, ka tās nav atšķirīgas slimības | (<i>Critchley, 1949</i>) |

Turpmāko vēsturi veido fakti par dažādu medikamentu efektu ET ārstēšanā. 1971. g. Vinklers un Jangs (*Winkler and Young, 1971*), Sevits (*Sevitt, 1971*) aprakstīja izteiktu beta adrenergisko blokatoru (Propranolola) efektu kardiāliem pacientiem ar komorbīdu ET. Vēlāk

ir bijuši vairāki placebo kontrolēti, dubultakli pētījumi, kas apstiprinājuši beta adrenerģisko blokatoru, īpaši Propranolola, efektu, atvieglojot slimības simptomus par 40 – 50 %.

Kričlijs (*Critchley*) praksē bija ievērojis, ka pacienti ar ET pārmērīgi lieto alkoholu kā pašārstēšanās līdzekli un tas izteikti mazina trīci. Groudons (*Growdon*) ar līdzautoriem 1975. g. ziņoja, ka alkohols palīdz tikai, lietojot to orāli, bet ne i/arteriāli (*Growdon et al.*, 1975). 1982. g. Šrēders un Nasrallāhs (*Schroeder and Nasrallah*) ziņoja, ka 67 % ET pacientu alkoholu lieto pārmērīgi (*Schroeder et al.*, 1982).

1981. g. O'Braiens (*O'Brien*) publicēja Primidona efektivitātes ziņojumu epilepsijas pacientiem ar ET komorbiditāti (*O'Brien et al.*, 1981). Vēlāk citi autori atkārtoja šos pētījumus ar dubultaklu, kontrolētu metodi, konstatējot tā efektivitāti 40 – 50 %.

20. gs. 80. gados tika pārbaudīti benzodiazepīni, vēlāk Gabapentīns ar klīniski pozitīvu efektu. Turpmāk daudzi medikamenti tika pētīti, bet neviens neuzrādīja efektivitāti. Tikai 2002. g. tika konstatēta Topiramāta iedarbība funkcionālajos mērījumos (*Connor*, 2002).

Kopš 1998. g. veikti vairāki Botulīna A injekciju efektivitātes pētījumi (*Modugno et al.*, 1998), kur minēts 20 % uzlabojums, bet vēlāk citos pētījumos (*Jankovic et al.*, 1996; *Brin et al.*, 2001) secināts, ka efekts ir minimāls posturālam tremoram, bet ne kinētiskam ar iespējamu blakni – roku vājumu. Tagad to mēdz lietot galvas un balsis tremora ārstēšanai.

1983. g. 51 pacientam tika veikta veiksmīga stereotaktiska talamotomija VIM kodolam (*Hirai et al.*, 1983). 1991. g. Francijā tika veiktas 43 talamiskas stimulācijas operācijas, kur 27 pacienti kļuva tremora brīvi, bet 11 bija vērojams izteikts uzlabojums (*Benabid et al.*, 1991).

2003. g. Renkrons (*Rehncrona*) ar līdzautoriem pētīja dziļās smadzeņu stimulācijas efektivitāti pēc elektrodu implantēšanas *thalamus nucleus ventralis intermedius* pacientiem ar izteiktu tremoru. Viņi secināja, ka šī metode ir efektīva gan ET, gan PS gadījumos ilgāk par 6 gadiem (*Rehncrona et al.*, 2003). Šī metode arī šodien tiek uzskatīta par efektīvāko no ķirurģiskajām metodēm.

1.3. ET klīniskie simptomi un diagnostiskie kritēriji

Tremors jeb trīce ir nekontrolētas, ritmiskas, svārstveidīgas, sinusoidālas ķermeņa daļas kustības, ko rada alternējoša antagonistisku muskuļu kontrakcija. Ja tas parādās relaksētā stāvoklī, to dēvē par miera trīci, ja apzināti noturētā pozā – posturāla trīce, apzinātas kustības laikā – kinētiska (darbības) trīce, tuvojoties mērķim – intences trīce.

MDS vienprātības jeb saskaņotajā paziņojumā (Consensus Statement of the Movement Disorder Society, 1997) ET definīcijā minēts, ka ET ir monosimptomātiska slimība – simetrisks, posturāls un/vai kinētisks (darbības) tremors ar intences komponenti, frekvenci 4–

12 Hz, vairāk izteikts plaukstās un apakšdelmos un neasociējas ar citu neiroloģisku deficītu (*Lyons and Pahwa, 2005, p. 81*).

ET ir hroniska, progresējoša centrālās nervu sistēmas slimība (*Louis 2005, p.13-7*). Klasiskā variantā slimība sākas ap 40 g.v. un tai ir pozitīva ģimenes anamnēze. ET raksturīgākais simptoms ir dažādas amplitūdas posturāla un/vai darbības trīce, kas var skart dažādas ķermeņa daļas, visbiežāk rokas, traucējot veikt ikdienišķas aktivitātes, piemēram, dzert, ēst, rakstīt, strādāt ar datoru utt.. Slimības sākumā var būt arī tikai posturāls vai kinētisks tremors, bet vēlāk - kombinēts. Esenciāls tremors ir pastāvīgs (persistējošs) un pamanāms posturālā pozīcijā vai darbības laikā, visbiežāk rokās, bet tā amplitūda var variēt 23 % – 50 % robežās pat vienas dienas laikā (*Bain, 2005, p.94*).

R.J.Elble, apkopojot 65 zinātnisko publikāciju datus, ir rezumējis, ka lielākai daļai ET pacientu (~ 95 %) ir skartas rokas, retāk – citas ķermeņa daļas: galvas trīce (34 %), sejas (5 %), balss (12 %), rumpja (5 %), kājas (20 %). Visbiežāk vēro izolētu roku tremoru, bet kāju tremors ir asimptomātisks (ārsts konstatē, bet pacients nav to pamanījis) (*Elble, 2005, p.79*). Pacientam ir normāls muskuļu tonuss un spēks. Vecākiem pacientiem, kuri slimo ilgāk, var būt vērojams arī roku miera tremors (*Rajput et al, 1993*), ko rada nepilnīga muskuļu relaksācija izmeklēšanas laikā, un tam nav PS raksturīgā pilulu ritināšanas fenomena. Var būt vērojama arī Fromenta pazīme – muskuļu rezistences palielināšanās locekļu pasīvo kustību laikā, ko nosaka citas ķermeņa daļas apzinātu kustību laikā (*Findlay, 1996*).

MDS vienprātības jeb saskaņotajā paziņojumā (*Consensus Statement of the Movement Disorder Society, 1997*) pieņemtie ET diagnostiskie kritēriji (*Lyons and Pahwa, 2005, p. 81*) (**sk.1.2. tabulu**).

MDS ET diagnostiskie kritēriji

| Diagnoze | Iekļaušanas kritēriji | Izslēgšanas kritēriji |
|---|--|--|
| Klasisks Esenciālais tremors | 1. Abpusējs, lielākoties simetrisks posturāls vai kinētisks roku (plaukstu un apakšdelmu) tremors, kas ir redzams un pastāvīgs | 1. Citas patoloģiskas neiroloģiskas pazīmes, īpaši distonija. |
| | 2. Papildus vai izolēts galvas tremors bez distonijas pazīmēm (piem., patoloģiskas pozas). | 2. Zināmi pastiprināta fizioloģiska tremora cēloņi (medikamenti, trauksme, depresija, tireotoksikoze), ietverot pašreizēju vai nesenu tremorogēno medikamentu lietošanu vai medikamentu atcelšanas stāvokli. |
| | | 3. Anamnēze vai klīniski pierādījumi par psihogēnu tremoru. |
| | | 4. Pārlicinoši pierādījumi par pēkšņu vai pakāpenisku progresēšanu (piem., pēc nervu sistēmas traumas). |
| | | 5. Primārs ortostatiskais tremors. |
| | | 6. Izolēts balss tremors |
| | | 7. Izolēts pozīcijas specifisks vai uzdevuma specifisks tremors, ietverot profesionālo tremoru un primāru rakstīšanas tremoru. |
| | | 8. Izolēts mēles vai zoda tremors. |
| | | 9. Izolēts kāju tremors. |
| Nenoteikts tremora sindroms | Ir iekļaušanas kritēriji klasiskam ET, bet pacientam ir divdomīgas neiroloģiskas pazīmes vai pavadoša neiroloģiska slimība ar šaubīgu nozīmību, piem., viegla gaitas nestabilitāte, viegla demence vecākiem pacientiem vai vieglas ekstrapiramidālas pazīmes kā hipomīmija, samazināta roku vērēšana, viegla bradikinēzija | Tie paši, kas klasiskam ET |

Tā kā MDS izstrādātie kritēriji neļauj pilnīgi diferencēt vieglu ET no pastiprināta fizioloģiska tremora, tad tika izveidoti papildkritēriji ar amplitūdas kritēriju, izmantojot kādu klīnisku tremora vērtēšanas skalu, piem., *Fahn, Tolosa, Marin* tremora novērtēšanas skala (*Fahn, Tolosa, Marin, 1988*) vai TETRAS (*Elble et al., 2012*) (sk. **1.1.** un **1.2. pielikumā**).

Fahn, Tolosa, Marin tremora novērtēšanas skala (FTMTRS) ļauj vērtēt miera, posturālu un darbības tremoru dažādās ķermeņa daļās 5 izteiktības pakāpēs (0-4) labajai un kreisajai pusei, novērtēt rokrakstu un zīmēšanu ar abām rokām un trīci dažādu darbību laikā, piem., ūdens pārļiešana no vienas glāzes otrā, runājot, dzerot, ēdot, mazgājoties, ģērbjoties, rakstot vai strādājot.

Daži autori (*Bain, 2005* pp.98-106) ir ieteikuši klīniski diagnostiskos kritērijus papildināt ar elektrofizioloģiskiem izmeklējumiem, nosakot trīces frekvenci, piemēram, ar akselerometru, EMG, mehāniskām sistēmām, kinemātisko mērījumu sistēmām, giroroskopisko tehniku, datorizētiem pārbaudes uzdevumiem, grafiskās digitalizācijas planšeti. Agrāk Latvijā tika veikta elektromiogrāfija ar tremorogrammas programmu, bet kopš 2009.g. tā vairs nav pieejama (personīga komunikācija ar dr. S.Bērziņu).

ET roku tremors ir ritmiska 4-12 Hz motoro vienību aktivitāte, kas iesaista rokas svārstībās (oscilācijā), bet to sākotnējais ģenerators ir centrālā nervu sistēma (*Raethjen and Deuschl, 2005, p.28-30*). Galvas tremoram frekvence ir 3-9 Hz. Ilgstoša ET gadījumā raksturīga trīces frekvences palēnināšanās ~ 0,06 – 0,08 Hz/gadā (*Elble, 2000*). Diemžēl PS tremora frekvence ir līdzīga. Jauniem cilvēkiem ET tremora frekvence var būt 8 – 12 Hz – līdzīgi fizioloģiskam tremoram (FT), kas veidojas perifēru mehānismu dēļ – muskuļu ritmiska izometriska aktivācija. Ja paralēli muskuļu receptoru aktivācijai ieslēdzas segmentārie spinālie vai kortikālie ceļi, tad tremora amplitūda palielinās un rodas pastiprināts fizioloģisks tremors, tomēr šī frekvence un patoģenētiskais mehānisms var būt vērojams arī ET gadījumā un EMG to neļauj pilnībā diferencēt.

Lai veiktu precīzāku diagnostiku, tremora izpētes grupa (TRIG) ir ieviesusi terminus: “iespējama” (*possible*), “varbūtēja” (*probable*), “noteikta” (*definite*) diagnoze, kuru papildina laika kritērijs (*Consensus Statement of the Movement Disorder Society, 1997*). Noteikta ET gadījumā tremoram jāpastāv vairāk nekā 5 gadus (sk. **1.3. pielikumu**). Pastiprinātam fizioloģiskam tremoram raksturīga viegla posturāla un kinētiska trīce (galvenokārt rokās), bet var būt arī difūza, tā izzūd, ārstējot pamatslimību (piem., tireotoksikozi) vai beidzoties stresa situācijai. ET ir pastāvīgs un pamanāms roku tremors posturālā pozā un/vai darbības laikā.

Ilgstoši ir pastāvējuši uzskati par ET kā monosimptomātisku tremora slimību, taču pēdējā desmitgadē tie ir mainījušies uz polisimptomātisku, atklājot daudzas tremora nianses un papildu simptomus – ET klīniskos fenomenus (*Fahn et al., 2011, Fahn et al., 2014 jul*): kinētisks vairāk

kā posturāls tremors, plaukstās lokalizēts vairāk kā pirkstos, tremora fleksijas – ekstensijas kustība raksturīga biežāk kā supinācijas – pronācijas vai addukcijas – abdukcijas, miera tremors ir vēlīna slimības pazīme ~ 20 %. Visbiežākā tremora lokalizācija raksturīga rokās, tad galvā, kaklā, balsī, tad žoklī, mēlē. Raksturīgi arī citi cerebellāri traucējumi, kas parādās vēlāk, kā patoloģiska tandēma gaita, lielāki soļi, viegla gaitas ataksija, intences trīce, roku un acu koordinācijas deficīts, koordinācijas grūtības, zīmējot spirāli, neliela dizartrijs.

17. Internacionālajā Parkinsona slimības un kustību traucējumu kongresā 2013. g. jūnijā Sidnejā, J.Retjēns un G.Doičls (*Raethjen and Deuschl, 2013*) no Ķīles atzīmēja trīs slimības fenotipus, formulējot slimības stadijas:

1. stadija – posturāls tremors bez intences trīces,
2. stadija – posturāls tremors ar intences trīci,
3. stadija – posturāls tremors ar izteiktu intences trīci.

Zinātniskā literatūrā datu pārbaude ir bijusi arī dažādiem ET ne-motoriem simptomiem, salīdzinot ar KG: kognitīvo procesu un uzvedības deficīts – samazināta runas veiklība, apgrūtināta domu pārslēgšana risinot problēmas, plānojot (*Chan, 2009*), uzmanības un koncentrēšanās deficīts, īslaicīgās, ilgtermiņa un semantiskās atmiņas traucējumi (*Lombardi et al., 2001*), personības īpatnības ar tendenci izvairīties no kaitējuma, ET pacienti ir laipnāki, maigāki, mazāk agresīvi kā KG, sociālo spēju traucējumi, bet neviens no simptomiem nekorelē ar tremoru (*Lorenz et al., 2006*). ET pacientiem ir pētītas dažas neiropsihiatriskās izpausmes: konstatēta augstāka trauksme kā KG (*Louis et al., 2001*), kas turku un Āzijas izlasēs korelēja ar tremoru (*Dogu et al., 2005; Tan et al., 2005*), taču ASV nē (*Louis et al., 2001*); dažādas pakāpes depresija ar pretrunīgiem tremora korelācijas rezultātiem (*Lacritz et al., 2002; Louis et al., 2008*) un fenotipa iezīmēm: grūtības koncentrēties un nogurums (*Li et al., 2011*). ET pacientiem konstatēta biežāka vājdzirdība nekā KG, kas korelēja ar tremoru (*Benito-Leon et al., 2007*).

Elble uzskata, ka ET ir kompleksa slimība, kurai ir epidemioloģiska, etioloģiska, patofizioloģiska, ģenētiska un klīniska heterogenitāte (*Elble, 2013*). Tā izpaužas ne tikai dažādā tremora veidā (posturāls, kinētisks, intences, miera) un to kombinācijās, izteiktībā, slimības sākuma, ģimenes anamnēzes, bet arī individuālās klīniskās variācijās, psihoemocionālo faktoru modulējošā ietekmē, uzvedības, kognitīvo, psihe īpatnību kontekstā.

Tā kā ET diagnostikai nav sensitīvu un specifisku seroloģisko/ bioloģisko marķieru, attēldiagnostikas, fizioloģisko vai patoloģisko, ģenētisko testu, tad diagnozi nosaka, ņemot vērā klīnisko ainu (*Louis, 2005, p.14*). Kaut gan klīnisko simptomu ir daudz, ET joprojām tiek diagnosticēts, izmantojot 1997. g. MDS izstrādātos tremora diagnostiskos kritērijus.

MDS vienprātības jeb saskaņotajā paziņojumā (Consensus Statement of the Movement Disorder Society, 1997) minēts, ka ET jādiferencē arī no citiem tremora variantiem: fizioloģisks tremors (var būt novērojams katram cilvēkam, tas ir knapi redzams, tam raksturīga zema amplitūda un augsta frekvence), pastiprināts fizioloģisks tremors (viegli saskatāms, g.k. posturāls un augstas frekvences, tremora cēlonis – dažādi metaboli traucējumi, kas ir reversibli: hipertireoze, hiperparatireoze, Kušinga sindroms, hipokalcēmija, hipoglikēmija, nieru slimības; trauksme, aukstums, nogurums, alkohols vai tā lietošanas pārtraukšana), fokāls un uzdevuma specifiskais tremors, PS, ortostatiskais tremors, cerebellārs tremors, fragilās X hromosomas asociētais tremora/ataksijas sindroms (FXTAS), neiropātisks tremors, toksisks vai medikamentu inducēts, kortikāls tremors ar mioklonusu, rubrāls vai Holmsa tremors, distonisks tremors, psihogēns tremors, Kenedija sindroms, Klainfeltera sindroms.

Klīniskajā praksē visbiežāk ET jādiferencē no PS, tāpēc Starprautiskās ET biedrības (*International Essential Tremor Foundation*) mājas lapā (www.essentialtremor.org) ir minētas galvenās šo slimību atšķirības (sk.1.3. tabulu):

1.3. tabula.

ET un PS diferenciāldiagnoze/trīces atšķirības

| Pazīmes un simptomi | ET | PS tremors |
|-------------------------------|---|--|
| Amplitūda un frekvence | Maza, ļoti variabla, robežās no knapi saskatāmas līdz lielas amplitūdas tremoram. Ātrāka frekvence. | Liela amplitūda. Lēnāka frekvence. |
| Redzamība | Lielākoties redzams darbību laikā. | Lielākoties redzams mierā. |
| Dominējošais simptoms | Tremors ir primārs simptoms, parasti nav saskatāms lēnums, stīvums, gaitas un līdzsvara grūtības. | Kustību lēnums (bradikinēzija), stīvums (rigiditāte), gaitas un līdzsvara grūtības |
| Ģimenes anamnēze | Vairumam pacientu ir pozitīva ģimenes anamnēze (>50%). | Retos gadījumos ir ģimenes anamnēze (<10%). |
| Tremora veids | Posturāls, kinētisks; posturāls tremors ir tūlītēji redzams, | Miera tremors un posturāls (atkārtoti parādīties pēc laika |

| | | |
|---------------------------------|---|---|
| | miera tremors ir mazāk raksturīgs. | sprīža, ~5 sek.), reti – kinētisks |
| Slimības sākums | Sākums biežāk vidējā vecumā, bet var sākties jebkurā mūža posmā. | Parasti sākas vecuma posmā starp 55–65. |
| Iesaistītā ķermeņa puse | Parasti jau sākumā skar abas ķermeņa puses (abpusējs, simetrisks). | Sākas vienā ķermeņa pusē un progresējot iesaista otru ķermeņa pusi, parasti ir asimetrisks. |
| Alkohola efekts | Alkohols parasti mazina tremoru. | Nav efekta no alkohola lietošanas. |
| Medikamentu efektivitāte | Uzlabojas no propranolola un primidona. | Parasti uzlabojas no levodopas terapijas. |
| Trīces lokalizācija | Parasti skar rokas, bet tremors var būt arī galvā, balsī, reti – kājās. | Rokas skar vairāk kā kājas, gandrīz nekad nav skarta balss un galva. |
| Pastiprinošie faktori | Pastiprinās pie emocionāla stresa. | Pastiprinās pie emocionāla stresa. |
| Rokraksts | Normāls burtu lielums vai makrogrāfija | Mikrogrāfija |
| DaTSCAN izmeklējums | Nav dopamīna trūkums, DaTscan izmeklējums ir normāls. | Ir dopamīna deficīts zemgarozas mezglos, to apstiprina DaTscan izmeklējums. |

Lai gan ir atrasti daži ģenētiski lokusi, kas saistīti ar ET (ETM1–4) (*Gulcher et al.*, 1997; *Higgins et al.*, 1997; *Shatunov et al.*, 2006; *Higgins et al.*, 2005), tomēr ne ģenētiskie testi, ne pozitīva anamnēze līdz šim netiek izmantoti kā slimības diagnostiskais kritērijs. Arī farmakoloģiskie kritēriji – ir vai nav efekts uz terapiju – ir tik neprognozējami un variabli, ka netiek uzskatīti par diagnostiskiem kritērijiem (*Lyons and Pahwa*, 2005, p. 83,84).

Gadījumos, kad klīniski nav iespējams atšķirt ET no PS tiek izmantots DaTSCANTM, lai noteiktu vai ir traucēta dopamīna atbrīvošanās no dopamīnerģiskām šūnām bazālos ganglijos (*putamen, nucleus caudatus*), dopamīna transports tiek novērtēts, ievadot radioaktīvu vielu Ioflupānu (¹²³J) i/v, tās signāli tiek uztverti ar SPECT – viena fotona emisijas datorizētu

tomogrāfiju, iegūstot attēlu. PS pacientiem tas ir traucēts, bet ET – bez patoloģijas. Šī metode ir relatīvi dārga un netiek izmantota rutīnā, bet tikai atipiska tremora situācijās kā papildmetode. Funkcionālā MR un PET tiek izmantoti tikai pētniecībā (*Antenor and Perlmutter, 2005, p.134*).

1.4. Esenciālā tremora patofizioloģija, neiropatoloģija un neiropatoloģija

Rutīnas neiroloģiskajos un radioloģiskajos izmeklējumos nav konstatēta specifiska patoloģiskā anatomiskā vieta – MR un CT izmeklējumi uzrāda normālu smadzeņu struktūru. Joprojām nav pilnīgi skaidri tremora patofizioloģiskie mehānismi. Pastāv vairākas tremoroģenēzes teorijas, bet divas aktuālākās ir (*Puschmann et al., 2011*):

1. funkcionāla hiperuzbudināmība un ritmiskas svārstības (oscilācijas) neironu saistībās (traktos) bez strukturālām izmaiņām,
2. strukturāla patoloģija ar neurodeģenerāciju.

Viena no senākajām literatūras avotos norādītajām hipotēzēm ir, ka ET patofizioloģija ir saistīta ar smadzenītēm (*cerebellum*) vai to saistībām ar smadzeņu stumbru. Pirmsākumos par to lika aizdomāties ne tikai tremora īpatnība: intences trīce, kas var būt raksturīga arī citām cerebellārām slimībām, bet arī klīniskais gadījums, kad pacientam ar ET anamnēzē pēc smadzeņu infarkta izzuda ipsilaterālās puses tremors (*Dupuis et al., 1989*). To saistīja ar išēmisku dziļo cerebellāro kodolu un tā šķiedru bojājumu augšējā smadzeņu kājiņā.

Pozitronu emisijas tomogrāfijas (PET) pētījumos ar ¹⁵C iezīmēta O₂ inhalācijām tika atrasta paaugstināta cerebellārā asins plūsma pacientiem ar posturālu tremoru (*Colebatch et al. 1990*). Tā kā daudziem ET pacientiem ir pozitīvs efekts no nelielām alkohola devām, tā efektivitāte tika skaidrota ar palielinātu asinsplūsmu *nucleus olivarius inferior*, bet ne KG (*Boecker et al., 1996*). Šie novērojumi tika interpretēti kā pierādījumi *cerebellum* aferento un eferento ceļu iesaistei ET patoģenēzē. Bet PET pētījums ar ¹⁸F fluoro-2-dezoksiglukozi uzrādīja izteikti paaugstinātu aktivitāti *medulla oblongata* un *thalamus*, bet ne *cerebellum* garozā (*Hallett et al., 1993*). Lielāka asinsapgāde vai metabolisms var paralēli noritēt ar palielinātu uzbudinošu vai inhibējošu efektu, tā kā lielāka plūsma neatbilst lokālās vielmaiņas vai neironu aktivitātes izmaiņām patoloģisku stāvokļu gadījumā (*Jeptner et al., 1995*).

Pētījumi ar dzīvniekiem, izmantojot harmalīna radītu olīvveida kodola bojājumu, norādīja, ka tajā rodas svārstības un tā kā olīvas kodols saistīts ar *cerebellum*, tad šie trakti iesaistīti tremora ģenēzē (*Elble, 1998*). Savukārt cilvēkiem šī kodola aktivācija rada lokālu aukslēju tremoru.

Apakšējās olīvas kodols saņem impulsus no sarkanā kodola un inducē sinhronus, ritmiskus impulsus, novadot tos uz Purkinjē šūnām smadzeņu garozā un kodoliem. *N.olivarii inferior* notiek regulāra svārstību depolarizācija caur kalcija jonu kanāliem. Šīs svārstības ir kā

ritma devējs savlaicīgai, īslaicīgai kustību koordinācijas modulācijai. Sinhronizētās *n.olivarii inf.* svārstības ir iesaistītas tremora ģenēzē (Van Der Giessen et al., 2008) – tā norāda pētījumi ar dzīvniekiem. No *cerebellum* svārstības tiek vadītas caur cerebello – talamo – kortikālajiem ceļiem un tālāk pa *tr.corticospinalis* uz muskuļiem.

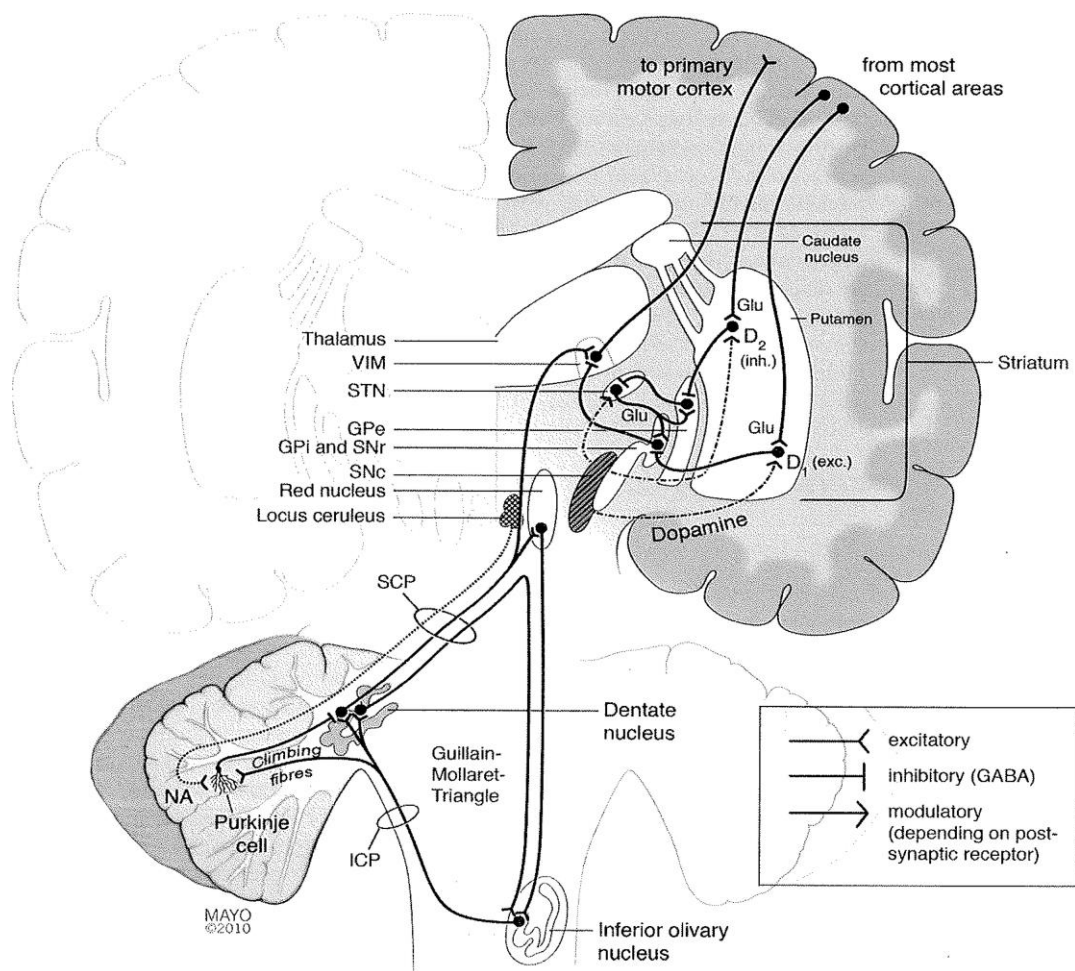
Ir pētījumi, kas norāda *nucleus ruber* (vidussmadzenes) aktivāciju (Wills et al., 1995). Paaugstināta smadzenīšu un sarkanā kodola aktivitāte ir apstiprināta arī funkcionālā MR pētījumos (Bucher et al., 1997).

Centrālām svārstību lokam jeb Gilēna-Molerē (*Guillain – Mollaret*) trīsstūrim (*n.dentatus, n.ruber un n.olivary inferior; tractus olivo-cerebello-rubralis*) galvenais uzdevums ir sīku precīzu kustību veidošana, bet ET pacientiem ir tā darbības novirzes (Pushmann et al., 1998).

Ir daudz diskutēts par *thalamus* iesaisti ET patofizioloģijā. Pēdējo 20 g. laikā talamotomija VIM (*nucleus ventrointermedius*) vai vēlāk dziļā smadzeņu stimulācijas operācija (DBS) ir bijusi efektīva ET ārstēšanas metode, tomēr fakts vēl nenorāda, ka šīs struktūras ir tremora avots. *Thalamus* svārstību frekvence sakrīt ar frekvencēm perifērajos muskuļos (Hua et al., 1998). Tomēr tiek uzskatīts, ka *thalamus* oscilācijas var būt tikai atgriezeniska saite no perifērijas. Tikai elektriskā impulsa plūmas virziena mērījumi varētu atrisināt šo jautājumu.

EEG – EMG pētījumā ar izvirzīto hipotēzi par ET kortikālo ģenēzi netika iegūts apstiprinājums. Secinājumos teikts, ka ET ģenēze ir dažādās subkortikālās struktūrās vai subkortikāli – kortikālos ceļos un tikai īslaicīgi tiek novadīts uz dažādiem kortikāliem motoriem rajoniem (Raethjen et al., 2007). Jādomā, ka pastāv vairāki centrālie oscilatori. Tā kā tremora frekvence var būt dažāda labajai un kreisajai pusei, dažādiem locekļiem, tas norāda uz vairāku atsevišķu centru esamību. Sarežģītais traktu komplekss – *cerebello-rubro-thalamo-kortiko-pontīnie-cerebellārie* trakti (talamokortikālie, dentorubrālie, spinocerebellārie, olivocerebellārie) ir iesaistīti tremoroģenēzē. Lielākā nozīme ir subkortikālajiem ceļiem, ieskaitot olivocerebellāros ceļus. Salīdzinot ar PS, talamokortikālie ceļi ET gadījumā ir mazāk iesaistīti (Raethjen and Deuschl, 2005, p.28-30).

Ir autori, kas uzskata, ka *amygdala* arī ir iesaistīta kopējā tīklā, jo tas ietekmē emocijas, kā arī “bēgt vai cīnīties” refleksu briesmu gadījumā. *Thalamus* nogādā somatosensoru informāciju uz amigdalū un tādējādi kontrolē tās funkciju. *Amygdala* ir iesaistīta neirālajā tīklā un katrs tīkla defekts ietekmē arī amigdalū (Plumb and Bain, 2007 p.102). *Thalamus* un *amygdala* ir iesaistīti emociju kontrolē, kā arī trauksmes un baiļu fizioloģijā. Šie faktori var pastiprināt tremoru. Vienkāršota smadzeņu ceļu iesaiste tremoroģenēzē parādīta **1.1.attēlā**.

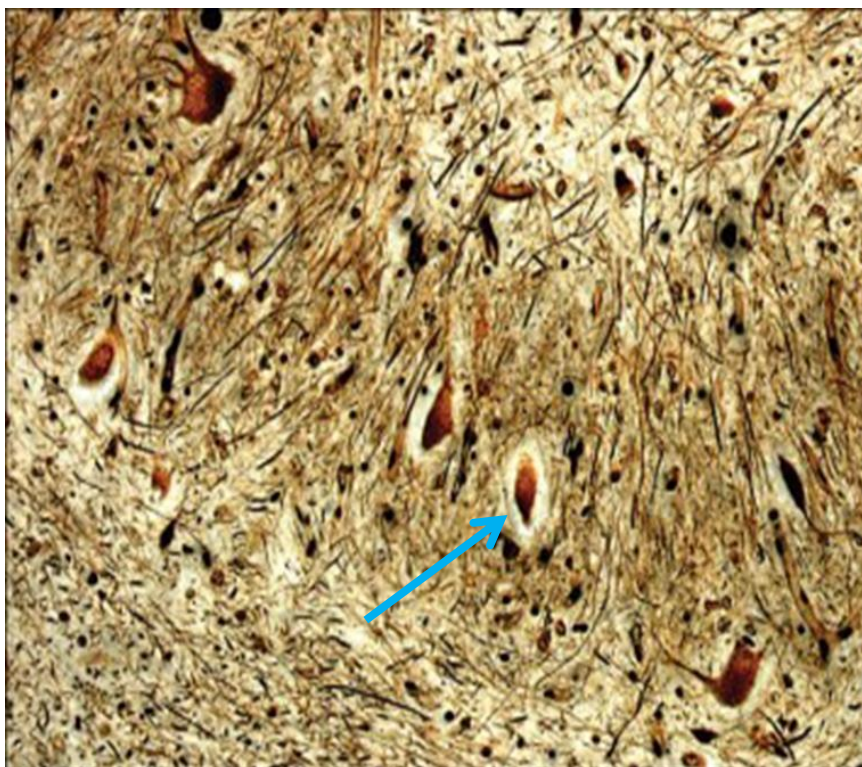


1.1. attēls: Shematiska un vienkāršota smadzeņu ceļu iesaiste tremoroģenēzē

D1 – Dopamīna 1.receptoru tips; D2 – Dopamīna 2.receptoru tips; exc.- uzbudinošs; GABA – γ -aminosviestskābe; Glu – glutamāts;

Gpe – *globus pallidus externus*; Gpi – *globus pallidus internus*; ICP – apakšējā smadzenīšu kājiņa; inh. – inhibējošs; SCP – augšējā smadzenīšu kājiņa; SNc – *substantia nigra pars reticulata*; STN – *nucleus subthalamicus*; VIM – *thalamus ventrointermedius* kodols. (Puschmann and Wszolek, 2014 p.17)

Ir vairāki rutīnas histoloģiskie pētījumi, kas nav apstiprinājuši nekādu patoloģiju ET pacientu smadzenēs (Rajput A. et al 2004), bet ir citi pētījumi (Louis et al., 2007; Axelrad et al., 2008), kas atklāj, ka 24,2 % gadījumu no 33 pētītiem ET autopsijas paraugiem ir sastopami Levi ķermenīši (Lewy bodies) galvenokārt *locus coeruleus*; ir samazināts kopējais Purkinjē šūnu skaits bez Levi ķermenīšiem *cerebellum* (sk.1.2. attēlu); slimajiem bija 7 reizes vairāk “torpēdu” (Purkinjē šūnu zudums, tūska to aksonos un dendrītos) nekā kontrolei. *Locus coeruleus* noradrenerģiskās šūnas beidzas pie Purkinjē šūnu dendrītiem.



1.2. attēls: Segmentārs Purkinjē šūnu zudums, torpēdas (↗) un Bergmana glioze cerebellum garozā.

(MDS, 2013) – no Sidnejas PS kongresa materiāliem.

Purkinjē šūnas izmanto neurotransmīteru γ -aminosviestskābi (GABA), kas inhibē *n.dentatus*. *Locus coeruleus* šūnu zudums rada samazinātu Purkinjē šūnu noradrenerģisko stimulāciju, kas savukārt samazina inhibējošo efektu uz *n.dentatus* un citiem Gilēna-Molerē (*Guillan – Mollaret*) trijstūra komponentiem. Eferentās *n.dentatus* šķiedras projicējas *thalamus* VIM (*ventrointermediate*) kodolos.

Turpinot slimības morfoloģisko pierādījumu meklējumus plašākos pētījumos ar ET, PS un KG, Radžputs (*Rajput*) ar līdzautoriem tomēr neatrod pierādījumus par Purkinjē šūnu zudumu kā patognomu simptomu ET (*Rajput et al., 2011; Rajput et al., 2012*).

Iedziļinoties neiropatoloģiskajos pētījumos, 1994.g. tika ziņots par paaugstinātu uzbudinošo aminoskābju aspartāta (zīmīgi) un glutamāta koncentrāciju likvorā, salīdzinot ar KG, bet aminoskābes treonīns, serīns, glicīns bija samazinātā daudzumā ET pacientiem (*Mally et al., 1994*). Vēlāk Malī (*Mally*) konstatēja, ka glicīns atrodams zemākā koncentrācijā gan ET pacientu asinīs, gan likvorā, bet GABA neurotransmitera koncentrācija ir zemāka tikai likvorā, bet ne serumā. (*Mally et al., 1996*). Tika secināts, ka paaugstinātu uzbudināmību rada uzbudinošas aminoskābes un iespējama pazemināta centrālā inhibīcija samazināta GABA līmeņa dēļ. Radžputs (*Rajput*) ar līdzautoriem konstatēja GABA A receptora alfa proteīna paaugstinātu koncentrāciju *cerebellum* garozā ET pacientiem (*Rajput et al., 2009*), bet Šils ar

līdzautoriem autopsijas pētījumos to neatrada, konstatējot parvalbumīna (GABAerģisko neironu marķeris) augstāku koncentrāciju *pons locus coeruleus* ET pacientiem (Shill et al., 2012), kas norāda par iespējamu samazinātu GABAerģisko funkciju. Klīniskajā praksē inhibējošā neurotransmitera GABA nozīmi novērtē, ņemot vērā primidona, barbiturātu, benzodiazepīnu, daļēji gabapentīna, kā arī alkohola efektivitāti ET pacientiem (Zesiewicz et al., 2005).

Tā kā ET pacientiem palīdz β blokatori, turklāt neselektīvie (propranolols) vairāk kā selektīvie, tas norāda, ka iespējama vairāk centrālo nekā perifēro noradrenerģisko mehānismu iesaiste. Radžputs (Rajput) veicis nelielu autopsijas materiāla pētījumu 3 ET pacientiem, konstatējot paaugstinātu noradrenālīna līmeni smadzenīšu garozā, *n.dentatus*, apakšējā olīvā, *locus coeruleus*, bet ne KG (Rajput et al., 2001). Barkhatova un Ivanova-Smoļenskaja ziņoja par samazinātu kateholamīnu metabolīta vaniļmandeļskābes ekskrēciju urīnā, daļēji - norepinefrīna (Barkhatova et al., 1990).

XXI Pasaules PS un saistīto slimību kongresā R. Helmihs no Nīderlandes (Helmich, 2015), rezumējot tremora patofizioloģijas mehānismus, atzīmēja 4 galvenās teorijas.

1. Neuroķīmiskā bāze: pazemināts GABA *cerebellum* un/vai *locus coeruleus* (LC).
 - a. Palielināta flumazenila saistīšana GABA A receptoros *thalamus*, *cerebellum* un motorajā garozā ar PET, kas lika izvirzīt hipotēzi par iespējamu receptoru patoloģiju (Boecker et al., 2010);
 - b. Samazināts parvalbumīna (GABAerģisko neironu marķeris) līmenis LC *pons*, salīdzinot ar KG (Shill et al., 2012).
2. *Cerebello-thalamo-kortikālie* ceļi, kur *cerebellum* ir noteicošā nozīme (Schnitzler et al. 2009). Retjēns (Raethjen) norāda par iespējamu šo ceļu iesaisti jau presimptomātiskajā ET slimības fāzē, kas izpaužas kā pastiprināts fizioloģiskais tremors (Raethjen et al., 2015 Oct). Iespējama palielināta funkcionālā aktivitāte arī sensomotorajā garozā ar kortikospinālā trakta iesaisti (Gallea et al., 2015).
3. Cerebellārās deģenerācijas hipotēze:
 - a. ET ir neurodeģeneratīva slimība, kas progresē ar vecumu (Louis, 2010 Jun).
 - b. Autopsijas pētījumi, kuros atklāti Levi ķermenīši LC un mazāks Purkinjē šūnu skaits (Louis et al., 2007).
4. Aksonāla tūska (torpēdas) *cerebellum* (Louis, 2010 Jun).

Atšķirībā no dzīvnieku pētījumu secinājumiem (harmalīns inducē darbības trīci un ritmisku aktivitāti apakšējā olīvā), ET pacientiem netika konstatēta olīvas patoloģija (Louis et al., 2013 Jun) un olīvas ritma devēja hipotēze, kur tremora ritmu kontrolē GABAerģisko signālu pārtraukums, nav apstiprinājusies.

Tā kā praksē ET jādiferencē no PS, tad minēšu galveno patoģenēzes mehānismu. Atšķirībā no ET, PS tremors sākas bazālajos ganglijos GPI, bet motorā garoza pastiprina tremora amplitūdu, kā arī *cerebello-thalamo-kortikālais* loks. PS tremora neiroķīmiskā bāze saistīta ar dopamīna trūkumu *pallidum*, samazinātu serotonīna daudzumu *raphe* un iespējamu noradrenalīna hiperaktivitāti. PS slimības ārstēšanā tiek izmantoti citi medikamenti (*Ferreira et al.*, 2013).

1.5. ET iedzimtība

ET 17 – 96 % gadījumu iedzimst kā autosomāli dominanta pazīme. (*Abbruzzese et al.*, 2001) Tas nozīmē, ka ET pacienta pēcnācējiem ir 50 % varbūtība slimot ar ET (www.ncbi.nlm.nih.gov), tomēr daudzi ET gadījumi ir sporādiski. Lielā izkliede (17 – 96 %) varētu būt skaidrojama dažādi:

- a) pilnīga slimības izpausme 60 – 70 gadu vecumā var izraisīt nepareizu klasificēšanu pacientiem, kuri miruši jaunākā vecumā kā ET negatīvi;
- b) ET atpazīšana ir atkarīga gan no pacientu izpratnes, gan ārstu zināšanām un variē; kontakts ar citiem ģimenes locekļiem var būt ierobežots (pacienti nezina par slimiem ģimenes locekļiem), tādēļ iedzimts ET visvairāk tiek konstatēts lielās ģimenēs, kurās ir veci ģimenes locekļi, kas tuvu saistīti ar pacientu (*Louis et al.*, 2001).

Dvīņu pētījums ir apliecinājis lielu ģenētisko faktoru nozīmīgumu ET patoģenēzē un autori izvirzīja pieņēmumu, ka apkārtējās vides faktoriem ir maza ietekme slimības attīstībā. Pētījumā tika analizēti 162 dvīņu pāri, no tiem 29 dvīņi bija ar „noteiktu” ET, 7 ar „varbūtēju” ET un 56 dvīņi ar „iespējamu” ET diagnozi. Vienolas dvīņiem minētais ET sadalījums sakrita 77 % gadījumu, bet divolu dvīņiem 59 % gadījumu. Kad tika analizēti tikai dvīņi ar „noteiktu” ET un „varbūtēju” ET, sakritība bija attiecīgi 93 % un 29 % (*Lorenz et al.*, 2003). Tā kā monozigoto dvīņu konkordance nebija 100 %, tad jādomā, ka arī vides faktoriem ir nozīme slimības etioloģijā, taču limitēta. Tāpat svarīga ir arī mijiedarbība starp ģenētiskajiem un vides faktoriem. Vecums tiek uzskatīts ne tikai par slimības riska faktoru, bet arī par risku slimības progresēšanai (*Louis et al.*, 1998). Iespējama vecuma atkarīga AD mutāciju penetrance vai jaunas mutācijas vai fenokopijas (*Deuschl & Fasano*, 2010, p.520). Iespējams, ka pastāv arī poligēns vai mitohondriāls cēlonis (*Louis*, 2001) vai AR un ar X hromosomu saistīts pārmantošanas patrons (*Baughman et al*, 1973).

Pozitīva ģimenes anamnēze neatbilst ģenētiskās etioloģijas proporcijai. Augstu pozitīvās ģimenes anamnēzes proporciju varētu skaidrot arī ar augstu slimības prevalenci (*Rajput et al.*, 1984).

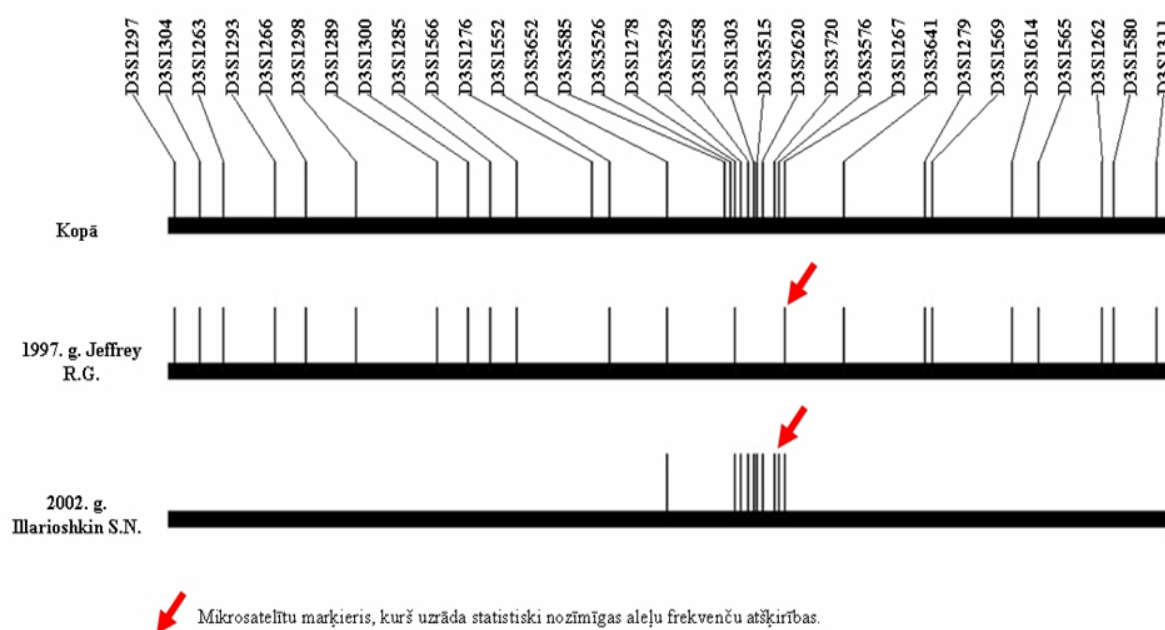
1.6. Ģenētiskā etioloģija

ET ģenētiskie pētījumi ir aizsākušies jau 1997. gadā, taču līdz pat mūsdienām vēl nav zināma neviena konkrēta mutācija, kas būtu saistīta ar ET fenotipu. Līdz šim ir zināmi 4 ET kandidāta rajoni 3., 2., 6. un 16. hromosomā, taču, ir arī kontraversiāli pētījumi, kas neapstiprina minēto rajonu saistību ar ET fenotipu. Līdzīgi ir arī ar ET kandidātģēnu variāciju pētījumiem.

ETM1 (OMIM 190300)

1997. gadā ar saistību analīzes metodi tika pētītas 16 islandiešu ģimenes, kurās bija 75 ET pacienti. Tika izmantoti 350 polimorfī ģenētiskie marķieri (dinukleotīdu atkārtojumu marķieri – mikrosatelīti), kas pārklāja visas hromosomas. Ņemot vērā analīzes rezultātus, uzmanība tika pievērsta lokusam 3. hromosomā 3q13. Šajā rajonā viens no ģenētiskajiem marķieriem (D3S1267) uzrādīja saistību ar ET fenotipu. Tika noteikts 10 cM liels kandidāta rajons, kas ietver ģenētisko marķieri D3S1267, un izvirzīta hipotēze, ka šajā kandidāta rajonā varētu atrasties ģēns, kas atbild par ET fenotipu. Šis lokuss tika nosaukts par ETM1 (*Gulcher et al.*, 1997).

Savukārt 2002. gada pētījumā, analizējot 4 tadziku ģimenes, kur katrā ģimenē ir bijuši trīs vai vairāki slimi ģimenes locekļi, tika atrasta ET fenotipa saistība ar ģenētiskajiem marķieriem D3S2620, D3S3576 un D3S3720, kuri atrodas netālu no jau minētā ģenētiskā marķiera D3S1267 (*Illarioschin et al.*, 2002).



1.3. attēls. Shematisks trešās hromosomas attēlojums un ET ģenētiskajos pētījumos lietoto mikrosatelītu marķieru atrašanās vieta trešajā hromosomā.

ET ģenētisko pētījumu metaanalīzē, kas balstīta uz 60 zinātnisko publikāciju datiem, norādīti astoņi neatkarīgi pētījumi 37 ģimenēs ar 2-19 slimiem indivīdiem katrā ģimenē, kas nav apstiprinājuši šī lokusa saistību ar ET fenotipu (*Kuhlenbaumer et al.*, 2014).

ETM2 (OMIM 602134)

Otrs lokuss, ETM2, atrodas 2. hromosomā 2p22–p25. 1997. gadā, pētot lielu amerikāņu ģimeni no Čehijas, tika atklāta ET fenotipa saistība ar mikrosatelītu marķieri D2S272 un noteikts 15 cM kandidāta rajons starp mikrosatelītu marķieriem D2S168 un D2S224 (*Higgins et al.*, 1997 pp.859-64). 1998. gadā tika konstatēta ET fenotipa saistība ar mikrosatelītu marķieri D2S220 un noteikts 9,10 cM kandidāta intervāls starp mikrosatelītu marķieriem D2S224 un D2S405 (*Higgins et al.*, 1998 pp. 972-7), (*Higgins et al.*, 1997 pp.859-64).

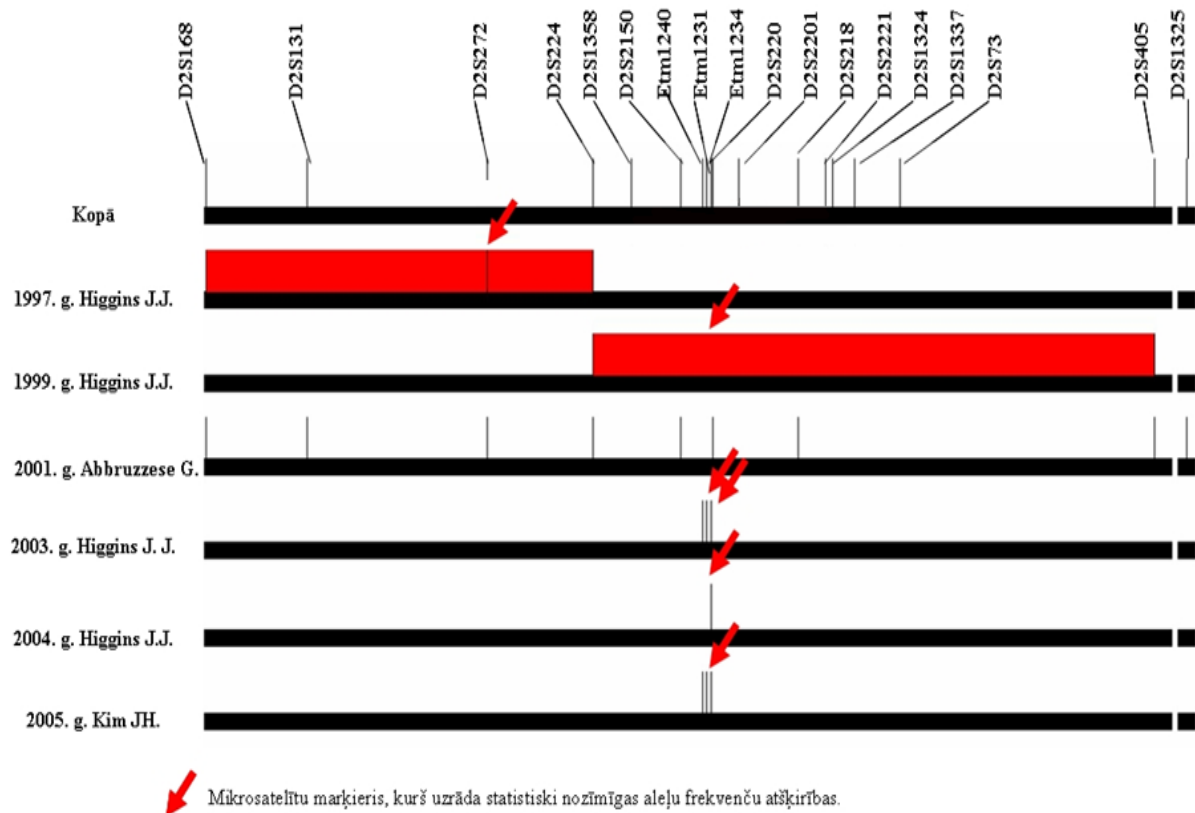
2003. gada pētījumā, kurā tika analizēti 45 ET pacienti ar pozitīvu ģimenes vēsturi un 70 veseli cilvēki kontroles grupā, tika identificēti trīs polimorfī dinukleotīdu atkārtojumi (etm1240, etm1231 un etm1234). Nozīmīgas alēļu frekvenču atšķirības starp ET pacientu un kontroles grupām bija novērojamas diviem polimorfismiem (etm1231 un etm1234), kas lika domāt par 2p24.1 rajona saistību ar ET fenotipu (*Higgins et al.*, 2003).

Vienlaicīgi cita pētnieku grupa veica pētījumu, kurā tika pārbaudīta ET fenotipa saistība ar sešiem polimorfismiem rajoniem (etm1240, etm1231, etm1234, APOB, etm1241 un etm1242). Izanalizējot singapūriešu ET pacientus ar pozitīvu ģimenes vēsturi (n = 52) un KG (n = 49), tika konstatētas nozīmīgas alēļu frekvenču atšķirības divu lokusu gadījumā (etm1234 un APOB). Arī haplotipu analīze apstiprināja šī rajona saistību ar ET fenotipu (*Higgins et al.*, 2004).

2005. gadā tika veikts pētījums, kurā vēlreiz pārbaudīja trīs jau minētos polimorfismus (etm1240, etm1231 un etm1234). Tika analizēti 30 nesaistīti korejiešu ET pacienti un kontroles grupa (n = 30). Pēc sekvenēšanas tika atrasti 8 atšķirīgi sekvenču varianti 7 ET pacientiem. Atkārtojumu skaita samazināšanās vienā no lokusiem (etm1234) bija vairāk sastopama ET pacientu grupā un mazāk kontroles grupā (*Kim et al.*, 2005).

Ir bijuši arī pētījumi, kuros ET saistība ar ģenētiskajiem marķieriem nav konstatēta. Piemēram, divos 2001. gada pētījumos, pētot vienu lielu Amerikas Vidējo Rietumu ģimeni un 240 itāļu ET pacientus (193 ar iedzimtu ET un 47 ar sporādisku ET), netika konstatēta ET saistība ar ETM1 un ETM2 lokusiem (*Kovach et al.*, 2001; *Abbruzzese et al.*, 2001). Šādi negatīvi rezultāti ir aprakstīti arī citās populācijās (*Ma et al.*, 2006; *Aridon et al.*, 2007).

Pretrunīgie rezultāti lika izdarīt secinājumus, ka, iespējams, ir vismaz vēl viens gēns/lokuss, kurš ir saistīts ar ET fenotipu (*Abbruzzese et al.*, 2001), un par ET iespējamu ģenētisku heterogenitāti.



1.4. attēls. Shematisks otrās hromosomas attēlojums un ET ģenētiskajos pētījumos lietoto mikrosatelītu marķieru atrašanās vieta otrajā hromosomā

Ar sarkanu krāsojumu atzīmēts potenciālais kandidāta rajons.

ETM3 (OMIM 611456)

2006. gadā Šatunovs ar līdzautoriem veica 7 Ziemeļamerikas ET pacientu ģimeņu (kopējais paraugu skaits ir 325, no tiem 65 ir ET pacienti) izpēti, identificējot ET fenotipa saistību ar 6. hromosomas 6p23 rajonu 2 nesaistītās ET ģimenēs. Tika veikta visu autosomu ģenētiskā kartēšana, izmantojot 374 mikrosatelītu marķierus, kuri viens no otra atradās apmēram 10 cM attālumā. Vienā ģimenē tika konstatēta ET fenotipa saistība ar 6. hromosomas mikrosatelītu marķieri D6S422. Vēl vienā ģimenē tika konstatēta ET fenotipa saistība ar citu 6. hromosomas mikrosatelītu marķieri D6S309, kurš atrodas ļoti tuvu iepriekšminētajam D6S422. 2 citās ģimenēs konstatēja ET fenotipa saistību ar 11. un 13. hromosomas mikrosatelītu marķieriem (D11S912 un D13S263). Pārējās 3 ģimenēs netika konstatēta statistiski nozīmīga ET fenotipa saistība ar mikrosatelītu marķieriem. Veicot smalkāku šo 4 lokusu kartēšanu, konstatēts, ka rezultāti par 11. un 13. hromosomu lokusu saistību ar ET fenotipu, visticamāk, ir bijuši viltus pozitīvi. Apvienojot abas ģimenes, kuras uzrādīja ET fenotipa saistību ar 6. hromosomas mikrosatelītu marķieriem, un veicot smalkāku kandidāta rajona 6p23 kartēšanu, tika konstatēti vairāki mikrosatelītu marķieri, kas saistīti ar ET fenotipu. Rezultātā tika izvēlēts

kandidāta rajons starp mikrosatelītu marķieriem D6S1630 un D6S1605 6. hromosomā. Minētajā rajonā atradās marķieris D6S289, kurš uzrādīja statistiski visspēcīgāko saistību ar ET fenotipu. Pētījumā tika veikta arī 15 gēnu, kas atrodas identificētajā rajonā vai blakus tam, sekvenēšana, tomēr neviens ar ET fenotipu saistīts sekvenču variants netika atrasts (*Shatunov et al.*, 2006.). Četri neatkarīgi atkārtoti pētījumi par ETM3 nav varējuši nodemonstrēt saistību, tāpēc šis lokuss ir ar zemu prioritāti, minēts ET metaanalīzē (*Kuhlenbaumer et al.*, 2014).

ETM4 (OMIM 614782)

Iespējams, 4. ar ET fenotipu saistītais rajons – ETM4 atrodas 16. hromosomas 16p11.2 rajonā un tika atklāts Kvebekā 2012. gadā. Merners ar līdzautoriem (*Merner et al.*, 2012) identificēja heterozigotu FUS gēna (FUS RNA Binding Protein – šī gēna transkripciju aktivējošā domēna translokācijas rezultātā veidojas sasaistīti proteīni, kas noved pie audzēju veidošanās) 9. eksona mutāciju (Q290*) lielā ģimenē ar iedzimtu, AD pārmantotu ET. Veicot FUS gēna sekvenčēšanu 270 ET pacientiem, tika atrastas vēl 2 heterozigotas FUS gēna mutācijas 3 pacientiem (R216C un P431L). Minēto mutāciju nesēju limfoblastu šūnas uzrādīja zemāku FUS mRNS ekspresiju, salīdzinot ar ALS6 šūnām (amiotrofā laterālā skleroze 6).

Meijo (*Mayo*) klīnikas veiktajā pētījumā tika sekvenēti visi 15 FUS gēna eksoni, identificējot 5 kodējošas un 1 introna variantu, tomēr neviens no tiem nebija patoģenētisks ET, visi varianti jau iepriekš minēti NCBI datubāzē. Mernera minētie varianti netika apstiprināti arī citos pētījumos (*Labbé et al.*, 2013; *Hopfner et al.*, 2015).

ET kandidātģēnu pētījumi

HS1-BP3

2005. gadā tika parādīta ET fenotipa saistība ar kodējošu nomaiņu gēna *HS1-BP3* (*HS1 binding protein 3*) 7. eksonā (2p24.1), kas atrodas ETM2 kandidāta intervālā 2. hromosomā (*Higgins et al.*, 2005). Minētajā pētījumā 2 no 21 amerikāņu ģimenās ar ET pacientiem tika atrasta Ala265Gly mutācija *HS1-BP3* gēnā.

Šajā pašā gadā citā pētījumā arī tika analizēta *HS1-BP3* gēna saistība ar ET. Pētījumā piedalījās 73 amerikāņu pacienti ar iedzimtu ET, 35 pacienti ar PS un 304 veseli indivīdi KG. Mutantā alēle Ala265Gly tika atrasta 12 ET pacientiem (16,4 %), 1 pacientam ar PS (3 %) un nevienam indivīdam no kontroles grupas (*Higgins et al.*, 2005). Taču citi pētījumi neapstiprina minētās mutācijas saistību ar ET fenotipu (*Deng et al.*, 2005; *Shatunov et al.*, 2005). Atklājumi varētu liecināt, ka šai mutantai alēlei ir etimoloģiska nozīme.

HCLSI

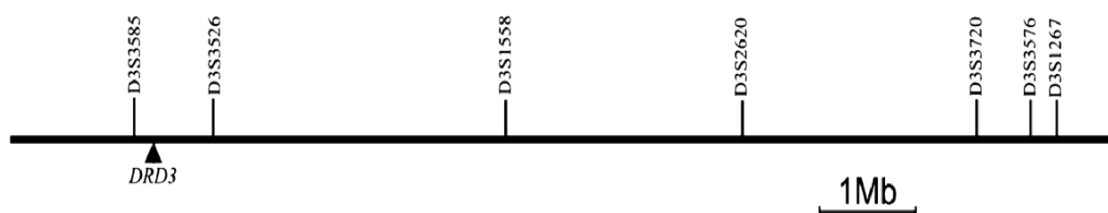
Literatūrā kā ET kandidāta gēns tiek minēts arī *HCLSI* gēns (*hematopoietic cell – specific LYN substrate 1*), kas atrodas tuvu ETM1 rajonam 3q13.3 trešajā hromosomā un, kura kodētais proteīns ir iesaistīts tajā pašā bioķīmiskajā ceļā kā *HS1-BP3* gēna kodētais proteīns, tādēļ varētu būt iesaistīts ET patoģenēzē (*Higgins et al.*, 2005 pp. 417–21). Taču pārliecinoši pierādījumi par šī gēna iesaisti ET attīstībā nav atrasti.

DRD3

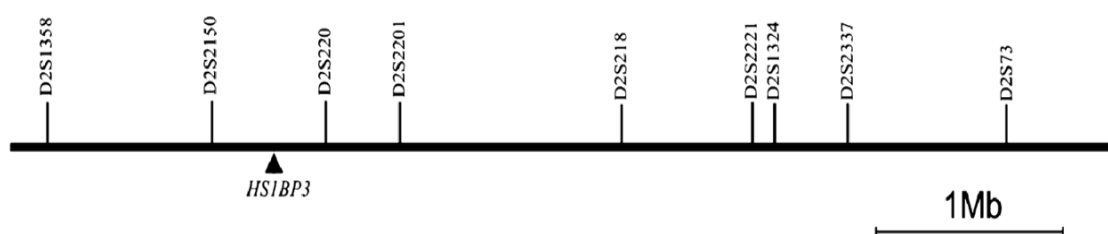
Zināms, ka *DRD3* gēns (dopamīna D3 receptors), kurš atrodas trešajā hromosomā ETM1 lokusā, ir iesaistīts motoro funkciju traucējumos, jo *DRD3* proteīns ir ekspresēts Purkinjē šūnās, savukārt tās ir iesaistītas ET patoģenēzē.

Tā kā šis gēns atrodas ETM1 lokusā (3q13.31), tad 2006. gadā tika veikti *DRD3* gēna variantu saistības ar ET fenotipu meklējumi 30 franču ģimenēs, kurās ir ET pacienti. Atklājās, ka Ser9Gly sekvenču variants korelē ar ET fenotipu 23 no 30 ģimenēm. Rezultāti tika apstiprināti, salīdzinot ET pacientu grupu (n = 276 neradniecīgi amerikāņu ET pacienti) ar 184 veseliem kontroles paraugiem. Citi nesinonīmiski *DRD3* gēna sekvenču varianti netika atrasti. Tiek uzskatīts, ka šis *DRD3* gēna pirmā eksona Gly9 variants varētu būt riska faktors agrīnam ET fenotipam (*Jeanneteau et al.*, 2006; *Lucotte et al.*, 2006). Tomēr citā pētījumā *DRD3* gēna Ser9Gly varianta saistība ar ET fenotipu tika noraidīta (*Ma et al.*, 2006).

3. Hromosoma



2. Hromosoma



1.5. attēls. Gēnu *DRD3* un *HS1BP3* novietojums ETM1 un ETM2 kandidāta rajonos

3. hromosomas ETM1 kandidāta rajons un 2. hromosomas ETM2 kandidāta rajons. Mb – mega bāzu pāri.

GABA-A

Gamma-aminosviestskābes A (GABA-A) receptors inhibē neurotransmisiju smadzenēs, tādēļ tas varētu būt iesaistīts neiroloģiskas izcelsmes kustību traucējumu patoģenēzē. GABA-A receptora alfa 1 nokauta pelēm ir vērojams ET līdzīgs fenotips. Lai pārbaudītu ET saistību ar GABRA1 (*Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) A Receptor, Alpha 1*) gēna izmaiņām, 2006. gadā tika veikta sekvenēšana 76 ET pacientiem. Rezultātā vienam ET pacientam tika atrasta mutācija Gly24Thr, bet 41 % ET pacientu (n = 31) atrada sinonīmisku nomaiņu 4. eksonā. Tomēr arī šī gēna tālākos pētījumos (ET grupa n = 121, kontroles grupa n = 114) *GABRA1* gēna variantu saistība ar ET fenotipu netika apstiprināta (*Hao et al.*, 2006).

LINGO1

LINGO 1 gēns (*Leucine Rich Repeat And Ig Domain Containing 1*) (*GenBank: BC068558.1*) atrodas 15. hromosomā (15q24.3), tas kodē neironu mielīna apvalka formēšanas un CNS aksonu reģenerācijas procesos iesaistītu proteīnu. Visa genoma asociācijas pētījumā (GWAS) Islandē tika atklāta *LINGO1* variantu saistība ar ET risku (*Stafansson et al.*, 2009). Pētījumā tika atrasti divi viena nukleotīda polimorfismi (SNP) (rs9652490 un rs11856808), kas statistiski būtiski (*p* vērtība mazāka par 1×10^5) saistīti ar ET. Viena polimorfisma (rs9652490) saistība ar ET fenotipu tika atkārtoti apstiprināta arī citās populācijās (*Clark et al.*, 2010; *Vilarino-Guell et al.*, 2010), bet līdzīgi kā citu kandidātģēnu pētījumu gadījumā ir atrodami literatūras avoti par pētījumiem, kuros šo saistību nav izdevies atkārtoti apstiprināt (*Bourassa et al.*, 2011; *Zuo et al.*, 2010).

MAOA un MAOB

MAO A un *B* – Mono amino oksidāze A un B piedalās neurotransmiteru un vazoaktīvu amīnu oksidēšanā (kateholamīnu metabolismā). Abas formas tiek ekspresētas CNS ārējās mitohondriju membrānās. *MAO B* ir iesaistīts dopamīna šķelšanā, nodrošinot motivējošu uzvedību, kustības. Šī gēna izpēte nākotnē varētu palīdzēt dažu psihisku slimību ārstēšanā (atkarības, šizofrēnija) un PS. *MAO B* gēna variācijas ir riska faktors PS (*Wu et al.*, 2001). *MAO A* deficīts saistīts ar patoloģisku uzvedību, kā arī mentālu retardāciju. Minētie gēni iepriekš nav pētīti saistībā ar ET, tomēr, ņemot vērā to potenciālo iesaisti ET patoģenēzē, tie varētu būt labi kandidāta gēni ET pētījumiem.

SLCA2

SLC1A2 (*Solute Carrier Family 1 (Glial High Affinity Glutamate Transporter)*, Member 2) gēns kodē spēcīgas afinitātes glutamāta transporta proteīnu smadzeņu glijā. Glutamāterģiska

pāruzbudināmība ir ET patoģenēzes pamats, tāpēc šis gēns tiek uzskatīts par iespējamu riska faktoru ET. Vācijā tika veikts vērīenīgs pētījums (990 Eiropas izcelsmes ET pacienti un 1537 KG), kartējot vienu SNPs (rs3794087) *SLC1A2* gēna ceturtajā intronā. Tika konstatēta minētā SNP saistība ar ET fenotipu (*Thier et al.*, 2012; *Rana et al.*, 2015). ET ģenētisko pētījumu metaanalīzē kopējie rezultāti ir negatīvi, jo ir liela heterogenitāte (*Kuhlenbaumer et al.*, 2014).

Citi kandidātģēni

Nesenā pētījumā, veicot eksomu sekvenēšanu, tika identificēta nomaīņa *HTRA2* gēnā 2p13.1 (OMIM 606441) sešu paaudžu turku asinsradinieku ET un PS ģimenē (*Gulsuner et al.*, 2014).

2015. gadā, veicot eksoma sekvenēšanu un mērķtiecīgu pārsekvenēšanu spāņu populācijā, tika konstatēts patogēnīss variants *TENM4* gēnā 11q14.1 (OMIM 610084) (*Horet et al.*, 2015).

ET kandidātģēnu pētījumi – mutāciju analīzes un asociāciju pētījumi nav bijuši sekmīgi komplekso slimību ģenētisko riska faktoru identificēšanā (*Kuhlenbaumer et al.*, 2014).

Vides faktori

Ir izvirzītas trīs hipotēzes, kas saista ET patoģenēzi ar vides faktoru ietekmi: β -karbolalkaloīdi (angl.: *carboline-alkaloids*), ietverot harmīnu un harmānu, ir ļoti tremorogēnas ķīmikālijas (dzīvnieku pētījumos inducē darbības trīci), kas dabā pastāv barības ķēdēs, kā arī veidojas ilgstošā gaļas apstrādē augstā temperatūrā. Ir bijis pētījums, kurā ET pacientiem konstatēta paaugstināta šo vielu koncentrācija asinīs, salīdzinot ar KG (*Louis et al.*, 2002), bet ET pacientiem netika konstatēta olīvas patoloģija, kā tas ir dzīvnieku pētījumos (*Louis et al.*, 2013). Otra hipotēze ir saistīta ar paaugstinātu vara līmeni asinīs ET pacientiem (*Louis et al.*, 2003). Citi pētījumi (3.hipotēze) apraksta asociāciju starp ET un svina koncentrāciju asinīs, kas norāda uz iespējamu mijiedarbību delta-aminolevulīnskābes dehidratāzei (enzīms, kas ir iesaistīts svina kinētikā) ar alēles stāvokli (*Louis et al.*, 2005)

1.7. ET ārstēšana

Visiem medikamentiem ir simptomātisks terapijas efekts. Ārstēšana jā sāk, ja tremors traucē rutīnas aktivitātēm (*Lyons and Pahwa*, 2005, pp. 146-156).

Amerikas Neurologu asociācija (AAN) 2005. g. ir publicējusi ET ārstēšanas vadlīnijas (*Zesiewich et al.*, 2005). Vadošo ET speciālistu viedoklis pamatots 211 zinātnisku rakstu analīzē laikā no 1966. līdz 2004. gadam.

Ārstēšanas vadlīnijas tiek iedalītas divās grupās – farmakoloģiskā un ķirurģiskā. Farmakoloģiskajai grupai ir vairākās apakšgrupas (**sk.tabula 1.4.**).

1.4. tabula

Farmakoloģiskā terapija (Zesiewich et al., 2005)

| Pierādījumu līmenis | Medikaments | Deva | Uzlabojums |
|---|--|---|--------------------------------|
| A līmenis (efektīvs) | <i>Primidon</i> | 50 – 250 mg/dn | 50% roku tremoram |
| | <i>Propranolol</i> | 60 – 800 mg/dn | 50% roku tremoram |
| B līmenis (var būt efektīvs) | <i>Alprazolam</i> | 0,125 – 3 mg/dn | 25 – 34 % |
| | <i>Atenolol</i> | 50 – 150 mg/dn | 25 – 37 % |
| | <i>Gabapentin</i> | 1200 – 1800 mg/dn | 33 – 77 % |
| | <i>Sotalol</i> | 75 – 200 mg/dn | 28 % |
| | <i>Topiramate</i> | 400 mg/dn | 22 – 37 % |
| C līmenis (iespējams, efektīvs) | <i>Clonazepam</i> | 0,5 – 6 mg/dn | 26 – 71 % |
| | <i>Clonazepam</i> | 6 – 75 mg/dn | 45 % |
| | <i>Nadolol</i> | 120 – 240 mg/dn | 60 – 70% |
| | <i>Nimodipin</i> | 120 mg/dn | 45 – 53 % |
| | <i>Botulin Toxin A</i> | 50 – 100 U/rokai 40 – 400 U /galvai 0,6 – 15 U/balsij | 20 – 27 % 67 % 20 – 67 % |
| U līmenis (nepietiekami pierādījumi vai konfliktējoši dati) | <i>Amantadin</i> <i>Clonidine</i> <i>Glutethimide</i> <i>Metoprolol</i> <i>Nicardipin</i> <i>Olanzapin</i> <i>Phenobarbital</i> <i>Quetiapin</i> <i>Theophylline</i> <i>L-Tryptophan/</i> <i>Pyridoxine.</i> | | |

Etanols ir efektīvs tremoru reducējošs līdzeklis (perorāli), tomēr tā iedarbība ir īslaicīga 45 – 60 min. (Boecher et al., 1996). Pacienti to izmanto kā pašārstēšanās līdzekli pirms publisku pasākumu apmeklēšanas. Tā lietošana ir limitēta, lai neradītu intoksikāciju un atkarību.

Ķirurģiskā ārstēšana

Dziļā smadzeņu stimulācija VIM *thalamus* – DBS (*deep brain stimulation*) – C līmeņa pierādījumi, 60 – 90 % uzlabojums pretējās puses locekļiem; domāts izteiktam medikamentu rezistentam tremoram. Jāņem vērā blakņu iespēja 18 % gadījumu.

Citos literatūras avotos (Lyons and Pahwa, 2005 pp. 164-177) ir minēts, ka talamiska DBS stimulācija VIM kodoliem ir efektīva 48 – 83 % pēc dažādu autoru datiem (Benabid, Koller, Ondo, Hariz, Limousin), bet iespējamās blaknes 4 – 50 %. ET pacientiem var veikt arī

bilaterālu talamisku stimulāciju. Vienpusēja VIM DBS uzlabo konstrukcijas spējas, redzes uzmanību, dominantās rokas koordināciju un īstermiņa runas atmiņu, bet pasliktina runas plūstamību, t.i., skandētu runu (Hariz, 2003). Ir daži ziņojumi arī par STN kodola stimulāciju ar DBS.

Ja nav pieejama stereotaktiska DBS, tad iespējama arī talamotomija VIM kodolam (2 mm bojājuma radīšana), bet pastāv neatgriezeniskas dizartrijas risks, līdzsvara traucējumi. To var veikt arī ar γ nazi. Rezultāti dod 73 – 90 % uzlabojumu, bet pastāv arī blakņu iespēja līdz 49 %.

2011. g. tika veikta 2005. g. izstrādāto ET ārstēšanas vadlīniju atjaunošana, balstoties uz MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index, and CINAHL datu bāzēs pieejamiem klīnisko pētījumu rezultātiem 589 zinātniskos rakstos, kas publicēti laikposmā starp 2004. un 2010.g. (Zesiewich et al., 2011). Vadlīniju kopsavilkumā teikts:

- A. līmenis (efektīvs) – *Propranolol, Primidon*
- B. līmenis (varbūtēji efektīvs) – *Alprazolam, Atenolol, Gabapentin, Sotalol, Topiramam*
- C. līmenis (iespējami efektīvs) – *Nadolol, Nimodipine, Clonazepam, Botulin Toxin A, DBS, Thalamotomia*
- U. līmenis (nepietiekoši pierādījumi) – *Thalamotomia ar γ nazi, Pregabalin, Zonisamid, Clozapin*

2013. g. tika atjaunināti dati, kuros nozīmīgākie secinājumi bija (Zesiewich et al., 2013):

- A. līmenis – *Propranolol, Primidon*
- B. līmenis – *Topiramam, Atenolol, Alprazolam*
- C. līmenis – *Nimodipin, Nadolol, Clonazepam, Gabapentin* (monoterapija), *Sotalol* (ir aritmiju risks), Botulīna toksīns A, bet ir asociēts ar devas atkarīgu roku vājumu

Nav atrasti pārliecinoši pierādījumi par levetiracetāmu un pregabalīnu.

Pacienti, kuriem nav efekta no medikamentozas ārstēšanas, rekomendēta DBS VIM. Blaknes ir potenciāli lielākas kā farmakoloģiskai terapijai.

2016. g. ir ziņots, ka minimāli invazīva fokusēta ultraskaņas tehnika zemgarozas kodoliem MR kontrolē varētu būt nākotnes perspektīva ET ārstēšanai (Picillo and Fasano, 2016).

2. MATERIĀLI UN METODEDES

2.A. Ģenētikas daļa

2.A.1. Materiāli

2.A.1.1. Paraugkopas raksturojums

No 2003. līdz 2014. gadam sadarbībā ar APP Latvijas Biomedicīnas Pētījumu un studiju centru (BMC) veikts prospektīvs pētījums dažādu sadarbības projektu ietvaros, konsultējot pacientus no visas Latvijas Paula Stradiņa KUS APC un “Veselības centrā 4”:

- 1) “Vēlīnās neirodeģeneratīvās slimības, to epidemioloģija, klīniskais un molekulāri ģenētiskais raksturojums” (LZP projekts, grants 10.0010.07) – ET pacientu atlase, klīniskā materiāla vākšana;
- 2) “Fenotipisko un audu paraugu vākšana Valsts iedzīvotāju genoma datu bāzes izveidošanas projektā (VOAVA līg.0356/-LIGDB-1/2006);
- 3) ERAF finansēts projekts “Jaunu tehnoloģiju izstrāde un aprobācija ģenētisko diagnostikas testu ieviešanai Latvijas medicīnā” (līg. Nr. VPD1/ERAF/CFLA/05/APK/2.5.1./000015/P no 2006-2008) – klīniskā materiāla vākšana;
- 4) ESF atbalstīts projekts “Slimību patoģenēzes ģenētisko un molekulāro mehānismu izpēte un jaunu terapijas un diagnostikas līdzekļu izstrāde” (2009/0204/1DP/1.1.1.2.0/09/APIA/VIAA/150);
- 5) “Slimību etioloģijas, patoģenēzes un cilvēka novecošanas ģenētiskā izpēte Latvijas populācijā. Apakšprojekts: Esenciālā tremora iedzimtības mehānismu izpēte.”

Disertācijas autores personīgais ieguldījums ir bijis šo pacientu klīniskā izmeklēšana, diagnozes noteikšana, pacientu atlase, aptaujas anketu aizpildīšana un asins paraugu savākšana.

Katrs patients ar trīci tika klīniski izmeklēts: anamnēze par trīci, ģimenes anamnēze, medikamentu, t.sk. tremorogēno lietošana, atcelšana, alkohola lietošana un tās efekts uz trīci, slimību anamnēze, vispārējā un specializētā neiroloģiskā izmeklēšana (t.sk. tremora lokalizācija, izteiktība 0–4 ballu skalā, rokkraksta paraugs, Arhimēda spirāle, tremora veids). ET pacientiem pētījuma ģenētikas daļā tremora vērtējums tika veikts, izmantojot šādu skalu:

- 0 = nav tremora vai rakstīšanas traucējumu;
- 1 = viegls un nepastāvīgs tremors (viegls tremors, traucēta spirāles zīmēšana);
- 2 = mērens tremors (mēreni traucēta rakstīšana un zīmēšana);
- 3 = izteikts tremors (stipri traucēta rakstīšana un zīmēšana, traucētas ikdienišķas aktivitātes, piem., šķidruma dzeršana);
- 4 = ļoti izteikts tremors (iespaido visas biežākās aktivitātes).

Tika veikti papildu diagnostiskie testi – citu tremora iemeslu izslēgšanai (glikozes līmenis asinīs, TSH, FT4, PTH, ASAT, ALAT, kalcijš, kreatinīns, ceruloplazmīns (ja tas bija ↓, tad vara līmenis diennakts urīnā Vilsona slimības izslēgšanai)). Mērena un izteikta tremora pacientiem tika veikta MR galvas smadzenēm citu slimību izslēgšanai. Trīces precizēšanai un diferencēšanai no pastiprināta fizioloģiska tremora tremorogramma (līdz 2009.g.). Vienai pacientei diagnozes precizēšanai tika veikta Dat SCAN izmeklēšana ar Ioflupānu (¹²³J), kas neuzrādīja domamāna transporta traucējumus zemgarozas mezglos.

Diagnoze tika noteikta saskaņā ar ET diagnostiskajiem kritērijiem zinātniskiem pētījumiem (MDS, 1997). Pēc ET diagnozes apstiprināšanas pacientam tika piedāvāta dalība Valsts iedzīvotāju genoma datu bāzē (VIGDB). ET diagnozes iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji tika izmantoti arī kā kritēriji iekļaušanai ģenētiskajā ET pētījuma grupā. Netika iekļauti pacienti ar varbūtēju vai iespējamu esenciālo tremoru.

Piekrītot dalībai VIGDB, pacients parakstīja Ētikas komisijas akceptētu piekrišanas veidlapu 2 eksemplāros par audu (asins) paņemšanu un nosūtīšanu ģenētiskai izpētei, veselības stāvokļa apraksta un/vai ģenealoģijas veikšanu. Genoma izpētes projekta dalībniekam tika piešķirts identifikācijas numurs (audu paraugu un veselības stāvokļa apraksta transporta kods un VIGDB kods). Visiem pacientiem tika aizpildīta elektroniska aptaujas anketa (antropometriskie rādītāji: vecums, dzimums, svars, vidukļa apkārtmērs, asinsspiediens, pulss; blakus slimības pacientam un viņa piederīgajiem – onkoloģiskas, sirds un asinsvadu, vielmaiņas slimības u.c.; kaitīgi ieradumi, dzīvesveids). Pēc piekrišanas veidlapas parakstīšanas sertificēta medmāsa EDTA vakutaineros no vēnas paņēma asinis (3 reizes pa 3 ml). Savāktie asins paraugi ar kurjera palīdzību tika nosūtīti uz BMC Rātsupītes ielā 1, Valsts iedzīvotāju genoma datu bāzi, kur no asins limfocītiem ar standartizētu fenola – hloroforma ekstrakcijas metodi (Sambrook *et al.*, 1989) tika izolēta DNS.

Kopējais VIGDB iesaistīto ET pacientu skaits: 241 ET pacients, bet vēlāk 1 paciente savu dalību atsauca (asins paraugi un aptaujas anketas dati tika iznīcināti). Pētījuma ģenētiskās daļas ET pacientu paraugkopa tika sadalīta divās grupās: “visi ET pacienti” (ar un bez ģimenes anamnēzes) un “iedzimta ET pacienti” (pacienti ar pozitīvu ģimenes anamnēzi). Tika izveidota pēc dzimuma, vecuma un tautības “visi ET pacienti” grupai atbilstoša veselu cilvēku kontroles grupa – KG. Kontroles grupā tika iesaistīti daži slimnieku veselie radnieki, pacienti ar migrēnu (bez ET), kas papildus tika iesaistīti VIGDB, kā arī savstarpēji neradnieciski paraugi no VIGDB, kuriem anamnēzē netika norādīts ET.

Līdz 2008. gada aprīlim savāktie paraugi tika izmantoti ETM1 un ETM2 lokusu izpētei, un kandidātģēnu *HS1-BP3*, *HCLS1* un *DRD3* sekvenēšanai, kā arī starptautiskas publikācijas sagatavošanai (*European Journal of Neurology* 2008) un prezentēšanai konferencēs.

No 2009. līdz 2010. gadam (ieskaitot) tika savākti papildu paraugi, kā arī izmantoti jau datu bāzē esošie, lai veiktu *LINGO1* gēna skrīningu un izpētītu *MAO B* gēna saistību ET pacientiem (rezultāti publicēti *Parkinsonism & Related Disorder*, iesniegts 4.04.2011).

Sadarbības projektu finansējuma apjoma, kā arī prognozējamo neinformatīvo rezultātu dēļ, katra kandidātrajona izpētes gadījumā tika lietots dažāds pacientu un KG paraugu skaits. Katra kandidātrajona izpētei lietoto paraugu skaits apkopots **2.1. tabulā**.

2.1. tabula

Pētījumā lietotās paraugkopas

| Kandidātrajons | “Visi ET” pacienti | No tiem “iedzimta ET” pacienti | KG |
|---|-----------------------|--------------------------------------|-----|
| ETM1 un ETM2 | 104 | 52 | 116 |
| <i>DRD3</i> gēna Ser9Gly mutācija | 104 | 52 | 116 |
| <i>DRD3</i> gēna visi eksoni | 12 | - | - |
| <i>HS1-BP3</i> gēna Ala265Gly mutācija | 41 | - | 48 |
| <i>HCLSI</i> gēna 12 eksoni (3.,4.,5.,7.,8.,11. eksoni 1., 2.pozīc.) | 37 | - | - |
| <i>LINGO1</i> gēna 3. introns | 141 | 77 | 130 |
| <i>MAO A</i> gēna 15 eksoniem | 29 vīrieši | - | 44 |
| <i>MAO B</i> gēna 15 eksoniem | 32 vīrieši | - | |

2.A.1.2. DNS izdalīšana, genotipēšana un sekvenēšana

Pirmajai pētnieciskā darba daļai tika izmantotas molekulāri ģenētiskās analīzes. DNS izdalīšanai, genotipēšanai un sekvenēšanai lietotie ķīmiskie reaģenti, buferšķīdumi, fermenti un lietotā aparatūra apkopota **2.1. pielikumā**.

2.A.1.3. Genotipēšanai un sekvenēšanai lietotie oligonukleotīdi

Visi genotipēšanai lietotie oligonukleotīdi tika sintezēti “*Applied Biosystems*” (ASV), kur viens oligonukleotīds katrā pāri tika iezīmēts ar fluorescentām krāsvielām (VIC, NED, PET, FAM-6). Visu kandidātgēnu un to variāciju sekvenēšanai izmantoto oligonukleotīdu sekvenences tika atlasītas, izmantojot PRIMER 3 programmu (<http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/>), taču paši oligonukleotīdi sintezēti MWG *Biotech* (Vācija). Visi pētījumam izvēlētie genotipēšanas oligonukleotīdi, to sekvenences, kā arī prognozējamais PCR fragmenta garums norādīts **2.2. un 2.3. pielikumā**.

2.A.1.4. Genotipēšanai un sekvenēšanai lietotā datora programmatūra

Visu kandidātģēnu un to variāciju sekvenēšanai izmantoto oligonukleotīdu sekvenences atlasītas, izmantojot PRIMER 3 programmu (<http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/>).

Primārie genotipēšanas dati tika savākti, izmantojot programmu *ABI PRISM 310 Data Collection Software v.3.0*, un apstrādāti ar *Gene Scan 3.7 "Applied Biosystems"* (ASV). Primārie sekvenēšanas dati tika savākti, izmantojot *ABI PRISM 3130xl Genetic Analyzer Data Collection Software v.3.0*, un apstrādāti ar *AB DNA Sequencing Analysis Software v.5.2 "Applied Biosystems"* (ASV). Tālākai datu statistiskai analīzei tika izmantots MS *Excel* un PLINK v2.050 rīku komplekts (Purcell et al., 2007), (<http://pngu.mgh.harvard.edu/purcell/plink/>).

2.A.2. Metodes

Literatūras avotos ir norādīts, ka ET ir saistīts ar ģenētiskām izmaiņām vismaz divos lokusus: ETM1 (3. hromosomā) un ETM2 (2. hromosomā). Lai noskaidrotu, kurš no minētajiem lokusiem saistīts ar ET fenotipu Latvijas populācijā, tika veikta attiecīgo lokusu ģenētiskā kartēšana, izmantojot mikrosatelītu marķieru (STR) genotipēšanu. ETM1 un ETM2 gēnu lokusu izpētei tika iesaistīti 52 pacienti ar ģimenes ET formu ("iedzimta ET pacienti") un 52 ar sporādisku formu (kopā 104 ET pacienti), 116 kontroles grupas pacienti (līdzīga vecuma cilvēki bez ET). ET pacientu grupas etniskais sastāvs: 69 % latviešu, 26 % krievu, kontroles grupā 61 % latviešu, 32 % krievu, līdzīgi kā tas ir vispārējā populācijā. Arī dzimuma un vecuma sadalījums paraugkopās bija līdzīgs.

Lai pārbaudītu iespējamo *DRD3* gēna saistību ar ET fenotipu Latvijas populācijas ET pacientiem, tika veikta *DRD3* gēna 1. eksona sekvenēšana 104 ET pacientiem un 116 KG, kā arī visu septiņu gēna eksonu sekvenēšana 12 ET pacientiem, kuriem slimība sākusies agrīni.

Tika veikta *HCLSI* gēna visu 13 eksonu, kā arī 3' un 5' netranslējamo rajonu sekvenēšana 37 ET pacientiem. Tā kā datubāzē nebija atrodama informācija, par rs150627065 frekvenci populācijā, tika veikta attiecīgā rajona sekvenēšana arī KG (n = 50).

LINGO1 gēna trešā introna izpētei tika analizēts 141 pacients, no tiem 77 ar ģimenes ET formu; 130 KG pacienti. Ar tiešo sekvenēšanu tika genotipēti 10 SNP: rs2137110, rs8030859, 74844064, rs34476171, rs9652490, rs7177008, rs13313467, rs8028808, rs11856808, rs72744599 ar sekmīgu rezultātu virs 99,8 %. Visi SNP bija atbilstoši Hārdija-Veinberga (*Hardy-Weinberg*) līdzsvaram.

Papildus tika veikta *MAOA* gēna izpēte – nosekvenēti visi 15 eksoni un literatūrā minētais (Sabol, 1998) 30 bp atkārtojums 5' netranslējamajā daļā ET pacientiem vīriešiem (n = 34) un kontrolēm vīriešiem (n = 43).

Alēļu frekvences (sastopamība) tika salīdzinātas starp “ET pacientu”, “iedzimta ET” pacientu un KG, katram STR un SNP atsevišķi.

2.A.2.1. Genomiskās DNS izdalīšana

Genomiskais DNS izdalīts no perifēro asiņu parauga, izmantojot standarta fenola – hloroforma ekstrakcijas protokolu (*John et al.*, 1991) – sk. **2.4. pielikumā**.

Pēc DNS ekstrakcijas, tika mērīta DNS koncentrācija, izmantojot „*NanoDrop ND-1000*” spektrofotometru pie absorbcijas 260/280 nm. Attīrītās DNS absorbcijas attiecība (A260/280) bez olbaltumvielām parasti ir ~1,8 – 1,9. Izdalītais DNS tika glabāts –70° C temperatūrā ilgstoši, bet īslaicīgi –20° C temperatūrā.

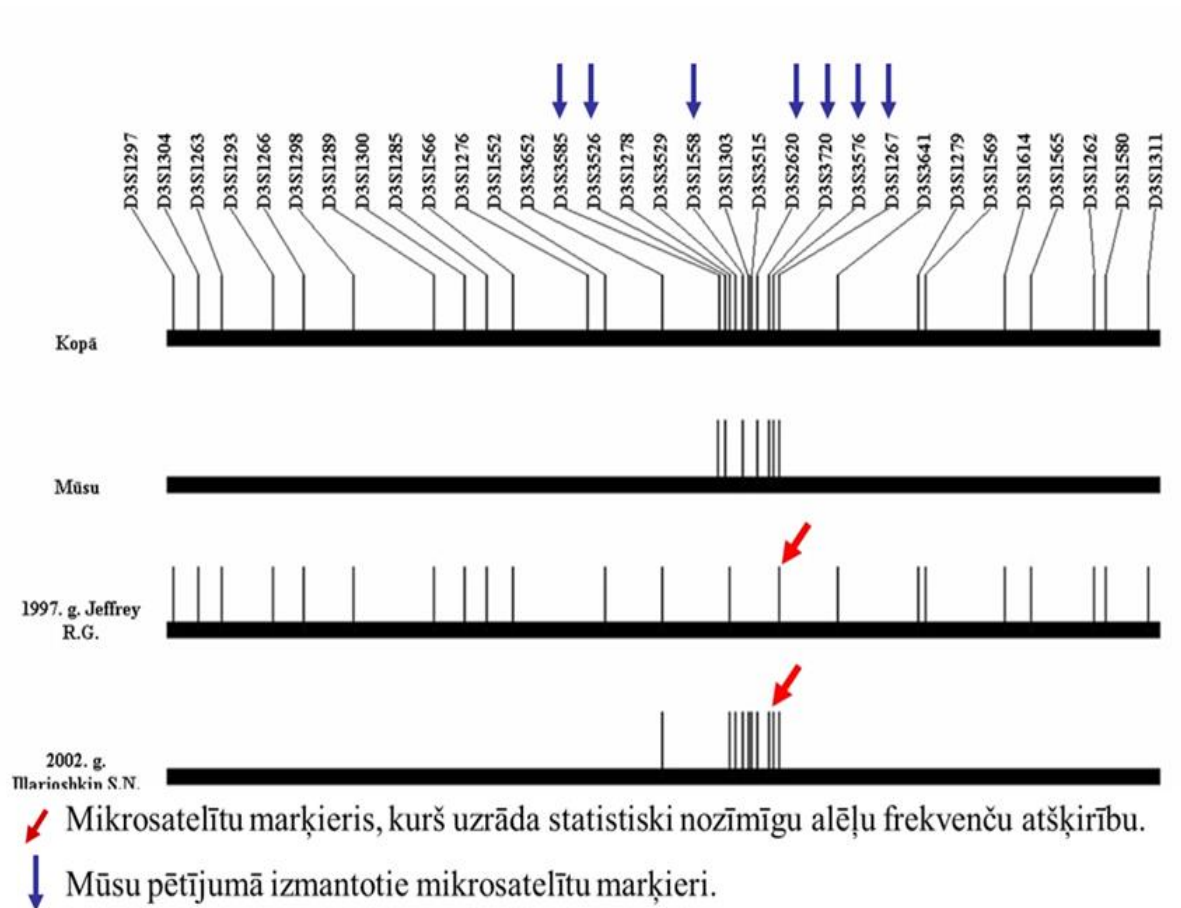
2.A.2.2. STR Genotipēšana

Genotipēšana ir metode, ar kuras palīdzību nosaka indivīda genotipu, konkrētā DNS punktā. Darbā tika lietoti divi genotipēšanas veidi (STR fragmentu garumu analīze un SNP genotipēšana sekvenējot). Mikrosatelītu (STR) genotipēšanai tika izmantota polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) produktu garumu analīze (cik bp gari ir PĶR reakcijas produkti, kas satur STR), savukārt viena nukleotīda polimorfismu (SNP) genotipēšanai tika izmantota tiešā sekvenēšanas metode, kur tiek nolasīta DNS nukleotīdu secība interesējošajam rajonam, kas satur konkrētu polimorfismu.

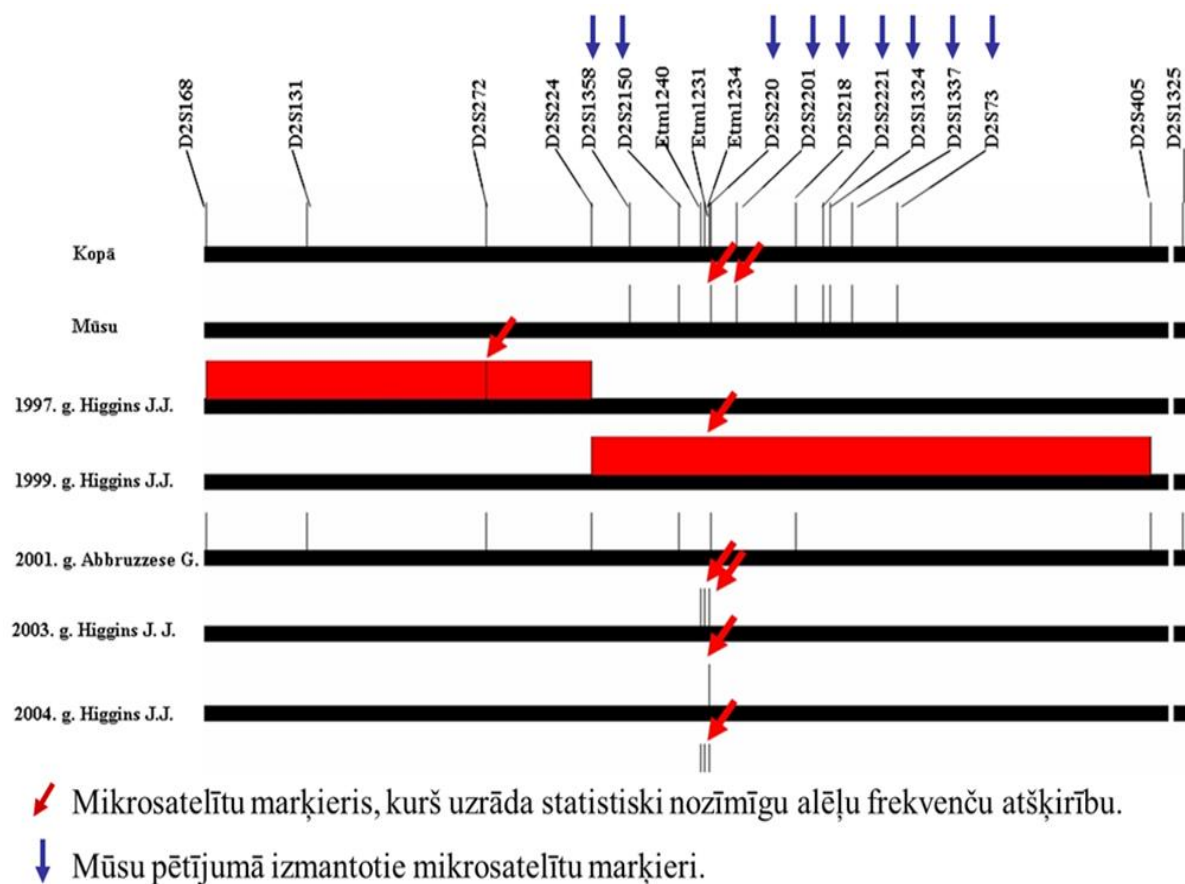
Gēnu kartēšanai tika izmantoti vieni no izplatītākajiem ģenētiskajiem marķieriem – mikrosatelīti (STR – *short tandem repeats*) jeb vienkāršu sekvenču (2 – 4 nukleotīdu) atkārtojumi. Tā kā blakus esošās DNS sekvences var iedzimt kopā, tad, izmantojot saistību analīzes, tika meklēta slimību izraisīto gēnu lokalizācija, lietojot iepriekšminētos ģenētiskos marķierus.

ETM1 un ETM2 genotipēšana

Šajā darbā tika lietoti 16 STR: 7 atrodas trešajā hromosomā, ETM1 lokusā (D3S3585, D3S3526, D3S1558, D3S2620, D3S3720, D3S3576, D3S1267) un 9 – otrajā hromosomā, ETM2 lokusā (D2S1358, D2S2150, D2S220, D2S2201, D2S218, D2S2221, D2S1324, D2S2337, D2S73). STR izvēlēti, ņemot vērā dažādus literatūras avotus. Mūsu un citos literatūras avotos lietoto STR karte ETM1 rajonam attēlota **2.1. attēlā** un ETM2 rajonam – **2.2. attēlā**.



2.1. attēls. Shematisks trešās hromosomas attēlojums un ET ģenētiskajos pētījumos lietoto mikrosatelītu marķieru atrašanās vieta trešajā hromosomā (ETM1)



2.2. attēls. Shematisks otrās hromosomas attēlojums un ET ģenētiskajos pētījumos lietoto mikrosatelītu marķieru atrašanās vieta otrajā hromosomā

Ar sarkanu krāsojumu atzīmēts potenciālais kandidāta rajons – ETM2

STR genotipēšanai tika lietots šāds protokols:

Polimerāzes ķēdes reakcija (PĶR)

Polimerāzes ķēdes reakcija tika lietota, lai pavairotu (amplificētu) interesējošo DNS fragmentu (Innis *et al.*, 1990). Genotipēšanai PĶR tika veikta pēc standarta protokola, lietojot *AmpliTag Gold DNA Polimerase (Applied Biosystems®)* un fluorescenti iezīmētus oligonukleotīdus (sk. **2.2. pielikumu**).

PĶR tika veiktas 10 µl tilpumā. Katrā PĶR mēģenē bija: 1 µl oligonukleotīdu maisījuma (5 pmol/µl); 5 µl 2x *Taq Gold* polimerāzes; 3 µl H₂O; 1 µl genomiskās DNS (50 ng/µl).

PĶR temperatūru režīms: denaturācija 10 min 95° C, 35 cikli, kas ietver denaturāciju 15 sek. 95° C, hibridizāciju 15 sek. (temperatūra atkarīga no konkrētā oligonukleotīdu pāra zemākās denaturācijas temperatūras), sintēze 30 sek. 72° C. Pēc pēdējā cikla, sintēzi turpināja 7 min 72° C. Paraugi tika uzglabāti +4° C temperatūrā.

Elektroforēze

Gēla elektroforēze (*Sambrook et al.*, 1989) tika veikta: 2 % agarozes gelā 1x TAE buferī, katrā bedrītē ar pipeti iepilināja 5 µl PĶR produkta, kas sajaukts ar 1 µl 6x *Loading Dye*, paralēli paraugiem vienā bedrītē iepilināja 2µl garuma marķieri. Elektroforēzi veica 90 – 100 V spriegumā, 30 – 40 min. Gēls tika apskatīts UV gaismā un nofotografēts. Ja bija redzamas amplificētās DNS fragmentu zonas, turpināja darbu, atšķaidot PĶR produktus: fragmentu, kurā ir ģenētiskais marķieris D2S1354, atšķaidīja 50 reizes, D2S220– 4, D2S2150 – 50, D2S2201 – 50, D2S218 – 30, D2S2221 – 30, D2S1324 – 10, D2S2337 –30, D2S73 – 30, D3S1267 – 5, D3S3620 – 5, D3S1558 – 10, D3S370 – 5, D3S3585 10 un D3S3526 – 30 reizes, bet fragmentu, kurā ir ģenētiskais marķieris D3S3576, neatšķaidīja.

Kapilārā elektroforēze

Kapilārā elektroforēze tika veikta, lai noskaidrotu interesējošā PĶR fragmenta garumu līdz precizitātei 1bp. Kapilārai elektroforēzei tika ņemts 1 µl paraugu maisījuma (sajaukti kopā PĶR fragmenti ar dažādām fluoriscentajām iezīmēm vai ļoti atšķirīga garuma fragmenti), 0,3 µl garuma standartu, 20 µl formamīda. Visu karsēja 5 min 95° C sausajā termoblokā, pēc tam dzesēja 2 min dzesēšanas elementā.

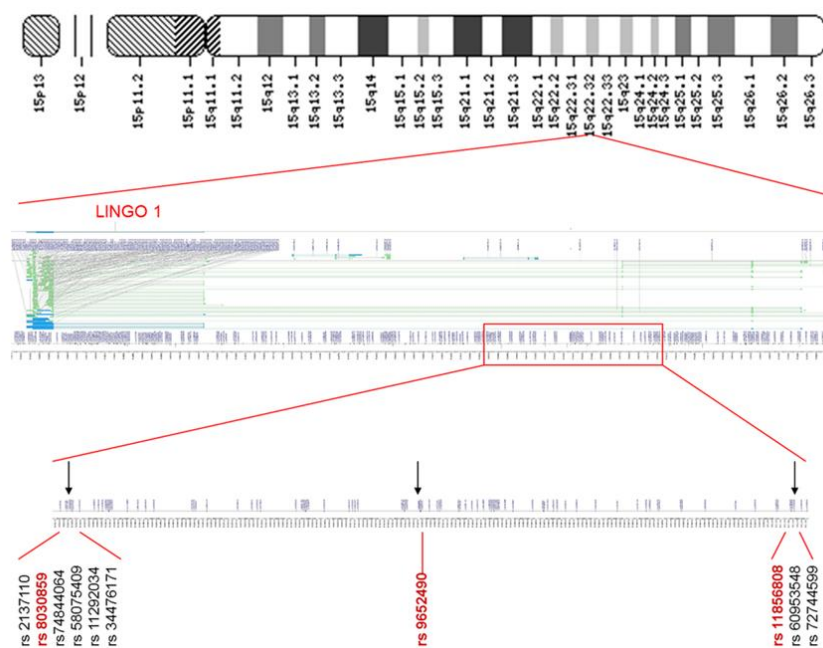
Kapilāro elektroforēzi veica ar *ABI PRISM 310 Genetic Analyzer (Linkage Mapping Set version 2.5)*, izmantojot darbības moduli GS STR POP4 (1 ml) G5, kas paredzēts mikrosatelītu analīzei piecu krāsu sistēmā. Elektroforēzes laiks – 24 min. Primārie kapilārās elektroforēzes dati tika savākti, izmantojot programmu *ABI PRISM 310 Data Collection Software (v.3.0)*, un apstrādāti ar *Gene Scan 3.7* palīdzību. Pēc elektroforēzes tika noteikts iegūto fragmentu (alēļu) garums bp.

2.A.2.3. Kandidātrajonu sekvenēšana (SNP genotipēšana)

Lai noteiktu literatūrā minēto kandidātģēnu variāciju genotipus, kā arī lai meklētu jaunas variācijas kandidātģēnu kodējošās daļās, tika veikta attiecīgo rajonu Sangera sekvenēšana (*Sanger, 1975*). Sangera sekvenēšanas rezultātā tika nolasīta interesējošā rajona nukleotīdu sekvenca, salīdzinot to ar references sekvenci brīvpieejas datubāzē, tika meklētas atšķirības – polimorfismi vai mutācijas. Šajā darbā sekvenēto kandidātrajonu saraksts un sekvenēšanas vajadzībām lietotie oligonukleotīdi atrodami **2.3. pielikumā**.

LINGO1

LINGO1 gēna (sk. **2.3. attēlu**) molekulāri ģenētiskai analīzei tika izmantoti 10 SNP (rs2137110, rs8030859, 74844064, rs34476171, rs9652490, rs7177008, rs13313467, rs8028808, rs11856808 un rs72744599), kas atrodas 3. intronā, genotipējot ar tiešo sekvenēšanas metodi. Sekvenēšanai izmantoto oligonukleotīdu sekvences (SNP) atlasītas, izmantojot PRIMER 3 programmu. Mūsu pētījumā lietoto *LINGO1* gēna SNP atrašanās vieta gēnā attēlota **2.3. attēlā**.



2.3. attēls. *LINGO1* gēna atrašanās (15q24.3 rajons)

SNP genotipēšanai tika lietots šāds protokols:

PĶR reakcija

Reakcijas (*Innis et al.*, 1990) maisījuma kopējais tilpums 50 μ l: apvieno un samaisa: 5 μ l 10x buferis NH₄, 4 μ l MgCl₂ 25 mM, 1 μ l dNTP 10 mM, 1 μ l tiešais un 1 μ l reversais oligonukleotīds, katrs 5 pmol/ μ l, 0,2 μ l Taq Pol 5 u/ μ l, 1 μ l genomiskās DNS 50 ng/ μ l, H₂O līdz 50 μ l.

PCR temperatūru režīms: denaturācija 60 sek. 94° C, 45 cikli, kas ietver denaturāciju 30 sek. 96° C, hibridizāciju 30 sek. 56° C, sintēzi 40 sek. 72° C. Pēc pēdējā cikla elongācija 7 min 72° C. Paraugi tika uzglabāti +4° C temperatūrā.

Elektroforēze

Lai izvērtētu amplifikācijas kvalitāti, tika veikta agarozes gela elektroforēze: 1 % agarozes gelā 1x TAE buferī, katrā bedrītē ar pipeti iepilnot 5 µl PCR produkta, kas sajaukts ar 1 µl 6x *Loading Dye*, paralēli paraugiem vienā bedrītē iepilnot 2 µl garuma marķieri. Elektroforēzi tika veikta 90 – 100 V spriegumā, 30 – 40 min. Gelu apskatīja UV gaismā un nofotografēja. Ja bija redzamas amplificētās DNS fragmentu zonas, turpināja darbu.

Paraugu attīrīšana

Lai attīrītu PCR produktus no oligonukleotīdiem un dNTP (dezoksiribonukleotīdu trifosfāti), paraugi tika apstrādāti ar fermentiem Exo I (atšķeļ vienpavediena DNS) un SAP (defosforilē liekos nukleotīdus). Maisījuma sastāvs: 5 µl PCR produkta, 10 µl H₂O, 1 µl SAP, 0,5 µl Exo I.

Maisījumu inkubēja 37° C temperatūrā 15 min, un pēc tam fermentus inaktivēja 80° C temperatūrā 15 min.

Sekvenēšanas PĶR reakcija

Sekvenēšanas PCR reakcijas maisījuma kopējais tilpums 10 µl: 2 µl PCR produkta (pēc Exo I/SAP apstrādes); 1 µl (viens) oligonukleotīds 5 pmol/µl; 2 µl *Big Dye* (fluorescenti iezīmētu un neiezīmētu dNTP maisījums); 2 µl 2,5x sekvenēšanas buferis; 3 µl H₂O.

Sekvenēšanas PCR temperatūru režīms: 25 cikli, kas ietver denaturāciju 20 sek. 96° C, hibridizāciju 15 sek. 56° C, un sintēzi 4 min 60° C. Paraugus uzglabāja +4° C temperatūrā.

Paraugu attīrīšana

PCR produktu attīrīšana tika veikta ar etanola/nātrija acetāta izgulsnēšanas metodi. Maisījuma sastāvs: 10 µl sekvenēšanas PĶR produkta; 80 µl H₂O; 10 µl Na-acetāts; 250 µl 96 % EtOH.

Maisījumu samaisīja un centrifugēja 20 min (13 000 apgr/min), aizvāca supernatantu.

Pievienoja 250 µl 70 % EtOH, samaisīja un centrifugēja 10 min (13 000 apgr/min), aizvāca supernatantu. Atkārtoja vēl vienu reizi iepriekšējo soli. Žāvēja vakuumā 5 min ar atvērtiem vāciņiem. Glabāja –20° C temperatūrā.

Sekvenēšana

Paraugus sekvenēšanai (*Olswik et al.*, 1993) tika sagatavoti, pievienojot tiem 11 µl formamīda un karsējot 5 min 95° C sausajā termoblokā, pēc tam dzesējot 2 min dzesēšanas elementā. Paraugi (sekvenēšanas PĶR produkti) tika sekvenēti, izmantojot kapilāro

elektroforēzi *ABI PRISM 3130 xl Genetic Analyzer*. Primārie sekvenēšanas dati tika savākti, izmantojot *ABI PRISM 3130xl Genetic Analyzer Data Collection Software v.3.0*, un apstrādāti ar *AB DNA Sequencing Analysis Software v.5.2*. Iegūtās sekvences tika salīdzinātas ar references sekvencēm brīvpieejas datubāzē (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>), izmantojot *ContigExpress v. 10.0.1 "Invitrogen Corp."* (ASV) programmatūru.

2.A.2.4. Datu statistiskā analīze

STR genotipēšanas alēļu garumi tika sakārtoti klasēs, aprēķinātas genotipu alēļu frekvences un relatīvās frekvences (katras klases pacientu skaits tika izdalīts ar kopējo pacientu skaitu un iegūts proporcionālais sadalījums (frekvence), pareizinot ar 100, tika iegūts procentuālais sadalījums). Frekvenču sadalījums tika analizēts, izmantojot Hārdija Weinberga (Hardy Weinberg) testu, kas ir PLINK v2.050 rīku komplektā (*Purcell et al., 2007*). Tika salīdzinātas "ET pacientu", "iedzimta ET" pacientu un KG alēļu frekvences, katram STR atsevišķi izmantojot *MS Excel* programmatūru. Rezultāti tika atspoguļoti histogrammās, kurās uz abscisu ass tika atliktas konkrētajam mikrosatelītu marķierim raksturīgās alēles, bet uz ordinātu ass alēļu relatīvās frekvences.

Detalizētāka alēļu frekvenču salīdzināšana tika veikta pēc Pīrsona hī kvadrāta (χ^2 , *Pearson's chi-squared test*) metodes, izvirzot nulles hipotēzi, ka starp paraugkopu empīriskiem sadalījumiem nav būtisku atšķirību. P skaitļa vērtība aprēķināta, izmantojot *MS Excel* funkciju CHIDIST, kur norāda χ^2 empīrisko vērtību un brīvības pakāpju skaitu. Atšķirība starp paraugkopām tika uzskatīta par statistiski nozīmīgu gadījumā, kad *p* vērtība ir mazāka par 0,05.

Lai salīdzinātu katras alēles genotipu starp "visiem ET pacientiem", "iedzimta ET pacientiem" un KG, tika izmantota χ^2 metode ar Jates korekciju (*Yates, 1934*). Tā bija nepieciešama, jo šādā analīzē ir tikai divas empīriskā sadalījuma klases, līdz ar to empīriskā χ^2 vērtība ir neprecīza.

Sekvenēšanas rezultātā iegūtās sekvences tika salīdzinātas ar brīvpieejas datubāzē (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) pieejamām references sekvencēm un tika noskaidrotas atrastās sekvenču variācijas un to genotipi. Atrasto variāciju alēļu frekvences tika salīdzinātas starp "visu ET pacientu", "iedzimta ET" pacientu un kontroles grupām, katrai variācijai atsevišķi izmantojot χ^2 metodi un χ^2 metodi ar Jates korekciju (*Yates, 1934*), līdzīgi kā genotipēšanas alēļu frekvenču salīdzināšanas gadījumā.

2.B. Klīniskā daļa: neiroloģija

2.B.1. Materiāli un metodes

2.B.1.1. Vispārējais raksturojums

Lai izpildītu autores zinātniskā darba 2. – 5. uzdevumus, tika organizēta pētījuma otrā daļa – ET, PS un KG salīdzinājums. Pētījuma klīniskajā daļā iesaistītie pacienti tika atlasīti no 2013. gada septembra līdz 2015. gada janvārim, autorei konsultējot Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Neiroloģijas ambulatorajā nodaļā Parkinsona slimības kabinetā un “Veselības centra 4” Parkinsona slimības un citu kustību traucējumu slimību kabinetā, ņemot vērā katras pētījuma grupas iekļaušanas un izslēgšanas kritērijus (sīkāk sk. 2.B.1.3. apakšnodaļā). Pētījumu apstiprinājusi LU Kardioloģijas zinātniskā institūta ētikas komiteja (protokols Nr.6 p-t 2). Pētījuma dalībnieki parakstīja rakstisku piekrišanas veidlapu.

Līdz iekļaušanai pētījumā pacienti tika klīniski izmeklēti. Pacientiem tika jautāts par tremora sākumu, ģimenes anamnēzi, tremorogēno medikamentu (neiroleptiķi, tricikliskie antidepressanti, steroīdi, valproāti, simpatomimētiķi u.c.) lietošanu, atcelšanu, alkohola lietošanu un tā ietekmi uz trīci, slimību anamnēzi, lai izslēgtu pastiprināta fizioloģiska tremora cēloņus (vielmaiņas traucējumi), tremora simetriskumu, medikamentu lietošanu slimības ārstēšanai pašreiz un agrāk, to efektivitāti. Tika veiktas klīniskās analīzes (pilna asins aina, glikozes līmenis asinīs, ASAT, ALAT, kreatinīns, TSH, FT4, PTH, kalcījs, ceruloplazmīns), un smadzeņu MR, lai izslēgtu citas fenotipiski līdzīgas slimības. Pētījumā tika iesaistīti pacienti, kurus autore dr. Smeltere konsultējusi vairākkārtīgi (2 – 10 reizes 10 gadu laikā), izvērtējot neiroloģisko simptomātiku dinamikā un atkārtoti pārliecinoties par tipisku slimības norisi un diagnostiskiem kritērijiem atbilstošu ET vai PS diagnozi. Klīniskais pētījums tika veikts tikai pacientiem ar jau noteiktu diagnozi, bet netika iekļauti pacienti ar komorbīdām ET un PS, kā arī anamnēzē esošām psihiskām slimībām (ET izslēgšanas kritērijs). ET un PS kļūdainas diagnozes un ārstēšanas izpētei tika apkopoti un analizēti pieejamie medicīniskie izraksti no citām ārstniecības iestādēm, ieraksti ambulatorajā kartē, ģimenes ārsta vai neirologa nosūtījuma dati.

KG tika uzaicināta dalībai pētījumā trijos veidos: profilaktisko apskašu laikā cilvēkiem darbaspējīgā vecumā, paziņu radinieki no dažādiem Latvijas reģioniem, vienas mazpilsētas daudzdzīvokļu mājas iedzīvotāji, kuriem ir līdzīga socioekonomiskā situācija.

2.B.1.2. Paraugkopas raksturojums

Pētījumā tika iesaistīti 125 dalībnieki: 45 ET pacienti, 40 PS pacienti un 40 KG, bet nepilnīgi aizpildīto anketu dēļ (motivācijas trūkums aizpildīt visas anketas, laika trūkums,

nogurums, motori traucējumi u.c.) turpmākai statistiskai analīzei tika lietota informācija par 114 dalībniekiem: 40 ET, 35 PS pacientiem un 39 KG cilvēkiem. KG iesaistītie cilvēki bija vecuma un dzimuma ziņā pacientu grupām atbilstoši Latvijas iedzīvotāji, kuriem nepiemita ne ET, ne PS slimības. Tā kā abu slimību incidence palielinās līdz ar vecumu, tad apzināti pētījuma KG tika iesaistīti ne tikai jauni pilnīgi veseli cilvēki, bet arī gados vecāki cilvēki ar dažādām somatiskām slimībām, atspoguļojot reālāku iedzīvotāju veselības stāvokli.

Pētījumā tika iesaistīti ET pacienti vecumā no 19 līdz 93 gadiem, PS pacienti no 45 līdz 78 g. un KG 28 – 81 g.v.. ET grupā 26 (65 %) bija sievietes un 14 (35 %) vīrieši. PS grupā 19 (54 %) sievietes, 16 (46 %) vīrieši. Kontroles grupā 29 (74 %) sievietes un 10 (26 %) vīrieši.

2.B.1.3. Diagnostiskie kritēriji

Pētījumā tika iesaistīti tikai pacienti ar klīniski skaidru (definite dg) ET vai PS diagnozi. ET diagnoze tika noteikta, ņemot vērā anamnēzes datus vismaz par 5 gadus ilgušu trīci, neiroloģiskās izmeklēšanas, ietverot tremora izvērtēšanu pēc *Fahn, Tolosa, Marin* tremora novērtēšanas skalas (*Fahn et al.*, 1988, pp. 225-234.) un MDS ET diagnostiskajiem kritērijiem (*Deuschl et al.*, 1998 pp. 2-23; *Chouinard et al.*, 1997), Tremora izpētes grupas kritērijiem (TRIG - *the criteria of the Tremor Investigation Group*, sk. **1.3. pielikumu**) (*Deuschl et al.*, 1998). PS diagnoze tika noteikta, ņemot vērā neiroloģisko izmeklēšanu, ietverot UPDRS III (motorās – sk.**2.5. pielikumu**) (*Fahn et al.*, 1987; pp. 153-163.) daļas izvērtēšanu (ir MDS PS vērtētāja sertifikāts) un Parkinsona slimības diagnostiskos kritērijus (*PDS BRC Criteria for Idiopathic Parkinson's Disease*) (*Hughes et al.*, 1992; *Berardelli et al.*, 2013 Jan).

2.B.1.4. Neiroloģiskā izmeklēšana

Lai uzzinātu tremora klīnisko raksturojumu Latvijas ET pacientu grupā, kā arī meklētu ET un PS slimību diferenciāldiagnostiskās pazīmes, pacientiem tika veikta pilna neiroloģiskā izmeklēšana. Apskatē kustību traucējumu pacienti tika novērtēti šādi: akinēzija/bradikinēzija, muskuļu tonuss, posturālie refleksi, distonija, cerebellārie simptomi, piramidālie simptomi, neiropātijas pazīmes (jušanas traucējumi), gaita, stāja, somatiskais stāvoklis (asinsspiediens, pulss). Iepriekšminētie dati tika papildināti ar tremora novērtējumu pēc *Fahn, Tolosa, Marin* tremora novērtēšanas skalas (FTMTRS) ET pacientiem un UPDRS III PS pacientiem vienu reizi (šķērsriezuma pētījums).

ET pacientiem ar FTMTRS (sk. **1.1. pielikumu**) tika noteikta galvas, sejas, mēles, balss tremora esamība, roku un kāju tremors miera stāvoklī, posturālā pozīcijā un darbības/intences trīce labajai un kreisajai pusei, rokkraksts, Arhimēda spirāles zīmēšana, taisnas līnijas novilkšana, kā arī trīce dažādu darbību laikā (ūdens pārļiešana no vienas glāzes otrā, dzerot,

ēdot, higiēnas procedūru laikā, ģērbjoties, rakstot, strādājot). Tremors tika novērtēts 5 izteiktības pakāpēs, kur:

- 0 – nav traucējumu,
- 1 – viegls, var būt nepastāvīgs,
- 2 – mērena amplitūda, var būt nepastāvīgs,
- 3 – zīmīga amplitūda,
- 4 – izteikta amplitūda.

Savukārt rokraksts un zīmēšana ar abām rokām:

- 0 – normāls,
- 1 – viegli trīcošs, reizēm var šķērsot līnijas,
- 2 – mēreni trīcošs vai bieži šķērso līniju, rokraksts salasāms, bet ar ievērojamu tremoru,
- 3 – uzdevumu izpilda ar grūtībām, daudz kļūdu, nesalasāms rokraksts,
- 4 – nevar pabeigt zīmēšanu.

Iegūto punktu skaitu saskaitīja kopā. A daļā maksimālais punktu skaits varēja būt 36, B daļā – 28, C daļā – 36, kopā 104 punkti (100 %).

Slimības radīta nespēja tika noteikta (*Lyons K.E. and Pahwa R.*, 2005, p. 112), ņemot vērā FTMTRS rezultātus ET pacientiem, kur:

- 0 – nav funkcionālas nespējas,
- 1 – viegla nespēja (1 – 24 % traucējumu),
- 2 – mērena nespēja (25 – 49 %),
- 3 – zīmīga nespēja (50 – 74 %),
- 4 – izteikta nespēja (75 – 100 %).

PS pacientu grupā tika iekļauti I-IV stadijas pacienti pēc Hoena – Jāra (*Hoehn & Yahr*) skalas (**2.6. pielikums**). IV stadijas pacientu kognitīvā funkcija tika izvērtēta pēc Monreālas kognitīvā testa (MoCA) (*Nazem et al.*, 2009), neiekļaujot pētījumā pacientus ar kognitīviem traucējumiem, pieļaujama punktu skaits bija ≥ 24 balles. Netika iekļauti pacienti, kuriem slimība bija V stadijā, jo šajā stadijā vairumam pacientu ir raksturīgi mēreni vai smagi kognitīvi traucējumi (*Anderson*, 2004; *Perlmutter*, 2009).

2.B.1.5. Pētījuma klīniskās (neiropsihiatriskās) daļas iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji

ET pacientu iekļaušanas kritēriji:

1. Atbilst MDS klasiska ET diagnostiskajiem ieslēgšanas un izslēgšanas kritērijiem

2. Atbilst TRIG (*Tremor Investigation group*) kritērijiem par noteiktu (*definite*) ET diagnozi
3. Slimības ilgums > 5 gadi
4. Pacienta vecums > 18 gadi
5. Nav citu smagu somatisku slimību, kas traucētu interpretēt slimības simptomus
6. Pacients rakstiski piekritis dalībai klīniskajā pētījumā L.Smelteres zinātniskajam darbam

ET pacientu izslēgšanas kritēriji:

1. Citas fenotipiski līdzīgas slimības
2. Kāds no ET diagnozes izslēgšanas kritērijiem
3. Kāds no TRIG izslēgšanas kritērijiem, t.sk., pacienti, kas lieto DA, MAO-B inhibitorus, L-dopu (jābūt 6 mēnešu periodam kopš zāļu atcelšanas)
4. Kognitīvi traucējumi mērenā vai izteiktā pakāpē

PS pacientu iekļaušanas kritēriji:

1. Atbilstība idiopātiskas PS diagnostiskajiem kritērijiem (*UK PDS Brain Bank Criteria for idiopathic PD*)
2. Slimība atbilst I–IV stadijai pēc Hoena&Jāra (*Hoehn&Yahr stage*)
3. Pacients rakstiski piekritis dalībai klīniskajā pētījumā L.Smelteres zinātniskajam darbam

PS pacientu izslēgšanas kritēriji:

1. Ir parkinsonisma sindroms (ir PS diagnozes izslēgšanas kritēriji)
2. Kognitīvi traucējumi mērenā vai izteiktā pakāpē (MoCA < 24balles)
3. Komorbīdas ET un PS

Kontroles grupas iekļaušanas kritēriji:

1. Latvijas iedzīvotāji ET un PS pacientiem līdzīgā vecumā
2. Pacients rakstiski piekritis dalībai klīniskajā pētījumā L.Smelteres zinātniskajam darbam

Kontroles grupas izslēgšanas kritēriji:

1. ET vai PS
2. Smaga dekompensēta somatiska slimība

2.C. Klīniskā daļa: psihiatrija

2.C.1. Pašnovērtējuma anketas

Viens no zinātniskā darba uzdevumiem bija neiropsihiatriska un neiropsiholoģiska testēšana, lai precizētu patoloģijas vai psihe īpatnību veidu, biežumu, pakāpi visās trīs izpētes grupās un salīdzinātu tās. Ņemot vērā literatūras avotu norādes (*Plumb and Bain, 2007, p.21; Olanow et al., 2011, pp.183-201 u.c.*) par biežākajiem ne-motorajiem ET un PS psihiskajiem simptomiem, kā arī personīgo praktisko pieredzi, galvenā uzmanība tika pievērsta trauksmes, sociālas trauksmes un depresijas simptomātikai, šim nolūkam izvēloties atbilstošas šo emocionālo traucējumu starptautiskas pašnovērtējuma anketas (*Lam et al., 2006*), kuras ļauj atklāt subjekta iekšējās sajūtas. Pētījumā visi testi tika veikti vienu reizi. Visiem pētījuma dalībniekiem tika prasīts aizpildīt 5 starptautiski uzticamas, derīgas un konsekvences ziņā atzītas (*Schrag et al, 2007; Nutt and Ballenger, 2003; Coles et al, 2001; Mattick and Clarke, 1998; Peters, 2000; Spielberger et al, 1983; Skuskovnika, 2004*) pašnovērtējuma anketas dzimtajā valodā (sk. **pielikumā**): DASS - *Depression Anxiety Stress scale* (*Lovibond et al., 1995*); DBI-II - *Beck Depression Inventory – second edition* (*Beck et al., 1996*); SIAS – *Social Interaction Anxiety Scale*; SPS – *Social Phobia Scale* (*Mattick and Clarke, 1998*) un STAI jeb C.D.Spielbergera tests – *State – Trait Inventory, form Y* (*Spielberger et al., 1970*) – trauksmes kā personības iezīmes un trauksmes stāvokļa atšķiršanai.

DASS (*Depression Anxiety Stress scale*) (*Lovibond et al., 1995*) – depresijas, satraukuma un stresa skala (sk. **2.7. pielikumu**). Tā ir pašvērtējuma skala ar 42 jautājumiem, kas sadalīta trīs daļās, lai novērtētu depresijas (D), satraukuma (A) un stresa/saspringuma (S) esamību pēdējās nedēļas laikā. Katrā daļā ir 14 jautājumu. Pacients izlasīja katru apgalvojumu un sniedza rakstisku vērtējumu ar 0 – 3 ballēm, kur 0 nav attiecināms uz mani vispār, bet 3 attiecināms lielā mērā vai gandrīz visu laiku un kopējo izvērtējumu no 0 līdz 152 ballēm. Skalas klīniskais lietojums ļauj noskaidrot emocionālo traucējumu lokusu un precizēt traucējumu pakāpi. Skalas autori noteikuši rezultātu izvērtējumu 5 pakāpēs: norma, viegla, mērena, izteikta, ļoti izteikta pakāpe. D daļa: robežās no 0 līdz 9 ballēm ir norma; 10 – 13, viegla; 14 – 20, mērena; 15 – 19, izteikta; ≥ 28 , ļoti izteikta. A daļa: 0 – 7 balles tiek uzskatītas par normu, 8 – 9, viegla; 10 – 14, mērena; 15 – 19, izteikta; ≥ 20 , ļoti izteikta. S daļa: 0 – 14 ir norma; 15 – 18, viegla; 19 – 25, mērena; 26 – 33, izteikta; ≥ 34 , ļoti izteikta.

BDI (*Beck depression inventory*) (*Beck et al., 1996*) – Beka depresijas skala (sk. **2.8. pielikums**) depresīvo simptomu izteiktības novērtēšanai. Šī anketa ir viens no populārākajiem un biežāk lietotajiem depresijas pašvērtējuma instrumentiem un tiek uzskatīta par “zelta

standartu” (*Lam et al.*, 2006, p.10). Skalas autori veidojuši aptaujas dizainu tā, lai tas atbilstu DSM-IV klasifikācijā definētajiem depresijas simptomiem (skumjas, vainas sajūta, interešu zudums, sociāla izvairīšanās (*social withdrawal*) un pašnāvības domas), kā arī miega un apetītes izmaiņu novērtēšana. Atbildot ar 21 apgalvojumu par sajūtām pēdējo 2 nedēļu laikā, tiek novērtēti depresijas simptomi (garastāvoklis un uzvedība) 4 punktu (0 – 3 balles) skalā. Aptaujā iegūtais ballu diapazons ir no 0 līdz 63. Saskaņā ar Beka rekomendācijām 0 – 5 balles – nav depresijas; 6 – 13 – minimāla depresija; 14 – 19 viegla; 20 – 28 mērena; 29 – 63 izteiktas pakāpes depresija. Pētījumā tika izmantotas BDI autoru (*Beck et al.*) rekomendācijas depresijas vērtējumam. Lai gan starptautiskajā slimību klasifikatorā SSK-10 (ICD-10) nav atsevišķi izdalīta minimāla depresija, tā tika vērtēta, lai precīzi atspoguļotu pacientu BDI atbildēs sniegtās sajūtas, kā arī meklētu iespējamās simptomu korelācijas ar trīci.

SIAS (*Social Interaction Anxiety Scale*) (*Mattick and Clarke*, 1998) – Sociālo kontaktu satraukuma novērtējums (sk. **2.9. pielikums**). Šajā anketā novērtēts distress, satiekoties un runājot ar citiem cilvēkiem. Tajā ir 20 apgalvojumi, ko pacients attiecina vai atzīst par patiesu attiecībā uz sevi: 0 – nav, 1 – zināmā mērā, 2 – diezgan lielā mērā; 3 – ļoti lielā mērā; 4 – ārkārtīgi lielā mērā attiecināms vai patiess attiecībā uz sevi.

SPS (*Social Phobia Scale*) (*Mattick and Clarke*, 1998) – Sociālas fobijas skala (sk. **2.10. pielikums**) novērtē bailes būt nopētītam, uzmanīgi apskatītam dažādu rutīnas aktivitāšu laikā (ēšana, dzeršana, rakstīšana u.c.). Tajā ir 20 apgalvojumi, ko pacients attiecina vai atzīst par patiesu attiecībā uz sevi (0 – 4 balles – tāpat kā SIAS).

SIAS un SPS skalas parasti tiek lietotas kopā (*Lam et al.*, 2006, p.109). Abu skalu balles tiek summētas, augstākas balles signalizē par izteiktākiem traucējumiem: 1 – 20 balles – vieglas pakāpes distress, 21 – 40 – mērenas, 41 – 60 – izteiktas; 61 – 80 – ļoti izteiktas pakāpes traucējumi. Sociālās fobijas izpētes analīzē Safrēns ar līdzautoriem (*Safren et al.*, 1998) ir norādījis, ka to ietekmē trīs aktuāli faktori: trauksme mijiedarbības laikā, trauksme, ka kāds pievērsīs uzmanību, bailes, ka citi pamanīs trauksmes simptomus. SIAS un SPS ļauj konstatēt sociālu fobiju un diferencēt to no agorafobijas un vienkāršas fobijas.

STAI (*State - Trait Anxiety Inventory*) (*Spielberger et al.*, 1970) – Trauksmes stāvokļa – iezīmes pašnovērtējuma anketa jeb Č.D.Spīlbergera trauksmes aptauja (sk. **2.11. pielikums**). Šo anketu Latvijā latviešu un krievu valodā adaptējusi Daina Škuškovnika 2004.g. (*Škuškovnika*, LU, 2004). Aptaujai ir divas daļas, kurās tiek mērīta trauksme un trauksmainība. Pacientiem tika lūgts izvēlēties vienu no četriem apgalvojumiem Likerta skalā, lai aprakstītu

savas izjūtas anketēšanas brīdī (Y-1 anketa, 20 apgalvojumi) un parasti (Y-2, arī 20 apgalvojumi). Abām pacientu grupām tika lūgta stāvokļa interpretācija saistībā ar slimību, t.i., trauksmes stāvoklis, un parastais stāvoklis agrāk – pirms slimības, t.i. trauksmes iezīme. Trauksmes iezīme ļauj precīzāk prognozēt uzvedību nekā trauksmes stāvoklis, lai gan ekstrēmās situācijās trauksmes stāvoklis var būt izšķirošs, ietekmējot indivīda reakciju. Trauksmes iezīme norāda predispozīciju objektīvi drošu situāciju uztvert kā bīstamu, draudīgu un atbildēt ar trauksmes stāvokli, kura intensitāte nav situācijai adekvāta.

Tā kā anketa veidoto pozitīvi un negatīvi apgalvojumi, tad punkti tiek piešķirti pēc atšķirīgas shēmas (sk. **2.12. pielikumu**: STAI atslēga). Apgalvojumi, kuri apraksta negatīvās izjūtas, tika vērtēti pēc 1, 2, 3, 4 sistēmas.

Y – 1 – trauksmes stāvokli nosakošajā daļā ir 10 apgalvojumu: 3., 4., 6., 7., 9., 12., 13., 14., 17., 18..

Y – 2 – trauksmes iezīmi nosakošajā daļā ir 11 apgalvojumu: 22., 24., 25., 28., 29., 31., 32., 35., 37., 38., 40.

Apgalvojumi, kas izsaka pozitīvās izjūtas, tika vērtēti pēc 4, 3, 2, 1 sistēmas.

Trauksmes stāvokli (Y – 1) nosakošās daļas apgalvojumi: 1, 2, 5, 8, 1, 11, 15, 16, 19, 20.

Trauksmes iezīmi (Y – 2) nosakošās daļas apgalvojumi: 21, 23, 26, 27, 30, 33, 34, 36, 39.

Rezultātus summē, katrā daļā tie var variēt no 20 – 80 punktiem. Rezultāti tika vērtēti 3 pakāpēs (pēc *Mind Garden datiem*): 20 – 39 balles – zema trauksme, 40 – 59 – mērena, 60 – 80 augsts satraukuma līmenis. Abu anketu (Y – 1 un Y – 2) kopējā ballu skaita salīdzinājums norādīja prevalējošo trauksmes veidu.

2.C.2. Klīniskā intervija

Pacientu pašaptauju anketu rezultāti tika papildināti ar klīnisko interviju, lai objektivizētu stāvokli, atbilstoši SSK-10 (www.spkc.gov.lv/ssk/) un DSM-5 (www.appi.org/pages/dsm.aspx) klasifikācijām un to diagnostiskajiem kritērijiem (sk. **2.13., 2.14. pielikumu**). Neurologa kompetence un šķērsgriezuma pētījuma formāts neļāva niansēti spriest par psihisko traucējumu precīzu patoģenēzi, t.i., vai traucējumi ir primāri, nesaistīti ar organisko slimību, reaktīvi sindromi ar adaptācijas grūtībām, jatrogēni (nevēlamas terapijas sekas) vai organiski traucējumi PS vai citas somatiskas slimības gadījumā. Neurotisko traucējumu diagnostikai par svarīgāko pētījumā, atbilstoši neurologa kvalifikācijai, tika uzskatīta to simptomatoloģija, izteiktības pakāpe, nevis patoģenētisko mehānismu diferencēšana, piem., organiska trauksme, taču tika ņemts vērā trauksmes kā personības iezīmes aspekts un trauksme kā stāvoklis. Statistiskai datu apstrādei korelāciju meklējumos tika izmantoti augstākminēto pašaptaujas testu dati, kas pētnieciskiem nolūkiem ir informatīvāki nekā diagnozes kods.

2.C.3. Datu statistiskā analīze

Datu statistiskā apstrāde tika veikta ar SPSS programmu (IBM SPSS Statistics Version 22, SPSS inc., ASV).

Aprakstošā statistikas metode tika izmantota, lai raksturotu pētījuma grupas (demogrāfiskie rādītāji un klīniskie testi): kvantitatīvie mainīgie tika aprakstīti ar vidējo aritmētisko ($M - mean$) un standartnovirzi (SD); kvalitatīvie jeb kategoriskie mainīgie tika raksturoti kā skaits un procentuāla proporcija. Gadījumos, kad sadalījums krasi atšķīrās no normālsadalījuma, tika aprēķināta mediāna ($Me - median$) un starpkvartiļu izkliedes amplitūda (IQR - *interquartile range*).

Pētījuma būtiskuma līmenis tika izvēlēts 0,05, tādējādi p vērtība, kas bija mazāka par 0,05, norādīja uz statistisku ticamību.

Atšķirību analīzei tika izmantotas parametriskās un neparametriskās metodes. Normāli sadalīto kvantitatīvo mainīgo salīdzinājumi tika veikti ar atkarīgo jeb sapāroto paraugkopu (*Paired samples*) t - testu un neatkarīgo (*Unpaired, independent*) izlašu t - testu starp divām neatkarīgām grupām vai ANOVA (*Analysis of variance*) – dispersijas analīzes metodi starp trīs un vairāk grupām. Lai noteiktu grupu atšķirības, tika izmantota ANOVA *Post-hoc* Tukeyja (*Tukey*) korekcija.

Pazīmēm, kuras neatbilda normālsadalījumam, izmantoja Kruskala-Vallisa testu (*Kruskal-Wallis*) – 3 neatkarīgām grupām, Vilkoksona testu (*Wilcoxon signed-rank*) – 2 atkarīgām grupām.

Kategoriskie jeb kvalitatīvie mainīgie (pazīmju biežums) tika analizēti ar Pīrsona χ^2 kvadrāta (*Pearson chi square*) vai Fišera eksaktā testa palīdzību atbilstoši to lietošanas nosacījumiem.

Dažādu saistību noteikšanai tika izmantotas:

Divu pazīmju saistības analīzei, atbilstoši nosacījumiem, tika izmantota Pīrsona r (*Pearson*) vai Spīrmena r_s (*Spearman*) korelāciju analīze. Pētījumā pieņemta šāda korelācijas ciešuma klasifikācija atkarībā no korelācijas koeficienta r lieluma: korelācija ir vāja, ja $r \leq 0,30$; vidēja, ja $0,3 < r < 0,70$, cieša, ja $r \geq 0,70$.

Gadījumos, kad divu pazīmju sadalījums neatbilda normālsadalījumam, tika izmantota Spīrmena (*Spearman*) korelācijas koeficienta analīze (r_s).

Lai pētītu mainīgo lielumu savstarpējās ietekmes sakarības, tika izmantota arī lineārās regresijas analīze.

BDI, SIAS un SPS testos tika salīdzinātas katras atbildes punkta vidējās vērtības, ar nolūku konstatēt depresijas un sociālas trauksmes/fobijas fenotipus visās pētījumu grupās, kā arī salīdzināt tos.

Iekšējās saskaņotības (*Internal consistency*) analīzei tika izmantoti: aptaujām - Kronbaha alfa (*Cronbach's alpha*) un skalām – Intraklases korelācijas ICC (*Intraclass correlation coefficient*) koeficienti, kur Kronbaha alfa $\alpha \geq 0.9$ tika pieņemta kā teicama, $0.9 > \alpha \geq 0.8$ laba, $0.8 > \alpha \geq 0.7$ pieņemama, $0.7 > \alpha \geq 0.6$ apšaubāma, $0.6 > \alpha \geq 0.5$ vāja, $0.5 > \alpha$ nepieņemama, savukārt ICC robežās 0 – 0,2 zems, 0,21 – 0,6 vidējs, 0,61 – 0,8 būtisks, 0,81 – 1 gandrīz ideāls.

Lai novērtētu statistisko testu ietekmes lielumu, tika aprēķināts statistiskā efekta lielums (rezultātu svarīgums, neatkarīgi no pētījuma grupu lieluma) ar eta kvadrātu η^2 (*Eta squared*), kur 0,01 tika akceptēts kā mazs, 0,06 – mērens, 0,13 – liels (<https://psychohawks.wordpress.com/2010/10/31/effect-size-for-analysis-of-variables-anova/>). Tāpat statistiskā efekta aprēķiniem tika izmantotas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) līknes AUC (*Area under curve*). Laukuma zem ROC līknes AUC statistiskais vērtējums: 0,90 – 1 teicams, 0,80 – 0,90 labs, 0,70 – 0,80 vidējs, 0,60 – 0,70 vājš, 0,50 – 0,60 iztrūkst. Analizējot ROC līknes, tika aprēķinātas arī sensitivitātes (Se), specifitātes (Sp), pozitīvās un negatīvās paredzamās vērtības (PPV, NPV), diagnostiskā precizitāte (DA) ET/KG un PS/KG pacientiem BDI, SIAS un SPS testu dažādu robežvērtību (*cut-off*) gadījumos (*Leentjens et al., 2008; Peters, 2000*). Tika meklētas optimālākās robežvērtības minētajiem testiem augstākās sensitivitātes un diagnostiskās precizitātes iegūšanai. (Tika aprēķinātas un analizētas Se, PPV un DA pie 8/9 un 16/17 robežvērtībām BDI testā. Lai atšķirtu sociālas trauksmi no citiem trauksmes veidiem (tādiem kā panika ar vai bez agorafobijas) tika izmantota SIAS, SPS testu robežvērtības SIAS > 36 un 25, SPS > 26 un 14 analīze un salīdzināšana ar klīniskās intervijas datiem).

3. REZULTĀTI

3.1. Ģenētikas daļa

3.1.1. Genotipēšana

ETM1 lokusa genotipēšana

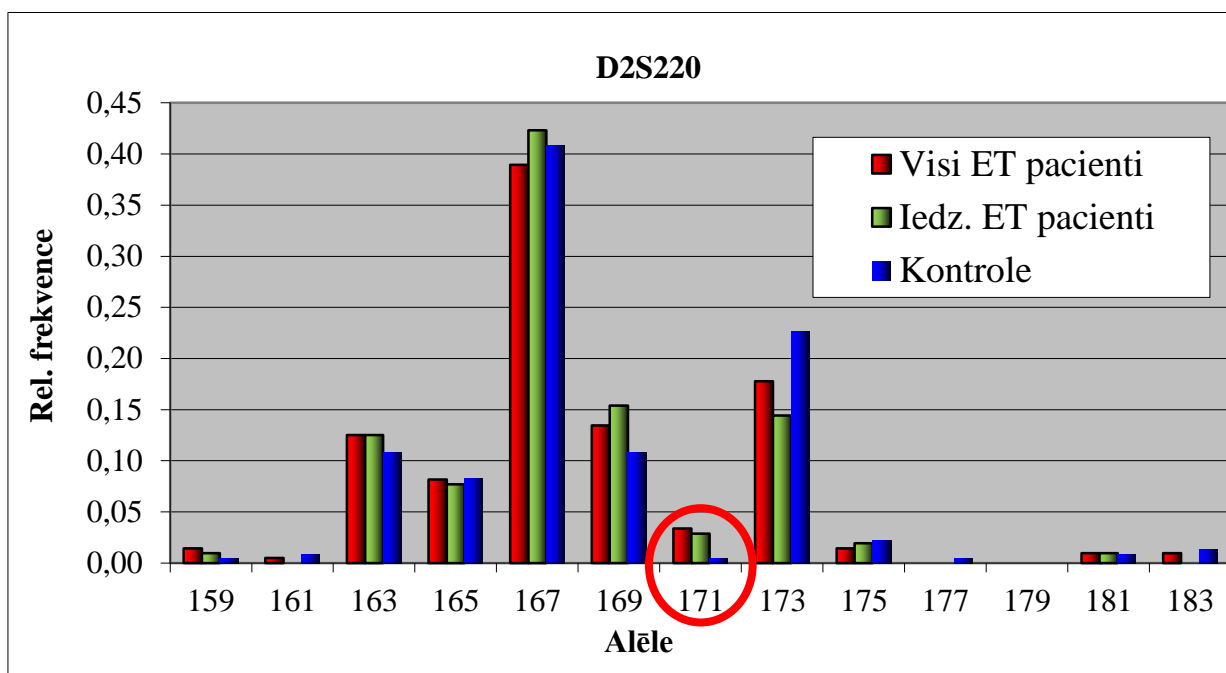
Visas ETM1 lokusa mikrosatelītu marķieru alēļu frekvences norādītas **3.1. pielikumā**.

Aplūkojot alēļu frekvenču datus ETM1 lokusa mikrosatelītu marķieriem, tika konstatēts, ka ir vairāki mikrosatelītu marķieri, kuru alēļu frekvences “visu ET pacientu” un “iedzimta ET pacientu” grupās ir divas vai vairāk reižu augstākas nekā kontroles grupai. Alēļu frekvenču atšķirības bija vērojamas šādiem mikrosatelītu marķieriem: D3S3585 (viena alēle no 9), D3S3526 (viena alēle no 9), D3S2620 (viena alēle no 11) un D3S1267 (viena alēle no 16).

Salīdzinot “visu ET pacientu”, “iedzimta ET pacientu” un KG datus pēc Pīrsona χ^2 metodes, netika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības. Detalizētai analīzei tika salīdzinātas katra mikrosatelīta marķiera alēles “visu ET pacientu”, “iedzimta ET” pacientu un KG pēc χ^2 metodes ar Jates korekciju. Rezultātā netika atrasta neviena alēle, kuras p vērtība ir zemāka par 0,05.

ETM2 lokusa genotipēšana

Aplūkojot alēļu frekvenču datus ETM2 lokusa mikrosatelītu marķieriem, tika konstatēts, ka ir vairāki mikrosatelītu marķieri, kuru alēļu frekvences “visu ET pacientu” un “iedzimta ET” pacientu grupās ir divas vai vairāk reižu augstākas nekā kontroles grupai. Alēļu frekvenču atšķirības bija vērojamas šādiem mikrosatelītu marķieriem: D2S2150 (divas alēles no 15), D2S220 (divas alēles no 13), D2S2201 (divas alēles no 9), D2S2221 (viena alēle no 14), un D2S2337 (viena no 13). Salīdzinot “visu ET pacientu”, “iedzimta ET” pacientu un KG pēc χ^2 metodes, netika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības. Detalizētai analīzei savā starpā tika salīdzinātas katra mikrosatelītu marķiera alēles visās trīs grupās pēc χ^2 metodes ar Jates korekciju. Rezultātā tika konstatēts, ka ir viens mikrosatelītu marķieris – D2S220, kuram viena alēle uzrāda potenciāli statistiski nozīmīgu atšķirību starp grupām. Mikrosatelītu marķierim D2S220 171. alēle bija sastopama 3,4 % “visu ET pacientu” grupā ($n = 7$), 2,9 % “iedzimta ET” grupā ($n = 3$) un 0,4 % kontroles grupā (“visiem ET pacientiem” $p = 0,0536$, OR = 8,0 TI = 1,0 – 65,4, “iedzimta ET pacientiem” $p = 0,1729$, OR = 6,8, TI = 0,7 – 66,2). Minētā alēle uzrāda arī divas vai vairāk reizes augstāku alēļu frekvenču atšķirību nekā KG. D2S220 mikrosatelīta marķiera 171. alēles frekvenču sadalījumu pa grupām var aplūkot **3.1. attēlā**.



3.1. attēls. ETM2 lokusa D2S220 mikrosatelīta marķiera alēļu frekvenču salīdzinājums “visiem ET pacientiem”, “iedzimta ET pacientiem” un KG

Ar sarkanu apli apvilktā alēle, kuras frekvenču atšķirība grupu vidū ir statistiski būtiska, “visiem ET pacientiem” $p = 0,0536$, “iedzimta ET pacientiem” $p = 0,1729$.

Pārējo mikrosatelītu marķieru gadījumā netika atrasta neviena alēle, kur grupu vidū būtu statistiski nozīmīga frekvences atšķirība. Visas ETM1 un ETM2 lokusu mikrosatelītu marķieru alēļu frekvences aplūkojamas 3.1. un 3.2. pielikumos.

3.1.2. ET kandidātģēnu sekvenēšana

HS1 – BP3 gēna 7. eksna sekvenēšana

Sekvenējot *HS1–BP3* gēna septīto eksnu ET pacientiem ($n = 41$) un KG ($n = 48$) un analizējot iegūtās sekvences, tika konstatēts, ka minētā mutācija sastopama sešiem ET pacientiem (7 %) un deviņiem kontroles grupā (19 %).

DRD3 gēna sekvenēšana

Veicot *DRD3* gēna 1. eksna sekvenēšanu un salīdzinot sekvences, tika konstatēts, ka literatūrā minētās nomaiņas Ser9Ser sekvences variants sastopams 57 % ET pacientu un 56 % kontroles grupā, Gly9Gly sekvences variants – 10 % ET pacientu un 4 % KG, bet Ser9Gly sekvences variants – 33 % ET pacientu un 40 % KG. Salīdzinot varianta alēļu frekvences grupu

vidū, izmantojot χ^2 metodi un aprēķinot p vērtības, netika atklāta statistiski nozīmīga atšķirība starp paraugkopām ($p = 0,246$) (sk. **3.1. tabula**).

3.1. tabula

DRD3 gēna sekvenēšana

| Sekvences variants | ET (n) | ET (%) | Kontrole (n) | Kontrole (%) | P vērtība |
|--------------------|--------|--------|--------------|--------------|-------------|
| Ser9Ser | 59 | 57 % | 65 | 56 % | 0,9743 |
| Gly9Gly | 10 | 10 % | 5 | 4 % | 0,1968 |
| Ser9Gly | 35 | 33 % | 46 | 40 % | 0,4346 |
| Kopā | 104 | | 116 | | 0,2460 |

Visu *DRD3* gēna eksonu sekvenēšanas rezultātā gados jaunākajiem ET pacientiem ($n = 12$), netika konstatētas citas nomainas, pat sinonīmas nukleotīdu nomainas nē.

HCLSI gēna eksonu sekvenēšana

Veicot *HCLSI* gēna visu 13 eksonu, kā arī 3' un 5' netranslējamo rajonu sekvenēšanu un sekvenču analīzi, tika atrastas vairākas variācijas, trīs – sinonīmas, četras nesinonīmas un viena 12 nukleotīdu insercija 11. eksonā, kuras rezultātā proteīns ir par četrām aminoskābēm garāks. Atrasto variantu frekvences mūsu ET pacientu grupā ir līdzīgas frekvencēm populācijā.

HCLSI gēnā atrastās variācijas, to frekvences populācijā, kā arī frekvences mūsu ET pacientu grupā apkopotas **3.2. tabulā**.

3.2. tabula

HCLSI gēnā atrastās mutācijas

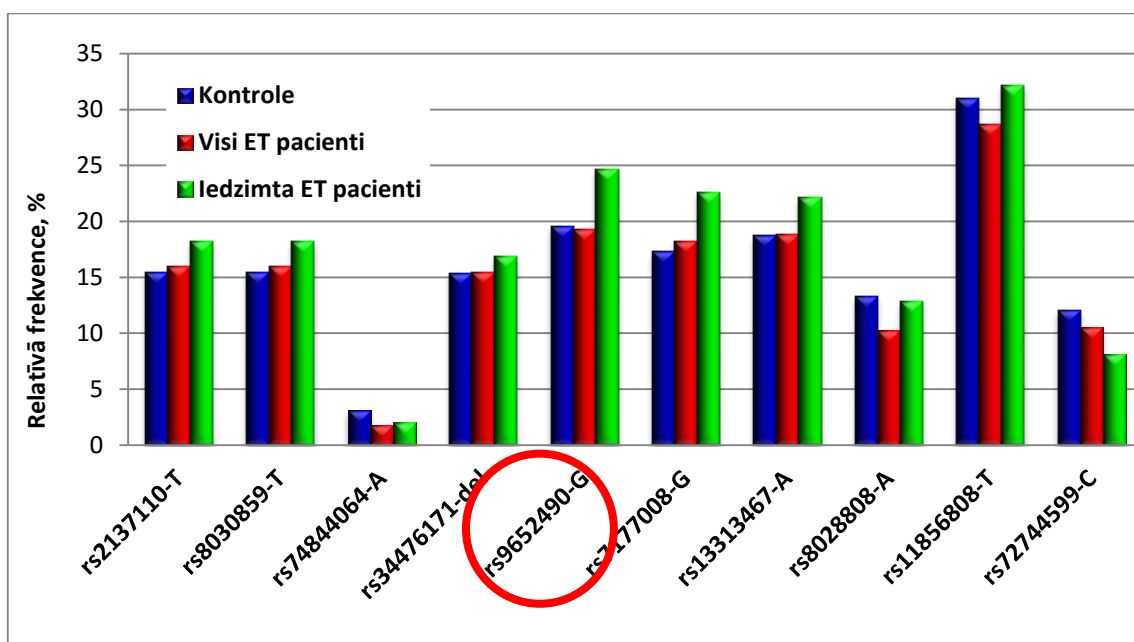
| Variācija | Variāciju genotips | <i>wt</i> | Aminoskābes pozīcija | Variāciju genotipu frekvence populācijā* | Variāciju genotipu frekvence ET pacientiem |
|--------------------|------------------------|-----------|----------------------|--|--|
| p.Arg128Arg | G/A | G | 128 | 0,162 | 0,162 |
| rs2070178 | C/T | C | 147 | 0,308 | 0,432 |
| rs2070178 | T/T | C | 147 | 0,128 | 0,027 |
| rs34767273 | G/A | G | 166 | 0,027 | 0,027 |
| rs3772126 | C/T | C | 230 | 0,522 | 0,486 |
| rs2070179 | G/A | G | 235 | 0,333 | 0,459 |
| rs2070179 | A/A | G | 235 | 0,068 | 0,081 |
| rs2070180 | G/A | G | 361 | 0,431 | 0,378 |
| rs150627065 | Heterozigota insercija | nd. | 368 | nd. | 0,486 |
| rs150627065 | Homozigota insercija | nd. | 368 | nd. | 0,027 |

* Dati no brīvpieejas datubāzes (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) 2009. gads

rs150627065 insercijas frekvences ET pacientu grupā ir: heterozigotai insercijai 0,486 (n = 18) un homozigotai insercijai 0,027 (n = 1). Minētās insercijas frekvences KG heterozigotai insercijai ir 0,480 (n = 24) un homozigotai insercijai – 0,020 (n = 1). Salīdzinot rs150627065 frekvences ET pacientu grupā un KG, tās maz atšķirās.

LINGO1 gēna ģenētiskā izpēte

Visu *LINGO1* gēna trešā introna izpētei 10 genotipēto SNP alēļu frekvenču salīdzinājumu var aplūkot **3.2. attēlā**.



3.2. attēls. 10 genotipēto polimorfismu alēļu frekvences *LINGO1* gēnā

Izmantojot χ^2 metodi un aprēķinot p vērtības katram SNP, netika atrastas statistiski nozīmīgas atšķirības grupu vidū (sk. **3.3. tabula**), taču, paplašinot analīzi un salīdzinot genotipu frekvences ar χ^2 metodi, tika atrasta statistiski nozīmīga saistība rs9652490 A/G genotipam ar “iedzimta ET” pacientu grupu, salīdzinot ar KG ($p = 0,042695$, OR = 1,92, 95 % TI: 1,06 – 3,46). Citas statistiski nozīmīgas saistības netika konstatētas (sk. **3.4. tabulu**).

LINGO1 gēna trešā introna 10 genotipēto SNP alēļu frekvenču salīdzinājums starp “visu ET pacientu”, “iedzimta ET pacientu” un kontroles grupu.

| Nr | Marķeris | AA | MAF | | | Visi ET | | Iedzimts ET | |
|----|------------|-----|-----------------|-----------------|------------|------------------|---------------------|------------------|-------------------|
| | | | Visi ET (n=141) | Iedz. ET (n=77) | KG (n=130) | <i>p</i> vērtība | OR (95% TI) | <i>p</i> vērtība | OR (95% TI) |
| 1 | rs2137110 | T/C | 0.163 | 0.188 | 0.163 | 0.912902 | 1.002 (0.64-1.58) | 0.596324 | 1.192 (0.71-2.00) |
| 2 | rs8030859 | T/C | 0.163 | 0.188 | 0.163 | 0.912902 | 1.002 (0.64-1.58) | 0.596324 | 1.92 (0.71-2.00) |
| 3 | rs74844064 | G/A | 0.981 | 0.979 | 0.97 | 0.502974 | 1.720 (0.56-5.33) | 0.732617 | 1.564 (0.41-5.99) |
| 4 | rs34476171 | I/D | 0.84 | 0.182 | 0.84 | 0.924534 | 1.005 (0.64-1.59) | 0.667424 | 1.164 (0.69-1.97) |
| 5 | rs9652490 | G/A | 0.2 | 0.257 | 0.195 | 0.974812 | 1.029 (0.68-1.57) | 0.182337 | 1.420 (0.88-2.28) |
| 6 | rs7177008 | G/C | 0.189 | 0.237 | 0.171 | 0.651024 | 1.136 (0.73-1.77) | 0.131515 | 1.509 (0.92-2.48) |
| 7 | rs13313467 | A/C | 0.195 | 0.247 | 0.185 | 0.841703 | 1.070 (0.70-1.64) | 0.167009 | 1.447 (0.98-2.34) |
| 8 | rs8028808 | G/A | 0.889 | 0.138 | 0.865 | 0.474390 | 1.249 (0.75-2.09) | 0.964384 | 1.31 (0.58-1.85) |
| 9 | rs11856808 | C/T | 0.701 | 0.336 | 0.695 | 0.938352 | 1.033 (0.72 - 1.49) | 0.598294 | 1.149 (0.75-1.76) |
| 10 | rs72744599 | G/C | 0.892 | 0.908 | 0.878 | 0.701733 | 1.150 (0.68-1.95) | 0.438245 | 1.371 (0.71-2.66) |

D – deletēts G, I – nav deletēts G, MAF – minorā alēles frekvence, AA – asociētā alēle (nukleotīdu nomainīšana). Ar χ^2 metodi un aprēķinot *p* vērtības katram SNP, netika atrastas statistiski nozīmīgas atšķirības grupu vidū, t.i., LINGO1 gēnā testētajiem SNP netika uzrādīta saistība ar “visu ET pacientu” un “iedzimta ET pacientu fenotipiem”

LINGO1 gēna genotipēto polimorfismu genotipu frekvenču salīdzinājums starp “visu ET pacientu”, “iedzimta ET pacientu” un kontroles grupu.

| SNP | Genotips | Frekvence, % | | | p vērtība (ET) | p vērtība (iedzimta ET pacienti) |
|------------------|----------|----------------------------|------------------------------|---------------------------|----------------|----------------------------------|
| | | Visi ET pacienti (n = 141) | IedzimtaET pacienti (n = 77) | Kontroles grupa (n = 130) | | |
| rs2137110 | C/C | 67.4 | 62.3 | 69.7 | 0.77758 | 0.347792 |
| | T/T | 0 | 0 | 2.3 | 0.22253 | 0.465868 |
| rs8030859 | C/T | 32.6 | 37.7 | 28.0 | 0.48856 | 0.196483 |
| | C/C | 67.4 | 62.3 | 69.7 | 0.77758 | 0.347792 |
| | T/T | 0 | 0 | 2.3 | 0.22253 | 0.465868 |
| rs74844064 | C/T | 32.6 | 37.7 | 28.0 | 0.48856 | 0.196483 |
| | A/A | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | G/G | 96.4 | 96.1 | 93.9 | 0.49778 | 0.729342 |
| rs34476171 | A/G | 3.6 | 3.9 | 6.1 | 0.49778 | 0.729342 |
| | D/D | 0 | 0 | 2.3 | 0.21990 | 0.462112 |
| | I/I | 68.1 | 63.6 | 70.2 | 0.80208 | 0.407173 |
| rs9652490 | D/I | 31.9 | 36.4 | 27.5 | 0.50537 | 0.235917 |
| | A/A | 62.9 | 52.6 | 66.2 | 0.65746 | 0.074390 |
| | G/G | 2.9 | 3.9 | 5.3 | 0.48228 | 0.928838 |
| rs7177008 | A/G | 34.3 | 43.4 | 28.6 | 0.37584 | 0.042695 |
| | C/C | 65.0 | 56.6 | 69.0 | 0.57186 | 0.100560 |
| | G/G | 2.9 | 3.9 | 3.1 | 0.80994 | 0.938352 |
| rs13313467 | C/G | 32.1 | 39.5 | 27.9 | 0.53303 | 0.119237 |
| | A/A | 2.8 | 3.9 | 3.8 | 0.90267 | 0.722925 |
| | C/C | 63.8 | 54.5 | 66.9 | 0.68491 | 0.103434 |
| rs8028808 | A/C | 33.3 | 41.6 | 29.2 | 0.55153 | 0.096804 |
| | A/A | 1.4 | 2.6 | 1.5 | 0.66827 | 0.974812 |
| | G/G | 79.3 | 75.0 | 74.6 | 0.44325 | 0.916596 |
| rs11856808 | A/G | 19.3 | 22.4 | 23.8 | 0.44520 | 0.943714 |
| | C/C | 48.2 | 44.7 | 48.9 | 1 | 0.669121 |
| | T/T | 7.9 | 11.8 | 9.9 | 0.71463 | 0.843669 |
| rs72744599 | C/T | 43.9 | 43.4 | 41.2 | 0.74974 | 0.869671 |
| | C/C | 0.7 | 0 | 1.5 | 0.95639 | 0.730429 |
| | G/G | 79.1 | 81.6 | 77.1 | 0.79752 | 0.560071 |
| | C/G | 20.1 | 18.4 | 21.4 | 0.92047 | 0.741588 |

SNP, kura $p < 0,05$ ir izcelts; D – deletēts G; I – nav deletēts G. Salīdzinot genotipu frekvences tika atrasta statistiski nozīmīga

saistība rs96532490 A/G genotipam “iedzimta ET” pacientu grupai, salīdzinot ar KG

MAO A un MAO B gēnu eksonu sekvenēšanas rezultāti

Nosekvenēti MAO A gēna visi 15 eksoni un 30 bp atkārtojums 5' netranslējamajā daļā ET pacientiem vīriešiem un kontrolēm vīriešiem. Rezultātā atrastas 7 nomainas, no tām divas atrodas kodējošā daļā un maina aminoskābi (sinonīmas nomainas). Visu atrasto SNP frekvences neuzrāda statistiski būtisku atšķirību starp kontroles un ET pacientu grupu.

Nosekvenēti MAO B gēna visi 15 eksoni (sk. **3.5. tabulu**) ET pacientiem vīriešiem (n = 32). Atrasti 5 polimorfismi, visi atrodas nekodējošā daļā – intronos.

3.5. tabula

MAO B gēna sekvenēšana

| Polimorfisms | Frekvence | Polimorfisma atrašanās vieta |
|---------------------|------------------|-------------------------------------|
| C→G (rs138984408) | 0,030 | 5' UTR |
| TG atkārtojums 22x | 0,161 | 2. intronā |
| TG atkārtojums 23x | 0,194 | 2. intronā |
| TG atkārtojums 24x | 0,129 | 2. intronā |
| TG atkārtojums 25x | 0,161 | 2. intronā |
| TG atkārtojums 26x | 0,355 | 2. intronā |
| G→A (rs71653616) | 0,053 | 10. intronā |
| A→G (rs1799836) | 0,560 | 13. intronā |
| C→T (rs5952671) | 0,067 | 14. intronā |

3.2. Klīniskā daļa: neiroloģija

Pētījuma klīniskās daļas iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem atbilda 114 dalībnieki (45 ET, 40 PS un 40 KG), taču detalizētu neiroloģisko izmeklēšanu un visus testus aizpildīja 40 ET, 35 PS pacienti un 39 KG, to rezultātiem tika veikta statistiskā datu apstrāde. Demogrāfiskie dati norādīti **3.6.tabulā**, vispārējie klīniskie dati **3.7.tabulā**.

3.6. tabula

Pētāmo grupu demogrāfiskais raksturojums

| | ET | PS | KG | <i>p</i> vērtība |
|--------------------------|----------------|---------------|----------------|--------------------|
| Skaitis (n) | 40 | 35 | 39 | |
| Vecums, min – max | 19 – 93 | 45 – 78 | 28 – 81 | |
| Vecums, M (±SD) | 52,05 (±20,18) | 61,51 (±9,02) | 55,85 (±16,36) | 0,094 ^a |
| Vīrieši, n (%) | 14 (35 %) | 16 (46 %) | 10 (26 %) | 0,49 ^b |
| Sievietes, n (%) | 26 (65 %) | 19 (54 %) | 29 (74 %) | 0,34 ^b |

ET – Esenciāls tremors, PS – Parkinsona slimība, KG kontroles grupa; n – pacientu skaits; M (*mean*) - vidējā vērtība, SD – standarta

novirze; a – Kruskala-Vallisa tests; b – Pīrsona χ^2 (hi kvadrāta) tests

3.7. tabula

Pētāmo grupu vispārējais klīniskais raksturojums

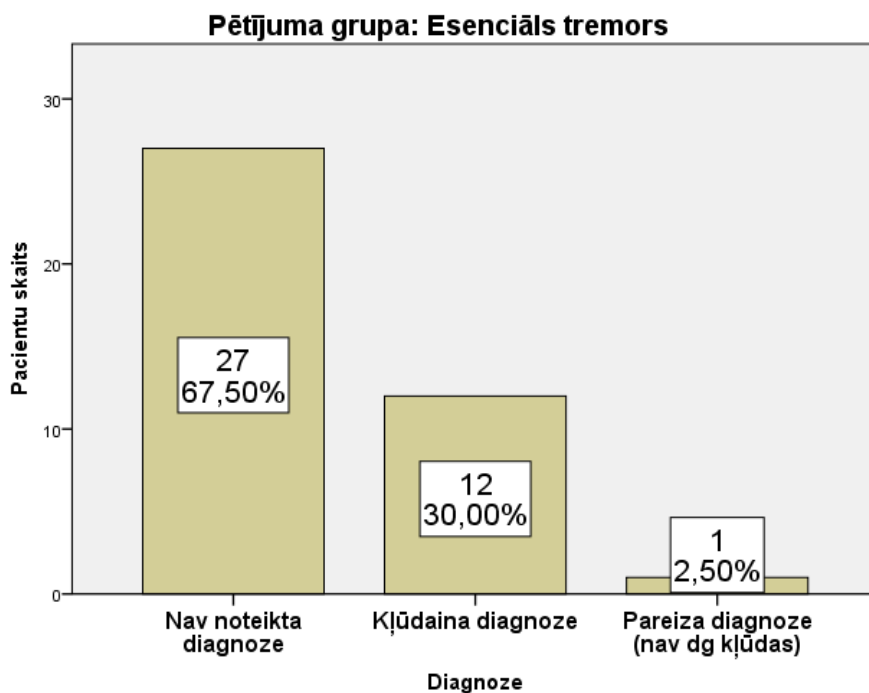
| | ET | PS |
|---|----------------|------------------|
| Skaitis | 40 | 35 |
| Fahn, Tolosa, Marin tremora novērtēšanas skala ET (balles) | 8 – 112 | |
| M, (±SD) | 28,98 (±20,14) | |
| Hoehn&Yahr stadijas PS, n (%) | | I 5 (14,29 %) |
| | | II 14 (40,0 %) |
| | | III 12 (34,29 %) |
| | | IV 4 (11,43 %) |
| | | V 0 |
| UPDRS III (balles) | | 6 – 66 |
| M (±SD) | | 25,49 (±13,44) |

ET pacientiem 45 % bija pozitīva ģimenes anamnēze ar autosomāli dominantu (AD) pārmantošanas pazīmi, PS gadījumā – tikai vienam pacientam.

3.2.1. ET diagnostika

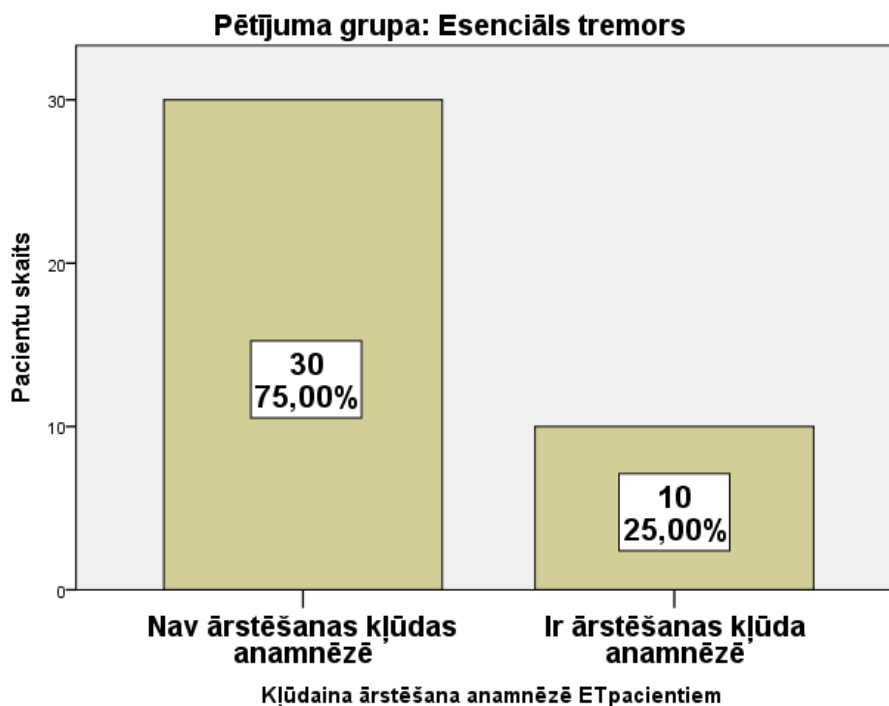
Pētījumā iekļautajiem ET pacientiem līdz specializētā konsultāciju kabineta apmeklējumam 67,5 % nebija noteikta diagnoze, lai gan simptomi pēc pacientu anamnēzes datiem bija novērojami vairākus gadus. 30,0 % pacientu bija noteikta nepareiza diagnoze –

Parkinsona slimība (sk. **3.3. attēlu**) un 25,0 % ET pacientu bija ilgstoši ārstēti ar dopamīnērgisko sistēmu stimulējošiem medikamentiem (dopamīna agonisti, levodopa, amantadīns), lai gan tie nebija efektīvi (sk. **3.4. attēlu**).



3.3. attēls. ET diagnostika

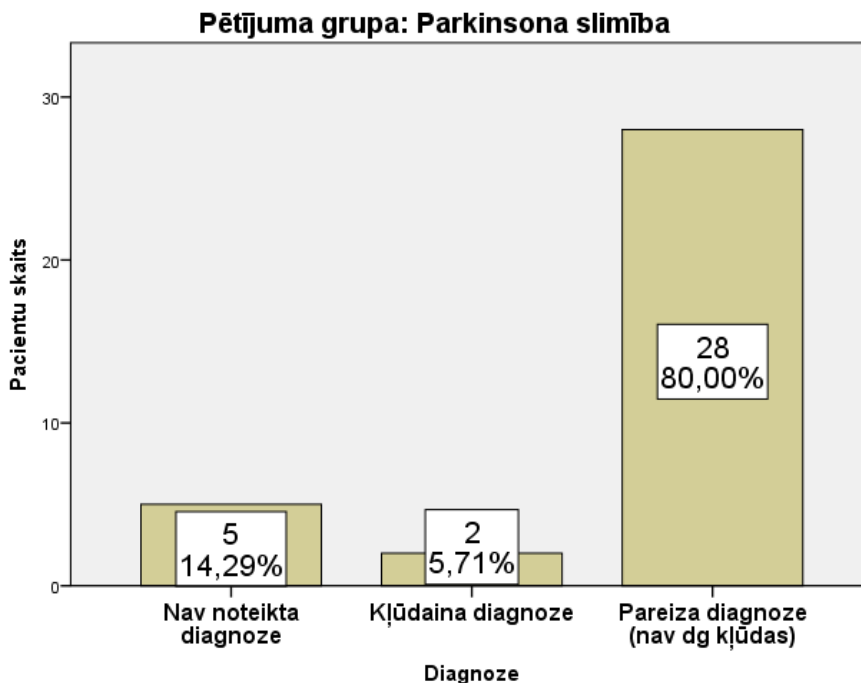
30 % ET pacientu bija kļūdaini uzstādīta diagnoze



3.4. attēls. ET ārstēšana

25 % pacienti bija saņēmuši kļūdainu ārstēšanu

Situācija PS grupā bija citāda – 80,0 % pētījumā iesaistīto pacientu bija pareizi noteikta diagnoze atbilstoši PS diagnostiskajiem kritērijiem, 5,71 % (2 pacientiem) – kļūdaini noteikta diagnoze un 14,29 % nebija noteikta diagnoze (sk. **3.5. attēlu**).

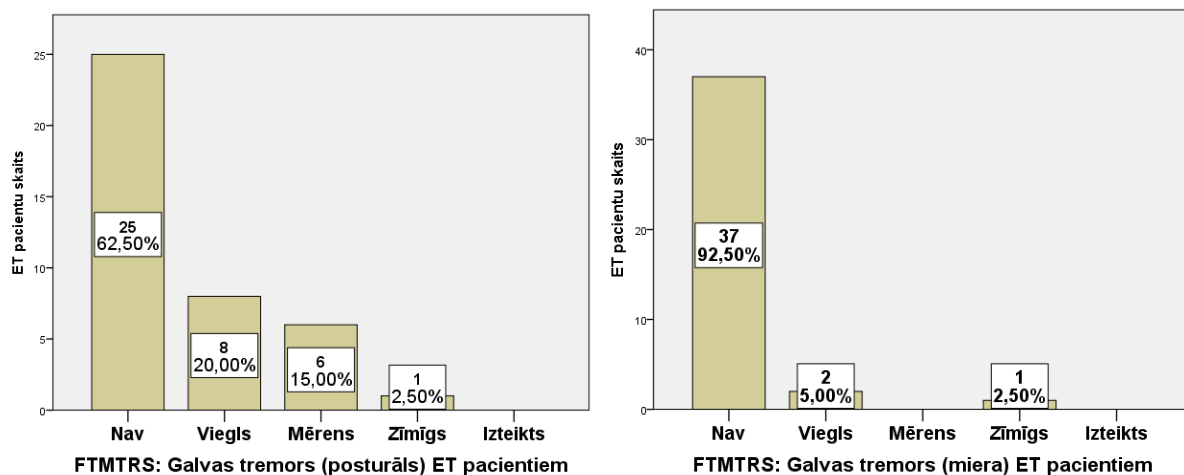


3.5. attēls. PS diagnostika

Ņemot vērā iegūtos datus par augsto kļūdainas diagnozes rādītāju ET pacientu izlasē, tika izvērtēts, kā tas ietekmē pacientu psihi (vai tas rada depresiju), lūdzot pacientus aizpildīt pašvērtējuma depresijas testu BDI (*Beck Depression Inventory*). Neatkarīgo izlašu t - tests norādīja, ka vidējais vērtējums BDI ET grupā: nenoteiktai diagnozei ($M = 14,42$; $SD = 12,74$) un kļūdainai diagnozei ($M = 16,67$; $SD = 8,95$) atšķiras par 2,24 vienībām, tomēr tā nav statistiski ticama diference ($p = 0,58$). Tā kā 25,0 % ET pacientu iepriekš bija ārstēti kļūdaini, vērtējot šī fakta ietekmi uz pacientu depresijas pakāpi, tika veikts neatkarīgo izlašu t - tests. Tas norādīja, ka vidējais BDI punktu skaits ET grupā, kur nav terapijas kļūdas anamnēzē ($M = 12,93$; $SD = 11,43$) bija statistiski ticami ($p = 0,035$) mazāks par 7,56 vienībām nekā pacientu grupā ar terapijas kļūdu ($M = 20,50$; $SD = 10,53$). Statistiskā efekta aprēķinā, izmantojot ROC līknes analīzi, ieguva, ka tas ir vājš ($AUC = 0,73$; $p = 0,03$).

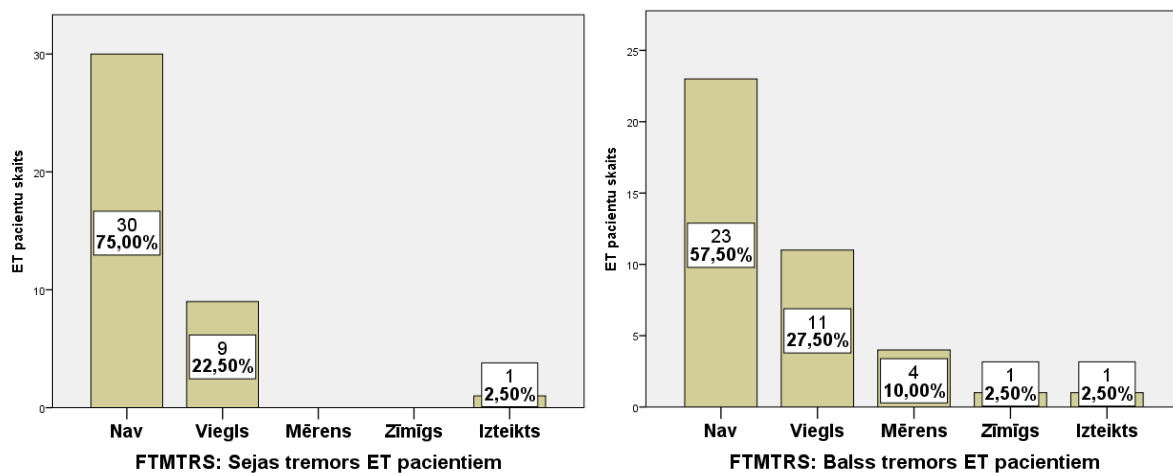
3.2.2. ET klīniskais novērtējums

Veicot detalizētu objektīvu ET pacientu tremora novērtējumu pēc FTMTRS, tika iegūti šādi dati (sk. 3.6. – 3.15. attēlus). Galvas, sejas un balss tremora novērtējums ir norādīts 3.6. – 3.8. attēlos.

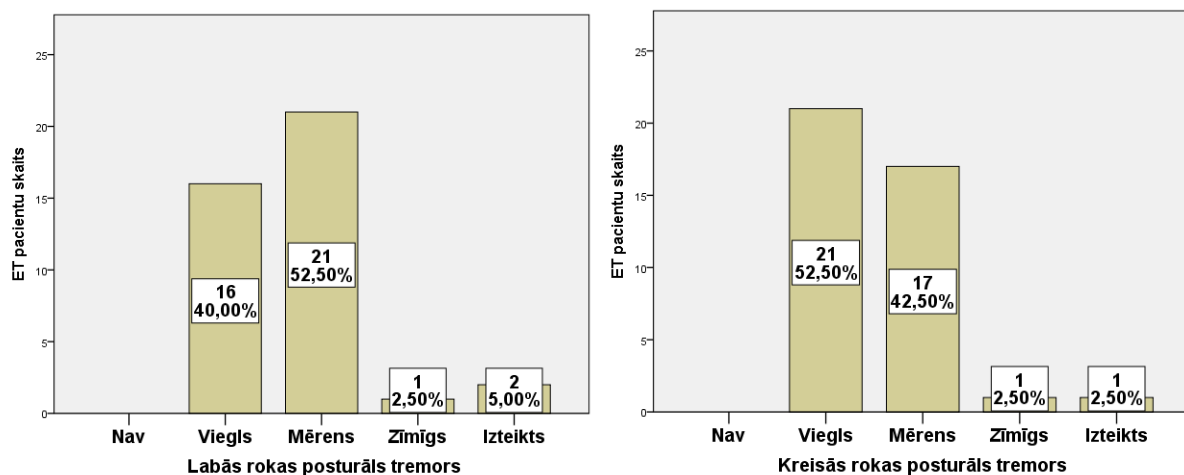


3.6. attēls. Posturāls un miera galvas tremors ET pacientiem

Posturālu galvas tremoru novērtē sēdus vai stāvus pozīcijā, bet miera tremoru – guļus stāvoklī. Posturāls tremors bija vērojams 37,5 %, miera tremors galvai – 7,5 %.



3.7. attēls. Sejas muskuļu un balss tremors ET pacientiem



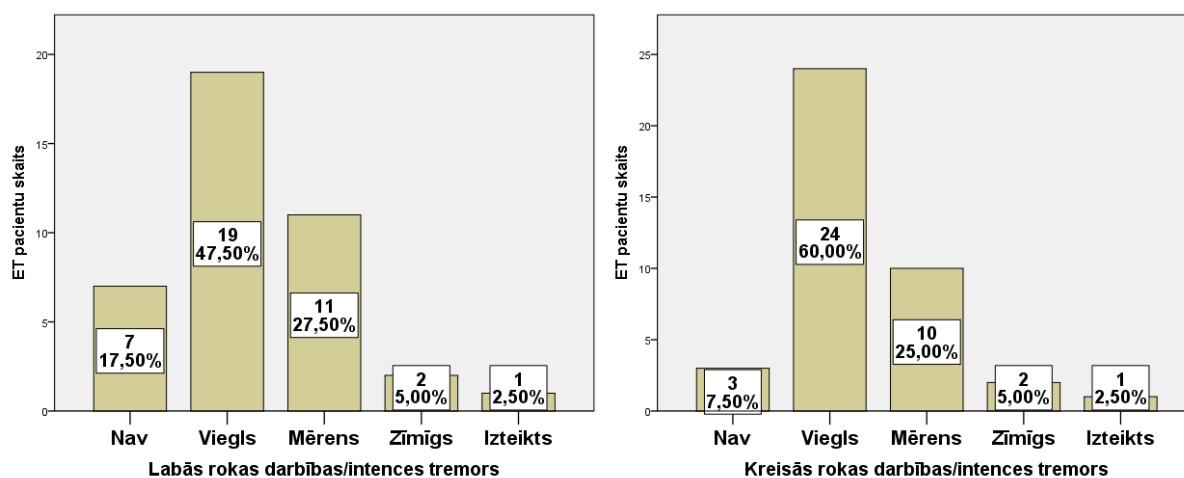
3.8. attēls. Labās un kreisās rokas posturāla tremora vērtējums

2,5 % ET pacientu bija viegla roku posturālā tremora asimetrija. Atkarīgo izlašu t - tests norādīja, ka posturālā tremora izvērtējums starp labo un kreiso roku vidēji atšķiras par 0,18 – statistiski ticami ($p = 0,01$) un labai rokai ir nedaudz lielāks nekā kreisajai. Izmantojot neparametrisko *Vilkoksona* testu, arī tika iegūta statistiska atšķirība starp posturālā tremora izvērtējumu labajai un kreisajai rokai ($p = 0,02$).

Saskaņotības koeficienta (ICC) analīze uzrādīja būtisku saskaņotību posturālajam tremoram starp abām rokām (ICC = 0,805; $p < 0,001$) ET pacientiem, t.i., ja vērtējums vienā rokā bija zems, tad arī otrā bija zems.

Spīrmena korelācijas koeficienta analīze posturālā tremora izteiktībai abām rokām ET pacientiem norādīja, ka korelācija ir cieša, pozitīva ($r_s = 0,72$; $p < 0,005$).

Kā redzams 3.9. attēlā darbības /intences trīce ET pacientiem labajai un kreisajai rokai arī bija atšķirīga.



3.9. attēls. Labās un kreisās rokas darbības/intences trīce

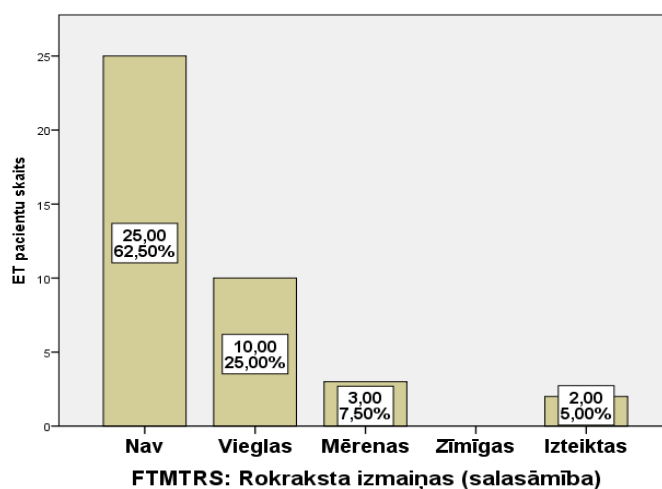
Šķēluma analīze darbības/intences trīcei ET pacientiem:

7,5 % ET pacientu nebija darbības trīces ne labajā, ne kreisajā rokā; 10 % pacientu labajā rokā nebija, bet kreisajā bija viegla pakāpe (maza amplitūda); 45 % gan labajā, gan kreisajā rokā bija viegla trīce; 2,5 % labajā rokā bija viegls, bet kreisajā mērens tremors; 5 % labajā rokā mērens, bet kreisajā viegls; 20 % mērenas amplitūdas tremors abās rokās; 2,5 % mērens tremors labajā rokā, bet zīmīgs kreisajā; 2,5 % zīmīgs labās rokas un mērens kreisās rokas tremors; 2,5 % zīmīgs abu roku tremors; 2,5 % izteikts abu roku tremors.

Tātad 22,5 % klīniski tika novērota darbības/intences tremora asimetrija. Tomēr, veicot atkarīgo izlašu Vilksoksona testu, netika konstatēta statistiski ticama darbības trīces asimetrija ET pacientiem abām rokām ($p = 0,31$).

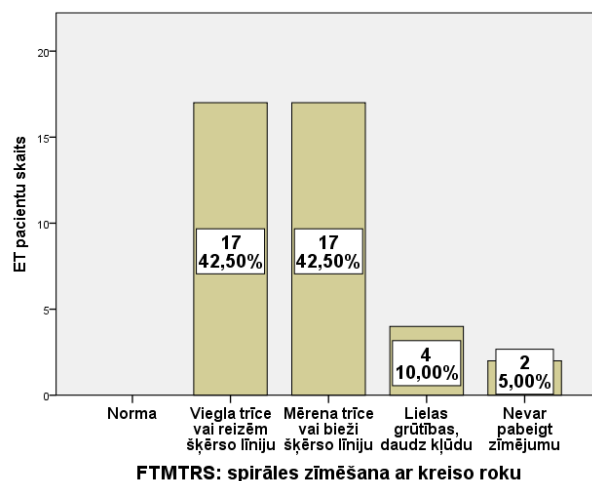
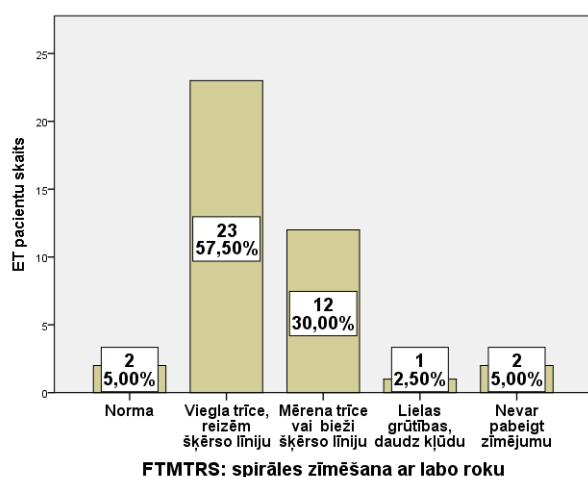
Arī saskaņotības koeficients (ICC) norādīja būtisku saskaņotību – simptomi labajai un kreisajai rokai bija vienādi (ICC = 0,84, $p < 0,001$), tātad, ja vienai rokai darbības/intences tremors bija viegls, tad arī otrai rokai tas bija tāds pats.

ET pacientiem 47,5 % bija vērojamas rokraksta izmaiņas un makrogrāfija (sk. **3.10. attēlu**).

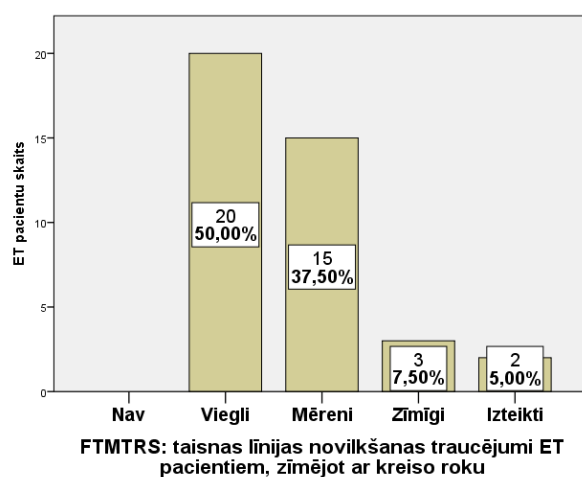
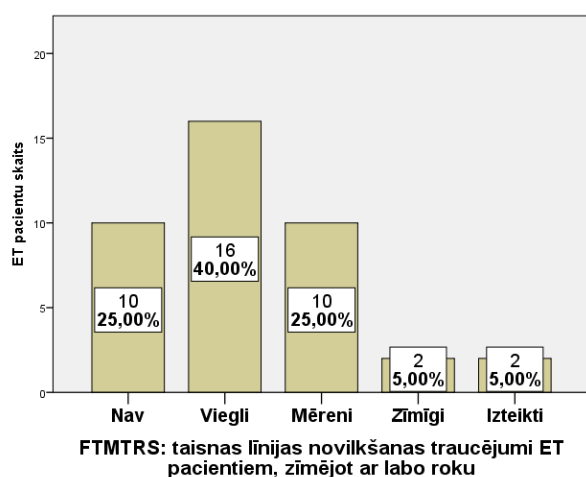


3.10. attēls. Rokraksta izmaiņas ET pacientiem

Izvērtējot Arhimēda spirāles zīmēšanu abām rokām un taisnas līnijas novilkšanas testu, visiem pacientiem tika atklātas trīces izpausmes kaut vienā testā. Ilustrācijai sniegta Arhimēda spirāles zīmēšanas analīze (B zīmējums) abām rokām ET pacientiem (sk. **3.11.**, **3.12. attēlus**).



3.11. attēls. Spirāles zīmēšana ar labo un kreiso roku

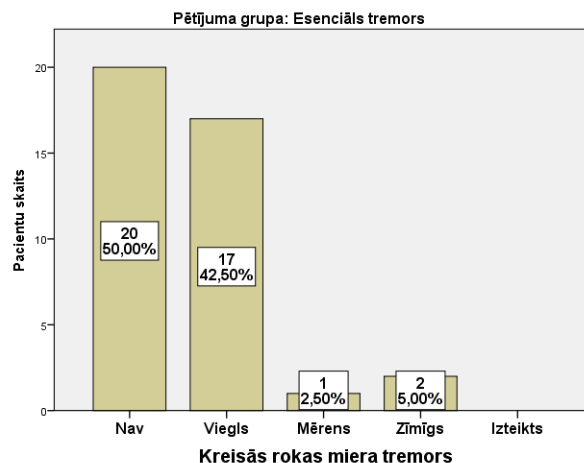
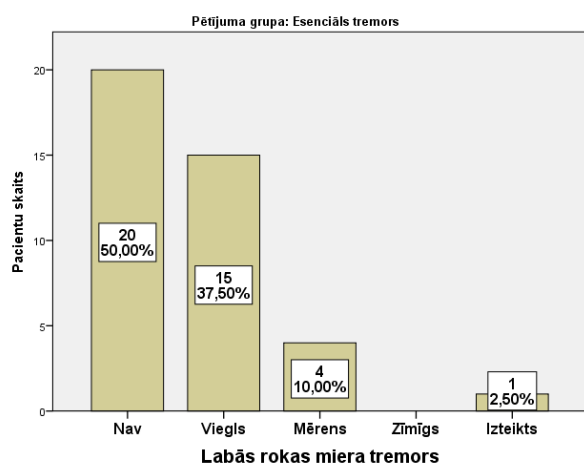


3.12. attēls. Taisnas līnijas novilkšanas traucējumi ET pacientiem

Labās rokas darbības/ intences tremora un Arhimēda spirāles zīmējumam ar labo roku, izmantojot Spīrmēna korelācijas koeficienta analīzi, tika konstatēta vidēja, pozitīva, statistiski ticama korelācija ($r_s = 0,6$; $p < 0,001$).

ET pacientiem ar ilgstošu tremora anamnēzi un izteiktu tā izpausmi bija novērojama arī miera trīce bez hipokinēzijas, bradikinēzijas, rigiditātes vai posturālas nestabilitātes pazīmēm.

Veicot miera tremora analīzi visiem ET pacientiem: 50 % nebija miera tremora, bet 50 % bija vērojams dažādi izteikts miera tremors. Jo lielāks punktu skaits *Fahn*, *Tolosa*, *Marin* tremora skalā, jo vairāk raksturīgs miera tremors (sk. 3.13. attēlu).

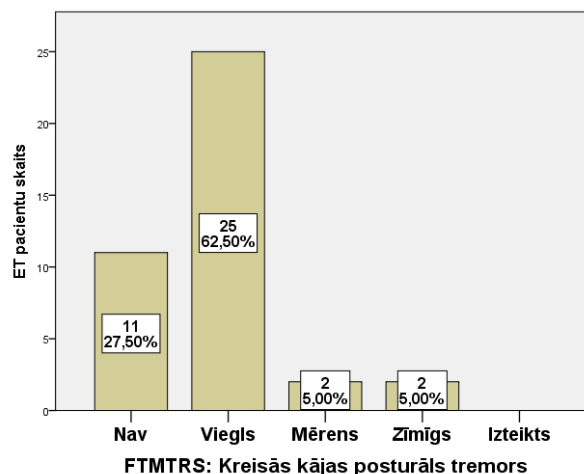
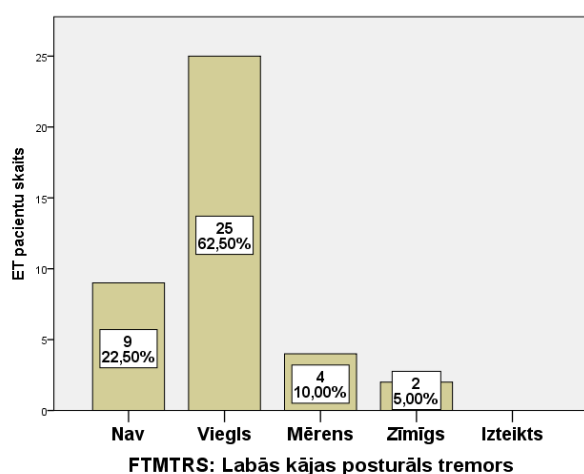


3.13. attēls. Miera tremors labajai un kreisajai rokai ET pacientiem

Lai gan klīniskajā novērtējumā 10 % pacientu tika novērota neliela miera tremora asimetrija, tomēr statistiskā analīze ar *Paired Samples* testu neuzrādīja atšķirību abām rokām miera trīcei ($p = 0,32$).

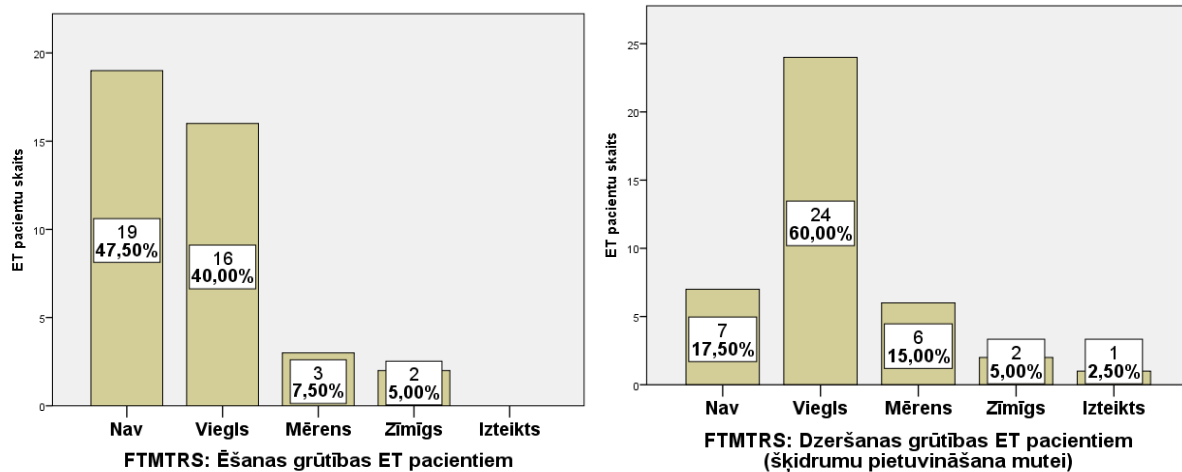
Saskaņotības koeficienta (ICC) analīze uzrādīja būtisku saskaņotību miera tremoram abām rokām (ICC = 0,96) ET pacientiem.

75 % ET pacientu novēroja posturālu kāju tremoru, lai gan pacienti par to nesūdzējās (**sk. 3.14. attēlu**), 17,5 % labās, 12,5 % kreisās kājas darbības/intences tremors.



3.14. attēls. Labās un kreisās kājas posturāls tremors ET pacientiem

Tika novērtēta tremora ietekme uz dažādām ikdienišķām aktivitātēm (FTMTRS). Ēšanas un dzeršanas grūtības ET pacientiem norādītas **3.15. attēlā**.



3.15. attēls. Ēšanas un dzeršanas grūtības ET pacientiem

Lai noskaidrotu, vai pacienta vecumam un ET izteiktībai ir savstarpēja korelācija, tika izmantota Pīrsona korelācijas koeficienta analīze. Tā norādīja, ka ET grupā vecumam un FTMTRS rezultātiem ir pozitīva, vidēja un statistiski ticama korelācija ($r = 0,50$; $p < 0,001$). Šo pašu saistību pārbaudot ar Spīrmena korelācijas koeficienta analīzi, arī tika konstatēta statistiski ticama korelācija ($r_s = 0,46$; $p = 0,003$).

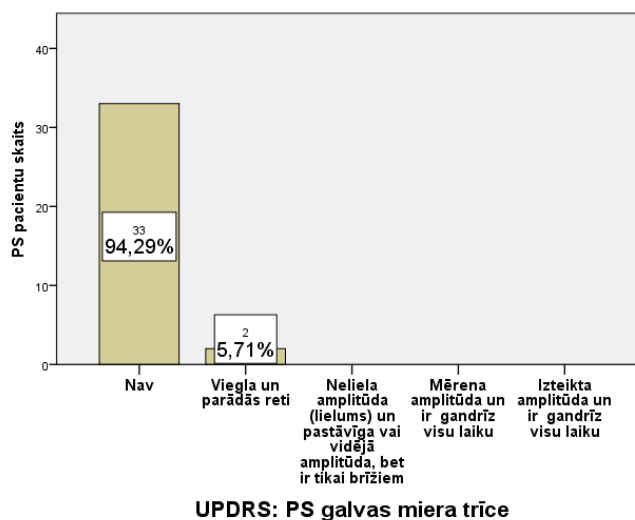
ET pacientu tremora novērtējuma kopsavilkums redzams **3.8.tabulā**.

Esenciālā tremora klīniskais novērtējums (kopsavilkums)

| Tremora veids | Nav % | Viegls % | Mērens % | Zīmīgs % | Izteikts % | Kopā: % Ir tremors |
|---|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| Posturāls galvas tremors | 62,5 | 20,0 | 15,0 | 2,5 | 0 | 37,5 |
| Galvas tremors miera stāvoklī guļus pozīcijā | 92,5 | 5,0 | 0 | 2,5 | 0 | 7,5 |
| Sejas tremors | 75,0 | 22,5 | 0 | 0 | 2,5 | 25,0 |
| Balss tremors | 57,5 | 27,5 | 10,0 | 2,5 | 2,5 | 42,5 |
| Labās rokas posturāls tremors | 0 | 40,0 | 52,5 | 2,5 | 5,0 | 100,0 |
| Kreisās rokas posturāls tremors | 0 | 52,5 | 42,5 | 2,5 | 2,5 | 100,0 |
| Labās rokas darbības/intences tremors | 17,5 | 47,5 | 27,5 | 5,0 | 2,5 | 82,5 |
| Kreisās rokas darbības/intences tremors | 7,5 | 60,0 | 25,0 | 5,0 | 2,5 | 92,5 |
| Rokraksta izmaiņas | 62,5 | 25,0 | 7,5 | 0 | 5,0 | 37,5 |
| Spirāles zīmēšana ar labo roku | 5,0 | 57,5 | 30,0 | 2,5 | 5,0 | 95,0 |
| Spirāles zīmēšana ar kreiso roku | 0 | 42,5 | 42,5 | 10,0 | 5,0 | 100,0 |
| Taisnas līnijas novilkšanas traucējumi labai rokai | 25,0 | 40,0 | 25,0 | 5,0 | 5,0 | 75,0 |
| Taisnas līnijas novilkšanas traucējumi kreisai rokai | 0 | 50,0 | 37,5 | 7,5 | 5,0 | 100,0 |
| Labās rokas miera tremors | 50,0 | 37,5 | 10,0 | 0 | 2,5 | 50,0 |
| Kreisās rokas miera tremors | 50,0 | 42,5 | 2,5 | 5,0 | 0 | 50,0 |
| Labās kājas posturāls tremors | 22,5 | 62,5 | 10,0 | 5,0 | 0 | 77,5 |
| Kreisās kājas posturāls tremors | 27,5 | 62,5 | 5,0 | 5,0 | 0 | 72,5 |
| Labās kājas darbības/intences tremors | 82,5 | 12,5 | 2,5 | 2,5 | 0 | 17,5 |
| Kreisās kājas darbības/intences tremors | 87,5 | 10 | 0 | 2,5 | 0 | 12,5 |

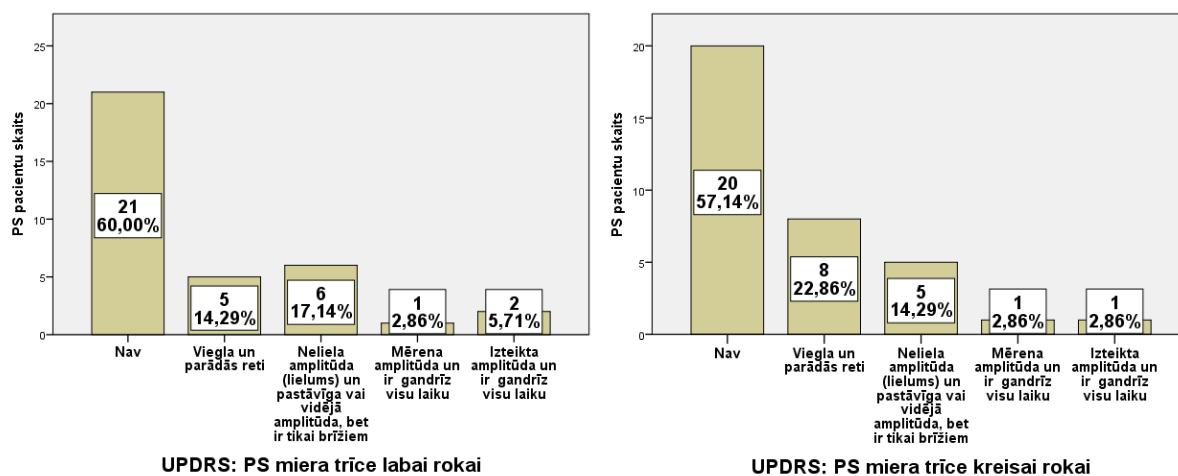
PS miera tremora analīze:

Tā kā zinātniskā darba viens no uzdevumiem bija meklēt klīniskās atšķirības ET un PS tremoram, salīdzināt tās, kā arī meklēt korelācijas ar psihiskiem simptomiem, tad rezultātos norādīti arī PS miera un darbības trīces dati (sk. 3.16. – 3.18. attēli).

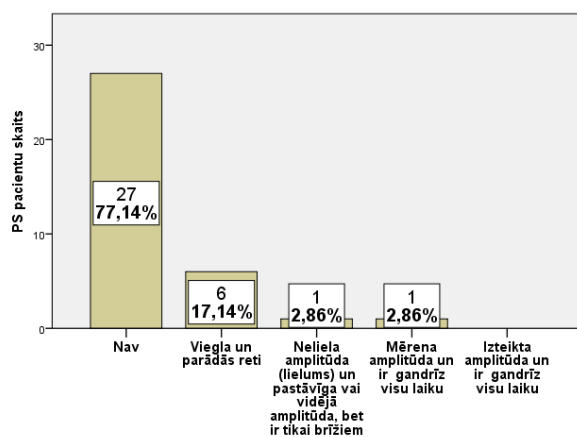


3.16. attēls. PS galvas miera trīce

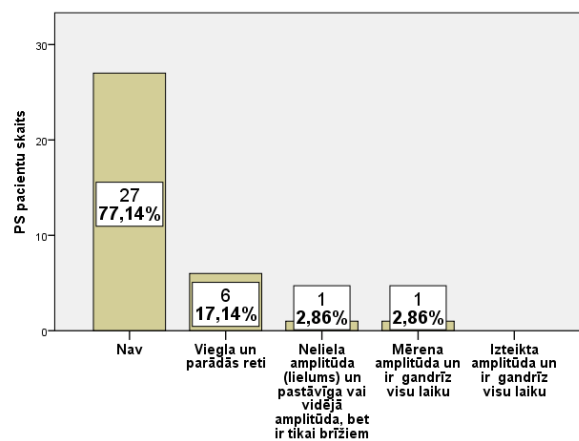
Miera tremors ir viens no PS diagnostiskajiem kritērijiem. PS pacientiem to novēroja 40,0 % labajā rokā un 42,86 % kreisajā (UPDRS), 22,86 % labajā un kreisajā kājās (sk. 3.17., 3.18. attēlus).



3.17. attēls. Labās un kreisās rokas miera tremors PS pacientiem



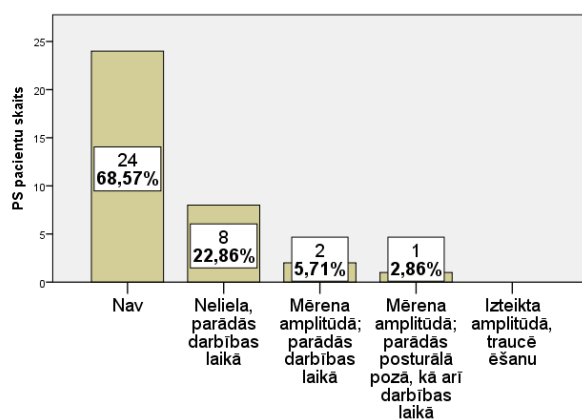
UPDRS: PS miera trīce labai kājai



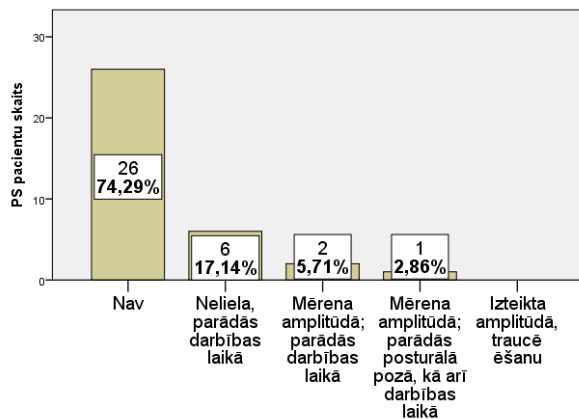
UPDRS: PS miera trīce labai kājai

3.18. attēls. Labās un kreisās kājas miera tremors PS pacientiem

PS pacientiem darbības vai posturālu tremoru novēroja mazākumam pacientu: 31,43 % labajai un 25,71 % kreisajai rokai (sk. 3.19. attēlu).



UPDRS: darbības vai posturāla trīce labai rokai PS pacientiem



UPDRS: darbības vai posturāla trīce kreisai rokai PS pacientiem

3.19. attēls. Labās un kreisās rokas darbības vai posturāls tremors PS pacientiem

3.3. Klīniska daļa: psihiatrija

3.3.1. DASS testa rezultāti

Dispersijas analīze (ANOVA) norādīja ka DASS testā vidējās vērtības statistiski ticami atšķīrās pētījuma grupās ($F(2, 111) = 5,78$; $p = 0,004$, η^2 vai $eta\ squared = 0,17$), turpmākā *Post-Hoc* analīze ar Tukeja korekciju norādīja, ka ET pacientu dati statistiski ticami neatšķīrās no PS ($p = 0,87$), bet statistiski ticami atšķīrās no KG ($p = 0,005$); PS grupas dati statistiski ticami atšķīrās no KG ($p = 0,03$) (sk. 3.9.tabulu).

3.9.tabula

DASS testa rezultāti

| | ET | PS | KG | <i>p</i> vērtība |
|--------------------------|--------------------------|-------------------------|----------------|--------------------|
| Skaitis (n) | 40 | 35 | 39 | |
| DASS | | | | |
| M (±SD) | 35,63 (±22,32) | 33,29 (±19,21) | 21,33 (±17,70) | 0,004 ^c |
| <i>p</i> | ET/KG 0,005 ^d | PS/KG 0,03 ^d | | |
| <i>p</i> | ET/PS 0,87 ^d | | | |
| DASS (D), M (±SD) | 13,47 (±7,59) | 12,8 (±7,08) | 9,05 (±6,87) | 0,016 ^c |
| DASS (A), M (±SD) | 9,85 (±7,65) | 8,8 (±6,79) | 5,74 (±6,03) | 0,026 ^c |
| DASS (S), M (±SD) | 12,32 (±8,21) | 10,82 (±6,57) | 6,46 (±5,74) | 0,001 ^c |
| DASS (D), n (%) | 27 (67,5 %) | 23 (65,72 %) | 16 (41,03 %) | |
| DASS (A), n (%) | 20 (50 %) | 17 (48,58 %) | 13 (33,34 %) | |
| DASS (S), n (%) | 13 (32,5 %) | 10 (28,6 %) | 5 (12,83 %) | |

DASS (*Depression Anxiety Stress scale*) – depresijas, satraukuma un stresa skala; depresija (D), satraukums (A) un stress (S);

M (*mean*) - vidējā vērtība, SD – standarta novirze; c – ANOVA; d – *Post-hoc* analīze ar Tukeja korekciju.

Dažādas pakāpes depresijas (D) simptomi ET pacientiem bija 67,5 %, PS 65,72 %, KG 41,03 %, bez statistiski ticamas atšķirības starp ET un PS grupu rezultātiem ($p = 0,87$).

DASS testa A (*anxiety*-trauksme) daļas rezultāti: visās grupās respondenti bieži atzīmēja trauksmes simptomus kā nelielā mērā uz sevi attiecināmus vai neesošus, tādējādi pašvērtējuma dati atbilda normai: 20 (50 %) ET, 18 (51,42 %) PS un 26 (66,66 %) KG pacientu, bet trauksme (*anxiety*) tika konstatēta: 50 % ET, 48,58 % PS pacientu un 33,34 % KG. Trauksmes rādītāji statistiski ticami neatšķīrās ET un PS ($p > 0,05$), bet bija pacientiem un KG ($p < 0,05$).

Izvērtējot DASS testa S (stresa) apakšsadaļas (14 apgalvojumi) rezultātus, lielākā pacientu daļa nelielā mērā attiecināja uz sevi vai atzina par neesošu: 27 (67,5 %) ET pacienti, 25 (71,4 %) PS un 34 (87,17 %) KG pacientu pašvērtējuma dati atbilda normai. Savukārt stress tika uzrādīts 32,5 % ET pacientu, 28,6 % PS, 12,83 % KG pacientu. Abās slimnieku grupās

stresa klātbūtne bija izteiktāka nekā KG, bet ET pacientiem klīniski nedaudz vairāk kā PS, tomēr bez statistiskas ticamības ($p > 0,05$).

Pīrsona korelācijas koeficienta analīze norādīja, ka starp *Fahn, Tolosa, Marin* tremora novērtēšanas rezultātiem ET pacientiem un DASS testa vidējo vērtību rezultātiem nepastāv statistiski ticama korelācija ($r = 0,13$; $p = 0,41$), Tāpat nav korelācijas starp DASS(D) un FMTTRS, DASS(S) un FMTTRS, DASS(A) un FMTTRS ($p > 0,05$).

PS pacientiem arī netika konstatēta depresijas DASS(D), trauksmes DASS(A), stresa DASS(S) un miera trīces (UPDRS miera tremors) korelācija – visur $p > 0,05$.

Pīrsona korelācijas koeficienta analīze norādīja, ka starp ET pacientu vecumu un DASS testa rezultātiem nepastāv statistiski ticama korelācija ($p = 0,48$), līdzīgi arī PS grupā ($p = 0,16$) un kontroles grupā ($p = 0,16$). Tātad nevienā pētījumu grupā depresijas, trauksmes un stresa simptomi nebija saistāmi ar vecuma palielināšanos.

Lineāra regresijas modeļa analīze pētījuma grupām norādīja, ka starp vecumu un DASS nepastāv lineārs modelis ar statistiski ticamiem koeficientiem ($p > 0,05$), tomēr vizuāli bija novērojams, ka ET pacientiem DASS pazīmes ar vecumu nemainās, tomēr PS tās nedaudz palielinās.

3.3.2. BDI testa rezultāti

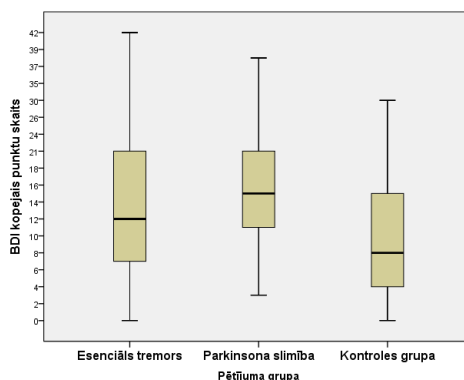
Lai labāk izvērtētu depresijas simptomus, tajā pašā dienā pētījuma dalībnieki aizpildīja Beka depresijas aptauju. Dispersijas analīze (ANOVA) norādīja ka BDI testā vidējās vērtības (sk. **3.20. attēlu**) statistiski ticami atšķīrās pētījuma grupās ($F(2, 109) = 5,30$; $p = 0,006$, $\eta^2 = 0,09$), turpmākā *Post-hoc* analīze ar Tukeja (*Tukey*) korekciju norādīja, ka ET statistiski ticami neatšķīrās no PS, bet atšķīrās no KG (sk. **3.10. tabulu**).

3.9. tabula

BDI testa rezultāti

| | ET | PS | KG | <i>p</i> vērtība |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|
| Skaitis (n) | 40 | 35 | 39 | |
| BDI | | | | |
| M, (\pmSD) | 14,87 (\pm 11,56) | 16,37 (\pm 9,28) | 9,64 (\pm 7,82) | 0,006 ^c |
| <i>p</i> | ET/KG 0,049 ^d | PS/KG 0,007 ^d | | |
| <i>p</i> | ET/PS 0,708 ^d | | | |

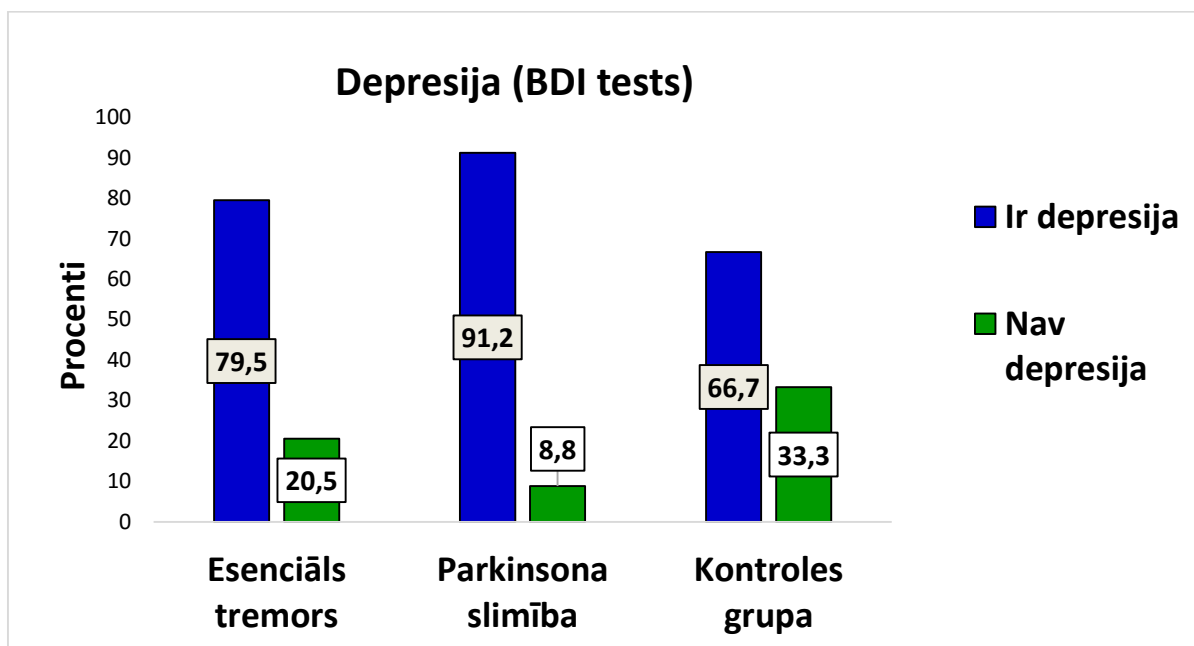
M (*mean*) - vidējā vērtība, SD – standarta novirze; c – ANOVA; d – *Post-hoc* analīze ar Tukeja korekciju.



3.20. attēls. BDI testa vērtību kastveida diagramma pētījumā iesaistītām grupām (kvartiles, mediāna)

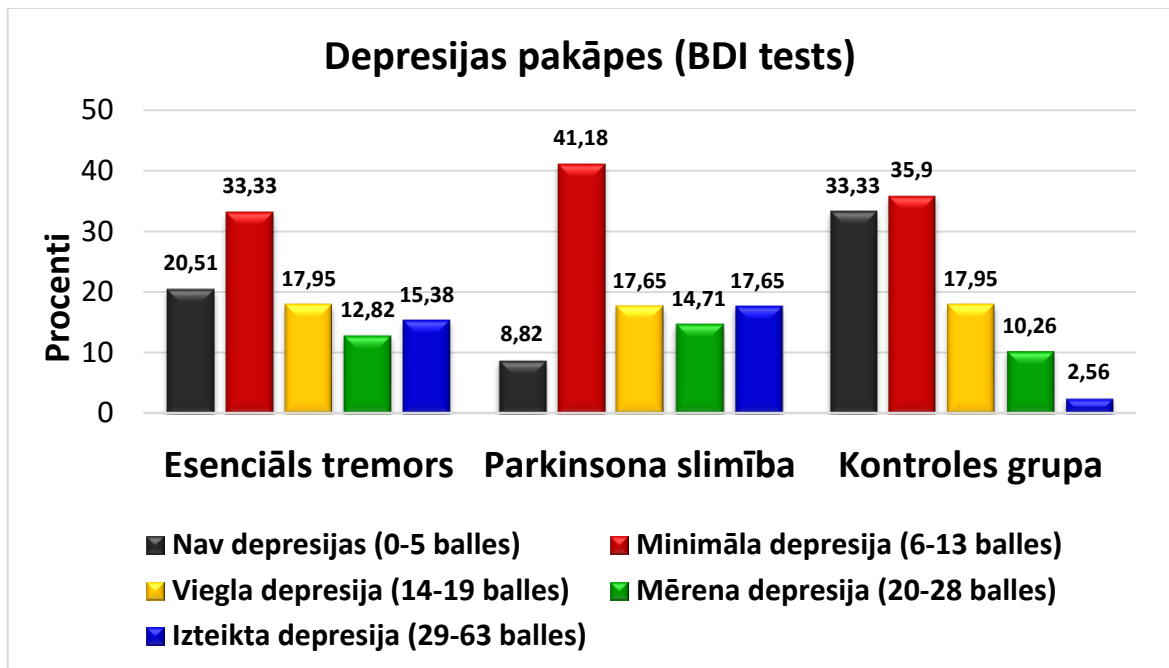
Kastveida un nogriežņa procentīšu diagrammā tiek parādīts datu dalījums kvartilēs, iezīmējot vidējo (M) un galējās vērtības.

DASS(D) un BDI testa rezultāti mēreni vai cieši korelēja visās pētījumu grupās ($p < 0,001$). Depresijas pašvērtējuma testā (BDI) tika atklāti dažādas pakāpes depresijas simptomi (sk. 3.21 un 3.22. attēlu) – ET pacientiem 79,49 %, PS grupā 91,18 %, KG 66,67 %, kas tika apstiprināti arī klīniskās intervijas laikā. Lai gan klīniskajā praksē un vidējo BDI testa punktu skaita vērtējumā rodas iespaids, ka PS pacientiem depresija ir nedaudz smagāka kā ET, tomēr statistiskā datu apstrāde neguva ticamību (ET/PS $p > 0,05$, precīzāk $p = 0,708$).



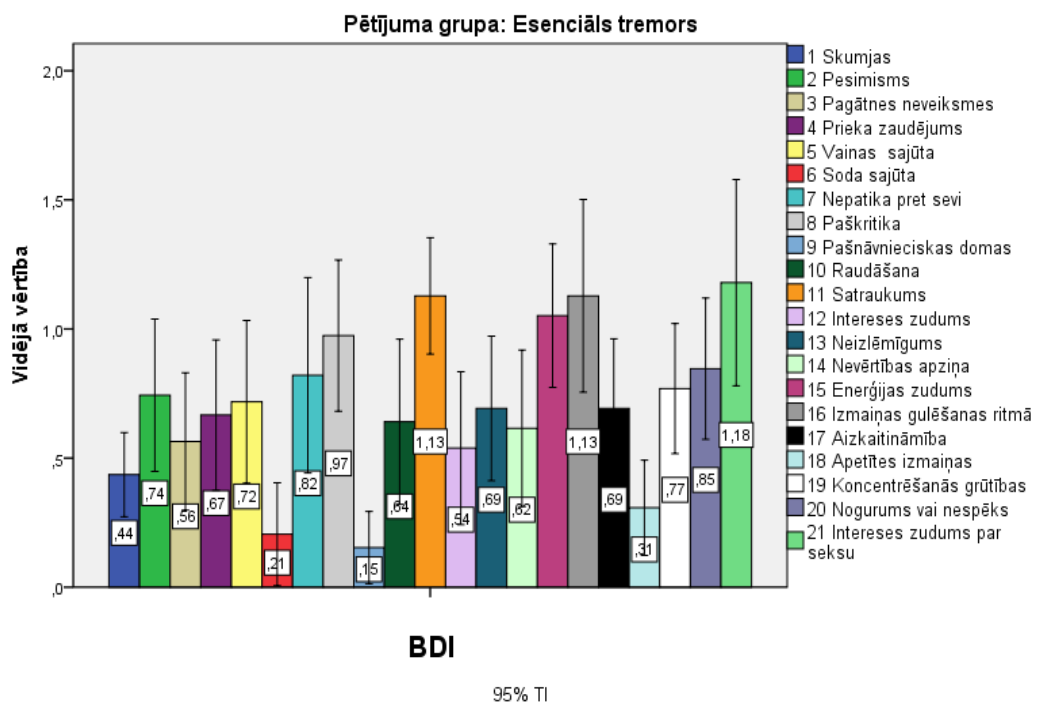
3.21. attēls. Depresija ET, PS pacientiem un kontroles grupai (BDI testa rezultāti)

ET: ar depresiju 79,5 %, bez depresijas 20,5 %; PS: ar depresiju 91,2 %, bez depresijas 8,8 %; KG: ar depresiju 66,7 % un bez depresijas 33,3 %



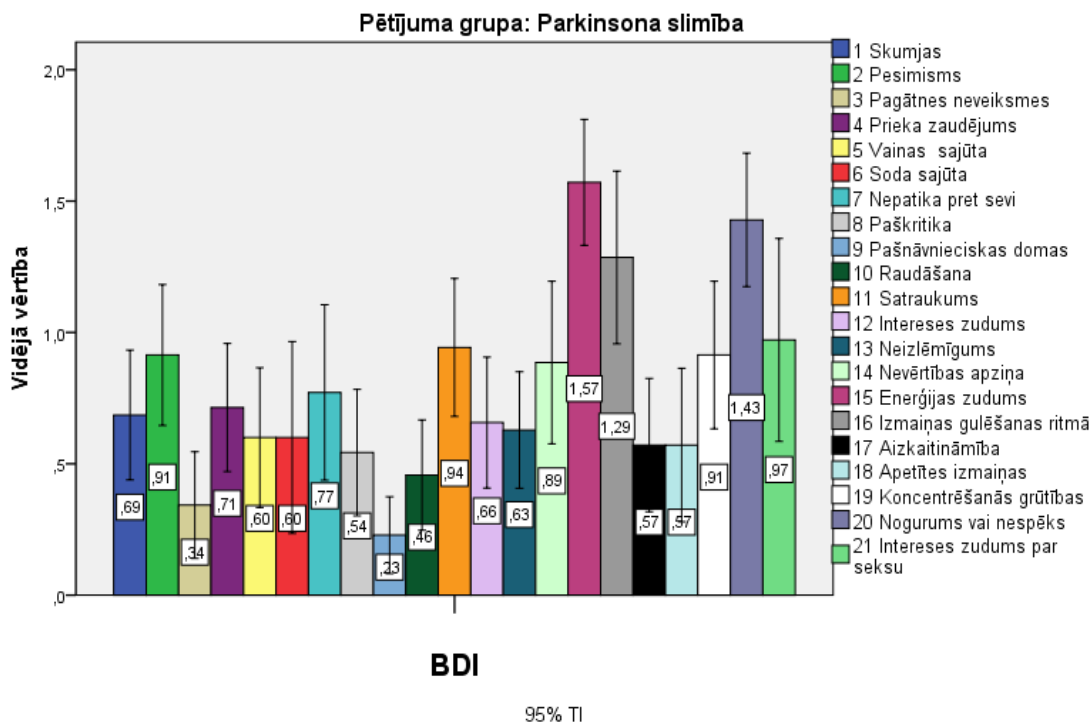
3.22. attēls. BDI testa rezultāti: depresijas pakāpes ET, PS pacientiem un KG

Katram BDI testa simptomam tika aprēķināta vidējā vērtība ($M - Mean$) (sk. 3.23. attēlu), lai varētu izvērtēt depresijas fenotipu, kā arī salīdzināt to pētījuma grupu vidū. Vislielākā BDI vidējā punkta vērtība ET pacientiem bija 21. apgalvojumā – intereses zudums par seksu ($M = 1,18 \pm 1,23$), tuvu atradās arī 11. (satraukums) un 16. apgalvojums – izmaiņas miega ritmā ($M = 1,13 \pm 0,69$), tad 15. – enerģijas zudums ($M = 1,07 \pm 0,85$), 8. – paškritika ($M = 0,97 \pm 0,9$).



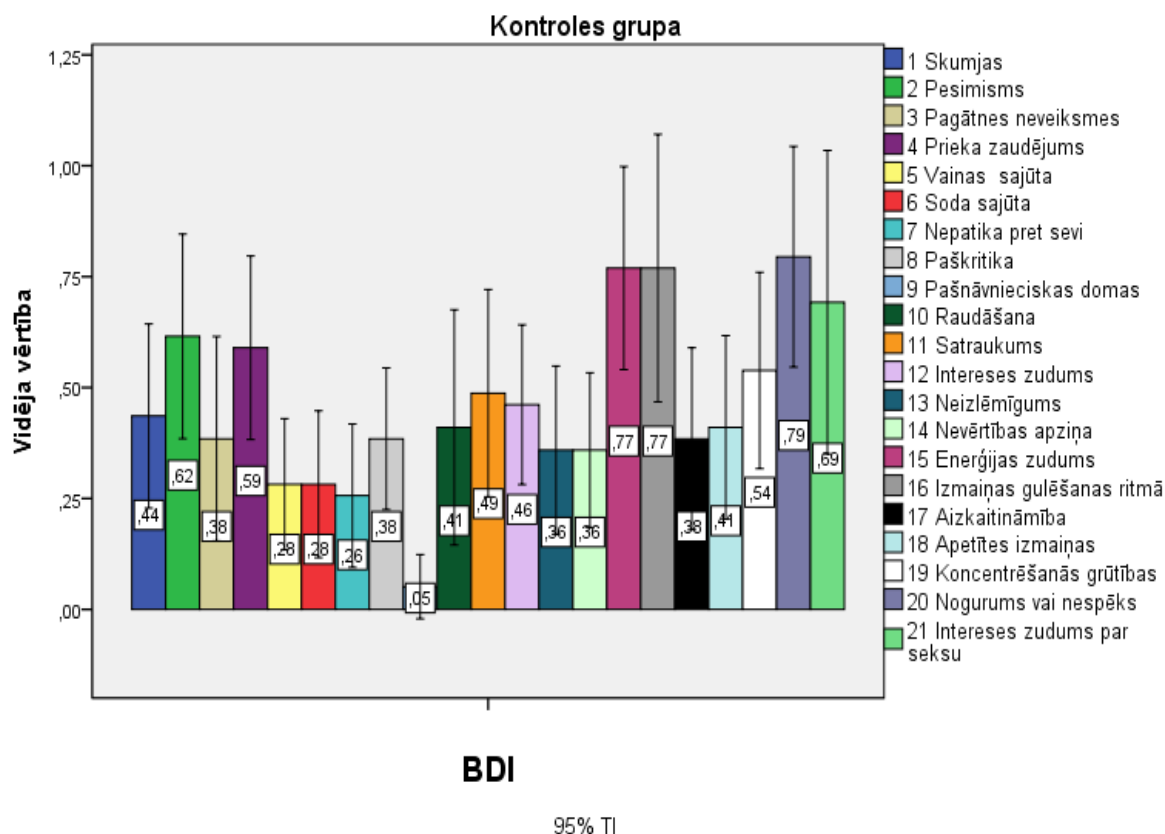
3.23. attēls. BDI testa vidējās vērtības un 95 % ticamības intervāli ET pacientiem

PS pacientiem BDI testa visaugstākās vidējā punkta vērtības bija 15. apgalvojumā – enerģijas zudums ($M = 1,57 \pm 0,69$), 20. apgalvojumā – nogurums vai nespēks ($M = 1,43 \pm 0,73$), 16. – izmaiņas miega ritmā ($M = 1,29 \pm 0,95$), 21. – interese zudums par seksu ($M = 0,97 \pm 1,12$), 11. – satraukums ($M = 0,94 \pm 0,76$) (sk. **3.24. attēlu**).



3.24. attēls. BDI testa vidējās vērtības un 95 % ticamības intervāli PS pacientiem

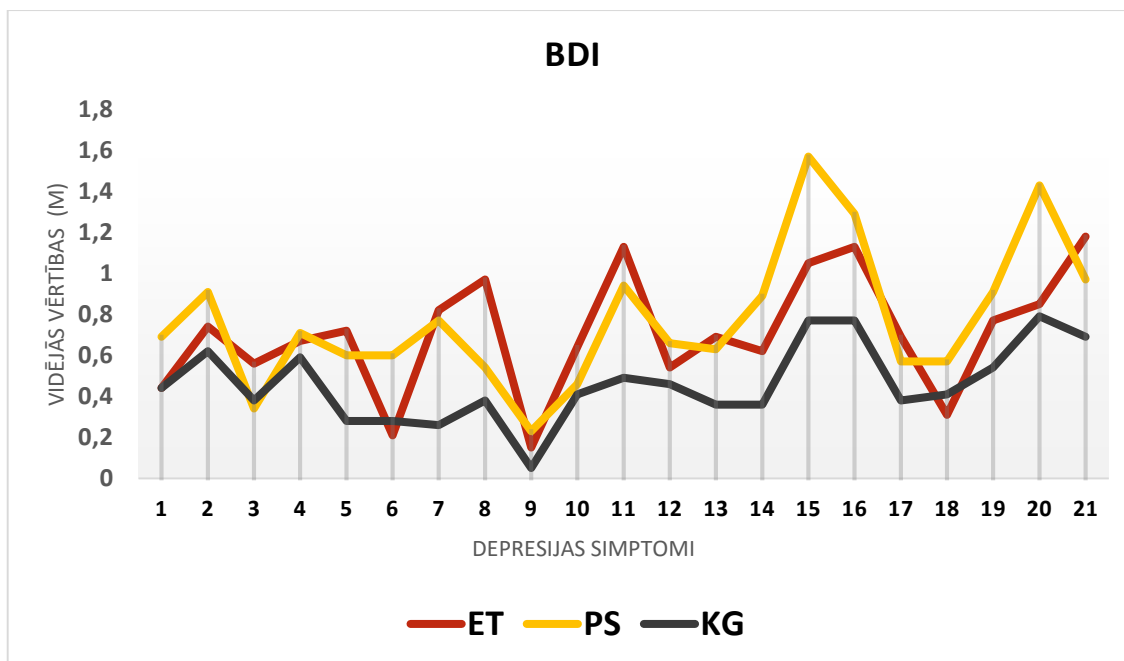
Kontroles grupai visaugstākās BDI testa vidējās vērtības bija 20. apgalvojumā – nogurums vai nespēks ($M = 0,80 \pm 0,76$), 15. (enerģijas zudums) un 16. (izmaiņas miega ritmā) apgalvojumā ($M = 0,77 \pm 0,7$), 21. – interese zudums par seksu ($M = 0,69 \pm 1,05$) (sk. **3.25. attēls**).



3.25. attēls. BDI testa vidējās vērtības kontroles grupā un 95 % ticamības intervāli

Salīdzinot depresijas simptomus (BDI) pacientu grupām, tika konstatēta šādas īpatnības: ET pacienti visraksturīgākie bija interešu zudums par seksu^a ($M = 1,18$), satraukums^b ($M = 1,13$) un paškritika^c ($M = 0,97$), bet PS mazāk ($M = 0,97^a$, $0,94^b$, $0,54^c$). PS pacienti visraksturīgākie simptomi bija enerģijas zudums^d ($M = 1,57$), nogurums vai nespēks^e ($M = 1,43$) un miega traucējumi^f ($M = 1,29$), savukārt ET – mazāk izteikti ($M = 1,05^d$; $1,18^e$; $1,13^f$). Interesanti, ka arī KG bija tie paši depresijas simptomi kā PS un ET, bet mazākā intensitātē (sk. 3.26. attēlu).

Rezumējums par pētāmo grupu BDI testa rezultātiem 3.27.attēlā:



3.26. attēls. BDI vidējās vērtības visām pētījumu grupām

BDI: 1.skumjas; 2. pesimisms; 3. pagātnes neveiksmes; 4. prieka zudums; 5. vainas sajūta; 6. soda sajūta; 7. nepatika pret sevi; 8. paškritika; 9. pašnāvnieciskas domas vai vēlmes; 10. raudāšana; 11. satraukums; 12. intereses zudums; 13. neizlēmīgums; 14. mazvērtības apziņa; 15. enerģijas zudums; 16. izmaiņas miega ritmā; 17. aizkaitināmība; 18. apetītes izmaiņas; 19. koncentrēšanās grūtības; 20. nogurums vai nespēks; 21. intereses zudums par seksu.

Analizējot ROC līknes, tika iegūtas sensitivitātes (Se), specifitātes (Sp), pozitīvās un negatīvās paredzamās vērtības (PPV un NPV) dažādu BDI testa robežvērtību gadījumā. ET/KG ROC līknes laukums zem līknes $AUC = 0,63$ (95 % TI: 0,5 – 0,75), $p = 0,04$, vērtējams kā vājš. PS/KG ROC $AUC = 0,72$ (95 % TI: 0,6 – 0,83), $p = 0,001$, kur AUC no statistikas viedokļa bija vājš. BDI testa Se bija augstāka, kad robežvērtība bija 8/9 ET/KG un PS/KG, savukārt visaugstākā PPV bija, sasniedzot 16/17 robežvērtību. Diagnostiskā precizitāte (DA) pie BDI robežvērtības 8/9 ET grupā bija 0,56, PS grupā = 0,65, bet, kad robežvērtība bija 16/17, ET grupā DA bija 0,59, PS = 0,66.

Ja robežvērtības BDI testā ir 8/9 un 16/17, rezultāti ET/KG un PS/KG ir šādi (sk. **3.11. tabulu**):

BDI testa sensitivitāte (Se), specifiskums (Sp), diagnostiskā precizitāte (DA) dažādu robežvērtību gadījumā

| BDI testa robežvērtības | Se % (95 % TI) | Sp % (95 % TI) | PPV % (95 % TI) | NPV % (95 % TI) | DA |
|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------|
| BDI ET 8/9 | 61,54 (44,62-76,64) | 51,28 (34,78-67,58) | 55,81 (39,88-70,92) | 57,14 (39,35-73,68) | 0,56 |
| BDI PS 8/9 | 80,0 (63,06-91,56) | 51,28 (34,78-67,58) | 59,57 (44,27-73,63) | 74,07 (53,73-88,89) | 0,65 |
| BDI ET 16/17 | 33,33 (19,09-50,22) | 87,18 (46,52-95,7) | 72,22 (46,52-90,31) | 56,67 (43,24-69,41) | 0,59 |
| BDI PS 16/17 | 42,86 (26,32-60,65) | 87,18 (72,57-95,7) | 75,00 (50,90-91,34) | 62,96 (48,74-75,71) | 0,66 |

Ja depresijas diagnostikai lieto BDI testu, par robežvērtību pieņemot 8/9 balles, tad depresiju var konstatēt 24 ET pacientiem (60,0 %), 28 PS pacientiem (80,0 %), 19 KG (48,7 %). Ja robežvērtība ir 16/17 balles, tad 13 ET pacientiem (32,5 %), 15 PS (38,46 %), 5 KG (12,82 %).

Lai izvērtētu depresijas ietekmi uz tremoru, tika izvērtēta BDI un FTMTRS korelācija, tā netika konstatēta ($p = 0,12$). Arī DASS depresijas, trauksmes un stresa balles nekorelēja ar ET izteiktību ($p > 0,05$). PS pacientiem miera tremors nekorelēja ar DASS apakšskalām ($p > 0,05$).

Analizējot iespējamās depresijas iemeslus, tika konstatēta mērena depresijas un PS slimības pakāpes (*H&Y*) korelācija ($r = 0,66$; $p < 0,001$). ET pacientiem netika konstatēta statistiski nozīmīga BDI rezultātu un nespējas korelācija ($p > 0,05$).

Depresija un trauksme varētu ietekmēt arī citu testu rezultātus. To pierādīja arī Spīrmēna korelācijas koeficienta analīze: visās pētījumu grupās starp BDI un SIAS (atbilstoši ET $r_s = 0,63$, PS $r_s = 0,52$, KG $r_s = 0,42$, $p < 0,001$), BDI un SPS rezultātiem (atbilstoši ET $r_s = 0,57$, PS $r_s = 0,61$, KG $r_s = 0,56$, $p < 0,001$) ir vidēja, pozitīva un statistiski ticama korelācija.

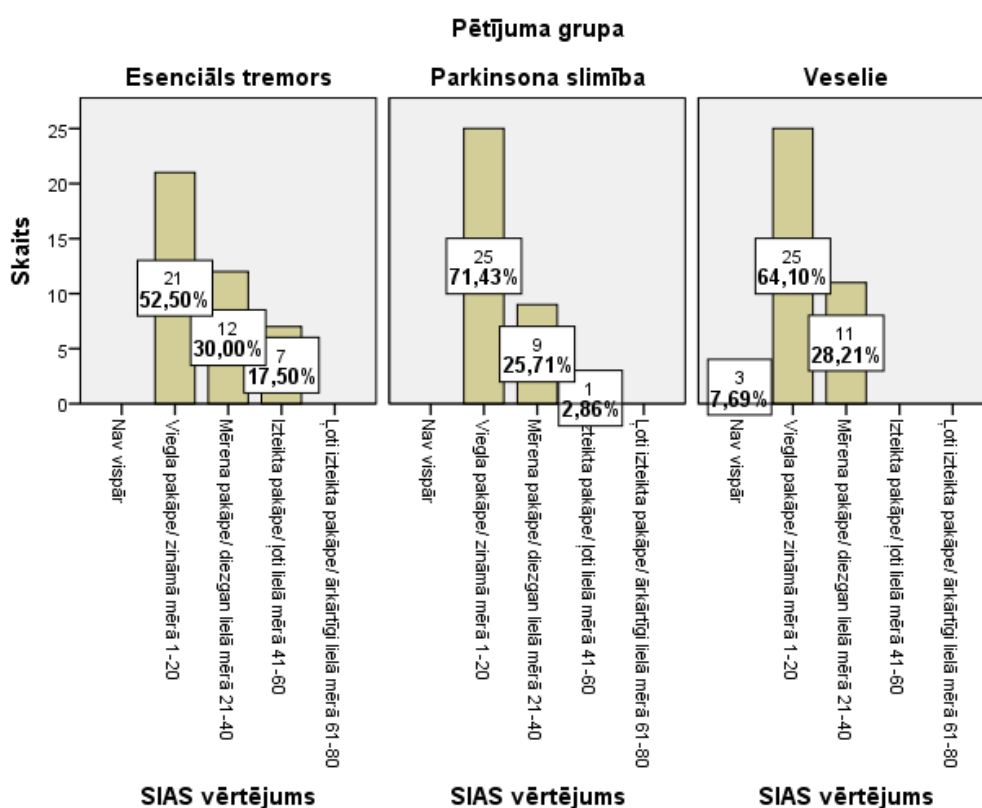
Spīrmēna korelācijas koeficienta analīze norādīja, ka starp DASS D daļas un BDI testa vērtējumiem ET grupā ir cieša korelācija ($r_s = 0,7$, $p < 0,001$), PS pacientiem ir vidēja korelācija ($r_s = 0,51$, $p < 0,001$), tāpat arī KG tā ir vidēja ($r_s = 0,6$, $p < 0,001$).

Iekšējās saskaņotības koeficienta (ICC) analīze norādīja, ka starp DASS D daļas un BDI testa vērtējumiem ET grupā ir būtiska saskaņotība (ICC = 0,07, $p < 0,001$), PS grupā ir vidēja saskaņotība (ICC = 0,54, $p < 0,001$), KG ir būtiska saskaņotība (ICC = 0,71, $p < 0,001$).

3.3.3. SIAS testa rezultāti

Analizējot visu pētījuma dalībnieku “Sociālo kontaktu radītā satraukuma novērtējuma” (SIAS) anketu rezultātus ar statistiskās analīzes metodēm, tika iegūti šādi dati: Dispersijas analīze (ANOVA) norādīja, ka vidējās SIAS vērtības pētījuma grupām atšķiras statistiski ticami [F (2,111) = 3,72; $p = 0,027$; $\eta^2 = 0,06$, kas vērtējams kā vidējs efekts]. Lai gan SIAS testa pazīmes ET (M = 21,68; SD = 14,96) par 4,19 punktiem bija lielākas nekā Parkinsona slimībai (M = 17,49; SD = 11,06), izmantojot Post hoc analīzi ar Tukeyja metodi, tika iegūts, ka ET no PS statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,30$), bet ET atšķiras statistiski ticami no KG ($p = 0,02$).

Ņemot vērā SIAS pašaptaujas anketu rezultātus, gan visiem pacientiem (ET, PS), gan arī KG respondentiem bija raksturīga trauksme sociālo kontaktu laikā (sk. 3.27. attēlu). Viegla un mērena tās pakāpe bija raksturīga visās pētījumu grupās, bet izteikta pakāpe tika novērota tikai slimajiem – 7 ET pacientiem un 1 PS pacientam. Tikai 3 kontroles grupas pacienti neuzrādīja nekādu sociālo satraukumu, pārējiem kontroles grupas respondentiem bija sociālas trauksmes pazīmes, bet mazākā mērā nekā slimajiem.

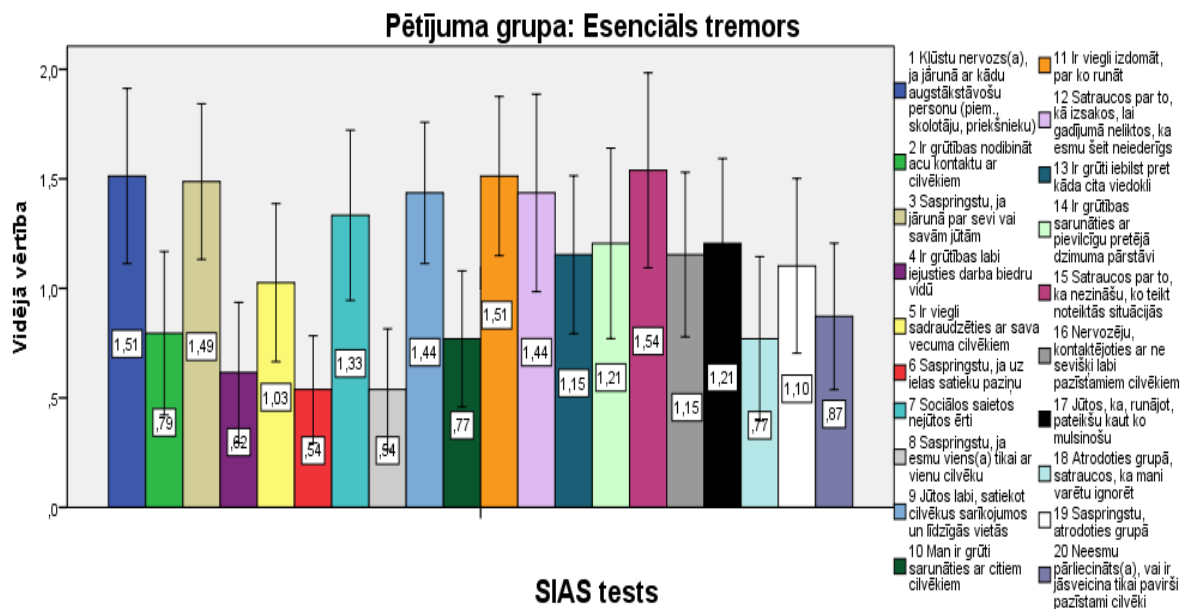


3.27. attēls. SIAS vērtējumi pētāmajām grupām

SIAS testā visām pētījumu grupām tika konstatēta laba iekšēja saskaņotība (*Cronbach's Alfa* = 0,92).

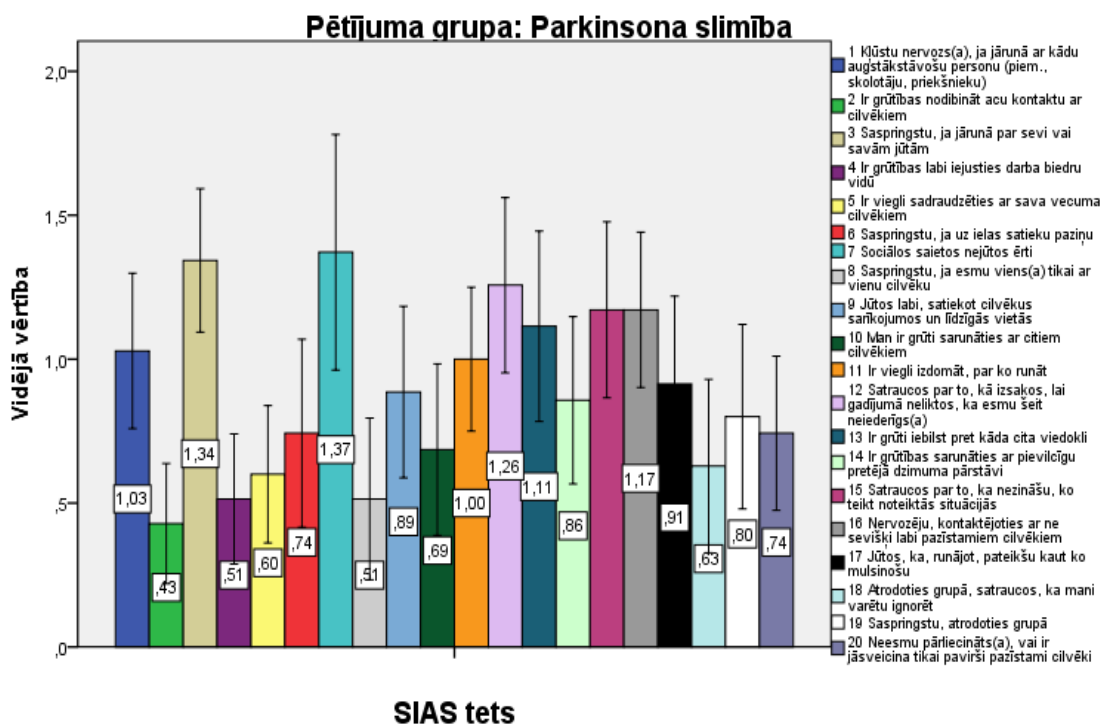
Salīdzinot SIAS testa katra punkta vidējās vērtības, tika konstatēts, ka visvairāk ET pacienti satraucās par situāciju, ko atspoguļo 15. apgalvojums – nezināšu, ko teikt noteiktās

situācijās ($M = 1,54 \pm 1,35$), tad 1. (klūstu nervozs(a), ja jārunā ar kādu augstākstāvošu personu (piem., skolotāju, priekšnieku)) un 11. apgalvojums – ir viegli izdomāt, par ko runāt ($M = 1,51 \pm 1,12$) (3.28. attēls).



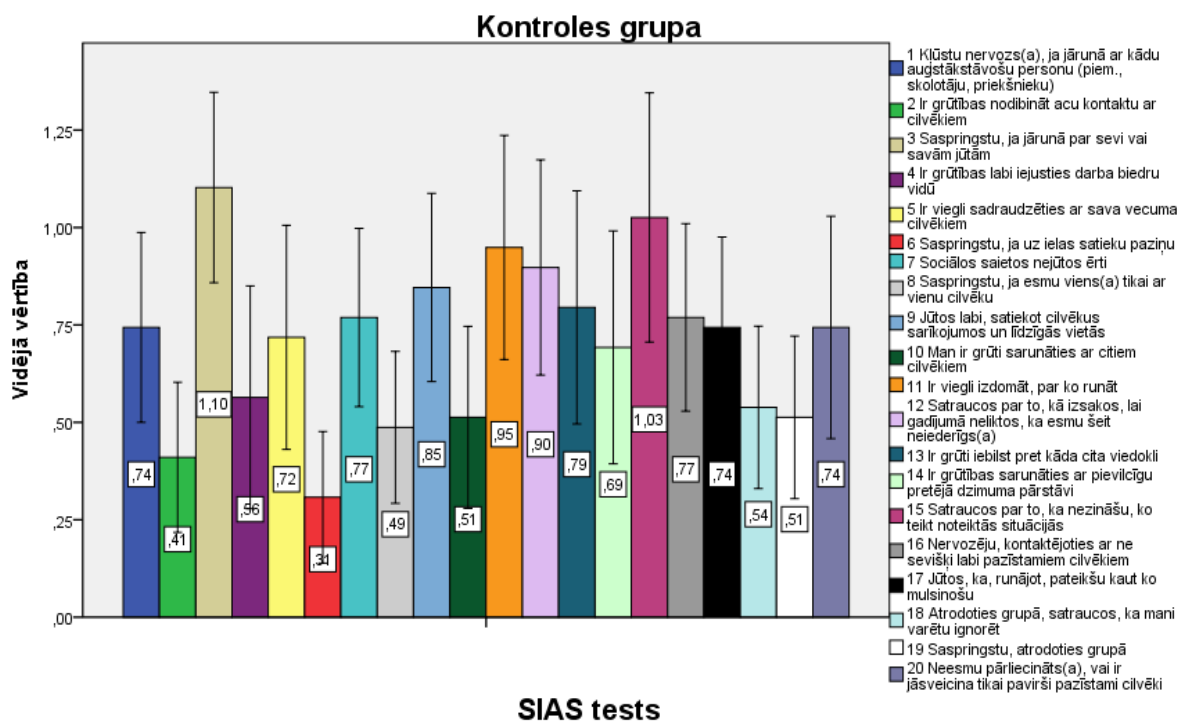
3.28. attēls. ET pacientu SIAS testa rezultātu vidējās vērtības un 95 % ticamības intervāli

PS pacienti SIAS testā visvairāk izjūt trauksmi situācijās, ko atspoguļo 7. apgalvojums – sociālos saietos nejūtos ērti ($M = 1,37 \pm 1,19$), 3. apgalvojums – saspringstu, ja jārunā par savām jūtām ($M = 1,34 \pm 0,72$), 12. – satraucos par to, kā izsakos, lai neliktos, ka esmu šeit neiederīgs(a) ($M = 1,26 \pm 0,88$) – sk. 3.29. attēlu.



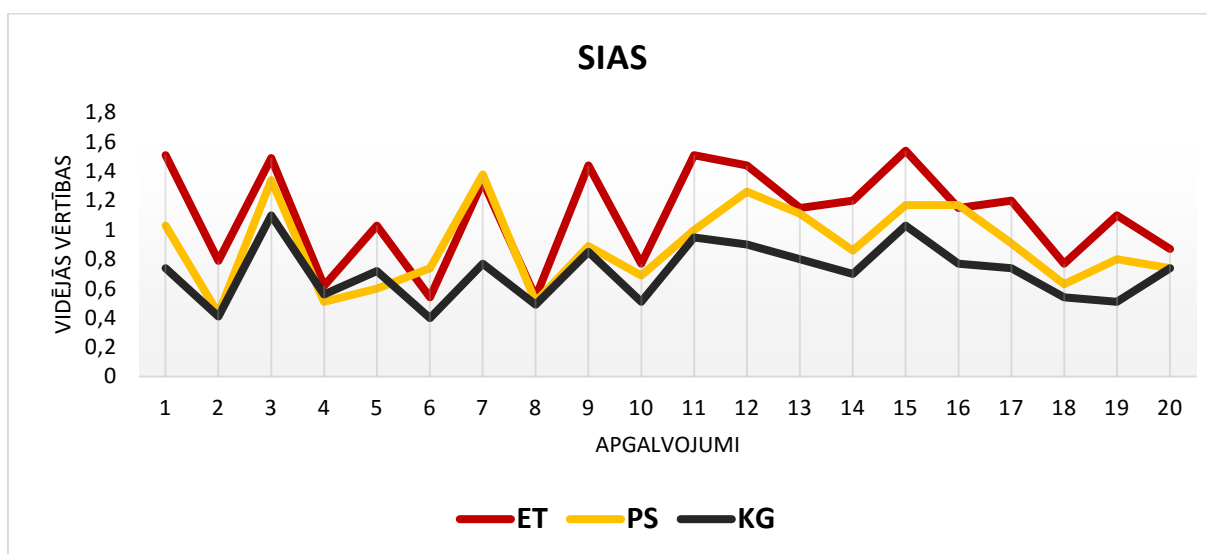
3.29. attēls. PS pacientu SIAS testa vidējās vērtības un 95 % TI

SIAS testā kontroles grupas cilvēkus visvairāk satrauca situācijas: 3. – saspringstu, ja jārunā par sevi vai savām jūtām ($M = 1,10 \pm 0,75$), 15. – satraucos par to, ka nezināšu, ko teikt noteiktās situācijās ($M = 1,03 \pm 0,98$), 11. – ir viegli izdomāt, par ko runāt ($M = 0,95 \pm 0,98$) – sk. 3.30. attēlu.



3.30. attēls. Kontroles grupas (KG) SIAS testa vidējās vērtības un 95 % TI

Visu pētījuma grupu vidējo vērtību salīdzinājums redzams **3.31 attēlā**.



3.31. attēls. SIAS testa rezultātu vidējās vērtības visās pētījumu grupās

SIAS apgalvojumi: 1. kļūstu nervozs(a), ja jārunā ar kādu augstākstāvošu personu (piem., skolotāju, priekšnieku utt.); 2. ir grūtības nodibināt acu kontaktu ar cilvēkiem; 3. saspringstu, ja jārunā par sevi vai savām jūtām; 4. ir grūtības labi iejusties darba biedru vidū; 5. ir viegli sadraudzēties ar sava vecuma cilvēkiem; 6. saspringstu, ja uz ielas satieku paziņu; 7. sociālos saietos nejūtos ērti; 8. saspringstu, ja esmu viens(a) tikai ar vienu cilvēku; 9. jūtos labi, satiekot cilvēkus sarīkojumos un līdzīgās vietās; 10. man ir grūti sarunāties ar citiem cilvēkiem; 11. ir viegli izdomāt, par ko runāt; 12. satraucos par to, kā izsakos, lai neliktos, ka esmu šeit neiederīgs(a); 13. ir grūti iebilst pret kāda cita viedokli; 14. ir grūtības sarunāties ar pievilcīgu pretējā dzimuma pārstāvi; 15. satraucos, ka nezināšu, ko teikt noteiktās situācijās; 16. nervozēju, kontaktējoties ar cilvēkiem, ko īpaši labi nepazīstu; 17. jūtu, ka runājot pateikšu kaut ko mulsinošu; 18. atrodoties grupā, satraucos, ka mani varētu ignorēt; 19. saspringstu, atrodoties grupā; 20. neesmu pārliecināts(a), vai ir jāsveicina pavirši pazīstami cilvēki.

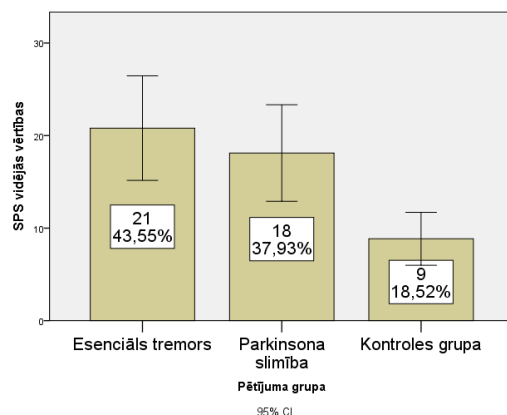
Salīdzinot pētījuma grupas (sk. **3.31. attēlu**), ET pacienti visvairāk uztraucās, kad nezināja, ko teikt noteiktās situācijās ($M = 1,54$), bet PS pacienti mazāk ($M = 1,17$). Arī KG tā bija visraksturīgākā trauksmi raisošā situācija, bet zemākā intensitātē ($M = 1,03$). ET pacienti jutās nervozi, ja bija jārunā ar kādu autoritāti ($M = 1,51$), savukārt PS tas bija mazākā mērā ($M = 1,29$). PS pacienti jutās satraukti dažādās sociālās situācijās ($M_{PS} = 1,37$; $M_{ET} = 1,33$) un runājot par sevi vai savām sajūtām^g ($M = 1,34$), izsakot viedokli^h ($M = 1,26$), bet ET šie rādītāji bija augstāki ($M = 1,49^g$; $1,44^h$). KG minēto simptomu balles bija zemākas.

3.3.4. SPS testa rezultāti

(Social Phobia Scale – Sociālo fobiju novērtējums)

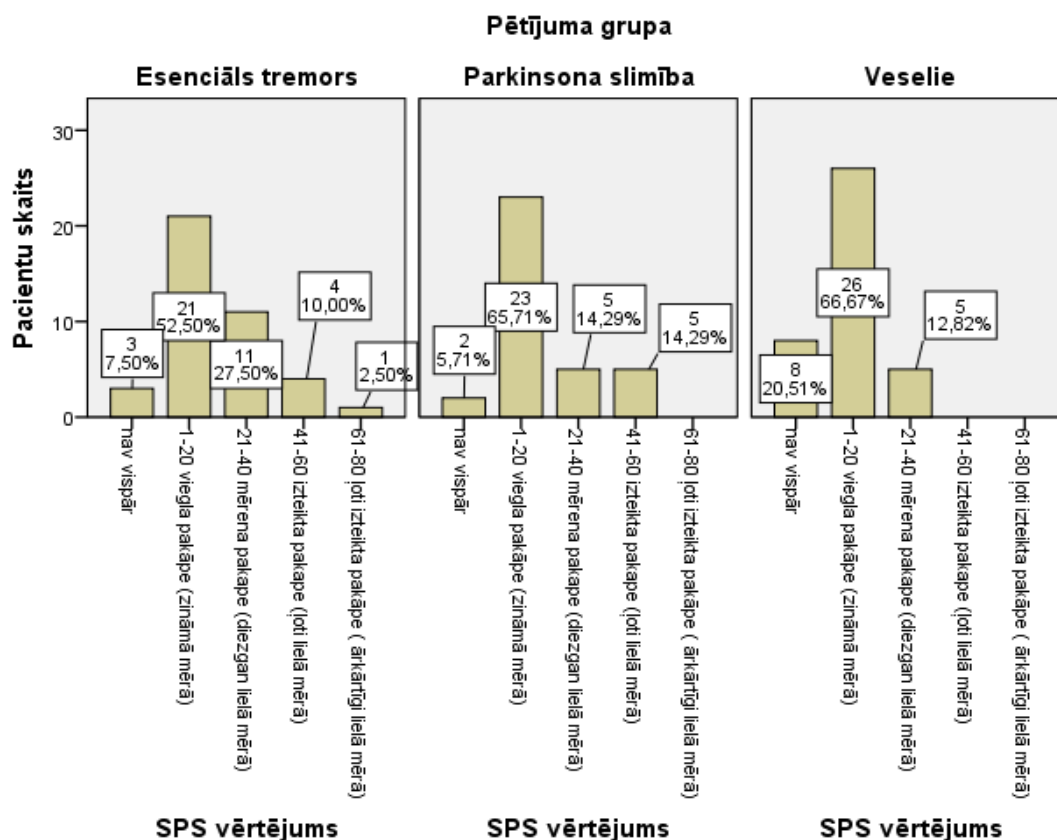
Dispersijas analīze (ANOVA) norādīja ka SPS testā vidējās vērtības (sk. **3.32. un 3.33. attēlus**) statistiski ticami atšķīrās pētījuma grupās ($F(2, 111) = 7,42$; $p = 0,001$, $\eta^2 = 0,13$). Lai

gan SPS testā sociālās fobijas pazīmes ET pacientiem ($M = 20,80$; $SD = 17,66$) par 3,14 punktiem bija lielākas nekā PS pacientiem ($M = 18,11$; $SD = 15,19$), turpmākā *Post-hoc* analīze ar Tukeja korekciju norādīja, ka ET dati statistiski ticami neatšķiras no PS ($p = 0,70$), bet atšķiras no KG ($p = 0,001$); PS pacientu dati statistiski ticami atšķiras no kontroles ($p = 0,018$).



3.32. attēls. Pētījuma grupu SPS testa vidējās vērtības un 95 % TI

SPS pašvērtējuma anketu atbildēs tikai 7,5 % ET pacientu nebija novērojamas nekādas sociālas fobijas pazīmes, PS gadījumā tikai 5,71 %, bet kontroles grupai tās nebija 20,51 %. Vieglā pakāpē sociālas fobijas iezīmes vērojamas visās grupās līdzīgā mērā, bet mērena tās pakāpe ET grupā bija 27,5 %, PS 14,29 %, KG 12,82 %. Izteikta tās pakāpe bija slimnieku grupās (ET 10 %, PS 14,29 %), bet KG nebija vērojama vispār. Ļoti izteikta fobijas pakāpe bija vērojama tikai vienam ET pacientam (sk. 3.33. attēlu).

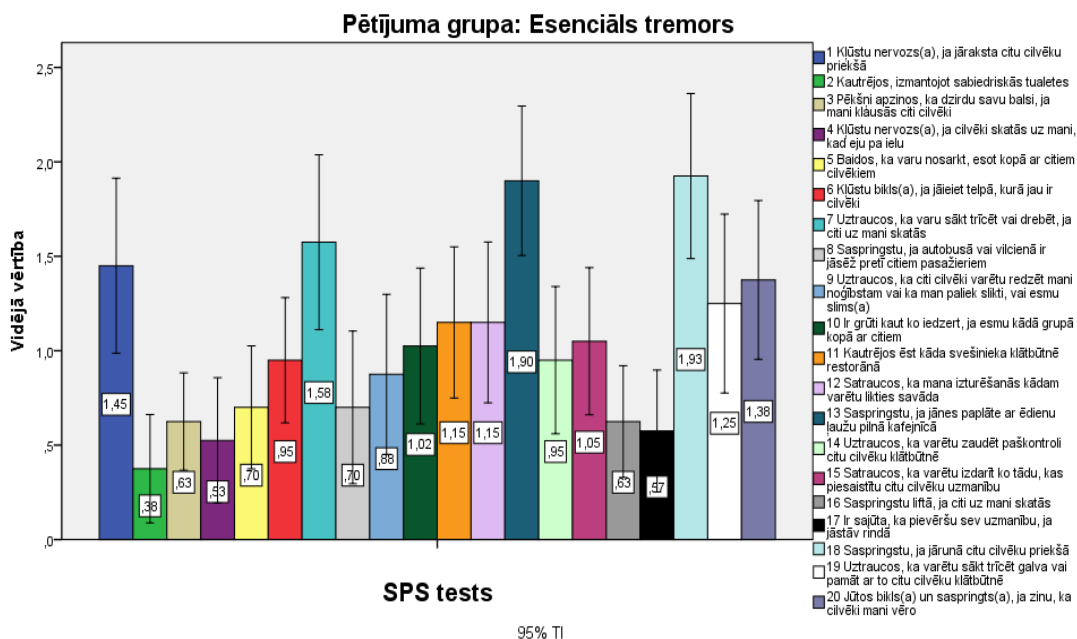


3.33. attēls. SPS testa vērtējumu salīdzinājums pētījumu grupu vidū

Klīniskā intervijā, neņemot vērā sociālās trauksmes pazīmes pašaptaujas testos, sociālās trauksmes (fobijas) slimības diagnoze nebija piemērojama visiem. Tika ņemti vērā arī STAI testa dati, kā arī depresijas testa rezultāti.

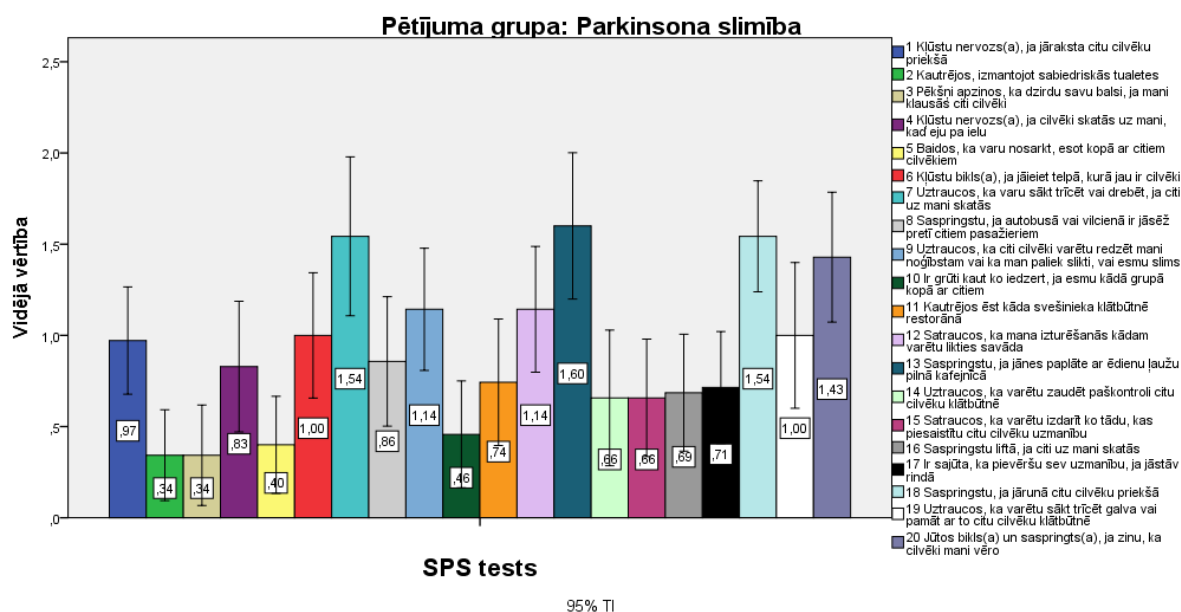
SPS testā visām pētījumu grupām tika konstatēta laba iekšēja saskaņotība (*Cronbach's Alfa* ET = 0,95, PS = 0,96, KG = 0,93).

Salīdzinot SPS testu vidējās vērtības (sk. **3.34. attēlu**), ET pacientu sociālās fobijas pazīmes visbiežāk izpaudās šādās situācijās: 18. apgalvojums – saspringstu, ja jārunā citu cilvēku priekšā ($M = 1,93 \pm 1,36$), 13. apgalvojums – saspringstu, ja jānes paplāte ar ēdienu ļaužu pilnā kafejnīcā ($M = 1,9 \pm 1,23$), 7. – uztraucos, ka varu sākt trīcēt vai drebēt, ja citi uz mani skatās ($M = 1,58 \pm 1,44$), 1. – kļūstu nervozs(a), ja jāraksta citu cilvēku priekšā ($M = 1,45 \pm 1,44$), 20. – jūtos bikls(a) un saspringts(a), ja zinu, ka cilvēki mani vēro ($M = 1,38 \pm 1,31$). Viszemākā vērtība 2. apgalvojumā – kautrējos izmantot sabiedriskās tualetes ($M = 0,38$).



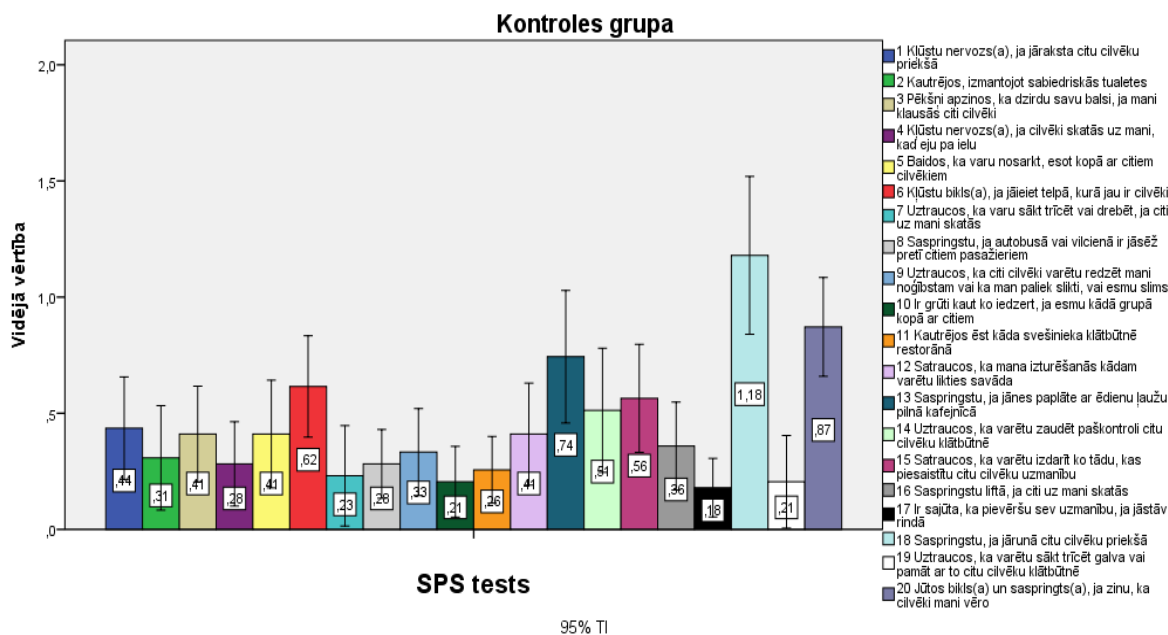
3.34. attēls. ET pacientu SPS testa vidējās vērtības un 95 % ticamības intervāli

PS pacientu SPS testa rezultātu augstākās vidējās vērtības SPS testa rezultātos PS grupā ir šādiem apgalvojumiem: 13. – saspringstu, ja jānes paplāte ar ēdienu ļaužu pilnā kafējnīcā ($M = 1,6 \pm 1,16$), 7. – uztraucos, ka varu sākt trīcēt vai drebēt, ja citi uz mani skatās ($M = 1,54 \pm 1,26$) un 18. – saspringstu, ja jārunā citu cilvēku priekšā ($M = 1,54 \pm 0,88$), tad 20. – jūtos bikls(a) un saspringts(a), ja zinu, ka cilvēki mani vēro ($M = 1,43 \pm 1,03$) – sk. 3.35. attēlu. Zemākā vērtība 2. – kautrējos izmantot sabiedriskās tualetes un 3. apgalvojumā – pēkšņi apzinos, ka dzirdu savu balsi, ja manī klausās citi cilvēki ($M = 0,34 \pm 0,8$).



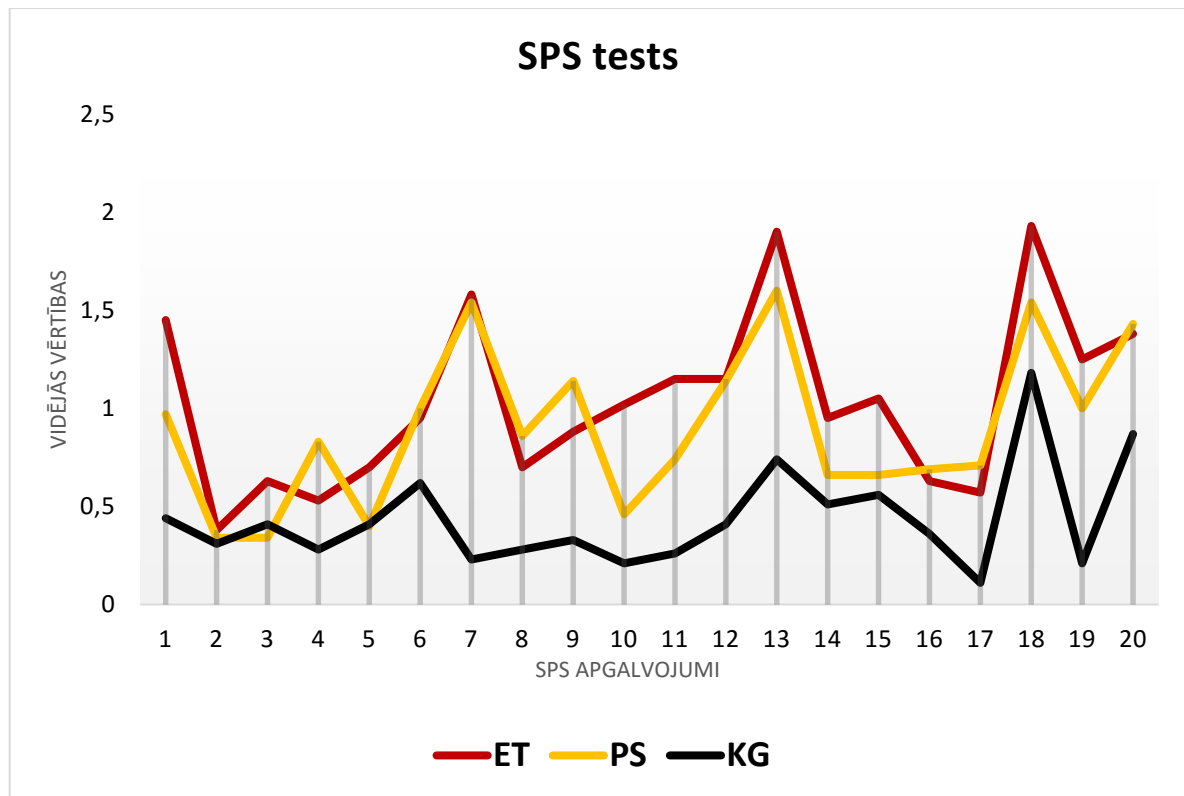
3.35. attēls. PS pacientu SPS testa rezultātu vidējās vērtības un 95 % TI

Kontroles grupas pacientiem sociālās fobijas iezīmes visvairāk izpaudās 18. apgalvojumā – saspringstu, ja jārunā citu cilvēku priekšā ($M = 1,18 \pm 1,04$), tad 20. – jūtos bikls(a) un saspringts(a), ja zinu, ka cilvēki mani vēro ($M = 0,87 \pm 0,65$), tad 13. – saspringstu, ja jānes paplāte ar ēdienu ļaužu pilnā kafejnīcā ($M = 0,74 \pm 0,88$) – sk. **3.36. attēlu**. Zemākā vērtība 17. apgalvojumā – ir sajūta, ka pievērsu sev uzmanību, ja jāstāv rindā ($M = 0,18$).



3.36. attēls. Kontroles grupas SPS testa rezultātu vidējās vērtības un 95 % TI

SPS testa rezultātu vidējās vērtības visās pētījumu grupās atspoguļotas **3.37. attēlā**.



3.37. attēls. SPS testa rezultātu vidējās vērtības visās pētījumu grupās

SPS apgalvojumi: 1. kļūstu nervozs(a), ja jāraksta citu cilvēku priekšā; 2. kautrējos, izmantojot sabiedriskās tualetes; 3. -pēkšņi apziņos, ka dzirdu savu balsi, ja manī klausās citi cilvēki; 4. kļūstu nervozs(a), ja cilvēki skatās uz mani, kad eju pa ielu; 5. baidos, ka varu nosarkt, esot kopā ar citiem cilvēkiem; 6. kļūstu bikls(a), ja jāieiet telpā, kurā jau ir cilvēki; 7. uztraucos, ka varu sākt trīcēt vai drebēt, ja citi uz mani skatās; 8. saspringstu, ja autobusā vai vilcienā ir jāsēž pretī citiem pasažieriem; 9. uztraucos, ka citi cilvēki varētu redzēt mani noģībtam vai ka man kļūst slikti, vai esmu slim(a); 10. ir grūti kaut ko iedzert, ja esmu kopā ar citiem; 11. kautrējos ēst kāda svešinieka klātbūtnē restorānā; 12. satraucos, ka mana izturēšanās kādam varētu likties savāda; 13. saspringstu, ja jānes paplāte ar ēdienu ļaužu pilnā kafejnīcā; 14.uztraucos, ka varētu zaudēt paškontroli citu cilvēku klātbūtnē; 15. satraucos, ka varētu izdarīt ko tādu, kas piesaistītu citu cilvēku uzmanību; 16. saspringstu liftā, ja citi uz mani skatās; 17. ir sajūta, ka pievēršu sev uzmanību, ja jāstāv rindā; 18. saspringstu, ja jārunā citu cilvēku priekšā; 19. uztraucos, ka varētu sākt trīcēt galva vai pamāt ar to citu cilvēku klātbūtnē; 20. jūtos bikls(a) un saspringts(a), ja zinu, ka cilvēki mani vēro.

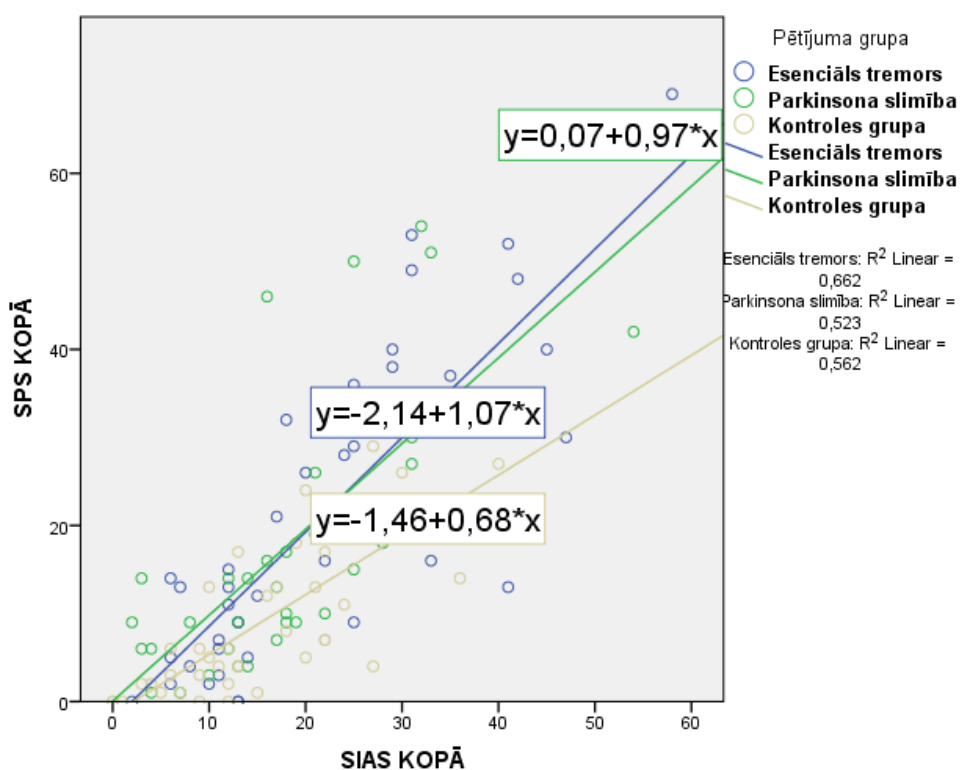
SPS testa dati (sk.3.37. attēlu) norādīja, ka vislielākā spriedze, bailes ET pacientiem rodas situācijā, kad jārunā citu cilvēku priekšā ($M = 1,93$), bet PS pacientiem mazāk ($M = 1,54$), KG – vismazāk ($M = 1,18$). Paplātes nešana kafejnīcā bija otra stresainākā situācija gan ET, gan PS, bet ET ($M = 1,0$) tomēr vairāk nekā PS ($M = 1,6$), savukārt KG daudz mazāk ($M = 0,74$). Apgalvojums “uztraucos, ka varu sākt trīcēt vai drebēt, ja citi uz mani skatās,” bija raksturīgs abiem – ET ($M = 1,58$) un PS ($M = 1,54$).

Spīrmena korelācijas koeficienta analīze norādīja, ka visās pētījuma grupās starp SIAS un SPS ir cieša, pozitīva un statistiski ticama korelācija (ET $r_s = 0,80$, PS $r_s = 0,77$; $p < 0,001$).

Lai izvērtētu sociālās trauksmes ietekmi uz tremora izteiktību, tika veikta Spīrmena korelācijas koeficienta analīze – starp ET izteiktību un SIAS netika atrasta statistiski ticama atšķirība ($p = 0,18$), bet starp tremora izteiktību un SPS bija vidēja, pozitīva un statistiski ticama korelācija ($r_s = 0,35$; $p = 0,02$). Lineārās regresijas analīze norādīja, ka, tremora izteiktībai (FTMTRS) palielinoties par 1 vienību, SPS kopējais punktu skaits palielinās par 0,64 vienībām.

Pīrsona korelācijas koeficienta analīze norādīja, ka PS grupā starp slimības stadiju (*Hoena & Jāra* skala) un SIAS testa rezultātiem ir pozitīva, vidēja un statistiski ticama korelācija ($r = 0,42$; $p = 0,01$), līdzīgi arī starp slimības stadiju (*H&Y*) un SPS pastāv vidēja korelācija ($r = 0,47$; $p = 0,004$).

Lineārās regresijas analīze norādīja, ka, ET grupā SIAS testa rezultātiem palielinoties par 1 vienību, SPS rezultāti palielinās par 1,07 vienībām, PS grupā 0,97, bet KG par 0,68 vienībām (sk. 3.38.attēlu).



3.38. attēls. Lineārās regresijas analīze SIAS un SPS rezultātiem visās pētījumu grupās

Veicot ET nespējas procentu un SIAS testa rezultātu korelācijas izpēti, tā netika atrasta ($p = 0,45$), savukārt bija vidēja korelācija ar SPS ($r = 0,32$, $p = 0,04$; $r_s = 0,39$, $p = 0,01$).

ET nespējas procentu korelācijas izpētē ar BDI testa rezultātiem, lietojot r un r_s , netika atrasta statistiski ticama korelācija, $p > 0,005$.

Ja pacientus iedala 2 vecuma grupās – jaunāki par 60 gadiem un vecāki par 60 gadiem, lai izvērtētu viņu vecuma saistību ar SIAS, SPS un BDI testa rezultātiem, tad grupu rezultāti tomēr statistiski ticami neatšķīrās ($p > 0,05$).

SIAS un SPS testa rezultātu salīdzinājums abiem dzimumiem:

- a) Neatkarīgo izlašu t - tests norādīja, ka ET grupā vidējās SIAS testa vērtības vīriešiem ($M = 16,00$; $SD = 12,74$) ir mazākas nekā sievietēm ($M = 24,73$; $SD = 15,40$) par 8,73 vienībām un šī starpība ir statistiski ticama ($p = 0,04$).
- b) Neatkarīgo izlašu t - tests norādīja ka ET grupā vidējais SPS vīriešiem ($M = 13,43$; $SD = 15,75$) ir mazāks nekā sievietēm ($M = 24,77$; $SD = 17,70$) par 11,34 vienībām un šī starpība ir statistiski ticama ($p = 0,026$).
- c) Neatkarīgo izlašu t - tests norādīja, ka PS un KG grupās nav dzimumu atšķirības SIAS un SPS testa rezultātos ($p > 0,05$).

Atsaucoties uz L.Peters veikto pētījumu “*Discriminant validity of the Social phobia and Anxiety Inventory (SPAI), the Social Phobia Scale (SPS) and the Social Interaction Anxiety Scale (SIAS)*” par optimālajām robežvērtībām (*cut-off vērtībām*) SIAS un SPS testos, tika izvērtēta SIAS testa piemērotība ET/KG un PS/KG pacientu sociālas trauksmes atšķiršanai no citiem trauksmes veidiem (tādiem kā panika ar vai bez agorafobijas). Aprēķinos tika konstatēts, ka SIAS testā ET/KG pacientiem laukums zem ROC līknes ir $AUC = 0,64$; 95 % TI: 0,52 - 0,76; $p = 0,027$ un AUC statistikas vērtējumā – vājš, bet PS/KG nebija statistiskas ticamības, jo $p = 0,22$. Tika izvērtēta robežvērtības 36 piemērotība abu grupu atšķiršanai.

Savukārt ET/KG pacientiem SPS testā laukums zem ROC līknes ir $AUC = 0,71$; 95 % TI (CI): 0,60 – 0,82; $p = 0,001$ un AUC statistikas vērtējumā bija mērens/vidējs, bet PS/KG ROC (AUC) = 0,72; 95 % TI: 0,6 – 0,83; $p = 0,001$. Tika izvērtēta robežvērtības 26 piemērotība abu grupu atšķiršanai (sk. **3.12. tabulu**).

Testu sensitivitāte (Se), specifiskums (Sp), diagnostiskā precizitāte (DA), ja robežvērtības ir SIAS > 36 un SPS > 26 ET un PS pacientiem

| Testa Robežvērtība | Se % (95%TI) | Spe % (95%TI) | PPV % (95%TI) | NPV % (95%TI) | DA |
|------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|------|
| SIAS ET > 36 | 15,0 (5,71-29,84) | 97,44 (86,52-99,94) | 85,71 (42,13-99,64) | 52,75 (40,65-64,67) | 0,56 |
| SIAS PS > 36 | 2,86 (0,07-14,92) | 97,44 (86,52 – 99,94) | 50,0 (1,26-98,74) | 52,78 (40,65-64,67) | 0,53 |
| SPS ET > 26 | 35,0 (20,63-51,68) | 92,31 (79,13 – 98,38) | 82,35 (56,57-96,2) | 58,06 (44,85-70,49) | 0,63 |
| SPS PS > 26 | 25,71 (12,49-43,26) | 48,00 (36,31-59,85) | 18,75 (8,95 – 32,63) | 58,06 (44,85-70,49) | 0,6 |

Ja SIAS > 36, tad sociālās trauksmes diagnoze bija 6 ET pacientiem (15 %), PS 2,86 %, KG 2,56 %. Ja SPS > 26, tad sociālo fobiju diagnosticēja 14 ET pacientiem (35 %), 9 PS (25,71 %), 3 KG (7,69 %).

Savukārt, ņemot vērā arī klīniski vieglus vai parciālus sociālas trauksmes simptomus, optimālās *cut-off* vērtības SIAS testā bija > 25 un SPS testā > 14, salīdzinot ar KG, iegūtie rezultāti bija šādi (sk. 3.13.tabulu):

Testu sensitivitāte, specifiskums, diagnostiskā precizitāte, ja robežvērtības SIAS > 25 un SPS > 14 ET un PS pacientiem

| Testa Robežvērtība | Se % (95%TI) | Spe % (95%TI) | PPV % (95%TI) | NPV (95%TI) | DA |
|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------|
| SIAS ET > 25 | 37.5 (22.73-54.2) | 89.74 (75.78-97.13) | 78.95 (54.43-93.95) | 58.33 (44.88-70.93) | 0.63 |
| SIAS PS > 25 | 28.57 (14.64-46.3) | 89.74 (75.78-97.13) | 71.43 (41.9-91.61) | 58.33 (44.88-70.93) | 0.6 |
| SPS ET > 14 | 50.0 (33.8-66.2) | 79.49 (63.54-90.70) | 71.43 (51.33-86.78) | 60.78 (46.11-74.16) | 0.65 |
| SPS PS > 14 | 42.86 (26.32-60.65) | 79.49 (63.54-90.7) | 65.22 (42.73-83.62) | 60.78 (46.11-74.16) | 0.62 |

Ja robežvērtības pieņem $SIAS > 25$, tad sociālās trauksmes diagnoze ET gadījumā bija 15 pacientiem (37,5 %), PS gadījumā 7 pacientiem (20 %), KG 4 (10,26 %). Ja $SPS > 14$, tad sociālās fobijas diagnoze ET gadījumā bija 20 pacientiem (50 %), PS gadījumā 15 pacientiem (42,86 %), KG 8 pacientiem (20,51 %).

Ar robežvērtībām $SIAS > 25$ un $SPS > 14$, augstākā sensitivitāte bija gan ET, gan PS pacientiem. Augsta specifitāte un PPV tika iegūta ET un PS, salīdzinot ar KG, ja $SIAS$ vērtības > 36 , $SPS > 26$, izņemot PPV PS pacientiem SPS testā, kur > 14 . Augsta sensitivitāte un NPV tika iegūta ET un PS pacientiem, salīdzinot ar KG, ja $SIAS$ vērtība > 25 , $SPS > 14$. Savukārt PPV tika iegūta katram testam un slimajiem pacientiem citu robežvērtību gadījumā: visaugstākais PPV ET pacientiem, ja $SIAS > 36$, PS pacientiem, ja $SIAS > 25$, ET pacientiem, ja $SPS > 26$, PS pacientiem, ja $SPS > 14$. Ņemot vērā visu pašvērtējuma testu rezultātus, diagnostiskās precizitātes aprēķinus, kā arī klīniskās intervijas, labākā robežvērtība pēc autores vērtējumiem bija $SIAS > 25$, $SPS > 14$.

3.3.5. STAI testa rezultāti

Lai iegūtu priekšstatu par cilvēka iespējamām emocionālajām reakcijām (satraukumu) un adaptācijas mehānismiem, tika apkopoti un analizēti pētījuma dalībnieku sniegto atbilžu vērtējumi – Y-1 jeb reakciju uz trauksmes stāvokli (slimību) un Y-2 jeb vispār esošo, kas raksturo trauksmi kā personības iezīmi. Iegūtie dati apkopoti **3.14.tabulā**.

3.13. tabula

STAI testa dati

| | ET | PS | KG | <i>p</i> vērtība |
|---|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| STAI | | | | |
| Trauksmes stāvoklis Y-1, min-max, M; (±SD) | 21 – 64 M 45,43 (±13,87) | 20 – 68 M 44,57 (±11,88) | 20 – 56 M 37,03 (±10,14) | 0,005 ^c |
| <i>p</i> | ET/KG 0,007 ^d | PS/KG 0,23 ^d | | |
| <i>p</i> | ET/PS 0,95 ^d | | | |
| Trauksmes iezīme Y-2, min-max, M; (±SD) | 31 – 64 M 41,08 (±8,92) | 23 – 56 M 37,94 (±7,2) | 28 – 62 M 42,0 (±9,7) | 0,119 ^c |

c – ANOVA; d – *Post-hoc* analīze ar Tukeyja korekciju.

Lai prognozētu prevalējošo trauksmes veidu, tika salīdzināti Spīlbergera testa Y-1 un Y-2 atbilžu kopējā ballu skaita attiecību varianti. ET pacientiem tie bija šādi:

1. 13 pacientiem (32,5 %) Y-1 un Y-2 bija zema satraukuma līmenī, tas nozīmē, ka šie pacienti maz satraucas par situāciju (zema situācijas trauksme), kā arī trauksme kā personības iezīme viņiem ir zemā līmenī.
2. 2 pacientiem (5 %) bija zema Y-1, bet Y-2 bija mērena satraukuma līmenī. Tas nozīmē, ka pacienti par doto situāciju raizējas maz, lai gan viņu personībai trauksme kā personības iezīme ir raksturīga mērenā pakāpē.
3. 6 pacientiem (15 %) bija mērens Y-1 un zems Y-2. Tātad šo pacientu trauksmes līmenis par dotā brīža situāciju (ET) ir mērenā pakāpē, bet trauksme kā personības iezīme viņiem ir zemā līmenī. Jādomā, ka pacienti ātri spētu tikt galā ar situāciju.
4. 8 ET pacientiem (20 %) Y-1 ir mērens, kā arī Y-2 ir mērens.
5. 1 pacientam (2,5 %) Y-1 ir mērens, bet Y-2 ir augsts. Šim pacientam trauksme ir ļoti raksturīga personības iezīme, bet dotā dzīves situācija (ET) viņam rada mērenu satraukumu. Ja situācija dzīvē kļūs sarežģītāka, tad trauksmes tendence paaugstināsies, notikumu interpretācija būs sliktāka.
6. 1 pacientam (2,5 %): Y-1 ir augsts, bet Y-2 ir zems. Tas norāda, ka situācija pacientu ļoti lielā mērā uztrauc, bet tā kā viņa personībai ir raksturīgs zems trauksmes līmenis, viņš varētu ātri adaptēties, tikt galā ar situāciju.
7. 8 pacientiem (20 %) Y-1 ir augsts, Y-2 mērens. Tas norāda, ka pacients ir ļoti satraucies, bet viņa personībai trauksmes iezīme ir mērenā pakāpē. Šādas kombinācijas gadījumā nomierināties, adaptēties būs grūtāk. Tendence just trauksmi ir augstāka un, iespējams, būs visu laiku, jo tā ir personības iezīme.
8. 1 pacientam (2,5 %) Y-1 ir augsts un arī Y-2 ir augsts. Pacientam ir augsta līmeņa trauksme gan dotajā brīdī, gan kā personības iezīme. Šajā variantā būtu grūti adaptēties.

Vēlreiz rezumējot būtiskāko atradi: ET pacientiem STAI analīze norādīja, ka visbiežākais variants (32,5 % – 13 pacienti) bija zems gan Y-1, gan Y-2. Otrais biežākais (20 % – 8 pacienti) variants bija augsts Y-1, bet mērens Y-2, kā arī (20 % – 8 pacienti) mērens gan Y-1, gan Y-2. Trešais biežākais variants (15 % – 6 pacienti) bija mērens Y-1 un zems Y-2.

Analizējot PS STAI testa Y-1 un Y-2 atbildes, tika iegūti šādi trauksmes stāvokļa – iezīmes attiecību varianti:

- 11 pacientiem (31,43 %) zems Y-1 un zems Y-2
- 3 pacientiem (8,57 %) zems Y-1 un mērens Y-2
- 9 pacientiem (25,7 %) mērens Y-1 un zems Y-2
- 8 pacientiem (22,86 %) mērens Y-1 un mērens Y-2
- 1 pacientam (2,86 %) augsts Y-1 un zems Y-2

3 (8,57 %) augsts Y-1 un mērens Y-2

Kopumā situācijas trauksme bija zemā vai mērenā līmenī lielākajai daļai PS pacientu. Arī vairumam pacientu trauksme kā personības iezīme bija raksturīga zemā vai mērenā līmenī.

Kontroles grupai STAI rezultāti:

15 (38,46 %) Y-1 zems un Y-2 zems

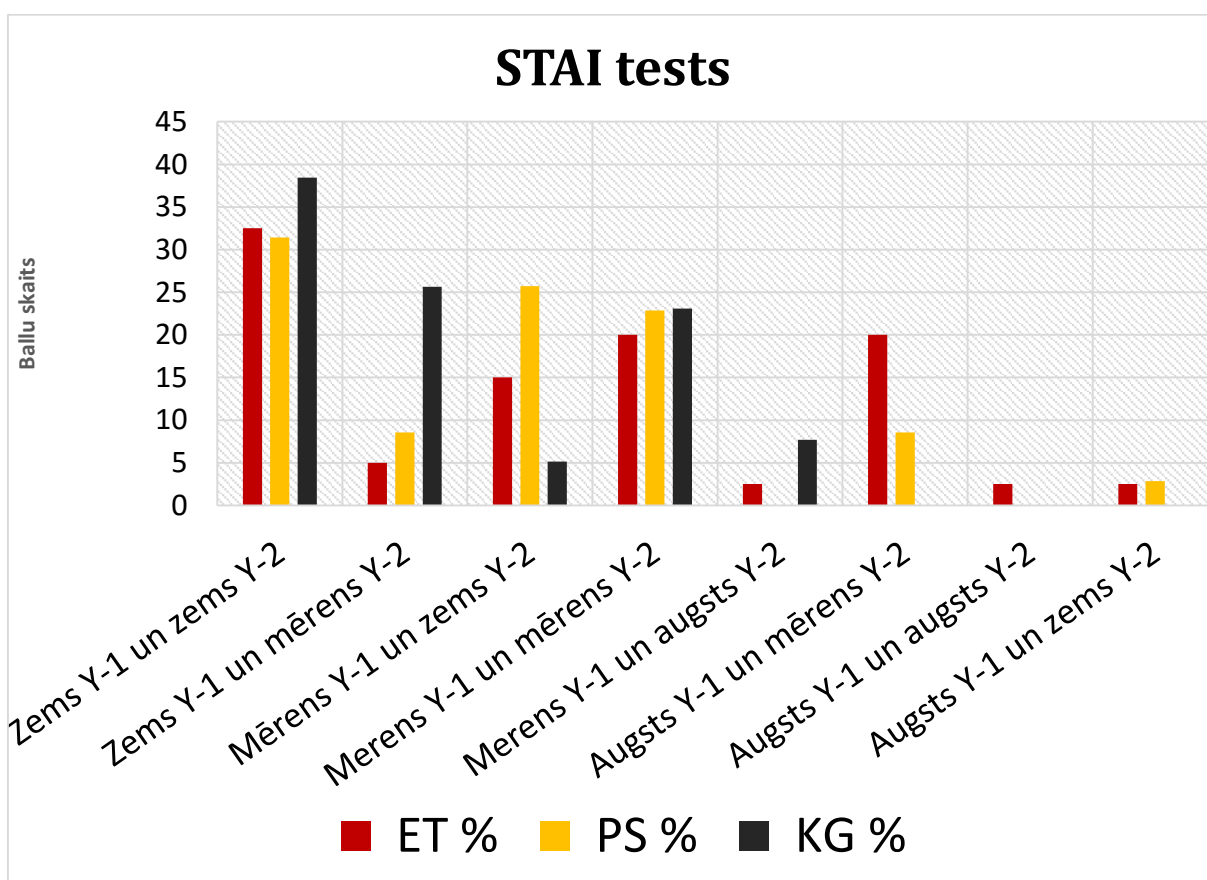
10 (25,64 %) Y-1 zems, Y-2 mērens

2 (5,13 %) Y-1 mērens, Y-2 zems

9 (23,08 %) Y-1 mērens, Y-2 mērens

3 (7,69 %) Y-1 mērens, Y-2 augsts

STAI rezultātu apkopojums redzams **3.39.attēlā**.



3.39. attēls. STAI testa Y-1 (trauksmes stāvoklis) un Y-2 (trauksme kā personības iezīme) attiecību variantu salīdzinājums pētījumu grupu vidū

STAI rezultātu salīdzinājums grupu vidū: līdzīgi visām grupām zems Y-1 un Y-2, kā arī mērens Y-1 un Y-2. Atšķirīgi rezultāti grupu vidū: zems Y-1 un mērens Y-2 ir tipisks variants KG, bet ne ET un PS pacientiem; mērens Y-1 un zems Y-2 – raksturīgs ET un PS pacientiem, bet reti KG.

STAI testu dati tika ņemti vērā klīniskās intervijas laikā, kā arī, diagnosticējot sociālo trauksmi.

Lai noteiktu korelāciju SIAS, SPS testu rezultātiem un STAI (Y-1 un Y-2), katrai pētījumu grupai tika veikta Spīrmena korelācijas koeficienta analīze. Tā norādīja, ka ET grupā starp SIAS un Y-1 ir vidēja, pozitīva un statistiski ticama korelācija ($r_s = 0,61; p < 0,001$), starp SPS un Y-1 ir vidēja korelācija ($r_s = 0,63; p < 0,001$), starp SIAS un Y-2 - vidēja korelācija ($r_s = 0,54; p < 0,001$) un starp SPS un Y-2 ir vidēja korelācija ($r_s = 0,40; p < 0,001$).

Spīrmena korelācijas koeficienta analīze norādīja, ka PS grupā starp SIAS un Y-1 (reakcija uz slimību) nav statistiski ticamas korelācijas ($p = 0,07$), tomēr p ir tuvu 0,05, tas norāda, ka šo korelāciju nevar neņemt vērā. Spīrmena korelācijas koeficienta analīze norādīja, ka PS grupā starp SPS un Y-1 ir vidēja, pozitīva un statistiski ticama korelācija ($r_s = 0,46; p < 0,001$), starp SIAS un Y-2 ir vidēja korelācija ($r_s = 0,39; p = 0,02$), starp SPS un Y-2 ir vidēja korelācija ($r_s = 0,45; p < 0,01$).

KG Spīrmena korelācijas koeficienta analīze norādīja, ka starp SIAS un Y-1 ir vidēja, pozitīva un statistiski ticama korelācija ($r_s = 0,52; p = 0,001$), starp SPS un Y-1 ir vidēja korelācija ($r_s = 0,68; p < 0,001$), starp SIAS un Y-2 - vidēja ($r_s = 0,64; p < 0,001$), arī starp SPS un Y-2 ir vidēja korelācija ($r_s=0,69; p < 0,001$).

4. DISKUSIJA

Ģenētikas daļa

ET ģenētisko mehānismu noskaidrošanai ir ļoti svarīga nozīme slimības diagnostikā. Tā kā literatūras avotos ir norādīti vairāki pētījumi par potenciāli ar ET saistītiem lokusiem vai kandidātgēniem, arī Latvijas ET pacientiem tika veikta šo kandidātrajonu izpēte.

Veicot ģenētisko kartēšanu ETM1 un ETM2 lokusiem, tika konstatēts, ka alēļu skaits mikrosatelītiem variēja no trijām līdz pat 16 alēlēm. Gadījumos, kad alēļu skaits ir liels, ir samērā grūti spriest par reti sastopamajām alēlēm nepietiekamā paraugu skaita dēļ. Tomēr alēļu frekvences tika salīdzinātas gan “visu ET pacientu”, “iedzimtu ET pacientu” un KG paraugkopās kopumā, gan salīdzinot katru alēli atsevišķi. Apkopojot rezultātus, ETM1 un ETM2 lokusiem izmantoto mikrosatelītu marķieru alēles neuzrādīja paraugkopām statistiski ticamu atšķirību. Taču, analizējot katru alēli atsevišķi, izmantojot χ^2 metodi ar Jates korekciju, tika konstatēts, ka vienam ETM2 lokusa analīzē izmantotajam STR (D2S220), vienai alēlei bija novērojama potenciāli statistiski nozīmīga alēļu frekvenču atšķirība. D2S220 mikrosatelītu marķiera 171. alēle bija sastopama 3,4 % “visu ET pacientu” (septiņas no 208 alēlēm), 2,9 % “iedzimta ET pacientiem” (trīs no 104 alēlēm) un 0,4 % KG (viena no 232 alēlēm) ($p = 0,0536$, $p = 0,1729$) jeb minētā alēle bija sastopama 6,7% pacientu (septiņiem pacientiem no 104), 5,8 % “iedzimta ET pacientu” grupā (trijiem no 52 pacientiem) un 0,9 % KG (vienam no 116 paraugiem) (*Inashkina et al.*, 2008). Tik neliela atrade norāda par ļoti vāju vai praktiski neesošu ET fenotipa saistību ar ETM2 lokusu, kas nav izmantojams kā ET diagnostisks tests. Pozitīva saistība ar ETM2 lokusu norādīta amerikāņu (*Higgins et al.*, 1998 pp. 972–7), singapūriešu (*Higgins et al.*, 2004 oct), korejiešu (*Kim et al.*, 2005) populāciju ģenētiskajos pētījumos, bet netika konstatēta ET saistība ar ETM1 un ETM2 lokusiem citās populācijās (*Kovach et al.*, 2001; *Abbruzzese et al.*, 2001; *Ma et al.*, 2006; *Aridon et al.*, 2007).

Kandidātgēnu un to variāciju ģenētiskajā izpētē netika iegūti tieši pierādījumi, ka kāds literatūrā minētais kandidātgēns būtu iesaistīts ET patoģenēzē. Tā, piemēram, literatūrā minētā ET kandidātgēna *HS1-BP3* Ala265Gly mutācija septītajā eksonā konstatēta 16,4 % ET pacientu un nevienam KG (*Kim et al.*, 2005). Mūsu pacientu sekvenēšanā minētā mutācija tika atrasta 7,0 % ET pacientu un 19,0 % KG. Ņemot vērā rezultātus, mēs uzskatām, ka mutācija Ala265Gly *HS1-BP3* gēna septītajā eksonā nav saistīta ar ET fenotipu.

ET kandidāta gēna *DRD3* Ser9Gly mutācijas variants varētu būt riska faktors agrīnam ET fenotipam (*Jeanneteau et al.*, 2006; *Lucotte et al.*, 2006). Šī gēna saistība ar ET ir konstatēta 23 no 30 franču ģimenēm, 276 amerikāņu ET pacientiem, tādēļ arī visiem Latvijas ET pacientiem

un visai KG tika veikta minētā gēna pirmā eksona sekvenēšana. Gly9Gly sekvenču variants tika atrasts 10 % “visu ET pacientu” (n = 10) un 5 % kontroles grupā (n = 5), bet Ser9Gly – 33 % ET pacientu (n = 35) un 41 % kontroles grupā (n = 39). Salīdzinot paraugkopas ar χ^2 metodes palīdzību un aprēķinot p vērtības, paraugkopām netika atklāta statistiski nozīmīga atšķirība ($p = 0,3665$). Ņemot vērā mūsu rezultātus, secinām, ka minētā mutācija nav saistīta ar ET fenotipu, tas atbilst arī citu pētījumu rezultātiem (*Ma et al.*, 2006).

Zināms, ka *DRD3* gēna kodētais proteīns ir saistīts ar motoro funkciju traucējumiem. Lai precīzāk pārbaudītu minētā gēna saistību ar ET fenotipu, tika sekvenēti arī pārējie seši eksoni gados jaunākajiem ET pacientiem (n = 12). Analizējot sekvenču, netika atrastas citas nomainas, pat sinonīmas ne. Tā kā literatūrā minētā *DRD3* gēna Ser9Gly mutācija (*Jeanneteau et al.*, 2006) ir sastopama abās paraugkopās gandrīz vienlīdz bieži un neviena cita mutācija netika atrasta, nav pamata uzskatīt, ka *DRD3* gēns būtu saistāms ar ET fenotipu. Tas pilnībā atbilst arī klīniskajiem novērojumiem, ka, atšķirībā no PS, ET nav saistīts ar izmaiņām dopamīna signālu pārnesei ceļā (*Fahn et al.*, 2011), kā arī dopamīnerģisko medikamentu lietošanas efektivitāte nav pierādīta (*Zesiewicz et al.*, 2005).

Vēl viens kandidātgēns – *HCLSI*, kuram tika veikta visu 13 eksonu, kā arī 3' un 5' netranslējamo rajonu sekvenēšana ET pacientiem (n = 37). Analīzē tika atrastas trīs sinonīmas variācijas, kuras neizraisa aminoskābju nomaini, trīs nesinonīmas nomainas un viena 12 nukleotīdu insercija, kuras dēļ gēna kodētais proteīns ir par četrām aminoskābēm garāks. Visu atrasto variāciju, izņemot inserciju 11. eksonā, frekvences populācijā ir līdzīgas frekvencēm mūsu ET pacientu grupā, tāpēc, tās nav saistāmas ar ET fenotipu. Minētās insercijas frekvences ET pacientu grupā ir 0,486 (n = 18) heterozigotā stāvoklī un 0,027 (n = 1) homozigotā stāvoklī. Tā kā datubāzē netika atrasta nekāda informācija par šo inserciju un tās frekvenci populācijā, tad eksons tika sekvenēts arī KG (n = 50). Analizējot kontroles grupas sekvenču, konstatējām, ka insercija ir sastopama heterozigotā stāvoklī 48 % un homozigotā stāvoklī 2 % gadījumā, attiecīgi frekvence heterozigotai insercijai ir 0,48 (n = 24) un homozigotai insercijai – 0,02 (n = 1). Tā kā 11. eksona insercijas frekvences ET pacientu un KG ir līdzīgas, tad šī insercija arī nav saistīta ar ET fenotipu.

Literatūras avotos (*Stefansson et al.*, 2009; *Clark et al.*, 2010; *Vilarino-Guell et al.*, 2010) ir minēta *LINGO1* gēna 3. intronā lokalizētā SNP rs9652490 saistība ar ET. Latvijas rezultāti uzrādīja, ka ET pacientiem un KG nav nozīmīgas alēļu frekvenču atšķirības. Vienīgā saistība ar ET, kas tika atrasta, bija rs9652490 A/G genotipa saistība ar ģimenes ET fenotipa formu ($p = 0,0426$). Savā ziņā tas sasaucas ar citu autoru iegūtajiem datiem, jo arī literatūras avotos par šo SNP ir atrodama pretrunīga informācija (*Bourassa et al.*, 2011; *Zuo et al.*, 2010). Lielo rezultātu nesakrītību dažādu populāciju pētījumu vidū varētu izskaidrot ar to, ka minētais SNP

ir nevis funkcionālais variants, bet, iespējams, tam ir vāja saistība ar nezināmu tuvumā esošu variantu.

Apkopojot visus ģenētiskās testēšanas rezultātus, var teikt, ka Latvijas populācijā ET, visticamāk, ir saistāms ar *LINGO1* gēna polimorfisma heterozigoto genotipu, taču rezultātu ticamība ir salīdzinoši zema, jo šo signālu p vērtības ir tikai nedaudz zem 0,05 robežvērtības. Lai iegūtu pilnīgākus datus, ir nepieciešams būtiski palielināt pētāmo paraugkopu. Turklāt, KG paraugi ir iegūti no VIGDB, tāpēc pastāv iespēja, ka KG ir daži vēl nediagnosticēti ET pacientu paraugi, kas apgrūtina ģenētisko saistību meklējumus. Tā kā mūsu darba grupas rezultāti neuzrāda skaidru un ticamu literatūrā minēto kandidātrajonu saistību ar ET fenotipu, ir nepieciešams turpināt pētījumus jaunu ET kandidāta gēnu meklējumos, kā arī turpināt jau zināmo kandidātrajonu smalkāku izpēti. Iegūtie rezultāti par ET Latvijas populācijas vājo saistību ar *LINGO1* gēnu nav izmantojami kā ET diagnostisks tests.

Klīniska daļa: neiroloģija

Esenciālais tremors (ET) ir visizplatītākā tremora slimība (*Benito-León et al, 2011*) un viena no izplatītākajām kustību traucējumu slimībām visā pasaulē (*Louis et al., 2005; Bach et al., 2011; Benito-León et al, 2007; Fahn et al., 2011*), taču pēc autores pieredzes tiek slikti atpazīta Latvijā – gan pašu iedzīvotāju, gan ārstu vidū, līdz ar to netiek savlaicīgi diagnosticēta. Mūsu valstī nav precīzas un pilnīgas kustību traucējumu slimību uzskaites, statistikas datu. Slimību profilakses un kontroles centra datos (www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika/) nav informācijas par to. Rīgas 2001. g. 31. XII statistikas datos (*nepublicēti dati no RSK, personīga komunikācija ar prof. I.Loginu*) ET diagnoze G25 tikusi konstatēta tikai 113 pacientiem. 2014. g. Nacionālā veselības dienesta (NVD) datos (*Bokta et al, 2014.g.*) fiksēti 166 ET pacienti, no tiem 59 pacientiem tā ir bijusi pirmo reizi diagnosticēta slimība. Savukārt Parkinsona slimība (PS) Latvijā 2014.g. statistikas datos diagnosticēta 4243, no tiem 449 pirmreizēji. No tā izriet, ka Latvijas pacientiem PS ir sastopams 25 reizes biežāk nekā ET, kas ir pretrunā ar citu populāciju statistikas datiem (*Fahn et al., 2011; Louis and Ferreira, 2010; Lau et al., 2006*). Šādu starptautiskiem epidemioloģiskiem datiem pretēju situāciju var konstatēt, ņemot vērā NVD datus, bet dati neatspoguļo maksas pakalpojumus saņēmušos pacientus un slimības diagnozes dažādās privātās medicīnas iestādēs. Pasaulē esenciālā tremora sastopamība ir variabla, tomēr 4 – 10 reizes biežāk nekā Parkinsona slimība (*Louis and Ferreira, 2010; Rautacorpi et al., 1982; Virgilio, 2000; Lau et al., 2006*). Lai situāciju uzlabotu, zinātniskajā darbā tika izvērtētas iespējamās klīniskās īpatnības ET izpētes grupā, kā arī meklētas ET un PS diferenciāldiagnostiskās pazīmes, jauni ET diagnostiskie marķieri – gan ģenētiskie, gan klīniskie.

Pievēršoties pētījuma klīniskās daļas datu analīzei tika konstatēts, ka pētījumā iekļautajiem ET pacientiem līdz specializētā konsultāciju kabineta apmeklējumam 67,5% gadījumu nebija noteikta diagnoze, lai gan simptomi pēc pacientu anamnēzes datiem bija novērojami vairākus gadus. 30% ET pacientu bija noteikta nepareiza diagnoze – Parkinsona slimība. Analizējot situācijas potenciālos iemeslus, jāmin vairāki.

1. Iespējams, ir klīniskas diagnostiskas grūtības atšķirt un novērtēt dažādus trīces veidus vai to kombinācijas, jo Latvijā nav specifisku tremora palīgdiagnostikas metožu. No 2015.g. NVD ir apstiprināta PS klīniskās izmeklēšanas medicīniskā tehnoloģija, esmu tās autore (*Smeltere L.*, 2015), bet ET vēl nav simptomu novērtēšanas skalas latviešu valodā, tāpēc novērtējums var būt nepilnīgs un neprecīzs.

2. ET slimības norise. Daudzi pacienti konsultāciju laikā nespēj atbildēt uz jautājumu, kad trīce sākusies, vai arī atzīmē to, kopš tā kļuvusi traucējoša. Tā kā slimība sākas ar viegļiem simptomiem un progresē lēni, tas ir grūts uzdevums. Pozitīva ģimenes anamnēze iedzimta ET gadījumā vedina ārstu domāt par ET diagnozi, savukārt pacienti reizumis to interpretē citādi – kā normu, jo raduši tremoru redzēt kādam radniekam.

ET slimības sākumā trīces intensitāte ir neliela, kā arī frekvences diapazons var sakrist ar pastiprinātam fizioloģiskam tremoram raksturīgo frekvenci 8-12 Hz (*Deuschl et al.*, 1998). Lai atsijātu pacientus ar pastiprinātu fizioloģisku tremoru, pētījumā tika ievērots laika kritērijs – 5 gadi un vairāk, kā arī anamnēze par blakus slimībām, lietojamiem medikamentiem. Turklāt, pirms iesaistīt šos pacientus pētījumā, promocijas darba autore bija konsultējusi viņus arī agrāk vai pat vairākkārt, pārliecinoties par atbilstību slimības diagnostiskajiem kritērijiem. Ļoti iespējama ir šo stāvokļu (ET un pastiprināts fizioloģisks tremors) komorbiditāte (*Schneider et al*, 2001; *Louis*, 2010, *Topcuoglu et al*, 2006), bet J.Retjēns un G.Doičls (*Raethjen and Deuschl*) uzskata, ka pastiprināts fizioloģisks tremors ir ET preklīniskā fāze, izsīkstot kompensatorajam mehānismam, attīstās ET (*Raethjen et al.*, 2015). Slimības simptomi laika gaitā ir variabli un var radīt diagnostiskus apgrūtinājumus: ET slimības sākumā var būt tikai posturāls tremors, tad ar intences trīci un visbeidzot izteiktā mērā (*Raethjen and Deuschl*, 2013) – ar trīces frekvences palēnināšanos un amplitūdas pieaugumu (*Elble*, 2005, p.82).

ET slimības progrediento norisi ar simptomu palielināšanos vecumdienās apstiprināja arī mana pētījuma statistiskajā datu apstrādē iegūtā tremora amplitūdas izteiktības un pacienta vecuma korelācija.

3. ET fenotipiski varianti un/vai īpatnības Latvijas pacientiem. MDS ET diagnozes kritērijos minēts, ka tremors lielā mērā ir simetrisks (*largely symmetric*), tomēr pieļaujot nelielu asimetriju. Šis ir aktuāls kritērijs, tā kā trīces asimetrija ir viena no PS pazīmēm

un līdz šim tikusi izmantota par diferenciāldiagnostisko pazīmi. Savukārt praksē un klīniskos pētījumos viens no ASV vadošajiem tremora speciālistiem E.D.Luis (*Louis*) ar līdzautoriem norādījis, ka tikai 11 % gadījumu ET tremors ir vienāds (*equal*) (*Louis et al.*, 1998 Dec; *Louis, CME*, 2013). Manā pētījumā iesaistīto ET pacientu klīniski biežākais ET variants bija viegls vai mērens posturāls roku tremors ar nelielu asimetriju 22,5 % - ar statistiski ticami izteiktāku labās rokas trīci ($p = 0,01$); darbības/intences trīce vieglā vai mērenā pakāpē abām rokām, 22,5 % ar nelielu klīnisku asimetriju, bet bez statistiskas ticamības (iespējams, neliela pacientu skaita dēļ). Minētie fakti liek secināt, ka 1998. gadā izstrādāto ET klīnisko kritēriju nepilnības būtu jākorrigē, atbilstoši laika gaitā gūtajai pieredzei.

Apkopojot visus ET paraugkopas klīniskos datus pēc *Fahn, Marine, Tolosa* tremora novērtēšanas skalas, tika iegūts Latvijas ET fenotips, kas salīdzināts ar R.Elbles datiem iekavās (*Elble*, 2005 p.79): 37,5 % pacientu bija poturāls galvas tremors (~34 %), 25,0 % - mīmikas muskuļu tremors (~ 5 %), 42,5% balss tremors (~ 12 %); 100,0 % ET pacientu bija posturāls roku tremors (~ 95 %) un 92,5 % darbības/intences roku tremors; 95,0 % bija dažādas pakāpes spirāles zīmēšanas grūtības, kas korelēja ar labās rokas darbības/intences trīces amplitūdu, 75,0 % nevarēja novilkt taisnu līniju, 47,5 % bija rokraksta izmaiņas ar makrogrāfijā (tā bija raksturīga ilgākai un smagākai slimības norisei). Ilgstošas tremora anamnēzes gadījumā, ja posturālā vai darbības/intences tremora amplitūda kļuva mērena vai izteikta, tad 50,0 % bija vērojams arī miera tremors abās rokās, 37,5 % no tiem vieglā pakāpē ar niecīgu klīnisku asimetriju, bet bez statistiskas ticamības. 77,5 % bija kāju posturāls tremors (~ 20 %) un 17,5 % kāju darbības/ intences tremors.

Atšķirībā no R.Elbles minētajiem datiem, Latvijas ET izlases pacientiem bija par 20 % izteiktāks mīmikas muskuļu tremors, par 30 % vairāk balss tremors, par 50 % vairāk kājās (neviens pacients nesūdzējās par kāju trīci), par 30 % vairāk raksturīgs miera tremors rokās (ne tikai ilgstošas un smagas norises, bet arī mērenas pakāpes simptomu gadījumā). Jāpiemin, ka FTMTRS skalā nav paredzēta miera trīces nianšu precizēšana, piemēram, vai tai raksturīgs pilulu ritināšanas fenomens. Turklāt, lai gan pacienti tika lūgti atslābināties izmeklēšanas laikā, iespējams, ne vienmēr tas ir izdevies, kas arī var radīt šo fenomenu. Jādomā, ka Latvijas ET populācijas izlases klīniskās – fenotipiskās īpatnības, īpaši miera tremors, daļēji var izskaidrot augstos (30 %) kļūdainas diagnozes procentus. Praktizējošie ārsti Latvijā ir raduši miera tremora pazīmi, arī dzan tremora asimetriju, attiecināt tikai uz Parkinsona slimību, nevis uz ET (pētījuma izlases ET pacientiem ar miera trīci visbiežāk tika nozīmēta kļūdaina PS ārstēšana anamnēzē, kas

nebija efektīva). Mūsu populācijas izlases miera tremora sastopamība (50 %) ir būtiski augstāka nekā citu autoru datos – apmēram 20 % (*Rajput et al, 1993; Cohen et al, 2003*), savukārt līdzīga *Brain bank* pētījuma rezultātiem, kur miera trīci ET konstatēja 46,6 % rokās, tā bija asociēta ar lielāku vecumu, ilgāku norisi, izteiktāku tremoru (*Louis et al., 2015 Jun*). ET pacientiem netika novērotas citas PS pazīmes – ne bradikinēzija, ne hipokinēzija, ne rigiditāte, ne PS raksturīgie stājas, gaitas traucējumi.

E.D.Luiss (*Louis, 2005, p.14*) atzīmē kinētisko tremoru kā galveno ET pazīmi un atšķirību no PS, izslēdzot citus tās iemeslus. Es šo viedokli nevaru atbalstīt, jo arī daļai PS pacientu var būt kinētiskais tremora veids (Latvijas izlasē to sastapa ~ 31,4 % labajai un 25,7 % kreisajai rocai), un tikai šis symptoms neļauj diferencēt abas slimības. Manuprāt, abu slimību diferenciāldiagnozē palīdz rokraksta izvērtēšana (ET – normāls, drebelīgs vai makrogrāfisks rokraksts, bet PS – mikrogrāfija, dziestošs rokraksts), bradikinēzijas, hipokinēzijas neesamība ET gadījumā, kā arī diagnostisko kritēriju ievērošana.

Tremora asimetrija un miera tremora pazīme ET pacientiem klīniskajā izmeklēšanā būtu jāvērtē arī daudz ilgākā periodā nekā 10 gadi, lai izslēgtu komorbīdas PS attīstību. Arī divās publikācijās minēti ET – PS pacientu novērojumi, kuriem ET sācies agrīni (līdz 20 g.v.), vēlāk attīstās PS, stiprāks PS tremors attīstījās tajā pusē, kur ET bija izteiktāks (*Shahed and Jankovic, 2007; Minen and Louis, 2008*). ET un PS slimības komorbiditāte 3 % ir minēta kā labdabīga tremoloza parkinsonisma fenotips (*Benito-Leon et al, 2009*). Daži autori uzskata, ka starp šīm slimībām var pastāvēt asociācija un pat vairāk – ka ET, iespējams, ir PS attīstības riska faktors (*Fekete et al., 2011*), taču citi autori to noliedz (*Elble, 2002*) vai novērojuši ET komorbiditāti ar vairākām neiroloģiskām slimībām – PS, distonija, migrēna (*Jankovic, 2002*).

Nemot vērā pētījuma rezultātus, ka 30 % pētījumā iesaistīto ET pacientu iepriekš bija kļūdaini noteikta diagnoze, centos uzzināt citu valstu pētījumu datus, pieredzi. Pēc literatūras datiem diagnostiskas kļūdas 20 – 50 % norādītas ASV (*Schrag et al., 2000; Jain et al., 2006*), taču tur ir vairāk raksturīga ET hiperdiagnostika (nediagnosticēta PS, distonija, komorbīdas slimības), savukārt, piem., Spānijas NEDICES pētījuma dati liecina par ET hipodiagnostiku līdz 80 % gadījumu (*Benito-Leon et al., 2003*). Tam ir vairāki iemesli. Daļa pacientu niecīgai vai vieglai trīcei nepiešķir nozīmi un pie ārsta nedodas, interpretējot trīci pēc saviem ieskatiem – norma, satraukums, gan pāries, tas ir traucējoši, citi to redz, ir vai nav jāārstē utt. Daļa pacientu vēršas pie ārsta, bet ārsts tam var nepiešķirt nozīmi, interpretēt nepareizi (ģimenes ārstu kompetence neļauj atšķirt dažādus tremora veidus), kā arī nosūtīt vai nenosūtīt pacientu pie speciālista. Kļūdainu slimības

interpretāciju var radīt arī atipiski, sarežģīti komorbīdu slimību gadījumi. ASV vadošie kustību traucējumu speciālisti (*Jankovic, Fahn, Hallett* u.c.) atzīst (*Fahn et al., Aspen, 2014*), ka specializēta konsultācija sniedz augstāku diagnostisko precizitāti nekā vispārējā neiroloģiskā prakse, lai gan R.Elble atzīst, ka pat eksperti kļūdās (*Elble, 2013*).

Latvijas pacientu paraugkopas vērtējumā savlaicīgi nediagnosticēta ET slimība nepadziļina depresijas simptomus, bet kļūdaina ārstēšana tika asociēta ar izteiktākiem depresīviem traucējumiem, kas norāda, ka ārstu kļūdas var ietekmēt pacientu emocionālās reakcijas veidu, iespējams, arī situācijas interpretāciju un uzticēšanos ārstam.

4. Medikamentu pieejamība, valsts kompensējamo medikamentu izrakstīšanas kārtība. ET ārstēšanai domātie medikamenti netiek kompensēti no valsts budžeta. Primidona pieejamība Latvijā ir ļoti ierobežota, jo medikaments nav reģistrēts Latvijā (Eiropas Savienībā ir), un nav pastāvīgi nopērkams aptiekās. Piegāde no citām Eiropas valstīm maksā dārgāk. Tā kā medikamentu kompensācija Latvijā paredzēta tikai idiopātiskai PS (G20) 75 % apmērā (*Anonīms, 2016; www.likumi.lv/*), tas varētu veicināt situāciju, ka trīces sindromi, parkinsonisma sindromi netiek atpazīti un atsevišķi šifrēti, lai pacients varētu iegādāties medikamentus ar atlaidi. Kļūdoties diagnozē vai kodējot diagnozi citādi, pastāv iespēja nozīmēt neatbilstošu terapiju. Tādējādi nepilnības kompensējamo zāļu iegādē kustību traucējumu slimību gadījumā maina diagnostikas procesu, kā arī ārstēšanu. Praksē, iespējams, vēloties palīdzēt pacientiem, ārsti tomēr mēģina tos rekomendēt pacientiem (par to liecina pētījuma dati, ka 25 % ET pacientu ir saņēmuši dopamīnerģisko sistēmu stimulējošu terapiju, turklāt pēc pacientu teiktā – ar kompensējamo zāļu atlaidi), bet nelietojot simptomu novērtēšanas skalu, grūti izdarīt objektīvus secinājumus par to efektivitāti vai tās trūkumu. Tā kā ET ārstēšanas vadlīnijās nav minēti ne DA, ne L-dopa, ne amantadīns, tas nozīmē, ka šo preparātu efektivitāte ET gadījumā nav pierādīta (*Zesiewicz et al., 2005*).

ET ģenētiskā heterogenitāte (Latvijas populācijas ET pacientiem netika atrasti tie paši gēni (ETM1, 2, *HS1-BP3, DRD3, HCLSI*), kas citās populācijās, izņemot *LINGO1* gēna A/G genotipu iedzimta ET pacientiem (*Inashkina et al., 2008, Radovica et al., 2012*), konstatētā fenotipiskā dažādība, slimības īpatnības, augstā komorbiditāte ar sociālu trauksmi, depresiju, pacientu personības īpatnības, iespējams, arī ārstu kvalifikācija un medikamentu nepamatota lietošana ir radījusi situāciju, ka ET slimība ir grūtāk atpazīstama vai kļūdaini interpretējama. Rezumējot jāsaprot, ka zinātniskajā darbā veiktā ET analīze ļāvusi uzzināt ET klīnisko raksturojumu Latvijas pacientiem un iegūto informāciju turpmāk izmantot praktiskajā darbā.

Klīniskā daļa: psihiatrija

Līdzīgi kā PS gadījumā depresijas un PS klīniskie simptomi fenotipiski šķiet līdzīgi (hipomīmija, bradifrēnija, bradikinēzija, nogurdināmība u.c.), tā arī ET gadījumā un trauksmes gadījumā – roku tremors, ko ietekmē satraukums, vai roku tremors, kas asociējas ar trauksmi. Jādomā, ka 2 slimību grupu (neiroloģiskā un psihiskā) komorbiditāte varētu ietekmēt viena otru.

Vizuāli šķiet, ka PS depresija ir nedaudz smagāka nekā ET, jo PS un depresijas vizuāli līdzīgie simptomi pārklājas, taču, vērtējot vidējo DASS un BDI testu punktu skaitu abām slimību grupām, netika iegūta statistiski ticama atšķirība. Tāpēc depresijas testu lietošana klīniskajā praksē ir svarīga, lai uzzinātu pacienta subjektīvo – emocionālo stāvokli un, iespējams, arī negatīvo slimības smaguma interpretāciju, kā arī ļautu ārstam izvērtēt psihisko traucējumu objektīvu esamību paralēli neiroloģiskai simptomātikai.

Depresijas diagnostikai, izmantojot 2 dažādus pašnovērtējuma testus (DASS un BDI), kuri literatūras avotos ir minēti kā uzticami (*reliability*), derīgi (*validity*) un konsekventi (*consistency*) testi (*Beurs et al.*, 2014; *Coles et al.*, 2001), jāsecina, ka abi testi ir ļāvuši atpazīt depresīvu stāvokli, tomēr vienā dienā aizpildīti abu testu rezultāti bija atšķirīgi, lai gan savstarpēji korelēja. BDI tests verificēja depresijas simptomus daudz jutīgāk (ET ~ 79,5 %; PS 91,2 %; KG 66,7 %) nekā DASS (ET ~ 67,5 %; PS 65,7 %; KG 41,0 %) tests, atklājot depresiju gan biežāk, gan sensitīvāk uzrādot depresijas simptomātiku. Savukārt DASS tests ļāva verificēt vairākus somatiskos – veģetatīvos simptomus, ko pacients izjūt dažādās, tajā skaitā stresa situācijās, trauksmi vai depresiju, kā arī papildus ļāva atklāt vai izslēgt panikas gadījumus. DASS testa rezultāti uzrādīja līdzīgu depresijas pakāpi abām pacientu grupām, bet statistiski ticamu atšķirību no KG. Augstais depresijas īpatsvars nenoliedzami varēja ietekmēt arī SIAS, SPS testa rezultātus, kā arī adaptācijas mehānismus un dzīves kvalitāti.

Trauksmes diagnostikai DASS testa A daļa bija lietderīga, tā kā ļāva konstatēt, ka 50,0 % ET gadījumu bija trauksme (*anxiety*), 48,6 % PS un 33,3 % KG, bet S daļa ļāva verificēt reakciju uz stresu ~ 32,5 % ET pacientu, 28,6 % PS, 12,8 % KG. Atsaucoties uz trauksmes slimības datiem PS pacientiem, citu autoru datus norādīti no 29 % (*Menza et al.*, 1993) – 40 % (*Richard*, 2005), lietuviešu kolēģes R.Kaladītes-Lokomonienes (*R.Kaladyte-Lokomoniene*) pētījumā – trauksme ~ 66,7 % PS pacientu un 13,3 % KG, lietojot HAD skalu (hospitālā satraukuma un depresijas skala).

Nevienai pētījumu grupai depresijas, trauksmes un stresa simptomi DASS testā nebija saistāmi ar vecuma palielināšanos.

Citu autoru pētījumos depresijas biežums PS pacientiem minēts 25 – 54 % (*Tandberg et al.*, 1996), lielā depresija 25 – 40 % (*Dooneief et al.*, 1992; *Cole et al.*, 1996), bet Latvijas

populācijas izlasē depresijas biežums bija būtiski augstāks – 79,5 % ET un 91,2 % PS pacientiem, ņemot vērā BDI testa datus (testa interpretācijā tika izmantoti autoru dotie vērtējumi). Dažādos pētījumos atšķiras kritēriji, izmantotie testi, ir atšķirīgas populācijas, tāpēc sākotnējā atrade papildus tika apstrādāta ar citu autoru norādītām dažādām nogriešanas (*cut-off*) robežvērtībām (*Leentjens et al., 2000*), lai varētu salīdzināt datus. Tad mūsu rezultāti bija tuvāki, lai gan nedaudz augstāki.

Līdzīgi kā PS depresīvo traucējumu metaanalīzē (*Reijnders et al., 2008*) norādīts, arī autores pētījumā ap 59 % pacientu tika konstatēta minimāla vai viegla depresija un tikai mērenas vai izteiktas pakāpes gadījumā (17,6%) tā atbilda lielās depresijas kritērijiem. Līdzīgi fakti tika konstatēti arī ET pacientiem, kur lielās depresijas diagnostiskie kritēriji tika konstatēti 15 %.

Pētījumā veiktie testi uzrādīja ļoti augstu kustību slimību nemotoro psihisko simptomu īpatsvaru. Līdz šim PS pacientiem depresija tika atpazīta tikai vidējos un smagos gadījumos, kas ir vizuāli labi pamanāma, bet pētījuma pašnovērtējumu testu rezultāti ļāva atklāt tās esamību arī minimālu un vieglu simptomu gadījumos, tādējādi kopā sasniedzot 91,2 %. Tika konstatētas depresijas fenotipiskās īpatnības Latvijas populācijā: enerģijas zudums, nogurums vai nespēks, izmaiņas gulēšanas ritmā, intereses zudums par seksu, satraukums, koncentrēšanās grūtības, atšķirībā no citiem pētījumiem, kur prevalējošie simptomi ir bijuši: apātija, anhedonija, bezcerība, enerģijas trūkums (*Starkstein et al., 1989; Reijnders et al., 2009; Rojo et al. 2003; Riedel et al., 2010; Tandberg et al., 1996; Schrag et al., 2003; Burn et al., 2012; Leentjens et al., 2003*).

Savukārt esenciālā tremora pacientiem klīniskajā praksē bieži vērojama epizodiska trauksme, kas nav diagnosticēta, bet izpētes dati šos novērojumus papildināja ar ļoti augstu depresijas īpatsvaru 79,5 % pēc BDI un tās prevalējošajām fenotipiskajām īpatnībām – intereses zudums par seksu, satraukums, izmaiņas gulēšanas ritmā, enerģijas zudums, paaugstināta paškritika. Pēc BDI testa rezultātiem ET pacientiem ir nedaudz lielāks satraukums nekā PS pacientiem ($M_{ET} = 1,13$, $M_{PS} = 0,94$). KG pacientu depresijas fenotipiskās īpatnības bija: nogurums vai nespēks, enerģijas zudums, izmaiņas gulēšanas ritmā, intereses zudums par seksu, bet simptomu intensitāte mazāka nekā abās slimnieku grupās.

Vielu lietotājiem depresijas punkta prevalence Latvijas populācijā līdz 64 g.v. (*Rancans et al., 2014*) bija 6,7 %, lietojot PHQ-9 aptaujas anketu un depresijas simptomatoloģija bija 2.7 reizes izteiktāka 55-64 g.v.. Nav pētījumu par depresijas sastopamību pacientiem Latvijā pēc 65 gadu vecuma, bet, atsaucoties uz autores pētījuma datiem kontroles grupā, vecākiem cilvēkiem depresija bija biežāk nekā vispārējā populācijā līdz 64 g.v. Tomēr šie dati nav pilnībā salīdzināmi, tā kā izmantota atšķirīga metodika un izlases kontroles grupā bija daudz vecu

cilvēku ar dažādām somatiskām slimībām (*Evans et al.*, 2005). Šāda KG izveide pētījuma klīniskajai daļai tika izdarīta apzināti, lai atbilstu ET un PS grupu vecuma sadalījumam un atspoguļotu realitātei pietuvinātus apstākļus – gan pilnīgi veselus indivīdus, gan cilvēkus ar visdažādākajām slimībām (arteriāla hipertensija, osteoartrīts, bronhiāla astma, adipozitāte, cukura diabēts u.c.).

Tā kā pētījuma dizains tika organizēts kā šķērsriezuma pētījums, tad iegūtie dati neļauj spiest par depresīvo simptomu dinamiku (epizode, rekurenti traucējumi vai hroniski). Pārsteidzoši augstie depresijas diagnozes procenti gan abās pacientu, gan arī kontroles grupā būtu saistāmi ne tikai ar lielu vecu cilvēku īpatsvaru pētījuma izlasē un smagāku somatisko stāvokli, kas paaugstina risku depresijai (*Evans et al.*, 2005; *Alexopoulos et al.*, 2005), novecošanās procesiem, bet arī grūtākiem socioekonomiskiem apstākļiem. Jāmin fakts, ka Latvijā ļoti maz pieejama psiholoģiska palīdzība (tikai par maksu) un sociāls atbalsts šiem pacientiem, iespējams, tas pasliktina adaptācijas procesu slimībai un padziļina psihiskos traucējumus. Turklāt bieži pacienti kategoriski atsakās izmantot psihiatra palīdzību (autores pieredze), savukārt ģimenes ārstu kompetence neļauj atpazīt un koriģēt visus simptomus.

Autores darbā iegūtajiem datiem bija dažas paralēles ar lietuviešu kolēģes R. Kaladites – Lokomonienes minētajiem pētījuma rezultātiem par PS un KG, kas izskanēja *Balcone* kongresā Tartu 2012.gadā: novērtējot depresiju un trauksmi ar HAD (hospitālā satraukuma un depresijas skala), depresija tika diagnosticēta 73,3 % PS pacientu, bet KG 10,0 %.

Salīdzinot ar NEDICES pētījuma datiem, kur ET pacientu depresijas pašnovērtējums (self-reported depression) minēts 43,8 % pētījuma dalībnieku un 26 % kontroles grupai (*Romero et al.*, 2012), G.Fabrini ar līdzautoriem – 54 % ET, bet veselajiem 22 % (*Fabbrini et al.*, 2012 Sep). Mūsu nelielajā izlasē tie bija augstāki – ET 79,5 %, KG 66,7 %, bet, ja neņem vērā minimālu depresiju, tad rezultāti bija līdzīgāki: 46,1 % ET, 50,0 % PS un 30,8 % KG. Iespējams, ka noslieci uz depresiju Latvijas populācijā varētu ietekmēt izteikts saulaino dienu trūkums, salīdzinot ar Spāniju, sevišķi rudens un ziemas periodā (liela daļa datu tika savākta šajā periodā, kas varētu būt sezonāla depresija), kā arī vēsturisko apstākļu ietekme uz psihi, vecāko cilvēku grūtības adaptēties jaunajiem laikiem, finansiālas grūtības.

Latvijas populācijas slimnieki parasti ārstam sūdzas par somatiskajiem traucējumiem, kā maznozīmīgu minot faktu, ka tremors pastiprinās uztraukuma laikā (lai gan visi pacienti ir pamanījuši šo saistību). Iespējams, ka tā ir mūsu tautas sociāli kulturāla īpatnība – neatklāt iekšējos pārdzīvojumus, slēpt tos, bet sociālās trauksmes slimībai raksturīgas arī bailes vai zīmīgs satraukums vienā vai vairākās sociālās situācijās, kurās iespējams citu cilvēku vērtējums, bailes parādīt satraukumu, izvairīšanās no šādām situācijām atkarībā no baiļu vai satraukuma intensitātes, kā arī baiļu un satraukuma neproporcionalitāte situācijai un

sociokulturālajam aspektam, distress utt. (*Anonymous, DSM-5, 2013*). Pacienti izvairās stāstīt par to, cik lielā mērā viņus uztrauc sabiedrības reakcija – skatieni, vārdi, ko par viņiem domā citi, vai tikai negatīvas gaidas un bailes, ka tā varētu notikt. Tikai delikāta pieceja šai sensitīvajai tēmai un uzticēšanās ārsta profesionalitātei pacientam ļauj atklāt iekšējos pārdzīvojumus. Rezumējot ilggadēju praktisko pieredzi ar kustību traucējumu slimniekiem, jāmin, ka ikdienā pacienti tomēr mēģina slēpt pārmērīgo satraukumu, baidās izrādīt slimības simptomus, nepārliecinātību, cenšas iedzert nomierinošus medikamentus (benzodiazepīnus) vai alkoholu. Tāpēc pašaptaujas anketu lietošana, manuprāt, atvieglo komunikāciju starp ārstu un pacientu, lai gan ir autori, kas uzskata, ka pašvērtējuma anketas neatspoguļo visus traucējumus (*Lundervold et al., 2013*) vai arī pacientiem ir tendence pārvērtēt savus simptomus (*Beurs et al., 2014*). Šeit varētu piekrist, ka pacienti tremora izteiktības vērtējumu subjektīvi vienmēr palielina, savukārt distress, trauksmes sajūta ir subjektīvas sajūtas, tāpēc ārstam, paļaujoties uz pacienta vērtējumu, jāizdara arī objektīvs slēdziens. Latvijas pacienti visbiežāk praksē nenovērtē sociālās trauksmes (fobijas) izpausmes vai pat cenšas tās noliegt, taču padziļinātā izpēte (testi un klīniskā intervija) ļāva to atklāt vai precizēt.

Ambulators pacientu konsultatīvais darbs ir ļāvis autorei teikt, ka daļēji vidējās, vairāk vecākās paaudzes cilvēki kategoriski atsakās apmeklēt psihiatru, tādējādi, iespējams, daļa psihisko traucējumu netiek precizēti un adekvāti ārstēti. Tāpēc vairumam pētījuma ET un PS pacientu agrāk netika konstatēta komorbīda trauksmes slimība, arī depresija, tremora pastiprināšanos attiecinot tikai uz pašu slimības norisi. Arī SPKC statistikas datus (www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika/, 2013) minēts, ka uzskaitē esošo pacientu skaits ar fobiskas trauksmainības diagnozi F 40 2011. g. bija 198, 2013. g. – 220. Lielākajā daļā statistikas datu Latvijā netiek atsevišķi uzskaitīta sociālās trauksmes diagnoze (F40.1), iekļaujot to kopējā slimību grupā ar šifru F40 – F42 vai F40 – 48. Tas netieši norāda, ka slimība ir maz atpazīstama vai arī nepietiek diagnostisko kritēriju – gan pašiem pacientiem, uzskatot, ka uztraukums publiskā telpā ir norma, gan primārās aprūpes ārstiem un speciālistiem, nepiešķirot zīmīgam distressam sociālos kontaktos slimības diagnozes statusu.

Esenciālā tremora izteiktības statistiskā korelācija ar sociālas fobijas izpausmēm pēc SPS datiem liek domāt, ka tā pārsvarā ir sekundāra sociāla fobija, kā arī komorbīda depresija, bet precīzāk diferencēšana būtu jāveic psihiatram.

Neņemot vērā sociālas trauksmes pazīmes gandrīz visiem pacientiem pašaptaujas testos, klīniskajā intervijā sociālās trauksmes (fobijas) slimības diagnoze nebija piemērojama visiem. Ņemot vērā tikai pašvērtējuma anketu datus SIAS, SPS, ET pacientiem sociāla trauksme klīniski izpaudās nedaudz stiprākā mērā nekā PS un kontroles grupai, bet statistiskā datu analīze šo diferenci neapstiprināja. Ņemot vērā gan subjektīvos SIAS, SPS, gan objektīvos klīniskās

intervijas datus, STAI, DASS, BDI rezultātus, kā arī slimības diagnostiskos kritērijus, tika iegūti šādi rezultāti: ET grupā sociālas trauksmes (fobijas) diagnostiskajiem kritērijiem atbilda 50,0 % pēc SSK-10 klasifikācijas, PS grupā ~ 42,9 %, kontroles grupai 20,5 % (tika ņemti vērā arī viegli un/vai parciālas sociālas trauksmes gadījumi, jo arī viegla slimības manifestācija sociālās situācijās var palielināt tremora amplitūdu).

Literatūras avotos sociālās trauksmes slimība minēta 15 % PS pacientu (*Leentjens et al*, 2008), Kustību slimību klīniku ziņojumos sociālās trauksmes slimība minēta robežās no 33 līdz 43 % (*Schneir et al*, 2001; *Shulman et al*, 2002), tomēr nelielā izlase neļauj izdarīt precīzus secinājumus par sociālas trauksmes prevalenci mūsu populācijā. Mūsu KG rādītāji sociālai trauksmei bija līdzīgi kā H.M.Tarvani norādītie 25 % (*Tharwani and Davidson*, 2001).

Salīdzinot sociālās trauksmes un fobijas simptomus visām grupām, var secināt, ka trauksme un bailes visiem respondentiem rodas līdzīgās situācijās, bet atšķirīgā intensitātē ET, PS un KG. Kustību traucējumu pacientiem vislielāko spriedzi un roku tremoru provocē situācija, kad jārunā citu cilvēku priekšā, jānes paplāte kafējnīcā un, ja citi cilvēki uz viņiem skatās.

Tā kā ET tremora izteiktība vidēji korelēja ar SPS testu un, palielinoties tremoram, SPS punktu skaits palielinājās par 0,64 vienībām, tādējādi šie fakti apstiprina pastāvošu saistību, kā arī pamato izteikto hipotēzi: ET pacientu emocionālajam stāvoklim ir modulējoša un/vai pastiprinoša ietekme uz tremoru vai otrādi. Iespējams, ka sociālā trauksme ir sekundāri saistīta ar slimību, kā arī varētu būt viens no tremora mainību noteicošajiem, pastiprinošajiem iemesliem, iespējams, radot ET un pastiprināta vai psihogēna tremora kombināciju. Tā kā zinātniskajā darbā veiktais šķērsriezuma pētījums neļauj izvērtēt simptomu attīstību dinamikā, tad nevar noliegt hipotēzi, ka sociāla fobija var būt primāra un iesaistīta tremoroģenēzē. Atsaucoties uz daudzu pacientu viedokli – viņus uztrauc nevis tremora pakāpe, kas ir mājas apstākļos, vienatnē, bet tremora pastiprināšanās citu cilvēku klātbūtnē. Lai gan izvairīšanās no socializācijas šķietami samazina pacientu sociālo trauksmi, tomēr nedod arī iespējamo pozitīvo atgriezenisko saiti no sabiedrības. Antidepresantu terapija (*Davis et al.*, 2014) un kognitīvi biheiviorālā terapija (KBT) varētu uzlabot pacientu pašsajūtu, mazinot satraukumu, negatīvo domu saturu, negatīvo notikumu gaidas, iespējamo negatīvo sociālo scenāriju interpretāciju, kā arī uzlabot pazemināto pašvērtējumu, bet zinātniskās literatūras apskatā par ET terapijas pētījumiem (*Schneider and Deuschl*, 2014) bija atrodamas tikai pāris norādes par Mirtazapīna (*Pahwa and Lyons*, 2003) un Trazodona (*Koller*, 1989) pētījumiem bez statistiski nozīmīgiem rezultātiem ET pacientiem. Starptautiskās ET biedrības (*International Essential Tremor Foundation*) mājas lapā (www.essentialtremor.org) ir informācija par SSRI grupas antidepresantu (paroksetīns, fluoksetīns, sertralīns) iespējamo negatīvo ietekmi uz tremoru un

uzmanīgu tā lietošanu, bet, iespējams, šādam informācijas avotam nav pietiekoša zinātniska pamatojuma.

D.A.Lundervolds (*Lundervold et al.*, 2013) savā pētījumā bija konstatējis niecīgu saistību sociālajai trauksmei ar tremora izteiktību ET pacientiem, izmantojot dažādus testus, t.sk., SIAS un SPS. Manā pētījumā netika konstatēta statistiski ticama saistība tremora izteiktībai un SIAS, bet bija SPS testa rezultātiem. F.R.Šneiera un līdzautoru darbā (*Schneier et al.*, 2001) sociālā fobija ir vērtēta kā neatkarīga no tremora izteiktības, bet asociēta ar nespēju. PS grupā SIAS, SPS dati korelēja ar slimības smagumu, bet ne miera tremora izpausmi.

Būtiski šķita arī tas, ka netika atrasta trauksmes, depresijas korelācija ar esenciālā tremora izteiktību, tā pastāvēja tikai ar SPS testa rezultātiem un ET amplitūdas izteiktību ($r_s = 0,35$; $p = 0,02$). No tā var izdarīt secinājumu, ka bailes un/vai zīmīgs satraukums noteiktās sociālās situācijās ietekmē tremoru (vai otrādi), arīdzan praksē var redzēt tremora mainību pat vienas vizītes laikā.

Atšķirībā no citiem pētījumiem manā zinātniskajā darbā tika lietots STAI (Spilbergera tests), lai diferencētu trauksmi kā stāvokli un trauksmi kā personības iezīmi. STAI rezultātu ziņā ET pacientu grupā bija vairāki atšķirīgi varianti, kā cilvēks emocionāli reaģē uz stresa situācijām, biežākie bija šādi: 32,5 % pacientu gan Y-1 (reakcija uz trauksmes stāvokli), gan Y-2 (trauksme kā personības iezīme) bija zemā līmenī, tāpēc arī sociālās trauksmes slimības attīstība bija maz iespējama (bija tikai 1 pacientam); 20 % pacientu bija ļoti satraukušies, bet viņu personībai trauksmes iezīmes bija mērenā pakāpē. Šādas kombinācijas gadījumā nomierināties, adaptēties nebūs viegli, klīniskā intervija visiem šiem pacientiem apstiprināja sociālās trauksmes slimības diagnozi. Tendence uz trauksmes situācijām ir augstāka un, iespējams, būs visu laiku, ja tā ir personības iezīme. 20 % pacientu bija mērenas personības neirotisma iezīmes, līdz ar to arī mērena reakcija uz slimību kā stresoru. 37,5 % visu ET pacientu uzrādīja augstāku situācijas trauksmi nekā viņiem tas bija raksturīgi personības iezīmēs, tas, iespējams, palielina tremora perturbācijas. Savukārt tikai 10 % trauksme kā personības iezīme bija vairāk raksturīga nekā situācijas trauksme, tas norāda, ka pēdējiem būs grūti adaptēties slimībai. Tikai 5 % pacientu tika konstatēta augsta līmeņa trauksme kā personības iezīme (Y-2). Analīze ļāva secināt, ka neirotiskākai personībai ir augstāks risks sociālās fobijas attīstībai ET gadījumā.

STAI testa analīze ļāva secināt, ka 88,6 % PS pacientu bija zems vai mērens un 11,4 % – augsts trauksmes līmenis pašreiz (Y-1), t.i., saistībā ar slimību, bet trauksme kā personības iezīme bija raksturīga tikai zemā vai mērenā pakāpē. 60 % bija zema līmeņa trauksme kā personības iezīme (Y-2). Pacientiem, kuriem bija zems gan Y-1, gan Y-2 pēc klīniskās intervijas neapstiprinājās sociālās trauksmes slimība.

Kontroles grupā vairumam indivīdu bija zema vai mērena trauksme konkrētajā brīdī (Y-1), arī trauksme kā personības iezīme bija zemā vai mērenā pakāpē un tikai 7,7 % KG tika konstatēta augsta līmeņa trauksme kā personības iezīme (Y-2).

Pētījuma datu analīze ļāva secināt, jo zemāka ir trauksme kā simptoms un personības iezīme, jo mazāka iespēja ir attīstīties sociālās trauksmes slimībai un otrādi, izņemot PS pacientus, kur šī korelācija netika atrasta. Tā kā mērena trauksme kā personības iezīme tika atrasta arī 49 % pētījuma KG, tad pēc autores pētījuma datiem nevar secināt, ka trauksme ir specifiska ET pacientu personības iezīme. V.Čendrāns un P.K.Pāls (*Chandran and Pal, 2012*) ir norādījuši, ka ET pacientiem ir augstāka trauksmes un bažīgas personības tipa prevalence nekā KG. A. Četerdži (*Chatterjee et al., 2004*) ar līdzautoriem savā pētījumā centušies uzzināt vairāk par ET pacientu personības iezīmēm. Izmantojot trīsdimensiju personības aptauju, viņi konstatējuši, ka ET pacientiem ir vairāk raksturīga tendence izvairīties no kaitējuma nekā KG un ka šie dati nekorelē ar tremora smaguma pakāpi un nespēju, ierosinot, ka novērotajam personības profilam nav pilnīgas saistības ar tremora radīto funkcionālo nespēju. Šī pētījuma rezultāti garengriezumā, publicēti 2012.g. (*Thenganatt and Louis, 2012*) - ET pacientiem nedaudz vairāk ir raksturīga tendence izvairīties no kaitējuma nekā KG, kā arī uztraukums pirms notikuma un pesimisms, nogurdināmība un astēnija, taču nav skaidrs, vai tas ir premorbīds personības profils vai komorbīda pazīme slimības dēļ.

L.M. Šulmans ar līdzautoriem (*Shulman et al., 2002*) ir norādījis sliktu depresijas un PS nemotoro simptomu atpazīstamību rutīnas vizīšu laikā. Jāsecina, ka ir radusies nepieciešamība mainīt tradicionālo neiroloģisko pieeju uz plašāku – kustību slimību pacientu neiropsihiatrisku izmeklēšanu un ārstēšanu, izstrādājot jaunu ET, papildinot esošo PS, klīniskās diagnostikas un terapijas algoritmu. Līdzīgi kā PS slimībai ir ieviesta nemotoro simptomu aptaujas anketa, būtu svarīgi diagnosticēt trauksmi, sociālu trauksmi, depresiju ikdienas klīniskajā praksē arī ET pacientiem.

Autores darbā iegūtā informācija par biežo psihisko slimību komorbiditāti gan ET, gan PS pacientiem (bez statistiski ticamas atšķirības abām slimību grupām), neļauj diferencēt kustību slimības, bet ir svarīgi diagnostiski papildu klīniskie simptomi. Neiropsihiatriska pieeja praktiskā darbā ar kustību traucējumu pacientiem ļautu labāk diagnosticēt un ārstēt šos traucējumus, sniedzot augstāku dzīves kvalitāti.

Līdzšinējie pētījumi neapstiprina medikamentu vienlaicīgu efektivitāti gan sociālas trauksmes, gan depresijas, gan tremora simptomu ārstēšanai ET un PS pacientiem: Literatūras avotos minēti pozitīvi klīniskie novērojumi trauksmes un ET terapijā benzodiazepīnu (*Nutt and Ballenger, 2003, pp.243-260; Ibanez et al, 2014*) un neselektīvo β blokatoru (*Lyons and Pahwa, 2005 – Pahwa et al p.146*) lietošanai, savukārt pramipeksolam – depresijas un PS simptomu

ārstēšanā (*Barone et al, 2010*). Sociālas trauksmes un depresijas ārstēšanai ir veikti daudzi pozitīvi antidepresantu terapeitiskie izmēģinājumi, bet vai nu tajos nav bijis paredzēts tremora novērtējums ET un PS pacientiem, vai arī tie nav mazinājuši tremoru PS pacientiem (*Olanow et al, 2011, p.199; Seppi et al, 2011*), vai pat tie ir ierosinājuši medikamentu inducētu tremoru (*Morgan and Sethi, 2005, pp.332-333*) un pastiprinājuši PS trīci (*Seppi et al, 2013*). Ņemot vērā daudzu neiromediatoru iesaisti abu kustību traucējumu slimību, kā arī trauksmes un depresijas patoģenēzē, iespējams, nepieciešama šo traucējumu polifarmakoterapeitiska pieeja, bet tā būtu rūpīgi jāizvērtē jaunos klīniskos pētījumos tremora pacientiem.

Izvirzītā hipotēze, ka starp ET un PS ir būtiska neiropsihiskās izmeklēšanas rezultātu atšķirība un tas ir potenciāls diagnozes papildu kritērijs, neapstiprinājās, jo testi neuzrādīja atšķirību ET un PS grupām. Tie nav izmantojami diferenciāldiagnostiskos nolūkos, bet ir lietojami ne-motoro simptomu diagnostikai.

Lai gan pētījumā iekļauto pacientu skaits nebija liels un izlase neļauj ekstrapolēt un precīzi spriest par visu Latvijas populāciju, tomēr tas ir pirmais pētījums kustību traucējumu slimību pacientiem Latvijā ar detalizētu neiroloģisko un psihisko simptomu izpēti. Ņemot vērā pētījuma veikšanu nelielai pacientu izlasei, būtu nepieciešami turpmāki lielāki, kā arī starpdisciplināras komandas pētījumi.

SECINĀJUMI

- 1) ET fenotipam Latvijas populācijā ir saistība ar *LINGO1* gēna vienu polimorfismu (*LINGO1* gēna 3. intronā STR rs9652490 A/G genotipam “iedzimta ET” pacientu grupai).
- 2) ET pacientu izlasē 67 % ir bijušas diagnostiskas grūtības (nav noteikta diagnoze), 30 % – kļūdaina diagnoze, 25 % ir bijusi kļūdaina un neefektīva ārstēšana anamnēzē ar dopamīnērgiskiem medikamentiem.
- 3) ET tremora klīniskais raksturojums (fenotips) Latvijas pacientu izlasē ir:
 - 100 % posturāls roku tremors,
 - 95 % spirāles zīmēšanas grūtības,
 - 82 % darbības/intences roku tremors,
 - 77 % kāju posturāls tremors,
 - 75 % taisnas līnijas novilkšanas grūtības,
 - 50 % miera tremors abās rokās,
 - 47 % rokraksta izmaiņas,
 - 42 % balss tremors,
 - 37 % galvas tremors (posturāls),
 - 25 % mīmikas muskuļu tremors,
 - 17 % kāju darbības/intences tremors.

Klīniskajā praksē miera tremors un asimetrija bez bradikinēzijas, hipokinēzijas un zobrata fenomena ir jāuzskata par potenciāliem ET diagnostiskajiem marķieriem asociācijā ar klasiska ET simptomiem.

- 4) Gan ET, gan PS pacientiem ir sastopama bieža psihisko slimību: depresijas, trauksmes, sociālas trauksmes komorbiditāte bez statistiski ticamas atšķirības abām grupām. ET un PS ir līdzīgs depresijas fenotips.
- 5) Neuroloģisko un psihisko simptomu asociācijas ET un PS pacientiem:
 - a) ET trīces izteiktība korelē ar sociālu fobiju (SPS testa rezultātiem). Trauksme, satiekoties un runājot ar citiem cilvēkiem, un bailes tikt nopēfītam ikdienišķu aktivitāšu laikā pastiprina tremoru, savukārt tremors pastiprina trauksmi.
 - b) PS pacientiem slimības stadija, nevis tremora izteiktība, korelē ar sociālo kontaktu radīta satraukuma novērtējuma (SIAS) un sociālo fobiju testa (SPS) rezultātiem.
 - c) nav korelācijas trīces amplitūdai un trauksmei, depresijai ne ET, ne PS pacientiem;
- 6) Veiktie diagnostiskie testi (FTMTRS, BDI, SPS) ļauj precīzi diagnosticēt ET motoros un biežākos ne-motoros psihiskos simptomus. Trauksmes stāvokļa iezīmes analīze (STAI) daļēji ļauj prognozēt sociālas trauksmes attīstību. Nemotorie psihiskie simptomi neļauj diferencēt kustību slimības, bet ir svarīgi diagnostiski papildu klīniskie simptomi.

REKOMENDĀCIJAS

- 1) Nepieciešams plašāk informēt sabiedrību par ET, lai veicinātu slimības atpazīstamību, kā arī lielāku sabiedrības izpratni un toleranci pret ET, kā arī PS pacientiem.
- 2) Rutīnā lietot tremora novērtēšanas skalu (FTMTRS vai TETRAS).
- 3) Klīniskajā praksē lietot ET un PS slimību diagnostiskos kritērijus.
- 4) Koriģēt 1997. gadā izstrādātās ET klīnisko diagnostisko kritēriju nepilnības. ET iekļaušanas kritēriji: redzams un persistējošs, abpusējs simetrisks vai asimetrisks, posturāls un/vai kinētisks roku (pirkstu, plaukstu un apakšdelmu) tremors bez bradikinēzijas un hipokinēzijas simptomiem. Papildus var būt galvas tremors bez distonijas pazīmēm (piem, patoloģiskas pozas). Ilgstošai norisei raksturīga mērena vai izteikta intences trīce, makrogrāfija, un iespējama miera trīce.
- 5) Konsultējot pacientus ar tremoru, vispirms domāt par potenciāli biežāko slimību (ET), tikai tad par retāko (PS), kā arī ievērot MDS kustību traucējumu izmeklēšanas protokolu (*Deuschl et al.*, 1998).
- 6) Praktiskajā darbā ņemt vērā Latvijas ET pacientu trīces fenotipu.
- 7) Vēlams nomainīt tradicionālo neiroloģisko pieeju kustību traucējumu pacientiem uz neiropsihiatrisku. Diagnosticēt trauksmi, sociālu trauksmi, depresiju ikdienas klīniskajā praksē ET un PS pacientiem, lietojot pašvērtējuma anketas. Aizdomu par psihiskiem traucējumiem apstiprināšanai vai izslēgšanai iesaistīt arī psihologu un psihiatru.
- 8) Respektēt pacientu psihi iepatnības (pārmērīgs satraukums un bailes no citu cilvēku vērtējuma, pazemināts pašvērtējums, negatīva jeb depresīva situāciju intepretācija), radot iespēju psiholoģiskai palīdzībai, pacientu atbalsta grupām. Uzsākt kognitīvi biheiviorālās terapijas (KBT) lietošanu kustību traucējumu pacientiem arī Latvijā.
- 9) Medikamentozā tremora ārstēšana jābalsta uz zinātniski pierādītām ārstēšanas vadlīnijām, medikamenta klīnisko efektivitāti novērtējot ar FTMTRS vai TETRAS.
- 10) Nepieciešami jauni sociālās fobijas, depresijas efektīvas farmakoterapijas pētījumi tremora pacientiem.

ZINĀTNISKO PUBLIKĀCIJU SARAKSTS

1. Inashkina, I., Radovica, I., Smeltere, L., Vitols, E., Jankevics, E. (2008). Case control study of patients with essential tremor in Latvia. *European Journal of Neurology*. 2008, pp.988-990. Short communication.
2. Radovica, I., Inashkina, I., Smeltere, L., Vitols, E., Jankevics, E. (2012). Screening of 10 SNPs of LINGO1 gene in patients with essential tremor in the Latvian population. *Official Journal of the WFN Association of Parkinsonism and Related disorders*. 2012, January, vol 18, N1p.93-95. Letter to the Editor.
3. Smeltere, L., Kuzņecovs, V., Smelters, R. (2015). Research on Social Anxiety in Patients with Essential Tremor and Parkinson's Disease in a Sample of Latvian Population. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences*. 2015, Vol 69, N5, pp.250-258.
4. Smeltere, L. and Smeltere, E. (2015). Research on Characteristics of Essential Tremor in the Latvian Population. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences*. 2015, Vol 69, N5, pp.258 – 264.
5. Smeltere, L., Kuzņecovs, V., Ertis, R. (2017). Depression and Social Phobia in Essential Tremor and Parkinson's Disease. *Brain & Behavior*. Vol.7, I.9, Sept 2017 (iesniegts 16.02.2017, apstiprināts 14.06.2017), DOI: 10.1002/brb.3.781; e00781.

TĒZES

1. Inashkina, I., Radovica, I., Vitols, E., Smeltere, L., Jankevics, E. (2006). Genetic analysis of essential tremor in Latvian population. RSU Scientific conference; poster presentation. March 3.
2. Inashkina, I., Radovica, I., Smeltere, L., Vitols, E., Jankevics, E. (2006). Genetic heterogeneity of familial essential tremor in Latvian population. 5th Baltic Congress of Neurology Balcone, Riga, June 1-3. Poster presentation; Abstract in Conference Proceedings p.32.
3. Inashkina, I., Radovica, I., Smeltere, L., Vitols, E., Jankevics, E. (2008). An association between essential tremor and ETM2 locus in Latvian population. European Human Genetics conference, Barselona, May 31. Poster presentation; Abstract in *European Journal of Human Genetics*, May, Vol 16, Supplement 2, p.311.
4. Radovica, I., Inashkina, I., Smeltere, L., Vitols, E., Jankevics, E. (2011). Screening of 10 SNPs of LINGO1 gene in patients with essential tremor in the Latvian population. European

Human Genetics conference, Amsterdam. Poster presentation; Abstract in *European Journal of Human Genetics Conference Proceedings*.

5. Radovica, I., Inashkina, I., Smeltere, L., Vitols, E., Jankevics, E. (2012). Screening of LINGO1 gene in patients with essential tremor in Latvian population. 7th Baltic Congress of Neurology Balcone, Tartu, May. Abstract in Conference Proceedings p.136.

6. Smeltere, L. (2014). Esenciālā tremora un Parkinsona slimības diferenciāldiagnoze. LNB sēde: Kustību traucējumu slimības. 12.X.

7. Smeltere, L., Kuzņecovs, V., Smelters, R. (2015). Research on Neuropsychiatric Symptoms in Patients with Essential Tremor and Parkinson's Disease. 8th Baltic Congress of Neurology Balcone, Riga, 2015 September 24-26. Poster presentation; Theses in *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences* Vol. 69, N5, p.A18.

8. Smeltere, L., Kuzņecovs, V., Smelters, R. (Latvia). (2015). Research on Neuropsychiatric Symptoms in Patients with Essential Tremor and Parkinson's Disease in Latvian Population. Poster presentation in XXI World Congress on Parkinsons Disease and Related Disorders, Milan, 2015. December 6-9. Abstract in *Parkinsonism and Related Disorders Journal* (electronic supplement 2, Vol 22, p130: Research on Neuropsychiatric Symptoms in Patients with Essential Tremor and Parkinson's Disease in Latvian Population.).

9. Smeltere, L., Kuzņecovs, V. (2016). Depresijas un sociālās fobijas izpēte Esenciālā tremora un Parkinsona slimības pacientiem. LU 74. Zinātniskā konference 2016.II, stenda referāts.

10. Smeltere, L. (2016). Esencialā tremora un Parkinsona slimības neuro-psihiatriskā izpēte – no zinātnes līdz praksei. 10. Neurologu vasaras skola: Neuroģija Latvijā un pasaulē. 1., 2. VII.

PATEICĪBAS

Pētījuma ģenētiskā daļa izstrādāta, pateicoties prof. Egila Vītola uzaicinājumam piedalīties neurodeģeneratīvo slimību izpētes jomā. Manis ieteiktā Esenciālā tremora tēma tika atzīta un tālākā ģenētisko projektu izstrāde notikusi, pateicoties tā laika BMC vadošajam pētniekam Dr.biol. Ērikam Jankevicam. Šis ilgtermiņa projekts tapis sadarbībā ar Latvijas Biomedicīnas Pētījumu un Studiju centra tā laika zinātniskā direktora Dr.habil.biol.Elmāra Grēna atbalstu. Liels paldies pašreizējam direktoram Dr.biol., Assoc. prof. Jānim Kloviņam par doto iespēju turpināt iesākto tēmu (ESF un ERAF finansētos projektus). Paldies visiem centra darbiniekiem, jo īpaši maniem ET projekta līdzstrādniekiem, rakstu līdzautoriem un konsultantiem Dr.biol.Ērikam Jankevicam, Dr.biol.Innai Ināškinai un Dr.biol. Ilzei Radovičai-Spalviņai. Paldies medmāsām Dainai Brokhauzai un Diānai Baikovai par asins paraugu ņemšanu ET pacientiem, palīdzību praktiskajā ikdienas darbā. Pateicība manam darba vadītājam Asoc.prof. Vladimiram Kuzņecovam par iedrošinājumu tikt galā ar grūtībām un komentāriem promocijas darba tapšanas procesā. Paldies par sniegtajām atbildēm uz daudzajiem jautājumiem doktorantūras laikā Prof. Guntai.Strazdai. Paldies MF doktora studiju programmas vadītājam Prof. Imanuelam Taivanam par kritiku, kas veicināja kvalitatīvāku galarezultātu, kā arī visiem komisijas locekļiem par doto iespēju studēt LU, diskutēt, oponēt, uzstāties. Liels paldies par konsultācijām statistikā Asoc.prof. Renāram Ertam un manai studiju biedrei Madarai Miķelsonei. STAI testa interpretēšanā paldies Asoc.prof. Ievai Bitei.

Pateicība literārajai korektorei Ilvijai Martinsonei, angļu valodas pasniedzējai Maijai Treilonai par palīdzību valodniecisko problēmu risināšanā.

Paldies promocijas padomes sekretārei Kristīnei Salenieci par ieguldīto darbu, padomiem, kā arī promocijas padomes komisijai, kas vērtēs manu darbu. Jau iepriekš pateicos visiem manas disertācijas recenzentiem.

Vislielākais paldies manai ģimenei par atbalstu ikdienā un sapratni, rakstot disertāciju.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

Abbruzzese, G., Pigullo, S., Di Maria, E., Martinelli, P., Barone, P., Marchese, R., Scaglione, C., Assini, A., Lucetti, C., Berardelli, A., Calzetti, S., Bellone, E., Ajmar, F., Mandich, P. (2001). Clinical and genetic study of essential tremor in the Italian population. *Neurol Sci*, 22:39 – 40.

Alexopoulos, G.S., Schultz, S.K., Lebowitz, B.D. (2005 Aug). Late-life depression: a model for medical classification. *Biol Psychiatry*, 15;58(4):283-9.

Anonymous (1997). Available at: International Classification of Diseases ICD-10. www.who.int/classifications/icd/icdonlineversions/en/

Anonīms (2001). Nepublicēti dati no RSK.

Bokta, S., Keiriša, J., Gaigala, L. (2014). Nepublicēti dati par Dg G20, G21 un G25 no NVD datu bāzes par 2014.g..

Anderson, K.E. (2004 May). Dementia in Parkinson's Disease. *Curr Treat Options Neurol*, 6(3):201-207.

Anonymous (2013). American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition DSM-5 (2013). www.appi.org/pages/dsm.aspx (accessed 24 March 2015).

Anonīms (2016). Ambulatorai ārstēšanai paredzēto zāļu un medicīnisko ierīču iegādes izdevumu kompensācijas kārtība. www.likumi.lv/doc.php?id=147522

Antenor, J.A. and Perlmutter, J.S. (2005). Neuroimaging of Essential Tremor. In Lyons K.E. and Pahwa R. (ed.): *Handbook of Essential tremor and other tremor disorder*. Taylor&Francis Group, Boca Raton, p.134

Aridon, P., Ragonese, P., De Fusco, M., Salemi, G., Casari, G., Savettieri, G. (2007.). Further evidence of genetic heterogeneity in familial essential tremor. *Parkinsonism and Related Disorders*, 14(2008): 15 – 18. Epub 2007 Aug 20.

Axelrad, J.E., Louis, E.D., Honig, L.S., Flores, I., Ross, G.W., Pahwa, R., Lyons, K.E., Faust, P.L., Vonsattel, J.P. (2008). Reduced Purkinje cell number in essential tremor. *Arch Neurol*, 65(1):101-7.

Bach, J.P., Ziegler, U., Deuschl, G., Dodel, R., Doblhammer-Reiter, G. (2011). Projected numbers of people with movement disorders in the years 2030 and 2050. *Mov Disord*, 26:2286-90.

Bain, P.G. (2005). The clinical assessment of Essential tremor. In Lyons K.E. and Pahwa R. (ed.): *Handbook of Essential tremor and other tremor disorder*. Taylor&Francis Group, Boca Raton, p.94.

Bain, P.G. (2005). The clinical assessment of ET. In Lyons K.E. and Pahwa R. (ed.): *Handbook of Essential tremor and other tremor disorder*. Taylor&Francis Group, Boca Raton, pp.98-106;

Barkhatova, V.P., Ivanova-Smolenskaia, I.A. (2009). Catecholamine metabolism in essential tremor. *Zh. Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 90:10-4.

Barone, P., Poewe, W., Albrecht, S., Debieuvre, C., Massey, D., Rascol, O., Tolosa, E., Weintraub, D. (2010). Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 9:573–580.

Baughman, F.A., Higgins, J.V., Mann, J.D. (1973). Sex chromosome anomalies and essential tremor. *Neurology*. 23:623-5.

Beck, A.T., Steer, R.A., Brown, G.K. (1996). *Manual for the BDI-II*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

Benabid, A.L, Pollak, P., Gervason, C., Hoffmann, D., Gao, D.M., Hommel, M., Perret, J.E., de Rougemont, J. (1991). Long term supression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*, 337(8738):403-406.

Benito-Leon, J., Bermejo-Pareja, F., Morales, J.M., Vega, S., Molina, J.A. (2003). Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Mov. Disord*, 18:389-94. doi:10.1002/mds.10376.

Benito-Leon, J., Bermejo-Pareja, F., Louis, E.D. (2005 May). Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Neurology*, 24;64(10);1721-5.

Benito-Leo'n, J., Louis, E.D., Bermejo-Pareja, F. (2007). Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Reported hearing impairment in essential tremor: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology*, 29:213–217.

Benito-Leon, J., Louis, E.D., Bermejo-Pareja, F. (2009 Apr). Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study. 80:423-5 (NEDICES) *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (JNNP). 80(4):423-5. doi: 10.1136/jnnp.2008.147223. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed

Benito-León, J., Louis, E.D. (2011 dec). Update on essential tremor. *Minerva Med*, 102(6):417-40.

Benito-Leon, J., Labiano-Foncuberta, A. (2015). Linking Essential Tremor to the Cerebellum: Clinical Evidence. *Cerebellum*, Oct 31.

Berardelli, A., Wenning, G.K, Antonini, A., Berg, D., Bloem, B.R., Brooks, D., Burn, D.J., Colosimo, C., Fanciulli, A., Ferreira, J., Gasser, T., Grandas, F., Kanovsky, P., Kostic, V.,

Kulisevsky, J., Oertel, W., Poewe, W., Reese, J.P., Relja, M., Ruzicka, E., Schrag, A., Seppi, K., Taba, P., Vidailhet, M.. (2013 Jan). EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.*, 20(1):16-34. doi: 10.1111/ene.12022.

Beurs, E., Tielen, D. and Wollmann, L. (2014). The Dutch Social Interaction Anxiety Scale and the Social Phobia Scale: Reliability, Validity, and Clinical Utility. *Psychiatry Journal*, Vol 2014 Retrieved March 16, 2015 from <http://dx.doi.org/10.1155/2014/360193>

Boecher, H., Will, A.J., Ceballos-Bauman, A. (1996). The effect of ethanol on alcohol-responsive essential tremor: a positron emission tomography study. *Ann Neurol*, 39:650-8.n

Boecker, H., Weindl, A., Brooks, D.J., Ceballos-Baumann, A.O., Liedtke, C., Miederer, M., Sprenger, T., Wagner, K.J., Miederer, I. (2010). GABAergic dysfunction in essential tremor: an 11C-flumazenil PET study. *J Nucl Med*, 51(7):1030–5. doi: 10.2967/jnumed.109.074120.

Bokta, S., Keiriša, J., Gaigala, L. (2014). Nepublicēti dati par diagnozēm G20, G21 un G25 no NVD datu bāzes par 2014.g.

Bourassa, C.V., Riviere, J-B., Dion, P.A., Bernard, G., Diab, S., Panisset, M., Chouinard, S., Dupré, N., Fournier, H., Raelson, J., Belouchi, M., Rouleau, G.A. (2011 Jan). LINGO 1 variants in the French – Canadian population. *PloS One*, 11;6(1):e16254.

Bucher, S.F., Seelos, K.C., Dodel, R.C., Reiser, M., Oertel, W.H. (1997). Activation mapping in essential tremor with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 41:32-40.

Burn, D.J., Landau, S., Hindle, J.V., Samuel, M., Wilson, K.C., Hurt, C.S., Brown, R.G. (2012). Parkinson's disease motor subtypes and mood. *Mov Disord.*, 27:379-386. doi: 10.1002/mds.24041.

Chan, R.C., Shum, D., Touloupoulou, T., Chen, E.Y. (2008). Assessment of executive functions: review of instruments and identification of critical issues. *Arch Clin Neuropsychol*, 23:201–216.

Chandran, V., Pal, P.K. (2012 Jun). Essential tremor: beyond the motor features. *Parkinsonism Relat Disord.*, 18(5):407-13. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.12.003. Epub 2012 Jan 2.

Chatterjee, A. Jurewicz, E.C., Applegate, L.M., Louis, E.D. (2004 Jul). Personality in essential tremor: further evidence of non-motor manifestations of the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75(7):958-61.

Chouinard, S., Elan, D., Fahn, S. (1997 Nov). Agreement among movement disorder specialists on the clinical diagnosis of essential tremor. *Mov Disord*, Vol 12, I 6, pp.973-976.

Clark, L.N., Park, N., Kisselev, S., Rios, E., Lee, J.H., Luis, E.D. (2010). Replication of the LINGO 1 gene association with essential tremor in North American population. *Eur J Hum Genet*, 18:838-43.

Cohen, O., Pullman, S., Jurewicz, E., Watner, D., Louis, E.D. (2003 Mar). Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. *Arch Neurol.*, 60(3):405-10.

Cole, S.A., Woodard, J.L., Juncos, J.L. (1996). Depression and disability in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 8(1),20-5.

Colebatch, J.G., Findley, L.J., Frackowiak, R.S., Marsden, C.D., Brooks, D.J. (1990). Preliminary report: activation of cerebellum in essential tremor. *Lancet*. 336:1028-30.

Coles, M.E., Gibb, B.E., Heimberg, R.G. (2001). Psychometric evaluation of the Beck depression inventory in adults with social anxiety disorder. *Depression and Anxiety*, Vol 14, Issue 2. 145-148 pp. Retrieved February 14, 2015 from onlinelibrary.wiley.com DOI: 10.1002/da.1057.

Connor, G.S. (2002). A randomized double-blind placebo controlled trial of topiramate treatment for essential tremor. *Neurology*, 59:132-4.

Critchley, M. (1949). Observations on essential (heredo familial) tremor. *Brain*, 72:113-139.

Dana, C.L. (1887). Hereditary tremor: a hitherto undescribed form of motor neurosis. *Am J Med Sci*, 94:386-393.

Davis, M.L., Smits, J.A., Hofmann, S.G. (2012 Sep). Update on the efficacy of pharmacotherapy for social anxiety disorder: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother.*, 15(16):2281-91.

Deng, H., W. D., Guo, Y., Huang, M.S., Xie, W.J., Jankovic, J. (2005). Extended study of A265G variant of HS1BP3 in essential tremor and Parkinson disease. *Neurology*, 65(4): 651 – 652.

Deuschl, G., Bain, P., Brin, M. (1998). Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor (Diagnostic Criteria for Essential Tremor). *Mov Disord.*, Vol 13, I S3, p.2-23. doi: 10.1002/mds.870131303.

Deuschl, G. and Fasano, A. (2010). Essential tremors and other tremors. In Schapira, A.H.V., Lang, A.E.T., Fahn, S. book: *Neurology. Movement disorder 4*. Saunders, Elsevier, Philadelphia, p.520.

DiDio, A.S. and Koller, W.C. (2005). The History of Essential Tremor. In Lyons K.E. and Pahwa R. (ed.): *Handbook of Essential tremor and other tremor disorder*. Taylor&Francis Group, Boca Raton, pp.6-8.

Dogu, O., Louis, E.D., Sevim, S., Kalegasi, H., Aral, M. (2005). Clinical characteristics of essential tremor in Mersin, Turkey—a population-based door-to-door study. *J Neurol*, 252:570–574.

Dooneief, G., Mirabello, E., Bell, K., Marder, K., Stern, Y., Mayeux, R. (1992 Mar). An estimate of the incidence of depression in idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol.*, 49(3):305-7.

Dupuis, M.J.M., Delwaide, P.J. (1989). Homolateral disappearance of essential tremor after cerebellar stroke. *Mov Disord*, 4(2):183-7.

Elble, R.J., Comella, C., Fahn, S., Hallett, M., Jankovic, J., Juncos, J.L., LeWitt, P., Lyons, K., Ondo, W., Pahwa, R, Sethi, K., Stover, N., Tarsy, D., Testa, C., Tintner, R., Watts, R., and Zesiewicz, T. (2008).The essential tremor rating assessment scale (TETRAS) *Mov Disord.*; 23:S357

Elble, R., Comella, C., Hallett, M., Jankovic, J., Juncos, J.L., LeWitt, P., Lyons, K., Ondo, W., Pahwa, R, Sethi, K., Stover, N., Tarsy, D., Testa, C., Tintner, R., Watts, R., and Zesiewicz, T. (2012). Reliability of a new scale for essential tremor. *Mov Disord*, 27:1567-9.

Elble, R.J. (1998). Animal models of action tremor. *Mov. Disord*, 13:35-9.

Elble, R.J. (2000). Essential tremor frequency decreases with time. *Neurology*, 55:1547-51.

Elble, R.J. (2002). Essential tremor is a monosymptomatic disorder. *Mov. Disord*, 17(4):633-7.

Elble, R.J. (2005). Differential diagnosis and clinical characteristics of essential tremor. In Lyons K.E. and Pahwa R. (ed.): *Handbook of Essential tremor and other tremor disorder*. Taylor&Francis Group, Boca Raton, pp.79.

Elble, R.J. (2013 Jun). What is essential tremor? *Curr Neurol Neurosci Rep*, 13(6):353. doi:10.1007/s11910-013-0353-4.

Evans, D.L., Charney, D.S., Lewis, L., Golden, R.N., Gorman, J.M., Krishnan, K.R., Nemeroff, C.B., Bremner, J.D., Carney, R.M., Coyne, J.C., Delong, M.R., Frasure-Smith, N., Glassman, A.H., Gold, P.W., Grant, I., Gwyther, L., Ironson, G., Johnson, R.L., Kanner, A.M., Katon, W.J., Kaufmann, P.G., Keefe, F.J., Ketter, T., Laughren, T.P., Leserman, J., Lyketsos, C.G., McDonald, W.M., McEwen, B.S., Miller, A.H., Musselman, D., O'Connor, C., Petitto, J.M., Pollock, B.G., Robinson, R.G., Roose, S.P., Rowland, J., Sheline, Y., Sheps, D.S., Simon, G., Spiegel, D., Stunkard, A., Sunderland, T., Tibbits, P., Valvo, W.J. (2005). Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biological Psychiatry*, 58, 175-89.

Fabbrini, G., Berardelli, I., Falla, M., Moretti, G., Pasquini, M., Altieri, M., Defazio, G., Biondi, M., Berardelli, A. (2012) Psychiatric disorders in patients with essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord.*; 18(8);971-3.

Fahn, S., Elton, R.L. Members of the UPDRS Development Committee: Unified Parkinson's disease rating Scale. In: Fahn, S., Marsden, C.D., Calne, D.B., Lieberman, A., eds. (1987). *Recent Developments in Parkinson's disease. Vol. II.* Florham Park, New Jersey: Macmillan Health Care Information, pp.153-163.

Fahn, S., Tolosa, E., Marin, C. (1998). Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's Disease and Movement Disorders.* Baltimore-Munich: Urban & Schwarzenberg, 1988, pp225-234.

Fahn, S., Jankovic, J., Hallett, M. (2011). *Principles and Practice of Movement Disorders.* Elsevier Inc., Saunders. ISBN-13:9781437723694.

Fahn, S., Hallett, M., Jankovic, J. (2014 Jul). *24th Annual Course "A Comprehensive Review of Movement Disorders for the Clinical Practitioner."* Aspen, Colorado, organised by The College of Physicians and Surgeons of Columbia University, Continuing Medical Education.

Fekete, R., Jankovic, J. (2011). Revisiting the relationship between essential tremor and Parkinson's Disease. *Mov Disorder*; 26: 391-8.

Ferreira, J.J., Katzenschlager, R., Bloem, B.R., Bonuccelli, U., Burn, D., Deuschl, G., Dietrichs, E., Fabbrini, G., Friedman, A., Kanovsky, P., Kostic V., Nieuwboer, A., Odin, P., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Schupbach, M., Tolosa, E., Trenkwalder, C., Schapira, A., Berardelli, A., Oertel, W.H. (2013). Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *European J Neurol*, 20:5-15. DOI:10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x.

Findley, L.J. (1996). Classifications of tremors. *J Clin Neurophysiol*, 13(2):122-132.

Gallea, C., Popa, T., Garcia-Lorenzo, D. (2015 Oct). Intrinsic signature of essential tremor in the cerebello-frontal network. *Brain*, 138(Pt 10):2920-33. doi: 10.1093/brain/awv171. Epub 2015 Jun 26.

Gasparini, M., Bonifati V., Fabrizio, E. (2001). Frontal lobe dysfunction in essential tremor: a preliminary study. *J Neurol*, 248:399-402.

Goetz, C.G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G.T., Counsell, C., Giladi, N., Holloway, R.G., Moore, C.G., Wenning, G.K., Yahr, M.D., Seidl, L. (2004). Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging scale: status and recommendations. *Mov Disord.*, 19:1020-1028. doi: 10.1002/mds.20213.

Growdon, J.H. (1975). The effect on essential tremor. *Neurology*, 1975;25:259-262.

Gulcher, Jonsson, P., Kong, A., Kristjansson, K., Frigge Michael, L., Karason, A., Einarsdottir I.E., Stefansson H., Einarsdottir Anna S., Sigurdardottir S., Baldursson S., Bjornsdottir S., Hrafnkelsdottir S. M., Jakobsson, F., Bendickz J., Stefansson, K. (1997 Sep). Mapping of familial essential tremor gene FET1 to chromosome 3q13. *Nature Genetics*, 17(1): 84-7.

Gulsuner, H.U., Gulsuner, S., Mercan, F.N., Onat, O.E., Walsh, T. (2014). Mitochondrial serine protease HTRA2 p.G399S in a kindred with essential tremor and Parkinson's disease, *Proc.Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 111,18285-18290.

Hallett, M., Dubinsky, R.M. (1993). Glukoze metabolisms in the barain of patients with essential tremor. *J Neurol Sci.* 114:45-8.

Hankey, G.J., Wardlaw, J.M. (2002). *Clinical Neurology. Movement disorders: Essential tremor.* Manson Publishing, London, p.121.

Hao, D., Wen-Jie, X., Wei-Dong, L., Mao-Sheng, H., Jankovic, J. (2006 Mar). Genetic analysis of the GABRA1 gene in patients with essential tremor. *Neuroscience Letters*, 13.

Hariz, M.I. (2013 Aug). Review. From functional neurosurgery to "interventional" neurology: survey of publications on thalamotomy, pallidotomy, and deep brain stimulation for Parkinson's disease from 1966 to 2001. *Mov Disord*, 18(8):845-53.

Helmich, R. (2015). Update of Tremor. Pathophysiology (educational session 8.12.). *XXI World congress on PD and Related disorders.* 6. – 9.12.2015. Milan, Italy

Higgins, J.J., Pho, L.T., Nee, L.E. (1997 Nov). A gene (ETM) for essential tremot maps to chromosome 2p22 – p25. *Mov Disord.*, 12(6): 859 – 64.

Higgins, J.J., Loveless, J.M., Jankovic, J., Patel, P.I. (1998). Evidence that a gene for essential tremor maps to chromosome 2p in four families. *Mov Disord*, 13: 972–7.

Higgins, J.J., Jankovic J., Lombardi Roni, Q., Pucilowska, J., Eng King Tan, Ashizawa, T., Ruszczyk, M.U. (2003). Haplotype analysis of the ETM2 locus in familial essential tremor. *Neurogenetics*, 4:185 – 189.

Higgins, J.J., Lombardi, R.Q., Tan, E.K., Jankovic, J., Pucilowska, J., Rooney, J.P. (2004 Oct). Haplotype analysis at the ETM2 locus in a Singaporean sample with familial essential tremor. *Clin Genet*, 66(4):353 – 7.

Higgins, J.J, Lombardi, R.O., Pucilowska, J., Jankovic, J., Tan, E.K., Rooney, J.P. (2005). A variant in the HS1-BP3 gene is associated with familial essential tremor. *Neurology*, 64(3):417-421.

Higgins, J.J., Lombardi, R.Q., Pucilowska, J., Jankovic, J., Golbe, L.I., Verhagen, L. (2005). HS1-BP3 gene variant is common in familial essential tremor. *Mov Disord*, 2006; 21: 306–9.

Higgins, J.J., Lombardi, R.Q., Pucilowska, J., Jankovic, J., Rooney, J.P. (2005). A variant in the HS1-BP3 gene is associated with familial essential tremor. *Neurology*, 64(3):417 – 421.

Hirai, T., Miyazaki, M. (1983). The correlation between tremor characteristics and the predicted volume of effective lesions in stereotactic nucleus ventralis intermedius thalamotomy. *Brain*, 106:1001-18.

Hopfner, F., Stevanin, G., Müller, S.H., Mundwiler, E., Bungeroth, M., Durr, A., Pendziwiat, M., Anheim, M., Schneider, S.A., Tittmann, L., Klebe, S., Lorenz, D., Deuschl, G., Brice, A., Kühlenbäumer, G. (2015 Apr). The impact of rare variants in FUS in essential tremor. *Mov Disors*, 15;30(5):721-4. doi: 10.1002/mds.26145. Epub 2015 Jan 28.

Hor, H., Francescato, L., Bartesaghi, L., Ortega-Cubero, S., Kousi, M., Lorenzo-Betancor, O., Jiménez-Jiménez, F.J., Gironell, A., Clarimón, J., Drechsel, O., Agúndez, J.A., Kenzelmann Broz, D., Chiquet-Ehrismann, R., Lleó, A., Coria, F., García-Martin, E., Alonso-Navarro, H., Martí, M.J., Kulisevsky, J., Hor, C.N., Ossowski, S., Chrast, R., Katsanis, N., Pastor, P., Estivill, X. (2015). Missense mutations in TENM4, a regulator of axon guidance and central myelination, cause essential tremor. *Hum Mol. Genet.* doi:10.1093/hmg/ddv281.

<http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/>

<http://pngu.mgh.harvard.edu/purcell/plink/k>

<https://psychohawks.wordpress.com/2010/10/31/effect-size-for-analysis-of-variables-anova/>

Hua, S.E., Lenz, F.A., Zirh, T.A., Reich, S.G., Dougherty, P.M. (1998). Thalamic neuronal activity correlated with essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64:273-6.

Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L., Lees, A.J. (1992). The accuracy of the clinical diagnosis of Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55:181-184.

Ibanez, J., Gonzalez de la Aleja, J., Gallego, J.A., Romero, J.P., Saiz-Diaz, R.A., Benito-Leon, J., Rocon, E. (2014). Effects of alprazolam on cortical activity and tremors in patients with essential tremor. *Plos One.*, Mar 25;9(3):e93159.

Illarioskin, S.N., Rahmanov, R., Ivanova-Smilenskaja, I.A., Bris, A., Markova, E.D., Miklina, N.I., Kljusnikov, S.A., Limborskaja, S. (2002). Molekularno-geneticheski analiz esencialnovo tremora. *Genetika*, 38 (12):1704 –1709. [Illarioškins, S.N., Rahmanovs, R.A. *et al.* (2002). Esenciālā tremora molekulāri - ģenētiskā analīze. *Ģenētika*, 38 (12):1704 –1709]

Inashkina, I., Radovica, I., Smeltere, L., Vitols, E., Jankevics, E. (2008 May). An association between essential tremor and ETM2 locus in Latvian population. *European Journal of Human Genetics*, Vol 16 Suppl.2

Innis, M.A., Gelfand, D.H., Sninsky, J.J., White, T.J. (1990). PCR protocols: a guide to methods and applications. Academic press.

- Yates, F. (1934). "Contingency table involving small numbers and the χ^2 test". Supplement to the Journal of the Royal Statistical Society 1(2): 217–235.
- Jain, S., Lo, S.E., Louis, D.E. (2006). Common misdiagnosis of a common neurological disorder; how are we misdiagnosing essential tremor? *Arch Neurol.*, 63:1100-4.
- Jankovic, J. (2002). Essential tremor: a heterogenous disorder. *Mov. Disord*, 17(40): 638-44.
- Jankovic, J. (2014). Tremors: Classification, Pathogenesis, and Treatment. *24th Annual Course "A Comprehensive Review of Movement Disorders for the Clinical Practitioner."* Aspen, Colorado, organised by The College of Physicians and Surgeons of Columbia University, Continuing Medical Education.
- Jeanneteau, F., Funalot, B., Jankovic, J., Deng, H., Lagarde, J.P., Lucotte, G., Sokoloff, P. (2006). A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. *PNAS*, 103(28): 10753 – 10758.
- Jhunjhunwala, K., Pal, K. (2014 Aug). The Non-motor Features of Essential Tremor: A Primary Disease Feature or Just a Secondary Phenomenon? *Tremor Other Hyperkinet Mov*, 5;4:255. doi: 10.7916/D8D798MZ.
- Jeuptner, M., Weiller, C. (1995). Review: does measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity? Implications for PET and fMRI. *Neuroimage*, 2:148-156.
- John, S.W., Weitzner, G., Rozen, R., Sriver, C.R. (1991). A rapid procedure for extracting genomic DNA from leukocytes. *Nucleic Acids Res*, 19:408.
- Kaplan, H., Sadok, B. (1995). *Comprehensive text book of Psychiatry*, Six edition, vol.1, Williams&Wilkins, Baltimore, p.224
- Kim, J.H., Cho, Y.H., Kim, J.K., Park, Y.G., Chang, JW. (2005 Aug). Frequent sequence variation at the ETM2 locus and its association with sporadic essential tremor in Korea. *Mov Disord*, 9.
- Koller, W.C. (1989). Tradozone in essential tremor. Probe of serotonergic mechanisms. *Clin Neuropharmacol*, 12:134–137.
- Kovach, M. J., Ruiz, J., Kimonis, K., Mueed, S., Sinha, S., Higgins, C., Elble, S., Elble, R., Kimonis V. E. (2001). Genetic heterogeneity in autosomal dominant essential tremor. *Genetics in Medicine*, 3(3):197–199.
- Kuhlenbäumer, G., Hopfner, F., Deuschl, G. (2014 Mar). Genetics of essential tremor: meta-analysis and review. *Neurology*, 18;82(11):1000-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000000211.
- Labbé, C, Soto-Ortolaza, A. (2013 Aug). Investigating the role of *FUS* exonic variants in Essential Tremor. *Parkinsonism Relat Disord.*; 19(8): 755–757.

- Lacritz, L.H., Dewey, R. Jr., Giller, C., Cullum, C.M. (2002). Cognitive functioning in individuals with “benign” essential tremor. *J Int Neuropsychol Soc*, 8:125–129.
- Lam R.W., Michalak E.E., Swinson R.P. (2006). *Assessment Scales in Depression and Anxiety*. Informa UK Ltd.
- Lau, L.M., Breteler, M.M. (2006). Epidemiology of Parkinson’s Disease. *Lancet Neurol.*, 5, 525-535.
- Leentjens, A.F.G., Verhey, F.R.J., Gert-Jan Luijckx, and Troost, J. (2000 Nov). The validity of the Beck Depression Inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, Vol 15, I 6, pp. 1221–1224.
- Leentjens, A.F., van den Akker, M., Metsemakers, J.F., Lousberg, R., Verhey, F.R. (2003). Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson’s disease: a register study. *Mov Disord.*, 18:414-418. doi: 10.1002/mds.10387.
- Leentjens, A.F.G., Dujardin, K., Marsh, L., Martinez-Martin, P., Richard, I.H., Starkstein, S.E., Weintraub, D., Sampaio, C., Poewe, W., Rascol, O., Stebbins, G.T., Goetz, C.G. (2008). Anxiety Rating Scales in Parkinson’s Disease: Critique and Recommendations. *Mov Disord*, 23(14), pp2015-25.
- Li, Z.W., Xie, M.J., Tian, D.S, Li, J.J., Zhang, J.P., Jiao, L., Tang, Z.P., Tang, R.H. (2011). Characteristics of depressive symptoms in essential tremor. *J Clin Neurosci*, 18:52–56.
- Lyons, K.E. and Pahwa R. (2005). *Handbook of Essential tremor and other tremor disorder*. Taylor&Francis Group, Boca Raton, p.6-8.
- Lyons, K.E. and Pahwa R. (2005). *Handbook of Essential tremor and other tremor disorder*. Taylor&Francis Group, Boca Raton, p. 81.
- Lyons, K.E. and Pahwa R. (2005). *Handbook of Essential tremor and other tremor disorder*. Taylor&Francis Group, Boca Raton, p.173-4.a
- Lombardi, W.J., Woolston, D.J., Roberts, J.W., Gross, R.E. (2001). Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology*, 57:785–790.
- Lorenz, D., Frederiksen, H., Moises, H., Kopper, F., Deuschl, G., Christensen, K. (2003). High concordance for essential tremor in monozygotic twins of old age. *Nurology*, 62:208-211.
- Lorenz, D., Schwieger, D., Moises, H., Deuschl G. (2006). Quality of life and personality in essential tremor patients. *Mov Disord*, 21:1114–1118.
- Louis, E.D., Wendt, K.J., Pullman, S.L., Ford, B. (1998 Dec). Is essential tremor is symmetric? Observation data from a community-based study of essential tremor. *Arch Neurol.*, 55(12):1553-9.

Louis, E.D., Ottman, R., Hauser, W.A. (1998). How common is the most common adult movement disorder?: estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. *Mov Disord*, 13:5-10.

Louis, E.D. (2001). Etiology of essential tremor: should we be searching for environmental causes? *Mov disord*. 16:822-9.

Louis, E.D., Barnes, L., Albert, S.M., Cote, L., Schneier, F.R., Pullman, S.L., Yu, Q. (2001). Correlates of functional disability in essential tremor. *Mov Disord*, 16:914–920.

Louis, E.D., Ford, B., Frucht, S., Barnes, L.F., W-Tang, M., Ottman, R. (2001). Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: a community-based family study. *Ann Neurol*, 49:761-9.

Louis, E.D., Zheng, W., Jurevicz, E.C. (2002). Elevation of blood β carboline alkaloids in essential tremor. *Neurology*, 59:1940-4.

Louis, E.D., Jurevicz, E.C. (2003). Applegate L. et al Association between essential tremor and blood lead concentration. *Environ Health Perspect*, 111:1707-11.

Louis E.D. (2005). Epidemiology and etiology of Essential tremor. In Lyons K.E. and Pahwa R. (ed.): *Handbook of Essential tremor and other tremor disorder*. Taylor&Francis Group, Boca Raton, pp.13-17.

Louis, E.D., Applegate, L., Graziano, J.H. (2005). Interaction between blood lead concentration and delta-amino-levulinic acid dehydratase gene polymorphisms increases the odds of essential tremor. *Mov.disord*. 20:1170-7.

Louis, E.D., Faust, P.L., Vonsattel, J.P., Honig, L.S., Rajput, A., Robinson, C.A., Rajput, A., Pahwa, R., Lyons, K.E., Ross, G.W., Borden, S., Moskowitz, C.B., Lawton, A., Hernandez, N. (2007). Neuropathological changes in essential tremor. *Brain*, 130: 3297-307.

Louis, E.D., Benito-Leo'n, J., Bermejo-Pareja, F. (2007). Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Self-reported depression and antidepressant medication use in essential tremor: cross-sectional and prospective analyses in a population-based study. *Eur J Neurol*, 14:1138–1146.

Louis, E.D., Faust, P.L., Vonsattel, J.P., Honig, L.S., Rajput, A., Robinson, C.A., Rajput, A., Pahwa, R., Lyons, K.E., Ross, G.W., Borden, S., Moskowitz, C.B., Lawton, A., Hernandez, N. (2007 Dec). Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain*; 130(Pt 12):3297-307. Epub 2007 Nov 19.

Louis, E.D. (2010 Jun). Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry. *Lancet Neurol.*, 9(6):613-22. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70090-9. Epub 2010 May 5.

Louis, E.D. (2010). Essential tremor as a neuropsychiatric disorder. *J Neurol Sci.*, 289:144-148. doi: 10.1016/j.jns.2009.08.029.

Louis, E.D. and Ferreira, J.J. (2010). How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov. Disorders*, 25: 534-41. DOI: 10.1002/mds.22838.

Louis, E.D., Huey, E.D., Gerbin, M., Viner, A.S. (2012 Oct). Depressive traits in essential tremor: impact on disability, quality of life, and medication adherence. *Eur J Neurol.*, 19(10):1349-54. Doi:10.1111/j.1468-1331.20

Louis, E.D. (2013). About Essential tremor. International Parkinson and Movement Disorder Society CME (Continuing Medical Education).

Louis, E.D., Babij, R., Cortés, E., Vonsattel, J.P., Faust, P.L. (2013 Jun). The inferior olivary nucleus: a postmortem study of essential tremor cases versus controls. *Mov Disord.* 28(6):779-86. doi: 10.1002/mds.25400. Epub 2013 Mar 11

Louis, E.D., Ottman, R. (2014 Aug). How many people in the USA have Essential tremor? Deriving a population estimate based on epidemiological data. *Tremor and Other Hyperk Mov.* doi: 10.7916/D8TT4P4B

Louis, E.D., Hernandez, N., Michalec, M. (2015 Jun). Prevalence and correlates of rest tremor in ET; cross-sectional survey of 831 patients across four distinct cohorts. *European Journal of Neurology*, 22(6):927-32

Louis, E.D. (2016). More Time with Tremor: The Experience of Essential Tremor Versus Parkinson's Disease Patients. *Mov Disord Clin Pract.*, 3(1): 36–42. doi:10.1002/mdc3.12207.

Lovibond, S.H., Lovibond, P.F. (1995). *Manual for the depression anxiety stress scales*. Sydney: NSW, the Psychology Foundation of Australia.

Lucotte G., Lagarde J.P., Funalot B., Sokoloff P. (2006). Linkage with the Ser9Gly DRD3 polymorphism in essential tremor families. *Clinical Genetics*, 69(5): 437 – 440.

Lundervold, D.A., Ament, P.A., Holt, P. (2013). Social Anxiety, Tremor Severity, and Tremor Disability: A Search for Clinically Relevant Measures. *Psychiatry*, Article ID 257459.

Ma, S., Davis, T.L, Blair, M.A., Fang, J.Y., Bradford, Y., Haines, J.L, Hedera, P. (2006). Familial Essential Tremor With Apparent Autosomal Dominant Inheritance: Should We Also Consider Other Inheritance Modes? *Movement Disorders*, 21(9): 1368 – 1374.

Mally, J., Baranyi, M. (1994). Change in concentrations of aminoacids in cisternal CSF of patients with essential tremor. *J.Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57(8):1012-3.

Mally, J., Baranyi, M., Vizi, E.S. (1996). Change in the concentrations of aminoacids in CSF and serum of patients with essential tremor. *J Neural Transm*, 103:555-60.C

Mattick, R.P., Clarke, J.C. (1998 Apr). Development and validation of measures of social phobia scrutiny fear and social interaction anxiety. *Behav Res Ther.*, 36(4):455-70. doi: 10.1016/S0005-7967(97)10031-6.

MDS 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (2013). Sydney, Australia 16-20.06.

Menza, M.A., Robertson-Hoffman, D.E., Banapace, A.S. (1993). Parkinson's disease and anxiety; comorbidity with depression. *Biol Psychiatry*, 34:465-70.

Merner, N.D, Girard, S.L, Catoire, H., Bourassa, C.V., Belzil, V.V., Rivière, J.B., Hince, P., Levert, A., Dionne-Laporte, A., Spiegelman, D., Noreau, A., Diab, S., Szuto, A., Fournier, H., Raelson, J., Belouchi, M., Panisset, M., Cossette, P., Dupré, N., Bernard, G., Chouinard, S., Dion, P.A., Rouleau, G.A. (2012). Exome sequencing identifies FUS mutations as a cause of essential tremor. *Am. J.Hum.Genet.*, 91:313-9.

Minen, M.T. and Luis, E.D. (2008 Aug). Emergence of Parkinson's disease in essential tremor: a study of the clinical correlates in 53 patients. *Mov Disord.* 23: 1602-5 *Mov Disord.*, 15;23(11):1602-5. doi: 10.1002/mds.22161. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed

Minor, L. (1925). *Neurol Psychiatry*, 99:586-633.

Modugno, N.(1998). Botulinum toxin restores presynaptic inhibition of group Ia afferents in patients with essential tremor. *Muscle Nerve*, 21(12):1701-5.

Morgan, J.C. and Sethi, K.D. (2005). Drug- and Toxin-Induced Tremor. In Lyons, K.E. and Pahwa R. (ed.). *Handbook of Essential tremor and other tremor disorder*. Taylor&Francis Group, Boca Raton, pp.332-333

Most, G.F. (1836). *End de med Praxis*, 2;555.

Nazem, S., Siderowf, A.D., Duda, J.E., Have, T.T., Colcher, A., Horn, S.S., Moberg, P.J., Wilkinson, J.R., Hurtig, H.I., Stern, M.B., Weintraub, D. (2009). Montreal cognitive assessment performance in patients with Parkinson's disease with "normal" global cognition according to Mini-mental state examination score. *J Am Geriatr Soc.*, 57:304-308. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.02096.x.

Nutt, D., Ballenger, J. (2003). *Anxiety disorders: Panic Disorder and Social Anxiety Disorder*. Blackwell Publishing Ltd, Oxford (Wacker et al 1992).

O'Brien, M.D. (1981). Benign familial tremor treated with primidone. *Br Med J*, 282:178-180.

Olanow C.W., Stocchi, F., Lang, A.E. (2011). *Parkinson's Disease. Non-Motor and Non-Dopaminergic Features*. Blackwell Publishing Ltd, pp 183-201.

Olanow C.W. and Obeso, J.A. (2011 Oct). Levodopa toxicity and Parkinson disease. *Neurology*, vol. 77, 15:1416-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e318232ac0a.

Olsvik, O, Wahlberg, J., Petterson, B., Uhlén, M., Popovic, T., Wachsmuth, I.K, Fields, P.I. (1993 Jan). Use of automated sequencing of polymerase chain reaction-generated amplicons to identify three types of cholera toxin subunit B in *Vibrio cholerae* O1 strains". *J. Clin. Microbiol.* 31 (1): 22–25. PMC 262614. PMID 7678018.

Pahwa, R., Lyons, K.E. (2003). Mirtazapine in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mov Disord*, 18:584–587.

Pahwa, A., Lyons, K.E., Pahwa, R. (2005). Medical treatment of Essential Tremor. In Lyons, K.E. and Pahwa R. (ed.). *Handbook of Essential tremor and other tremor disorder*. Taylor&Francis Group, Boca Raton, p.146.

Parkinson, J. (1817). *Essay on the Shaking Palsy*. London: Whittingam and Rowland for Sherwood, Neely and Jones.

Perlmutter, J.S. (2009). Assessment of Parkinson Disease Manifestations. *Curr Protoc Neurosci*, Oct; Chapter: Unit10.1. doi: 10.1002/0471142301.ns1001s49.

Peters, L. (2000). Discriminant validity of the Social Phobia and Anxiety Inventory (SPAI), the Social Phobia Scale (SPS) and the Social Interaction Anxiety Scale (SIAS). *Behav Res Ther* Sep; 38(9):943-50. doi: 10.1016/S0005-7967(99)00131-X.

Picillo, M., Fasano, A. (2016 Jan). Recent advances in Essential Tremor: Surgical treatment. *Parkinsonism Relat Disord*, 22 Suppl 1:S171-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.012. Epub 2015 Sep 7.

Plumb, M., Bain, P. (2007). *Essential tremor*. Oxford, p.102.

Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M.A., Bender, D., Maller, J., Sklar, P., de Bakker, P.I., Daly, M.J., Sham, P.C. (2007 Sep). PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet*, 81(3):559-75. Epub 2007 Jul 25.

Puschmann, A., Wszolek, Z.K. (2011 Feb). Diagnosis and treatment of common forms of tremor. *Semin Neurol.*, 31(1):65-77.

Radovica, I., Inashkina, I., Smeltere, L., Vitols, E., Jankevics, E. (2008). Case-control study of patients with essential tremor in Latvia. *European Journal of Neurology*. 15:988-990

Raethjen, J. and Deuschl, G. (2005). Pathophysiology of Essential tremor. In Lyons K.E. and Pahwa R. (ed.): *Handbook of Essential tremor and other tremor disorder*. Taylor&Francis Group, Boca Raton, p.28-30

Raethjen, J., Govindan, R.B., Kopper, F., Muthuraman, M., Deuschl, G. (2007). *Neurophysiol*; 97:3219-28.

Raethjen, J. and Deuschl, G. (2013). MDS 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Sydney, Australia 16-20.06.

Raethjen, J., Muthuraman, M. (2015 Oct). Cause or compensation? Complex changes in cerebello-thalamo-cortical networks in pathological action tremor. *Brain*, 138(Pt 10):2808-10. doi: 10.1093/brain/awv238.

Rajput, A.H., Offord, K.P. (1984). Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-Year Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 466-470.

Rajput, A.H., Rozdilsky, B., Akg, L., Rajput, A. (1993). Significance of parkinsonian manifestations in essential tremor. *Can J Neurol Sci*, 20(2):114-117.

Rajput, A.H. (2001). Increased noradrenaline levels in essential tremor brain. *Neurology*, 56(suppl 3):A302.

Rajput, A., Robinson, C., Rajput, A.H. (2004). Essential tremor course and disability: a clinicopathological study of 20 cases. *Neurology*, 62:932-6.

Rajput, A., Luo, C. (2009). GABA_A receptor alpha protein is increased in the cerebellar cortex of essential tremor patients. *Neurology*, 72(Suppl3):A100.

Rajput, A.H., Robinson, C.A., Rajput, M.L., Rajput, A. (2011 Jan). Cerebellar Purkinje cell loss is not pathognomonic of essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*, 17:16-21. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.08.009.

Rajput, A.H., Robinson, C.A., Rajput, M.L., Robinson, S.L, Rajput, A. (2012). Essential tremor is not dependent upon cerebellar Purkinje cell loss. *Parkinsonism and Related Disorders*, 18(5):626-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.01.013.

Rana, A.Q., Kelvin L.Chou. (2015). *Essential tremor in Clinical practice*, Springer

Rancans, E., Vrublevska, J, Snikere, S., *et al.* (2014). The point prevalence of depression and associated sociographic correlates in the general population of Latvia. *J Affect Disord*, 156: 104-110.

Rautacorpi, I., Takala, J., Martilla, R.J., Sievers, K., Rinne, U.K. (1982). Essential tremor in a Finnish population. *Acta Neurol Scandinav*, 66:58-67.

Rehncrona, S., Johnels, B., Widner, H., Tornquist, A.L., Hariz, M., Sydow, O. (2003). Long term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. *Mov Disord*, 18(2):163-170.

Reijnders, J.S., Ehrt, U., Lousberg, R., Aarsland, D, Leentjens, A.F. (2009). The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.*, 15:379-382. doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.09.003.

Reynolds, R.J. (1879). *A System of medicine*. Philadelphia, PA: Henry C Lea.

Richard, I.H. (2005). Anxiety disorders in Parkinson's disease. *Adv Neurol.*, 96:42-55.

Riedel, O., Klotsche, J., Spottke, A., Deuschl, G., Förstl, H., Henn, F., Heuser, I., Oertel, W., Reichmann, H., Riederer, P., Trenkwalder, C., Dodel, R., Wittchen, H.U. (2010).

Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *J Neurol.*, 257:1073-1082. doi: 10.1007/s00415-010-5465-z.

Rojo, A., Aguilar, M., Garolera, M.T., Cubo, E., Navas, I., Quintana S. (2003). Depression in Parkinson's disease: clinical correlates and outcome. *Parkinsonism Relat Disord.*, 10:23-28. doi: 10.1016/S1353-8020(03)00067-1.

Romero, J.P., Benito-Leon, J., Bermejo-Pareja, F. (2012 Sep). The NEDICES Study: Recent Advances in the Understanding of epidemiology of essential tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov* (NY). 2:tre-02-70-346-2. DOI: 10.7916/D8N58K4H

Sambrook, J., Fritsch, E. F., Maniatis, T. (1989). Molecular cloning: a laboratory manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press. ISBN : 0879693096

Sanger, F., Coulson, A.R. (1975). A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J. Mol. Biol.* 94 (3): 441–8. doi:10.1016/0022-2836(75)90213-2.

Seppi, K., Weintraub, D., Coelho, M., Peraz-Lioret, S. (2013 Nov). Update: Treatments for Non-motor Symptoms of Parkinson's disease – December 2012. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update.

Seppi, K., Weintraub, D., Coelho, M., Peraz-Lioret, S., Fox, S.H., Katzenschlager, R., Hametner, E.M., Poewe, W., Rascol O., Goetz C.G., Sampaio, C. (2011). The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Mov Disord.* Oct; 26(0 3): S42–S80. doi: 10.1002/mds.23884

Sue, Z., Sabol, S.Z., Hu S, Hamer, D. (1998). A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet* 103:273–279. Safren, S.A., Turk, C.L., Heimberg, R.G. (1998 Apr). Factor structure of Social Interaction Anxiety Scale and the Social Phobia Scale. *Behav Res Ther*, 36(4):443-53.

Schneier, F.R., Barnes, L.F., Albert, S.M., Louis, E.D. (2001 May). Characteristics of social phobia among persons with essential tremor. *J Clin Psychiatry*, 62:367-372. doi: 10.4088/JCP.v62n0511.

Schneider, S.A. and Deuschl, G. (2014 Jan). The Treatment of Tremor. *Neurotherapeutics*, 11(1): 128–138. doi:10.1007/s13311-013-0230-5.

Schnitzler, A., Münks, C., Butz, M. (2009 Aug). Synchronized brain network associated with essential tremor as revealed by magnetoencephalography. *Mov Disord*, 15;24(11):1629-35. doi: 10.1002/mds.22633.e

Schrag, A., Barone, P., Brown, R.G., Leentjens, A.F.G., McDonald, W.M., Strakstein, S., Weintraub, D., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G.T., Goetz, C.G. (2007).

Depression Rating Scales in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations. *Movement Disorders* Vol.22, No8, pp.1077-1092 Retrieved August 22, 2014 from www.movementdisorders.org/

Schrag, A., Hovris, A., Morley, D., Quinn, N., Jahanshahi, M. (2003). Young-versus older-onset Parkinson's disease: impact of disease and psychosocial consequences. *Mov Disord.*, 18:1250-1256. doi: 10.1002/mds.10527.

Schrag, A., Muenchau, A., Bhatia, K.P., Quinn, N.P., Marsden, C.D. (2000). Essential tremor: an overdiagnosed condition? *J Neurol.*, 247:955-9.

Schroeder, D., Nasrallah, H.A. (1982). High alcoholism rate in patients with essential tremor. *Am J Psychiatry.* 139;1471-3.

Sevitt, I. (1971). The effect of adrenergic beta-receptor blocking drugs on tremor. *Practitioner*, 207:677-678.

Shahed, J. and Jankovic, J. (2007). Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* Mar; 13(2):67-76. Epub 2006 Aug 2. Retrieved April 3, 2015 from PubMed database on the World Wide Web: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed

Shatunov, A., Jankovic, J., Elble, R., Sambuughin, N., Singleton, A., Hallett, M., Goldfarb, L., Higgins, J.J., Lombardi, R.Q., Pucilowska, J. and Tan, E.K. (2005). A variant in the HS1-BP3 gene is associated with familial essential tremor. *Neurology*, 65(12): 1995 – 1997.

Shatunov, A., Sambuughin, N., Jankovic, J., Elble, R., Lee, H.S., Singleton, A.B., Dagvadorj, A., Ji J., Zhang, Y., Kimonis, V.E., Hardy, J., Hallett M., Goldfarb, L.G. (2006). Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23. *Brain*, 129(9): 2318 – 2331.

Shill, H.A., Adler, C.H., Beach, T.G. *et al.* (2012 Jan). Brain biochemistry in autopsied patients with essential tremor. *Mov Disord*; 27(1):113-7. doi:10.1002/mds.24004.

Shulman, L.M., Taback, R.L., Rabinstein, A.A., Weiner, W.J. (2002). Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.*, 8:193–197. doi: 10.1016/S1353-8020(01)00015-3.

Sinoff, G., Badarny, S. (2014). Mild cognitive impairment, dementia, and affective disorders in essential tremor: a prospective study. *Tremor Other Hyperkinet Mov*, 24;4:227. Doi:10.1111/j.1468-1331.20

Skuskovnika, D. (2004). Comparison of State and Trait Anxiety of Latvians and Russians Residing in Latvia. *Baltic Journal of Psychology*, Vol 5, No 1, 21-32 pp.

Smeltere, L. (2015 Feb). Parkinsona slimības klīniskās izmeklēšanas medicīniskā tehnoloģija. www.vmnvd.gov.lv/datu-baze

Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R.E., Vagg, P.R., Jacobs, G.A (1983). Manual For State-Trait Anxiety Inventory (form Y). ("Self-evaluation Questionnaire"). Palo Alto, CA, Consulting Psychologists Press, Inc.

Spielberger, C.D., Gorush, R.L., Lushene, R.E. (1970). *Manual for the state-trait anxiety inventory*. Palo Alto, Calif.: Consulting Psychologists Press.

Stafansson, H., Steinberg, S., Petursson H, Gustafsson, O., Gudjondottir, I.H., Jonsdottir, G.A. (2009). Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. *Nat Genet*, 4:277-9.

Starkstein, S.E, Berthier, M.L, Bolduc, P.L., Preziosi, T.J., Robinson, R.G. (1989). Depression in patients with early versus late onset of Parkinson's disease. *Neurol.*, 39:1441-1445. doi: 10.1212/WNL.39.11.1441.

Tan, E.K., Fook-Chong, S., Lum, S.Y., Gabriel, C., Koh, K.K., Prakash, K.M., Louis, E.D. (2005). Non-motor manifestations in essential tremor: use of a validated instrument to evaluate a wide spectrum of symptoms. *Parkinsonism Relat Disord*, 11:375–380.

Tandberg, E., Larsen, J.P., Aarland, D., Cummings, J.L. (1996). The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. *Arch Neurol.*, 53:175-179. doi: 10.1001/archneur.1996.00550020087019.

Tharwani, H.M., Davidson, J.R. (2001 Dec) Symptomatic and functional assesment of social anxiety disorder in adults. *Psychiatr Clin North Am*, 24 (4):643-59.

Thenganatt, M.A., Louis, E.D. (2012 Nov). Personality profile in essential tremor: A case control study. *Parkinsonism Relat Disord.*, 18(9):1042-4.

Thier, S., Lorenz, D., Nothnagel, M., Poremba, C., Papengut, F., Appenzeller, S., Paschen, S., Hofschulte, F., Hussl, A.C., Hering, S., Poewe, W., Asmus, F., Gasser, T., Schöls, L., Christensen, K., Nebel, A., Schreiber, S., Klebe, S., Deuschl, G., Kuhlenbäumer, G. (2012). Polymorfisms in the glial glutamate transporter SLC1A2 are associated with essential tremor. *Neurology*, 79(3):243-248. DOI 10.2012/WNL.0b013e31826fdeed.

Topçuoğlu, V., Bez, Y., Sahin Biçer, D., Dib, H., Kuşçu, M.K., Yazgan, C., Ince Günal, D., Göktepe, E. (2006). Social phobia in essential tremor. *Turk Psikiyatri Derg.*, 17:93-100.

Van Der Giessen, R.S., Koekkoek, S.K., van Dorp, S., De Gruijl, J.R., Cupido, A., Khosrovani, S., Dortland, B., Wellershaus, K., Degen, J., Deuchars, J., Fuchs, E.C., Monyer, H., Willecke, K., De Jeu, M.T., De Zeeuw, C.I. (2008). Role of olivary electrical coupling in cerebellar motor learning. *Neuron.*,58(4):599-612.

Vilarino-Guell, C., Ross, O.A., Wider, C., Jasinska-Myga, B., Cobb, S.A., Soto-Otolaza, A.I., Kachergus, J.M., Keeling, B.H., Dachsel, J.C., Melrose, H.L., Behrouz, B., Wszolek, Z.K.,

Uitti, R.J., Aasly, J.O., Rajput, A., Farrer, M.J. (2010). LINGO 1 rs9652490 is associated with essential tremor and Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 16:109-11. 25:709-15.

Vingerhoet, F. (2015). XXI World Congress on Parkinson's Disease and related Disorders, Milan 6-9 December 2015.

Virgilio, G.H. (2000). Understanding Essential tremor. *Postgraduate medicine*, p.108.

Wills, A.J., Jenkins, I.H. (1995). A pozitron emmission tomography study of cerebral activation associated with essential and writing tremor. *Arch neurol*, 52:299-305.

Winkler, G.F., Young, R.R. (1971). The control of essential tremor by propranolol. *Ttrans Am Neurol Assoc*, 96:66-68.

Wu, R.M., Cheng, C.W., Chen, K.H. (2001 Feb). The COMT L allele modifies the association between MAOB polymorphism and PD in Taiwanese. *Neurology*, 13;56(3):375-82.

www.essentialtremor.org; (IETF; ET, depression, & anxiety 2015, Oct);

www.essentialtremor.org; (Herekar, A., Jankovic, J., Lyons, K. ET vs. PD)

www.ncbi.nlm.nih.gov

www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika/

www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika/, 2013

Zesiewicz, T.A., Elble, R., Louis, E.D., Hauser, R.A., Sullivan, K.L., Dewey, R.B. Jr., Ondo, W.G., Gronseth, G.S., Weiner, W.J. (2005 Jun). Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 28;64:2008–20. DOI: 10.1212/01.WNL.0000163769.28552.CD.

Zesiewicz, T.A., Shaw, J.D., Allison, K.G., Staffetti, J.S., Okun, M.S., Sullivan, K.L. (2013 Aug). Update on treatment of essential tremor. *Curr Treat Options Neurol*, 15(4):410-23. doi: 10.1007/s11940-013-0239-4.

Zesiewicz, T.A., Elble, R.J., Louis, E.D., Gronseth, G.S., Ondo, W.G., Dewey, R.B., Okun, M.S., Sullivan, K.L., Weiner, W.J. (2011). Evidence-based guideline update: Treatment of essential tremor. *Neurology*, Nov 8; 77(19): 1752–1755. doi: 10.1212/WNL.0b013e318236f0fd

Zuo, X., Jiang, H., Guo, J.F., Yu, R.H., Sun, Q.Y, Hu, L., Wang, L., Yao, L.Y., Shen, L., Pan, Q., Yan, X.X., Xia, K., Tang, B.S. (2010). Screening for two SNPs of LINGO 1 gene in patients with essential tremor or sporadic Parkinson's disease in Chinese population. *Neurosci Lett*, 481:69-72.

PIELIKUMI

1.1. pielikums. *Fahn, Tolosa, Marin* tremora novērtēšanas skala

Fahn, Tolosa, Marin Tremor Rating Scale

1-9 Tremor (rate tremor)

- 1) At rest (in repose). For head and trunk, when lying down
- 2) With posture holding
 - UE: arms outstretched, wrists mildly extended, fingers spread apart
 - LE: legs flexed at hips and knees; foot dorsi-flexed
 - tongue: when protruded
 - head and trunk: when sitting or standing
- 3) with Action(ACT) and Intention(INT):
 - UE: finger to nose and other actions
 - LE: toe to finger in flexed posture

Definitions for 1-9

0 = None
 1 = Slight. May be intermittent
 2 = Moderate amplitude. May be intermittent
 3 = Marked amplitude
 4 = Severe amplitude

| | | |
|---------------------------------------|--|--------------|
| 1. Face tremor | | REST ____ |
| 2. Tongue tremor | | REST ____ |
| | | POST ____ |
| 3. Voice tremor | | ACT/INT ____ |
| 4. Head tremor | | REST ____ |
| | | POST ____ |
| 5. Right upper extremity tremor | | REST ____ |
| | | POST ____ |
| | | ACT/INT ____ |
| 6. Left upper extremity tremor | | REST ____ |
| | | POST ____ |
| | | ACT/INT ____ |
| 7. Trunk tremor | | REST ____ |
| | | POST ____ |
| 8. Right lower extremity tremor | | REST ____ |
| | | POST ____ |
| | | ACT/INT ____ |

1

1.1. *pielikuma turpinājums*

9. Left lower extremity tremor REST _____
POST _____
ACT/INT _____

10. Handwriting _____

Have patient write the standard sentence: "This is a sample of my best handwriting", sign his or her name and write the date.

- 0 = Normal
- 1 = Mildly abnormal. Slightly untidy, tremulous
- 2 = Moderately abnormal. Legible, but with considerable tremor.
- 3 = Marked abnormal. Illegible
- 4 = Severely abnormal. Unable to keep pencil or pen on paper without holding hand down with other hand.

11-13. Ask the patient to join both points of the various drawings without crossing the lines. Test each hand, beginning with the lesser, without leaning the hand or the arm on the table.

Definitions for 11-13

- 0 = Normal
- 1 = Slightly tremulous. May cross lines occasionally.
- 2 = Moderately tremulous or crosses lines frequently.
- 3 = Accomplishes the task with great difficulty. Many errors.
- 4 = Unable to complete drawing.

11. Drawing A Right _____

Left _____

12. Drawing B Right _____

Left _____

13. Drawing C Right _____

Left _____

14. Pouring Right _____

Use firm plastic cups, about 8 cm tall, filled with water to 1 cm from top. Ask patient to pour water from one cup to another. Test each hand separately.

Left _____

- 0 = Normal
- 1 = More careful than a person without tremor, but no water is spilled.
- 2 = Spills a small amount of water (up to 10% of the total amount).
- 3 = Spills a considerable amount of water (> 10-50%)
- 4 = Unable to pour water without spilling most of the water.

15. Speaking _____

This includes spastic dysphonia if present

- 0 = Normal
- 1 = Mild voice tremulousness when "nervous" only
- 2 = Mild voice tremor, constant
- 3 = Moderate voice tremor
- 4 = Severe voice tremor. Some words difficult to understand.

16. Feeding other than liquids

0 = Normal

1 = Mildly normal. Can bring all solids to mouth, spilling only rarely.

2 = Moderately abnormal. Frequent spills of peas and similar foods.
May bring head at least halfway to meet food.

3 = Markedly abnormal. Unable to cut or uses hands to feed.

4 = Severely abnormal. Needs help to feed.

17. Bringing liquids to mouth

0 = Normal

1 = Mildly abnormal. Can still use a spoon, but not if it is completely full

2 = Moderately abnormal. Unable to use spoon; uses cup or glass

3 = Markedly abnormal. Can drink from cup or glass, but needs two hands

4 = Severely abnormal. Must use a straw.

18 Hygiene

0 = Normal

1 = Mildly abnormal. Able to do everything, but is more careful than the average person

2 = Moderately abnormal. Able to do everything, but with errors;
uses electric razor because of tremor

3 = Markedly abnormal. Unable to do most fine tasks, such as putting on lipstick or shaving
(even with electric razor), unless using two hands.

4 = Severely abnormal. Unable to do any fine-movement tasks.

19. Dressing

0 = Normal

1 = Mildly abnormal. Able to do everything, but is more careful than the average person.

2 = Moderately abnormal. Able to do everything, but with errors.

3 = Markedly abnormal. Needs some help with buttoning or other activities, such as tying shoelaces.

4 = Severely abnormal. Requires assistance even for gross motor activities.

20. Writing

0 = Normal

1 = Mildly abnormal. Legible. Continues to write letters

2 = Moderately abnormal. Legible, but no longer writes letters.

3 = Markedly abnormal. Illegible

4 = Severely abnormal. Unable to sign checks or other documents requiring a signature.

21. Working

0 = Tremor does not interfere with job

1 = Able to work, but needs to be more careful than the average person

2 = Able to do everything, but with errors. Poorer than usual performance because of tremor

3 = Unable to do regular job. May have changed to a different job because of tremor.

Tremor limits housework, such as ironing.

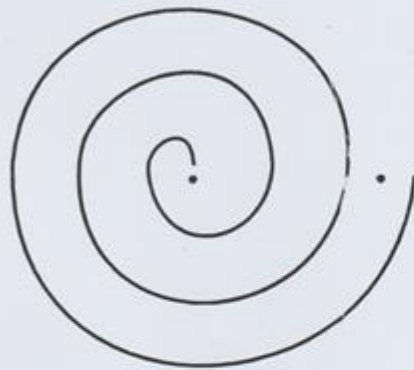
4 = Unable to do any outside job; housework is very limited.

1.1. *pielikuma turpinājums*

Non-Dominant Hand

Drawings A, B, and C and make with the _____ Left Hand
_____ Right Hand

DRAWING A



DRAWING B



DRAWING C



1.1. *pielikuma turpinājums*

Dominant Hand

Handwriting: This is a sample of my best handwriting

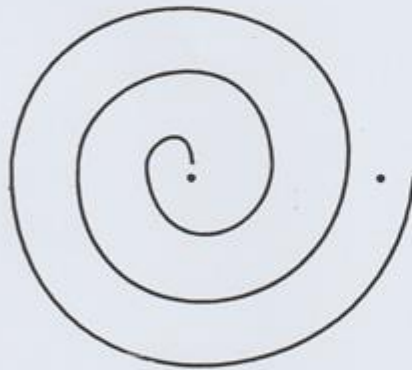
Signature: _____

Date: _____

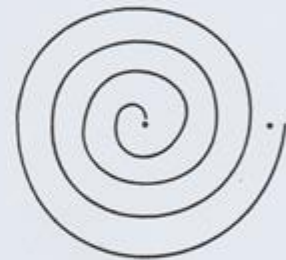
Drawings A, B, and C and make with the _____ Left Hand

_____ Right Hand

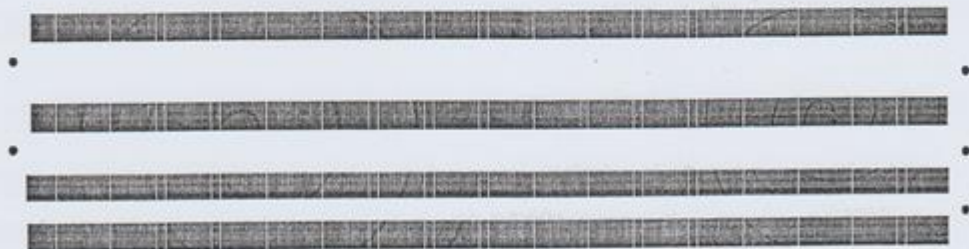
DRAWING A



DRAWING B



DRAWING C



1.2. pielikums. TETRAS skala (Tremor Research Group (TRG) Essential Tremor Rating Assessment Scale) (Elble et al., 2008)

| TETRAS | 1 | 2 | 3 | 4 |
|----------------------|-----------------------------|--|---|---------------------------------|
| Galva | <0.5 cm | 0.5 - 2.5 cm | 2.5 – 5 cm | >5 cm |
| Seja | Tik tikko manāms | Pamanāms | Redzams, klātesošs vairumam mm. kontrakciju | Rupjš, «izķēmojošs» tremors |
| Mēle | Tik tikko manāms | Pamanāms | Redzams, klātesošs vairumam mm. kontrakciju | Rupjš, «izķēmojošs» tremors |
| Balss | Viegla, tikai sakot ā vai ī | Sakot ā vai ī, kā arī minimāli runas laikā | Skaidri pamanāms tremors runas laikā | Dažus vārdus grūti saprast |
| Rokas | Tik tikko manāms | 1-3 cm | 5 -10 cm | ≥ 20cm |
| Kājas | Tik tikko manāms | Redzams, bet viegls | < 5 cm | > 5 cm |
| Spirāle | Tik tikko manāms | Redzams tremors | Spirāles kontūra ir daļēji neatpazīstama | Nevar saskaņot spirāles kontūru |
| Rokraksts | Tik tikko manāms | Redzams tremors, bet salasāms | Daži vārdi nav salasāmi | Pilnībā nesalasāms |
| Pieskaršanās punktam | Tik tikko manāms | 1-3 cm | 5-10 cm | > 20 cm |
| Stāvēšana | Tik tikko manāms | Redzams, bet viegls | Mērens | Stiprs |

1.3. pielikums. TRIG ET klasifikācija (Deuschl et al., 1998)

Noteikta (definite) ET diagnoze

1. Iekļaušanas kritēriji:

- Tremors: bilaterāls posturāls tremors ar vai bez kinētiska tremora, iesaistot plaukstu un apakšdelmus, tas ir redzams un persistējošs. (Pārējo ķermeņa daļu tremors var būt papildus klātesošs. Abpusējais tremors var būt asimetrisks. Pacients stāsta, ka tremors ir pastāvīgs, lai gan tā amplitūda var būt fluktuējoša. Tremors rada vai nerada nespēju.)
- Ilgums: vairāk kā 5 gadi.

2. Izslēgšanas kritēriji:

- Cita patoloģiska neiroloģiska simptomātika (izņemot tremoru un Fromenta simptomu (locekļu muskuļu rezistences palielināšanās pasīvo kustību laikā, ko nosaka citas ķermeņa daļas apzinātu kustību laikā), pilnai neiroloģiskai izmeklēšanai jābūt atbilstoši vecuma normai)
- Zināmu pastiprināta fizioloģiskā tremora cēloņu klātbūtne
- Vienlaicīga vai iepriekšēja tremorogēno medikamentu lietošana vai zāļu atcelšanas stāvoklis (Daudzi medikamenti, ietekmējot CNS, var radīt tremoru kā blakus parādību. Medikamentu inducēts tremors bieži vērojams kā darbības tremors. Pacientiem jābūt brīviem no medikamenta uz periodu, kas atbilst tā bioloģiskam efektam.)
- Tiesa vai netiesa nervu sistēmas trauma 3 mēnešus pirms tremora sākšanās (galvas trauma vai perifērs ievainojums, kura anatomiskā lokalizācija ir turpat)
- Anamnēze vai klīniski pierādījumi par psihogēna tremora sākumu (Klīniskās pazīmes par tremora frekvences nefizioloģiskām variācijām (>1Hz), neparasta un nekoncekventa uzvedība un spontāna remisija. Psihiatriski vai sociāli faktori (multipla somatizācija, sekundārs vinnests, tiesāšanās vai kompensācijas laikā) var atbalstīt psihogēna tremora diagnozi.)
- Pārlicinošs pierādījums par pēkšņu sākumu vai pakāpenisku (stepwise) pasliktināšanos

Varbūtējs (probable) ET

1. Iekļaušanas kritēriji:

- Tie paši kā noteiktam ET (Tremors var būt citās ķermeņa daļās nevis rokās. Tas var ietvert galvas un posturālu kāju tremoru. Lai gan nenormāla galvas pozīcija var liecināt par distonisku galvas tremoru.)
- Ilgums vairāk ka 3 gadi

2. Izslēgšanas kritēriji:

- Tie paši kā noteiktam tremoram
- Primārs ortostātisks tremors (izolēts, augstas frekvences (14-18Hz) bilaterāls sinhrons tremors kājās - stāvot)
- Izolēts balss tremors (Ir grūti diferencēt ET balss tremoru no laringeālas u.c.vokālā aparāta distonijas runas traucējumiem.)
- Izolēts pozīcijas specifisks vai uzdevuma specifisks tremors, iekļaujot profesionālu tremoru vai primāru rakstīšanas tremoru.
- Izolēts mēles vai zoda tremors

Iespējams (possible) ET

1. Iekļaušanas kritēriji:

1.3. pielikuma turpinājums

* I tips:

- Pacients, kuram piemīt noteikta vai varbūtēja ET kritēriji, bet ir arī cita atpazīstama neiroloģiska slimība kā, piemēram, parkinsonisms, distonija, mioklonuss, perifēra neiropātija vai nemierīgo kāju sindroms

- Pacients, kuram piemīt noteikta vai varbūtēja ET kritēriji, bet ir arī citi neskaidras nozīmes neiroloģiski simptomi, kas nav pietiekami, lai uzstādītu atpazīstamu neiroloģisku diagnozi. Šie simptomi var ietvert vieglas ekstrapiramidālas pazīmes kā hipomīmija, samazināta roku šūpošana vai viegla bradikinēzija.

* II tips:

- Monosimptomātisks un izolēts tremors ar neskaidru ET saistību. Tas ietver pozīcijas specifisku vai uzdevuma specifisku tremoru, tādu kā profesionāls tremors, primārs rakstīšanas tremors, primārs ortostātisks tremors, izolēts balss tremors, izolēts posturāls kāju tremors un vienpusējs posturāls rokas tremors.

2. Izslēgšanas kritēriji:

Tie paši kā noteiktam ET (2.-4. punkti).

2.1. pielikums. DNS izdalīšanai, genotipēšanai un sekvenēšanai lietotie ķīmiskie reaģenti, buferšķīdumi, fermenti un lietotā aparatūra

Ķīmiskie reaģentīvi

- Agarose Ultra Pure™ Agarose “Life Tehnologies” (Skotija)
- Elektroforēzes paraugu uznešanas krāsa 6x Loading Dye “MBI Fermentas”(Lietuva)
- Elektroforēzes garuma marķieri:
- Gene Ruler™ 100 bp DNA Ladder Plus “MBI Fermentas” (Lietuva)
- Gene Ruler™ 50 bp DNA Ladder Plus “MBI Fermentas” (Lietuva)
- Formamīds “ Applied Biosystems” (ASV)
- Kapilārās elektroforēzes garuma standarts Gene Scan™-500LIZ size standard “Applied Biosystems” (ASV)
- dNTP, “MBI Fermentas” (Lietuva)
- MgCl₂, “MBI Fermentas” (Lietuva)
- EtOH 96 % “Latvijas Balzāms” (Latvija)
- Na-acetāts “Merck” (Vācija)
- Etdīja bromīds “Sigma” (ASV)
- Big Dye Terminator v3.1. Cycle Sequencing RR - 100, “Applied Biosystems”(ASV)
- Fenols
- Hloroforms
- Izopropilspirts

Buferšķīdumi

- 50x TAE buferis (pH 8,0):
- 2M TRIS “Sigma” (ASV)
- 0,05 M EDTA (pH 8,0) “Sigma” (ASV)
- 10x Taq buf +(NH₄)₂SO₄, -MgCl₂, “MBI Fermentas” (Lietuva)
- 2,5x Seq Buf pH 9,0
- 200 mM TRIS-HCl “Sigma” (ASV)
- RBC Lysis A1 šķīdumu
- Cell Suspension Solution
- SDS šķīdums
- DNA Hydration solution (TE buferis)

Fermenti

- DNS polimerāze 2x AmpliTaq Gold™ PCR Master Mix “Applied Biosystems”(ASV), ilglaicīgi uzglabā -20°C, bet īslaicīgi +4°C (uzglabā atbilstoši ražotāja instrukcijām)
- DNS polimerāze TaqPol, “MBI Fermentas” (Lietuva)
- Garneļu sārmainā fosfatāze SAP, “MBI Fermentas” (Lietuva)
- Eksonukleāze I Exo I, “MBI Fermentas” (Lietuva)
- Proteināzes K

Genotipēšanai un sekvenēšanai lietotā aparatūra

- DNS amplifikators – GeneAmp PCR System 2400 “PERKIN ELMER” (ASV)
- Maisītājs – Vortex-2 genie G56OE “Scientific Industries” (ASV)
- Horizontālās elektroforēzes iekārta “Genera” (Koreja)
- Strāvas avots EPS 500/400 “Pharmacia” (Zviedrija)
- UV transiluminators – UVT-20 M/V “Herolab” (Vācija)
- Elektriskie svāri – KERN 440 – 35N “KERN & Shon GmbH” (Vācija)
- Sausais termostats (20 – 120⁰C) – THERMO-BLOCK TDB-120 “BIOSAN”(Latvija)
- Kapilārās elektroforēzes iekārta – ABI PRISM 310 Genetic Analyzer “Applied Biosystems” (ASV)
- pH-metrs – “OAKTON” (Singapūra)
- Magnētiskais maisītājs – MAGNETIC LABMIXER “LABOTEK instruments”(Latvija)
- Mikroviļņu krāsns
- Sekvenators ABI PRISM 3130xl Genetic Analyzer, “Applied Biosystems” (ASV)

2.2. pielikums. Mikrosatelītu genotipēšanai lietoto oligonukleotīdu sekvenču saraksts un paredzamais fragmentu garums

| Kandidāt- rajons | Uz priekšu ejošais oligonukleotīds | Atpakaļejošās ķēdes oligonukleotīds | Fluorisce- ntā iezīme (ja ir) | Paredza- mais fragment- a garums, (bp) |
|-----------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|--|--|
| ETM1 lokusa oligonukleotīdi | | | | |
| D3S3585 | 5' TTGTATTTACCTTAAGGATGG 3' | 5' GTGCTCATGGAAGAATAAGTTT 3' | VIC | 126 |
| D3S1267 | 5' TCACTAAGTGGCCACACAGAA 3' | 5' CCGAGGGATGGCACAGGGACT 3' | NED | 79 |
| D3S3576 | 5' GATCTAGTTGGCAAGGCGT 3' | 5' TTGGACTCGAGCAATCC 3' | PET | 202-214 |
| D3S3620 | 5' TGGAGGAGCATTAGGACTT 3' | 5' GGCCTCTTAGCAAATGAA 3' | FAM-6 | 93-121 |
| D3S3720 | 5' AGCAATCCTCCAGCCT 3' | 5' GCTGTATCTGAATCTAAAGCCT 3' | FAM -6 | 216-236 |
| D3S3585 | 5' CTTGATAACATGCAGGCTCTTTGG 3' | 5' CCTTGTCTTTAGAAGTAAACAGGTG 3' | PET | 227-271 |
| D3S3526 | 5' ACTTCTCCAGGGAACACATTG 3' | 5' TGCATGAATAAGAGACTGTACCTTG 3' | FAM-6 | 192-204 |
| ETM2 lokusa oligonukleotīdi | | | | |
| D2S1358 | 5' GTTGTGGGCTTAATTGCATC 3' | 5' GGGCTCACACTAACAGCCTA 3' | FAM-6 | 157-161 |
| D2S220 | 5' TATATGTCTCTTGGTTGGCA 3' | 5' TAACTGGTTCTCAGAGCCAG 3' | PET | 157-177 |
| D2S2150 | 5' CTGAAACCCCATTCGTTTA 3' | 5' CTTGACTGCTCCCCAAAA 3' | VIC | 154-186 |
| D2S2201 | 5' GTGGGCACTTGGCAGATAAC 3' | 5' TACATCTCAGCCCCATCAGG 3' | VIC | 214-228 |
| D2S218 | 5' AGAATACATGTGAAGTCCCT 3' | 5' CCTCGTGAGGTTCAAAAGTA 3' | FAM-6 | 267-277 |
| D2S2221 | 5' ACCGTTGGGTTGAGATATGTTT 3' | 5' GTGCTTTATTACGCACTCTTGT 3' | VIC | 166-190 |
| D2S1324 | 5' TCAAATACCCAGAAATACAAAGG 3' | 5' GACACTGTTGAAAATCCCC 3' | PET | 202-211 |
| D2S2337 | 5' AGCTGCCGATTCCTGCG 3' | 5' AGCAAAGAGCGATGAACCA 3' | VIC | 266-308 |
| D2S73 | 5' CTGACAGGTTGAGGCTGCA 3' | 5' CAGTTTGTATGTATGTTTGATA 3' | FAM-6 | 140-146 |

2.3. pielikums. Kandidātrajonu sekvenēšanai lietoto oligonukleotīdu sekvenču saraksts

| Kandidāt-rajons | Uz priekšu ejošais oligonukleotīds | Atpakaļejošās ķēdes oligonukleotīds |
|--|------------------------------------|-------------------------------------|
| <i>DRD3</i> eksons (ex)1-2 | 5' AAAAATGTAAC TAAGCAACCAAGC 3' | 5' AAGGCCAGGA ACTCAGGGAAG 3' |
| <i>DRD3</i> ex2-lo | 5' AGGGAGTAGGAGTGCCAAC 3' | 5' CAGGGGTTTCTTCTCACCTG 3' |
| <i>DRD3</i> ex3-lo | 5' CAACAACAACAACGCAGAAAAG 3' | 5' TTTGCATTCTGTGGCATTCTC 3' |
| <i>DRD3</i> ex4-lo | 5' CTCTACCCTCAAGGACCTG 3' | 5' AATCATGCACTGCTGGACAC 3' |
| <i>DRD3</i> ex5-6-lo | 5' TCCCTCAGATGTTCCCTTTG 3' | 5' CTGTCATCAAATTTCCGATAGC 3' |
| <i>DRD3</i> ex7-lo | 5' TGGGTATGCAAAACTTCCAGC 3' | 5' ACCTGACAAGCAGGGACATC 3' |
| <i>HCL1</i> -ex1 | 5' ACAACTCCCATTGCTTTGC 3' | 5' TAGAAGGCCCTTTCCAAGC 3' |
| <i>HCL1</i> ex2 | 5' AAGAAGGCAGTGACACAGG 3' | 5' CTCACCTTCCCCAAGTCTC 3' |
| <i>HCL1</i> ex3 | 5' CTGGGAAGATGGGTTTCTTG 3' | 5' ATGATCCACCCACCTTGGC 3' |
| <i>HCL1</i> ex4 | 5' ACATGCCTACATCCCCTCC 3' | 5' AAGAAGCATGTGCCTCCATC 3' |
| <i>HCL1</i> ex5 | 5' AGCCTGAAGCCCCTACAAAC 3' | 5' GCTGATGACA ACTGCTGGAAG 3' |
| <i>HCL1</i> ex6 | 5' CCTGCTGACCTCTTCTCC 3' | 5' TCTGCCCTCTGTATTCTGG 3' |
| <i>HCL1</i> ex7 | 5' CAGCTGTTGAGCATCCAATG 3' | 5' GGCATGGAGGATATAGTCTGG 3' |
| <i>HCL1</i> ex7los | 5' CTCCACTGATTCTTCTCAC 3' | 5' TTCTTCACGCTTCTCTGTC 3' |
| <i>HCL1</i> ex8 | 5' CCCACTCTCCAATCCAAGAC 3' | 5' ACCCCTTAGGCTCCTGTCTG 3' |
| <i>HCL1</i> ex9 | 5' GAGTGAAGATGGAGGCTTGC 3' | 5' GAAGGCAAGGTCTCAGTGC 3' |
| <i>HCL1</i> ex10 | 5' CACAGTGCTCCACACTGTCTC 3' | 5' GCAAATTCTCTGCTTCTCC 3' |
| <i>HCL1</i> ex11,12 | 5' CAGGGGAGGTAAGAGGAAG 3' | 5' TTTGGACATGGAAATCACAG 3' |
| <i>HCL1</i> 5' netran-slējamais gals | 5' CCAGCACCTGGTCTTTCAG 3' | 5' CCAGGTAGGTTCTCCTCAAC 3' |
| <i>HCL1</i> 3' netran-slējamais gals | 5' GGCCACTTGGACTCTTCC 3' | 5' GTGCACGCCTGTAGTTGC 3' |
| <i>HS1-BP3</i> Ex7 | 5' CTCTGACCCTTCCATGCATGCTG 3' | 5' TACGGCCCCACATGTCTTG 3' |
| <i>LINGO1</i> rs8030859, rs74844064, rs34476171, rs9652490 | 5' TG CTCACCACA CTCGAAAGG 3' | 5' TGAACCAGGCCCTATTTAGCC 3' |
| <i>LINGO1</i> rs7177008 | 5' CACACCTGTGAGGCGATGAC 3' | 5' TGTGTGTGGTTTGAGGTAGGG 3' |
| <i>LINGO1</i> rs13313467 | 5' AGTCCCCACCCTTAAGTGC 3' | 5' GGAGTGGTTCAGTGGTGGAC 3' |
| <i>LINGO1</i> rs8028808 | 5' TCTGTCTCTCCTCCATCACAG 3' | 5' TTTGCACATCTGTGTGTGCTTG 3' |
| <i>LINGO1</i> rs11856808, rs72744599 | 5' TCTTCTCTGCCATGGTGACTG 3' | 5' TCACACCTCCCTTCTGCATG |
| <i>MAOA</i> 5'UTR | 5' CCGGCCTAGAGTCACTTCTC 3' | 5' ATTGGGGAGTGTATGCTGGAG |
| <i>MAOA</i> 1ex | 5' CTGCCGACACAAGGACATTC 3' | 5' CACACCACCAGCAAAACTGG |
| <i>MAOA</i> 2ex | 5' AGACCTGGTGTAGCTAGAGG 3' | 5' GCGGGTGTATAGTCACTTCC 3' |
| <i>MAOA</i> 3ex | 5' GGCTCCTCCAGCAATAACAC 3' | 5' CTGCAGTGATTCCAGGAGAC 3' |
| <i>MAOA</i> 4ex | 5' ACACAGCACCAGGGAGATTC 3' | 5' GGCAGCAAGTCTTCTCTCC 3' |
| <i>MAOA</i> 5ex | 5' GCTGCCCCAAAGCTTCTTTAC 3' | 5' TTGCAGATCACACAATGCTTTC 3' |
| <i>MAOA</i> 6ex | 5' GTCCAACCAGTCCCAATGAG 3' | 5' TACCTGCTACCAAAAAGGAAGG 3' |
| <i>MAOA</i> 7 un 8ex | 5' GGTCAACTCTGCCTCTGTCC 3' | 5' TCTCCTTCTCCCTCCATTG 3' |
| <i>MAOA</i> 9ex | 5' CAATGCAGCCCTTCTTTCC 3' | 5' TTTTCACTCCATCCTCAACACG 3' |
| <i>MAOA</i> 10ex | 5' TATTTGGCAGAAGGCAACAGTC 3' | 5' GATTGGGATTGGTTTCTACAG 3' |
| <i>MAOA</i> 11ex | 5' CAGTTCCTAAGACTGGCTAAAC 3' | 5' CCAACTCACCAATTCTTGAC 3' |
| <i>MAOA</i> 12ex | 5' TGCATGGATGGATGGATACCC 3' | 5' CTGAAATCCTCCCCACTGTTTC 3' |
| <i>MAOA</i> 13, 14 un 15ex | 5' AAGCAAAAAGTGGCCTTTCACC 3' | 5' AACATGGCCCAATGACACAGC 3' |
| <i>MAOB</i> ex1 | 5' GTAATTGGGGCCCTGAAGG 3' | 5' TGACCTTTGTGCCACCTCC 3' |
| <i>MAOB</i> ex2 | 5' GAGCATGGCCTTGTGTCTC 3' | 5' TTGTGTTGGTGTGAAGGAAGC 3' |
| <i>MAOB</i> Ex3 | 5' GGCTCCTCAACATTCACCTG3' | 5' GGATCTGGGACTTGAACCAC 3' |
| <i>MAOB</i> Ex4 | 5' CTCTCCAGGCACACAGAGG 3' | 5' GCATGGTGGTGAATCAAAGAC 3' |
| <i>MAOB</i> Ex5 | 5' TTGCTGCAGCTCTGTGATCC 3' | 5' TGGCAAATGCACATGCTAACC 3' |

2.3. pielikuma turpinājums

| | | |
|------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <i>MAOB Ex6</i> | 5' CTGGAAGAGCAGCAGGAATG 3' | 5' GTATGGAAAATGGCCACAGTG 3' |
| <i>MAOB Ex7</i> | 5' GGATGGTGACCAGAAAGGTG 3' | 5' TTGGCCTCTGGTGATCAATTC 3' |
| <i>MAOB Ex8</i> | 5' GGCGATGATGGTGAGAAATC 3' | 5' GGGAGGTAAGGAGTACAGC 3' |
| <i>MAOB Ex9</i> | 5' GAGAAAACAGGGAGCCCAAG 3' | 5' AACATGGATGCCACACAGC 3' |
| <i>MAOB ex10</i> | 5' CTGAGGCCCAAGGGTTATTC 3' | 5' TATTCTCCGTAGCCCCTAGC 3' |
| <i>MAOB Ex11</i> | 5' TATCCATTCCTCTGCTTGTGG 3' | 5' GAAGCTCCCCTCTTTTACCC 3' |
| <i>MAOB Ex12</i> | 5' AGCCTCCCTCAAGAAAGCTC 3' | 5' CTTCCAGGAAAAGCAGCAC 3' |
| <i>MAOB ex13</i> | 5' GAATTGGGGGCATGTATCAC 3' | 5' GCCCCATGGGCTCTTTTAC 3' |
| <i>MAOB ex14</i> | 5' GGGCAAACGATCAACCTGAC 3' | 5' CGAGAAATGTCTCCCTCCTC 3' |
| <i>MAOB Ex15</i> | 5' GCTGTAGGGACCATTGATTC 3' | 5' GGGCAGCAAGAACCTTAAAC 3' |

2.4. pielikums. Genomiskās DNS izdalīšana

Genomiskais DNS izdalīts no perifēro asiņu parauga, izmantojot standarta fenola-hloroforma ekstrakcijas protokolu [John SW, Weitzner G, Rozen R, Scriver CR. A rapid procedure for extracting genomic DNA from leukocytes. Nucleic Acids Res 1991;19:408.].

Metodes apraksts:

1. dienā

Balto asins šūnu attīrīšana

- 50 ml stobru uzpilda ~ 10 ml ar RBC Lysis A1 šķīduma. Ar grieztu sterilu pipetes uzgali nosūc visu balto šūnu slāni un pārnes iepriekš sagatavotā 50 ml stobrā. Uzgali noskalo, vairākkārtīgi iesūcot un izspiežot RBC Lysis A1 šķīdumu.
- 50 ml stobram (ar šūnām) uzlej vēl 10 ml RBC Lysis A1 šķīduma (no dispensera), uzliek korķi un samaisa, 3x apgriežot riņķī.
- Inkubē 15 min $+4+2^{\circ}\text{C}$ temperatūrā ledusskapī.
- Pēc inkubācijas 50 ml stobrus centrifugē $+4^{\circ}\text{C}$, 4000 apgr./ 15min.
- Nolej supernatantu un nogulsnes (leikocītās šūnas) kopā ar atlikušo buferi (500–700 μl) uzmanīgi tiek suspendētas ar pipetes palīdzību tā, lai leikocītās šūnas netiktu sagrautas, bet paliktu viengabalainas.
- Šajā posmā leikocītu šūnas var glabāt -70°C temperatūrā.

Leikocītu lizēšana:

- No 50 ml stobriem leikocītās šūnas pārnes uz 15 ml stobriem. Suspendētajām nogulsnēm (leikocītām šūnām) pievieno 5 ml Cell Suspension Solution (no dispensera).
- Rūpīgi samaisa grozītājā 3–5 min līdz šūnas ir suspendētas šķīdumā.
- Pievieno 0,4 ml 10% SDS šķīduma un samaisa, 3x apgriežot riņķī.
- Pievieno 5,0 μl Proteināzes K un samaisa, 3x apgriežot riņķī.
- Inkubē uz nakti termostatā pie $+50^{\circ}\text{C}$.

2. dienā

DNS izdalīšana

- Šūnu maisījumam pievieno 5 ml fenola, maisa grozītājā ne mazāk par 15 min, centrifugē $+20^{\circ}\text{C}$, 4000 apgr./10min.
- Virsējo fāzi pārnes jaunā 15 ml stobrā, neaiztiekot fenolu un šūnu atlikumu.
- Pievieno 5 ml hloroforma, maisa grozītājā 5 min, centrifugē $+20^{\circ}\text{C}$, 4000 apgr./10min.
- Virsējo fāzi pārnes jaunā 15 ml flakonā, cenšoties nepaņemt hloroformu un šūnu atlikumus.
- Lēnām pievieno 5 ml izopropilspirta, rūpīgi samaisa, apgriežot stobru vairākas reizes, kamēr izveidojas DNS nogulsnes.
- Centrifugē $+20^{\circ}\text{C}$, 4000 apgr./10min.
- Visu šķīdumu nolej un tajā pašā stobrā pievieno 5 ml 70% etanola, kārtīgi samaisa un inkubē 2 min.
- Centrifugē $+20^{\circ}\text{C}$, 4000 apgr./10min.
- Rūpīgi nolejot spirtu, uzmana, lai nogulsnes paliek pie stobra sieniņas. Turot apgāztus stobrus uz filtrpapīra, nogulsnes žāvē 10 min istabas temperatūrā.

DNS šķīdināšana:

- Pēc DNS ekstrakcijas paraugam pievieno 1 ml DNA Hydration solution (TE buferis), lēni maisot grozītājā ~8 st. istabas temperatūrā. Pēc tam turpina šķīdināt vienu nedēļu pie $+4+2^{\circ}\text{C}$.
- DNS koncentrācijas mērīšanai izmanto „NanoDrop ND–1000” spektrofotometru. Pie absorbcijas 260/280 nm rezultāts parāda parauga DNS tīrību. Attīrītās DNS absorbcijas attiecība (A260/280) bez olbaltumvielām parasti ir ~1.8 – 1.9. Izdalīto DNS glabāja -70°C temperatūrā un pēc tam izmantoja DNS molekulārajiem pētījumiem.

2.5. pielikums. Vienotā Parkinsona slimības novērtējuma skala – *UPDRS* (*UPDRS* – Unified Parkinson's Disease Rating Scale)

III Motoro funkciju pārbaude

1. Runa – lūgt pacientu uzskaitīt gada mēnešus atpakaļejošā secībā no decembra līdz janvārim.

0 = Normāla.

1 = Samazināta runas izteiksme, dikcija, un/vai klusāka balss.

2 = Monotona, neskaidra izruna, bet saprotama; mēreni traucējumi.

3 = Izteikti traucējumi; grūti saprast.

4 = Nesaprotama.

2. Sejas izteiksme – vērot 5-10 sekundes, vērst uzmanību lūpu stāvoklim, kad pacients nerunā.

0 = Normāla.

1 = Minimāla hipomīmija; var būt vienaldzīga sejas izteiksme („*Poker face*”)

2 = Viegli samazināta, bet noteikti patoloģiska sejas izteiksme.

3 = Mērena hipomīmija; laiku pa laikam ir pavērtas lūpas.

4 = Maskveida vai fiksēta seja; pilnīgi zudusi sejas izteiksme; lūpas pavērtas par 0.5cm vai vairāk.

3. Miera trīce - pārbauda sēdus stāvoklī, turot rokas klēpī starp pronācijas un supinācijas stāvokli.

0 = Nav.

1 = Viegla un parādās reti.

2 = Neliela amplitūda (lielums) un pastāvīga vai vidējā amplitūda, bet ir tikai brīžiem.

3 = Mērena amplitūda un ir gandrīz visu laiku.

4 = Izteikta amplitūda un ir gandrīz visu laiku.

- Galva
- Labā roka
- Kreisā roka
- Labā kāja
- Kreisā kāja

4. Darbības vai posturāla trīce - lūgt pacientu izstiept rokas priekšā, turēt 5-10 sekundes, vērtējot posturālu trīci, pēc tam veikt pirksta degungala testu, lai noteiktu darbības trīci.

0 = Nav.

1 = Neliela, parādās darbības laikā.

2 = Mērena amplitūdā; parādās darbības laikā.

3 = Mērena amplitūdā; parādās posturālā pozā, kā arī darbības laikā

4 = Izteikta amplitūdā, traucē ēšanu.

- Labā roka
- Kreisā roka

2.5. pielikuma turpinājums

5. Rigiditāte (sastingums, stīvums, neelastība) - pacients relaksēts sēdus pozīcijā, tiek izdarītas pasīvās kustības lielajās locītavās, vienlaicīgi lūdzot izpildīt aktivācijas manevru ar otru roku, piem., savilkt plaukstu dūrē un iztaisnot; „zobrata fenomens” netiek ņemts vērā.

0 = Nav.

1 = Niecīga vai nosakāma tikai, kad tiek aktivēta citu kustību laikā vai ar spoguļi.

2 = Viegla līdz vidēja.

3 = Izteikta, bet viegli sasniegt pilnu kustības apjomu.

4 = Smaga, grūti sasniegt pilnu kustības apjomu.

- Kakls
- Labā roka
- Kreisā roka
- Labā kāja
- Kreisā kāja

6. Pirkstu uzsitiens - īkšķa un rādītājpirksta pieskārieni, cik ātri vien iespējams - ne ilgāk kā 10 sekundes ar katru roku atsevišķi, vērtē kustību ātrumu, amplitūdu un tās samazināšanos

0 = Normāli.

1 = Viegla palēlināšanās un/vai amplitūdas samazināšanās.

2 = Mēreni traucējumi. Novēro agrīnu nogurdināmību un/vai kustības epizodisku aizkavēšanos.

3 = Smagi traucējumi. Bieži vilcināšanās, uzsākot kustību, vai kustības apstāšanās darbības laikā.

4 = Tik tikko spēj izpildīt uzdevumu.

- Labā roka
- Kreisā roka

7. Plaukstu kustības - rokas izstieptas priekšā plecu augstumā, pacientu lūdz savilkt pirkstus dūrē, iztaisnot, cik ātri un plati iespējams, ne ilgāk kā 10 sekundes, ar katru roku atsevišķi

0 = Normāli.

1 = Viegli palēlināts kustību ātrums un /vai amplitūdas samazināšanās.

2 = Mēreni traucējumi. Ātra nogurdināmība, var būt kustības epizodiska apstāšanās darbības laikā.

3 = Smagi traucējumi. Bieži vilcināšanās, uzsākot kustību, vai kustības apstāšanās darbības laikā.

4 = Tik tikko spēj izpildīt uzdevumu.

- Labā roka
- Kreisā roka

2.5. pielikuma turpinājums

8. Ātras, mainīgas roku kustības - roku supinācija un pronācija vertikāli vai horizontāli, ar iespējami lielāko amplitūdu, vienlaicīgi ar abām rokām

0 = Normāli.

1 = Viegli palēlināts kustību ātrums un/vai amplitūdas samazināšanās.

2 = Mēreni traucējumi. Ātra nogurdināmība, var būt kustības epizodiska apstāšanās darbības laikā.

3 = Smagi traucējumi. Bieži vilcināšanās, uzsākot kustību vai kustības apstāšanās darbības laikā.

4 = Tik tikko spēj izpildīt uzdevumu.

- Labā roka
- Kreisā roka
-

9. Kāju kustīgums - pacients uzsit ar papēdi pa grīdu, cik ātri iespējams, paceļot kāju vismaz 8 cm no grīdas.

0 = Normāli.

1 = Viegli palēnināts ātrums un/vai amplitūdas samazināšanās.

2 = Vidēji traucējumi. Ātra nogurdināmība. Var būt kustības epizodiska apstāšanās.

3 = Smagi traucējumi. Bieža vilcināšanās, un kustības apstāšanās.

4 = Tik tikko spēj izpildīt uzdevumu.

- Labā kāja
- Kreisā kāja

10. Piecelšanās no krēsla - pacients mēģina piecelties no krēsla, rokas turot sakrustotas uz krūtīm.

0 = Normāli.

1 = Lēni vai var būt vajadzīgs vairāk kā viens mēģinājums (iešūpo sevi).

2 = Pieceļas, atbalstoties ar rokām.

3 = Tendence krist atpakaļ un var mēģināt vairāk kā vienreiz, bet var piecelties bez palīdzības.

4 = Nevar piecelties bez palīdzības.

11. Stāja – jānovērtē no sāniem, stāvot uz vietas.

0 = Normāla, taisna mugura.

1 = Nav īsti vertikāla, nedaudz saliekta stāja; varētu būt normāla vecākiem cilvēkiem.

2 = Mēreni saliekta stāja, noteikti patoloģiska, var būt nedaudz noliekšanās uz vienu pusi.

3 = Smagi saliekta stāja ar kifozi; var būt mērena noliekšanās uz vienu pusi.

4 = Izteikta ķermeņa saliekšanās (galēji patoloģiska stāja).

12. Gaita

0 = Normāla.

1 = Iet lēnām, var šļūkāt īsiem soļiem, bet nav paātrinātu soļu vai propulsijas (krišana uz priekšu).

2 = Iet ar grūtībām, ir nepieciešama neliela vai nav vajadzīga palīdzība; var būt daži paātrināti soļi, īsi soļi vai propulsija.

3 = Smagi gaitas traucējumi, nepieciešama palīdzība.

4 = Nevar paiet, pat ar palīdzību.

2.5. pielikuma turpinājums

13. Posturālā (stājas) stabilitāte – retropulsijas tests – reakcija uz pēkšņu vilkšanu aiz pleciem. Ārsts stāv pacientam aiz muguras, pacients tur kājas plecu platumā; ārsts informē par gaidāmo pēkšņo vilkšanas kustību un uzdevumu noturēt līdzsvaru.

0 = Normāla.

1 = Atliecas (retropulsija), bet līdzsvaru atjauno patstāvīgi.

2 = Var nokrist, ja pārbaudītājs nenoķers.

3 = Ļoti nestabils, tendence pēkšņi zaudēt līdzsvaru – spontāni krīt.

4 = Nevar nostāvēt bez palīdzības

14. Ķermeņa bradikinēzija un hipokinēzija - apvieno lēnumu, vilcināšanos, samazinātu roku vēzienu, mazu amplitūdu un vispārēju kustību trūkumu)

0 = Nav.

1 = Minimāls lēnīgums, kustībām piedodot piesardzīgu raksturu; var būt normāls dažām personām. Iespējama samazināta kustību amplitūda.

2 = Viegla lēnuma un kustību nabadzības pakāpe, kura noteikti ir patoloģiska. Pārmaiņus, nedaudz samazināta amplitūda.

3 = Mērena lēnuma un kustību nabadzības pakāpe vai samazināta amplitūda.

4 = Izteikts lēnums, kustību nabadzība vai maza kustību amplitūda.

III daļa – kopējais punktu skaits:

2.6. pielikums. Modificētā Hoena&Jāra skala (*Hoehn&Yahr scale*)

0 stadija – nav slimības simptomu

1. stadija – tikai vienaspusēji simptomi

1.5 stadija - vienaspusēji simptomi + aksiāla iesaistība

2.stadija - abpusēji simptomi, nav līdzsvara traucējumi

2.5 stadija - viegla abpusēja slimība ar pilnīgu līdzsvara atgūšanu retro-pulsijas testā

3. stadija – līdzsvara traucējumi, mērena slimības stadija, fiziski neatkarīgs

4. stadija – stipra nespēja, bet joprojām spēj staigāt vai stāvēt bez palīdzības

5.stadija – vajag ratiņkrēslu vai piesaistīts gultai, ja netiek aprūpēts

2.7. pielikums. DASS

Vārds, uzvārds:

Datums:

Lūdzu, izlasiet katru apgalvojumu un apvelciet ar aplīti vienu no skaitļiem 0, 1, 2, 3, kas norādīs, cik lielā mērā katrs apgalvojums attiecināms uz jums pēdējās nedēļas laikā. Nav pareizas vai nepareizas atbildes. Nedomājiet pārāk ilgi par katru apgalvojumu.

Novērtējums:

0. nav attiecināms uz mani vispār
1. attiecināms uz mani zināmā mērā vai dažreiz
2. attiecināms uz mani diezgan lielā mērā vai diezgan lielu laiku
3. attiecināms uz mani ļoti lielā mērā vai gandrīz visu laiku

| | | | | | |
|----|--|---|---|---|---|
| 1 | Mani satrauca pilnīgi nenozīmīgas lietas | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 2 | Apzinājos, ka ir sausa mute | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 3 | Šķita, ka nevaru pārdzīvot nekādas pozitīvas emocijas | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 4 | Bija problēmas ar elpošanu (piemēram, paātrināta elpošana, aizelšanās bez fiziskas piepūles) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 5 | Nevarēju neko uzsākt | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 6 | Nesamērīga reakcija uz situācijām | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 7 | Jutos nestabili (piemēram, šķita, ka līkst kājas) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 8 | Bija grūti atslābināties | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 9 | Bija situācijas, kurās tā satraucos, ka jutos atvieglots(a), kad tās beidzās | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 10 | Jutos tā, ka nav nekā, ko gaidīt nākotnē | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 11 | Es diezgan viegli satraucos | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 12 | Jutu, ka esmu ļoti nervozs(a) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 13 | Jutos bēdīgs(a) un nospiests(a) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 14 | Kļuvu nepacietīgs(a), kad bija kaut kāda iemesla dēļ jāgaida (piemēram, liftu, pie luksofora, uz kādu) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 15 | Izjutu vājumu / jutos tuvu ģībšanai | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 16 | Jutu, ka esmu zaudējis(usi) interesi par it visu | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 17 | Jutos kā mazvērtīgs / nenozīmīgs cilvēks | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 18 | Sapratu, ka mani var diezgan viegli aizvainot | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 19 | Pamanāmi svīdu (piemēram, sasvīdušas plaukstas) bez paaugstinātas temperatūras vai fiziskas piepūles | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 20 | Izjutu nepamatotas bailes | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 21 | Jutos tā, ka dzīvei nav nekādas vērtības | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 22 | Man bija grūti nomierināties | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 23 | Man bija rīšanas grūtības | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 24 | Nekas, ko darīju, man nesagādāja prieku | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 25 | Jutu sirdsdarbību, kad nebija fiziskas piepūles (piemēram, paātrināta sirdsdarbība, pārsitieni) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 26 | Jutos nospiests(a) un grūtsirdīgs(a) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 27 | Jutu, ka mani var viegli aizkaitināt | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 28 | Nebiju tālu no panikas | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 29 | Bija grūti nomierināties pēc tam, kad biju satraucies(kusies) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 30 | Baidījos, ka izgāzīšos, veicot kādu ikdienišķu, bet nepazīstamu uzdevumu | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 31 | Nevarēju ne ar ko aizrauties | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 32 | Nevarēju paciest, ka mani pārtraucot jebkādā darbā | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 33 | Biju nervozi saspringts(a) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 34 | Jutos, ka neesmu nekam derīgs(a) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 35 | Biju neiecietīgs(a) pret jebko, kas traucēja mani iesāktajā darbā | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 36 | Izjutu lielas bailes | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 37 | Nevarēju saskatīt nākotnē neko, kas viestu cerības | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 38 | Jutu, ka dzīvei nav jēgas | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 39 | Jutu, ka satraucos | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 40 | Baidījos par situācijām, kurās varētu krist panikā vai izskatīties muļķīgi | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 41 | Piedzīvoju trīsas (piemēram, roku trīcēšanu) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 42 | Bija grūti saņemt, lai sāktu kaut ko darīt | 0 | 1 | 2 | 3 |

2.8. pielikums. BDI – II

(Beka depresijas aptauja)

Datums

Vārds Ģimenes stāvoklis Vecums.....Dzimums.....

Nodarbošanās.....Izglītība.....

Šī anketa sastāv no 21 apgalvojumu grupas. Lūdzu rūpīgi izlasiet katru apgalvojumu grupu un tad izvēlieties vienu apgalvojumu katrā grupā, kas vislabāk apraksta to, kā jūs esat juties/-usies pēdējo divu nedēļu laikā, ieskaitot šodien. Apvelciet apli ap numuru blakus tam apgalvojumam, kuru izvēlējaties. Ja vairāki vienas grupas apgalvojumi ir vienādi piemērojami, apvelciet lielāko skatli šajā grupā. Vienā grupā nedrīkst izvēlēties vairāk nekā vienu apgalvojumu, tostarp 16. sadaļā izmaiņas gulēšanas ritmā) vai 18. sadaļā (apetītes izmaiņas).

1. Skumjas

- 0 Es nejūtos noskumis/-usi.
- 1 Es bieži jūtos noskumis/-usi.
- 2 Es vienmēr jūtos noskumis/-usi.
- 3 Es esmu tik noskumis/-usi vai nelaimīgs/-a, ka nespēju to izurēt.

2. Pesimisms

- 0 Es nejūtos nedrošs/-a par savu nākotni.
- 1 Es jūtos vairāk nedrošs/-a par savu nākotni, nekā agrāk
- 2 Es negaidu, ka lietas notiks man par labu.
- 3 Man šķiet, ka mana nākotne ir bezcerīga un kļūst tikai ļaunāka.

3. Pagātnes neveiksmes

- 0 Es nejūtos kā neveiksmnieks/-ce.
- 1 Man ir bijis vairāk neveiksmju, nekā vajadzēja.
- 2 Atskatoties pagātnē, es redzu ļoti daudz neveiksmju.
- 3 Man šķiet, ka būtībā esmu pilnīgs neveiksmnieks/-ce.

4. Prieka zaudējums

- 0 No lietām, kas man patīk, es joprojām gūstu tikpat lielu prieku kā agrāk.
- 1 Es no lietām vairs negūstu tādu prieku kā agrāk.
- 2 No lietām, kas man mēdza patikt, es gūstu ļoti maz prieka.
- 3 Es nespēju gūt nekādu prieku no lietām, kas man mēdza patikt.

5. Vainas sajūta

- 0 Es nejūtos īpaši vainīgs/a.
- 1 Es jūtos vainīgs/-a par daudzām lietām, ko esmu darījis/-usi.
- 2 Es lielākoties jūtos diezgan vainīgs/-a.
 - 2 Es visu laiku jūtos vainīgs/-a

6. Soda sajūta

- 0 Es nejūtos tā, it kā tiktu sodīts/-a.
- 1 Es jūtu, ka es varētu tikt sodīts/-a.
- 2 Es paredzu, ka saņemšu sodu.
- 3 Es jūtos tā, it kā tiktu sodīts/-a.

7. Nepatika pret sevi

- 0 Es esmu par sevi tādās pašās domās kā agrāk.
- 1 Es esmu zaudējis/-usi pašpaļāvību.
- 2 Es esmu sevī vīlies/-usies
- 3 Es sev nepatīku.

8. Paškritika

- 0 Es sevi nekretizēju un nevainoju biežāk nekā parasti.
- 1 Esmu paškritiskāk/-a nekā agrāk.
- 2 Es sevi kritizēju par visiem saviem trūkumiem.
- 3 Es vainoju sevi par visu slikto, kas notiek.

9. Pašnāvnieciskas domas vai vēlmes

- 0 Es nemaz nedomāju par pašnāvību.
- 1 Man ir pašnāvnieciskas domas, taču es tās neīstenotu.
- 2 Es gribētu izdarīt pašnāvību.
- 3 Es izdarītu pašnāvību, ja man būtu tāda iespēja.

10. Raudāšana

- 0 Es neraudu biežāk nekā agrāk.
- 1 Es raudu biežāk nekā agrāk.
- 2 Es raudu par katru sīkumu.
- 3 Man gribas raudāt, taču es to nevaru.

2.8. pielikuma turpinājums

11. Satraukums

- 0 Es neesmu nemierīgāks/-a vai saspringtāks/-a nekā parasti.
- 1 Es esmu nemierīgāks/-a vai saspringtāks/-a nekā parasti.
- 2 Es esmu tik nemierīgs/-a vai saspringts/-a, ka man ir grūti nomierināties.
- 3 Es esmu tik nemierīgs/-a vai saspringts/-a, ka man visu laiku ir jākustas vai kas jādara.

12. Intereses zudums

- 0 Es neesmu zaudējis/-usi interesi par citiem cilvēkiem un aktivitātēm.
- 1 Es esmu mazāk ieinteresēts/-a citos cilvēkos vai lietās nekā agrāk.
- 2 Es esmu gandrīz pilnībā zaudējis/-usi interesi par citiem cilvēkiem vai lietām.
- 3 Man ir grūti par kaut ko ieinteresēties.

13. Neizlēmīgums

- 0 Es lēmumus pieņemu tikpat labi kā parasti.
- 1 Lēmumus pieņemt man ir grūtāk nekā parasti.
- 2 Man ir daudz lielākas grūtības pieņemt lēmumus nekā agrāk.
- 3 Man ir grūti pieņemt jebkādu lēmumu.

14. Nevērtības apziņa

- 0 Es nejūtos nevērtīgs/-a
- 1 Es nejūtos tikpat vērtīgs/-a un noderīgs kā agrāk.
- 2 Es jūtos nevērtīgāks/-a, salīdzinot ar citiem cilvēkiem.
- 3 Es jūtos pilnīgi nevērtīgs/-a

15. Enerģijas zudums

- 0 Man ir tikpat daudz enerģijas kā vienmēr.
- 1 Man ir mazāk enerģijas nekā agrāk
- 2 Man nav pietiekami daudz enerģijas, lai daudz ko izdarītu.
- 3 Man nekam nepietiek enerģijas.

16. Izmaiņas gulēšanas ritmā

- 0 Manā gulēšanas ritmā nav parādījušās nekādas izmaiņas.
- 1a Es guļu vairāk nekā parasti.
- 1b Es guļu mazāk nekā parasti.
- 2a Es guļu daudz vairāk nekā parasti.
- 2b Es guļu daudz mazāk nekā parasti.
- 3a Es guļu gandrīz visu dienu.
- 3b Es pamostos 1-2 stundas par agru un nespēju vairs iemigt.

17. Aizkaitināmība

- 0 Es neesmu vieglāk aizkaitināms/-a nekā parasti.
- 1 Es esmu vieglāk aizkaitināms/-a nekā parasti.
- 2 Es esmu daudz vieglāk aizkaitināms nekā parasti.
- 3 Es visu laiku esmu aizkaitināms/-a.

18. Apetītes izmaiņas

- 0 Manā apetītē nav nekādas izmaiņas
- 1a Mana apetīte ir mazāka nekā parasti
- 1b Mana apetīte ir lielāka nekā parasti
- 2a Mana apetīte ir daudz mazāka nekā agrāk.
- 2b Mana apetīte ir daudz lielāka nekā parasti.
- 3a Man vispār nav apetītes.
- 3b Es visu laiku kāroju ēdienu

19. Koncentrēšanās grūtības

- 0 Es spēju koncentrēties tikpat viegli kā parasti.
- 1 Es nespēju koncentrēties tikpat viegli kā parasti.
- 2 Man ir grūti uz kaut ko ilgāku laiku koncentrēties.
- 3 Es jūtu, ka nespēju ne uz ko koncentrēties

20. Nogurums vai nespēks

- 0 Es neesmu vairāk noguris/-usi vai nespēcīgs/-a nekā parasti.
- 1 Es nogurstu vai izjūtu nespēku vieglāk nekā parasti.
- 2 Es esmu pārāk noguris/-usi, lai darītu daudzas lietas, ko mēdzu darīt agrāk.
- 3 Es esmu pārāk noguris/-usi vai nespēcīgs/-a, lai darītu lielāko daļu lietu.

21. Intereses zudums par seksu

- 0 Es neesmu pamanījis/-usi nekādas izmaiņas savā interesē par seksu.
- 1 Es esmu mazāk ieinteresēts/-a seksā nekā agrāk.
- 2 Es tagad esmu daudz mazāk ieinteresēts seksā nekā agrāk.
- 3 Es esmu pilnībā zaudējis /-usi interesi par seksu.

Kopējais punktu skaits

2.9. pielikums. Sociālo kontaktu radītā satraukuma novērtējums (SIAS)

Lūdzu, izlasiet katru apgalvojumu un apvelciet ar aplīti vienu no skaitļiem 0, 1, 2, 3, 4, kas norādīs, cik lielā mērā katrs apgalvojums ir attiecināms vai patiess attiecībā uz jums.

Novērtējums:

- 0 nav vispār attiecināms vai patiess attiecībā uz mani
 1 zināmā mērā attiecināms vai patiess attiecībā uz mani
 2 diezgan lielā mērā attiecināms vai patiess attiecībā uz mani
 3 ļoti lielā mērā attiecināms vai patiess attiecībā uz mani
 4 ārkārtīgi lielā mērā attiecināms vai patiess attiecībā uz mani

| Apgalvojums | <i>nav vispār</i> | <i>zināmā mērā</i> | <i>diezgan lielā mērā</i> | <i>ļoti lielā mērā</i> | <i>ārkārtīgi lielā mērā</i> |
|--|-------------------|--------------------|---------------------------|------------------------|-----------------------------|
| 1 Kļūstu nervozs(a), ja jārunā ar kādu augstākstāvošu personu (piem., skolotāju, priekšnieku utt.) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2 Ir grūtības nodibināt acu kontaktu ar cilvēkiem | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3 Saspringstu, ja jārunā par sevi vai savām jūtām | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4 Ir grūtības labi iejusties darba biedru vidū | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5 Ir viegli sadraudzēties ar sava vecuma cilvēkiem | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6 Saspringstu, ja uz ielas satieku paziņu | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7 Sociālos saietos nejūtos ērti | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8 Saspringstu, ja esmu viens(a) tikai ar vienu cilvēku | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9 Jūtos labi, satiekot cilvēkus sarīkojumos un līdzīgās vietās | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10 Man ir grūti sarunāties ar citiem cilvēkiem | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11 Ir viegli izdomāt, par ko runāt | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12 Satraucos par to, kā izsakos, lai gadījumā neliktos, ka esmu šeit neiederīgs(a) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13 Ir grūti iebilst pret kāda cita viedokli | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14 Ir grūtības sarunāties ar pievilcīgu pretējā dzimuma pārstāvi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15 Satraucos par to, ka nezināšu, ko teikt noteiktās situācijās | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16 Nervozēju, kontaktējoties ar ne sevišķi labi pazīstamiem cilvēkiem | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17 Jūtos, ka, runājot, pateikšu kaut ko mulsinošu | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18 Atrodoties grupā, satraucos, ka mani varētu ignorēt | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 19 Saspringstu, atrodoties grupā | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20 Neesmu pārliecināts(a), vai ir jāsvaicina tikai pavirši pazīstami cilvēki | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

2.10. pielikums. Sociālo fobiju novērtējums (SPS)

Lūdzu, izlasiet katru apgalvojumu un apvelciet ar aplīti vienu no skaitļiem 0, 1, 2, 3, 4, kas norādīs, cik lielā mērā katrs apgalvojums ir attiecināms vai patiens attiecībā uz jums.

Novērtējums:

- 1 nav vispār attiecināms vai patiens attiecībā uz mani
- 2 zināmā mērā attiecināms vai patiens attiecībā uz mani
- 3 diezgan lielā mērā attiecināms vai patiens attiecībā uz mani
- 4 ļoti lielā mērā attiecināms vai patiens attiecībā uz mani
- 5 ārkārtīgi lielā mērā attiecināms vai patiens attiecībā uz mani

| Apgalvojums | <i>nav vispār</i> | <i>zināmā mērā</i> | <i>diezgan lielā mērā</i> | <i>ļoti lielā mērā</i> | <i>ārkārtīgi lielā mērā</i> |
|---|-------------------|--------------------|---------------------------|------------------------|-----------------------------|
| 1 Kļūstu nervozs(a), ja jāraksta citu cilvēku priekšā | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2 Kautrējos, izmantojot sabiedriskās tualetes | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3 Pēkšņi apzinos, ka dzirdu savu balsi, ja mani klausās citi cilvēki | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4 Kļūstu nervozs(a), ja cilvēki skatās uz mani, kad eju pa ielu | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5 Baidos, ka varu nosarkt, esot kopā ar citiem cilvēkiem | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6 Kļūstu bikls(a), ja jāieiet telpā, kurā jau ir cilvēki | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7 Uztraucos, ka varu sākt trīcēt vai drebēt, ja citi uz mani skatās | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8 Saspringstu, ja autobusā vai vilcienā ir jāsēž pretī citiem pasažieriem | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9 Uztraucos, ka citi cilvēki varētu redzēt mani noģībštam vai ka man paliek slikti, vai esmu slims(a) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10 Ir grūti kaut ko iedzert, ja esmu kādā grupā kopā ar citiem | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11 Kautrējos ēst kāda svešinieka klātbūtnē restorānā | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12 Satraucos, ka mana izturēšanās kādam varētu likties savāda | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13 Saspringstu, ja jānes paplāte ar ēdienu ļaužu pilnā kafējnīcā | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14 Uztraucos, ka varētu zaudēt paškontroli citu cilvēku klātbūtnē | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15 Satraucos, ka varētu izdarīt ko tādu, kas piesaistītu citu cilvēku uzmanību | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16 Saspringstu liftā, ja citi uz mani skatās | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17 Ir sajūta, ka pievēršu sev uzmanību, ja jāstāv rindā | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18 Saspringstu, ja jārunā citu cilvēku priekšā | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 19 Uztraucos, ka varētu sākt trīcēt galva vai pamāt ar to citu cilvēku klātbūtnē | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20 Jūtos bikls(a) un saspringts(a), ja zinu, ka cilvēki mani vēro | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

2.11. pielikums. STAI (State-Trait-Anxiety-Inventory) jeb Č.D. Spilbergera skala,

Pašnovērtējuma aptauja.

STAI anketa Y-1

Instrukcija:

Tālāk doti apgalvojumi, kurus cilvēki izmanto, lai aprakstītu savas izjūtas. Lasiet katru apgalvojumu un atzīmējiet + zīmi ailītē, kura atbilst tam, kā Jūs jūtaties **TIEŠI TAGAD**, tas ir, **ŠAJĀ BRĪDĪ**. Te nav pareizu vai nepareizu atbilžu. Neveltiet īpaši daudz laika vienai atbildei, bet atzīmējiet to, kura vislabāk atbilst Jūsu **PATREIZĒJĀM** izjūtām.

| | | Nē, nemaz | Nedaudz | Drīzāk jā | Jā, noteikti |
|-----|--|-----------|---------|-----------|--------------|
| 1. | Es jūtos mierīgs | | | | |
| 2. | Es jūtos drošībā | | | | |
| 3. | Es esmu sasprindzis | | | | |
| 4. | Es jūtos pārpūlējies | | | | |
| 5. | Man ir viegli | | | | |
| 6. | Es jūtos apbēdināts | | | | |
| 7. | Es esmu uztraucies par iespējamām neveiksmēm | | | | |
| 8. | Es jūtos apmierināts | | | | |
| 9. | Esmu nobijies | | | | |
| 10. | Es jūtos ērti | | | | |
| 11. | Es jūtos pārliecināts par sevi | | | | |
| 12. | Es jūtos satraukts | | | | |
| 13. | Es esmu uzbudināts | | | | |
| 14. | Es jūtos neizlēmīgs | | | | |
| 15. | Es jūtos atbrīvojies | | | | |
| 16. | Es jūtos saderīgs ar apkārtni | | | | |
| 17. | Esmu noraizējies | | | | |
| 18. | Es jūtos apmulsis | | | | |
| 19. | Es jūtos stabils un drošs | | | | |
| 20. | Es jūtos patīkams | | | | |

2.11.pielikuma turpinājums

STAI anketa Y-2

Instrukcija:

Tālāk doti apgalvojumi, kurus cilvēki izmanto, lai aprakstītu savas izjūtas. Lasiet katru apgalvojumu un ievēlciat + zīmi ailītē, kurš atbilst tam, kā Jūs jūtaties *parasti*. Te nav pareizu vai nepareizu atbilžu. Neveltiet īpaši daudz laika vienai atbildei, bet dodiet atbildi, kura labāk apraksta Jūsu izjūtas ikdienā.

| | | Gandrīz nekad | Dažreiz | Bieži | Gandrīz vienmēr |
|-----|---|--------------------------|----------------|--------------|----------------------------|
| 21. | Es jūtos patīkams | | | | |
| 22. | Es jūtos nervozs un nemierīgs | | | | |
| 23. | Es jūtos apmierināts ar sevi | | | | |
| 24. | Es gribu būt tikpat laimīgs, cik laimīgi izskatās citi | | | | |
| 25. | Es jūtos kā neveiksminieks | | | | |
| 26. | Jūtos atpūties | | | | |
| 27. | Es esmu mierīgs, nosvērts un savaldīgs | | | | |
| 28. | Jūtu, ka grūtības krājas tā, ka nevaru tās pārvarēt | | | | |
| 29. | Daudz uztraucos par to, kas patiesībā ir nesvarīgs | | | | |
| 30. | Es esmu laimīgs | | | | |
| 31. | Man ir traucējošas domas | | | | |
| 32. | Man trūkst pašpārliecinātības | | | | |
| 33. | Es jūtos drošībā | | | | |
| 34. | Es viegli pieņemu lēmumus | | | | |
| 35. | Es jūtos nepiemērots | | | | |
| 36. | Esmu saderīgs ar apkārtni | | | | |
| 37. | Nesvarīgas domas ienāk man prātā un mani urda | | | | |
| 38. | Sarūgtinājumus es uztveru tik asi, ka nevaru tos aizmirst | | | | |
| 39. | Es esmu līdzsvarots cilvēks | | | | |
| 40. | Es saspringstu, kad domāju par savām raizēm. | | | | |

2.12. pielikums. STAI atslēga (Mind Garden Palo Alto, California. STAIP-AD Scoring Key)):

Y - 1

| | Apgalvojums | Nē, nemaz | Nedaudz | Drīzāk jā | Jā, noteikti |
|-----|--|-----------|---------|-----------|--------------|
| 1. | Es jūtos mierīgs | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 2. | Es jūtos drošībā | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 3. | Es esmu sasprindzis | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. | Es jūtos pārpūlējies | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. | Man ir viegli | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 6. | Es jūtos apbēdināts | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. | Es esmu uztraucies par iespējamām neveiksmēm | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. | Es jūtos apmierināts | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 9. | Esmu nobijies | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. | Es jūtos ērti | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 11. | Es jūtos pārliecināts par sevi | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 12. | Es jūtos satraukts | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. | Es esmu uzbudināts | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14. | Es jūtos neizlēmīgs | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15. | Es jūtos atbrīvojies | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 16. | Es jūtos saderīgs ar apkārtni | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 17. | Esmu noraizējies | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18. | Es jūtos apmulsis | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 19. | Es jūtos stabils un drošs | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 20. | Es jūtos patīkams | 4 | 3 | 2 | 1 |

Y - 2

| | Apgalvojums | Gandrīz nekad | Dažreiz | Bieži | Gandrīz vienmēr |
|-----|--|------------------|---------|-------|--------------------|
| 21. | Es jūtos patīkams | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 22. | Es jūtos nervozs un nemierīgs | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 23. | Es jūtos apmierināts ar sevi | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 24. | Es gribu būt tikpat laimīgs, cik laimīgi izskatās citi | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 25. | Es jūtos kā neveiksminieks | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 26. | Jūtos atpūties | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 27. | Es esmu mierīgs, nosvērts un savaldīgs | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 28. | Jūtu, ka grūtības krājas tā, ka nevaru tās pārvarēt | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 29. | Daudz uztraucos par to, kas patiesībā ir nesvarīgs | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 30. | Es esmu laimīgs | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 31. | Man ir traucējošas domas | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 32. | Man trūkst pašpārliecinātības | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 33. | Es jūtos drošībā | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 34. | Es viegli pieņemu lēmumus | 4 | 3 | 2 | 1 |

2.12. pielikuma turpinājums

| | | | | | |
|-----|---|---|---|---|---|
| 35. | Es jūtos nepiemērots | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 36. | Esmu saderīgs ar apkārtni | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 37. | Nesvarīgas domas ienāk man prātā un mani urda | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 38. | Sarūgtinājumus es uztveru tik asi, ka nevaru tos aizmirst | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 39. | Es esmu līdzsvarots cilvēks | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 40. | Es saspringstu, kad domāju par savām raizēm. | 1 | 2 | 3 | 4 |

2.13. pielikums. Zinātniskie diagnostiskie kritēriji pēc SSK-10:

F40.1 Sociāla fobija

A. Jābūt vienai no sekojošām pazīmēm:

1. izteiktas bailes atrasties uzmanības centrā vai bailes uzvesties tā, ka tas radītu samulsumu vai pazemojumu,
2. izteikta izvairīšanās no nokļūšanas uzmanības centrā vai situācijā, kas saistīta ar bailēm uzvesties tā, ka tas izsauks samulsumu vai pazemojumu.

B. Šajā vai citā laikā pēc traucējumu sākšanās jābūt:

- minimums diviem trauksmes simptomiem biedējošās situācijās, kas atbilst F40.0 B daļas kritērijiem:

a) Veģetatīvie simptomi:

- 1) stipra vai paātrināta sirdsdarbība
- 2) svīšana,
- 3) drebēšana vai trīce
- 4) sausums mutē, kas nav saistīts ar medikamentu lietošanu vai dehidratāciju.

b) Krūšu vai vēdera simptomi:

- 5) apgrūtināta elpošana
- 6) smakšanas sajūta
- 7) diskomforts vai sāpes krūšu kurvī
- 8) slikta dūša vai nepatīkama sajūta vēderā, piem., dedzināšanas sajūta kuņģī.

c) Psihiskie simptomi:

- 9) reiboņa, nestabilitātes, ģīboņa sajūta
- 10) sajūta, ka priekšmeti ir nereāli (derealizācija) vai, ka personīgais es ir attālinājies vai “neatrodas šeit” (depersonalizācija)
- 11) bailes pazaudēt kontroli, sajukt prātā vai bailes par tuvojošos nāvi
- 12) bailes nomirt.

d) Vispārējie simptomi:

- 13) karstuma viļņi vai drebuļu sajūta
- 14) tirpšana vai durstīšanas sajūta.

- Sociālas fobijas gadījumā vienam no punktiem jābūt atbilstošam veģetatīvajiem simptomiem,

- + viens no trīs simptomiem:

- * nosarkšana vai drebuļi,
- * bailes izverties,
- * vēlme vai bailes par urinēšanu vai defekāciju.

C. Izteikts emocionāls nemiers par simptomiem vai tiekšanās izvairīties no situācijas un apzināšanās, ka nemiers ir pārmērīgs vai nepamatots.

D. Trauksmes parādīšanās situācijās, kas rada bailes, vai tikai domas par tām.

E. Izslēgšanas kritēriji – simptomi, kurus nosaka murgi, halucinācijas (F00-F09), šizofrēnija un ar to saistītie traucējumi (F20-F29), garastāvokļa (afektīvie) traucējumi (F30-F39) vai obsesīvi-kompulsīvie traucējumi (F42), vai nav radušies sekundāri saistībā ar kultūras ticējumiem.

2.14. pielikums. Depresijas diagnostiskie kritēriji pēc SSK-10:

Depresijas epizodes diagnozes uzstādīšanai nepieciešami vismaz 2 no pamata simptomiem un 4 vai vairāki papildus simptomi, kas pastāv dienas lielāko daļu vismaz 2 nedēļas no vietas.

Depresijas pamatsimptomi:

- pazemināts garastāvoklis lielāko dienas daļu bez noteikta iemesla;
- pazeminātas intereses un spēja izjust prieku;
- nogurdināmība, enerģijas trūkums.

Depresijas papildus simptomi:

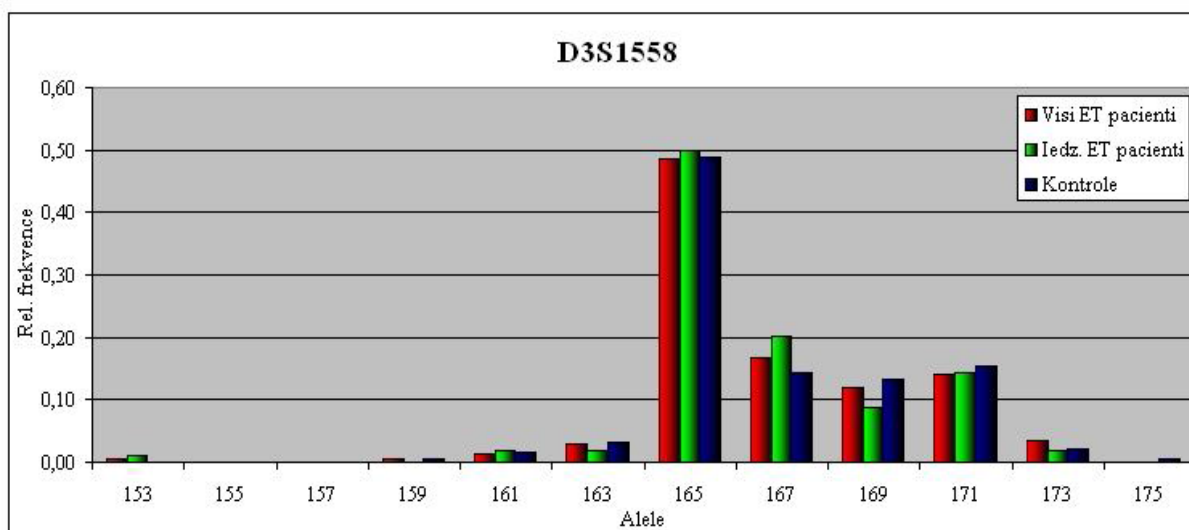
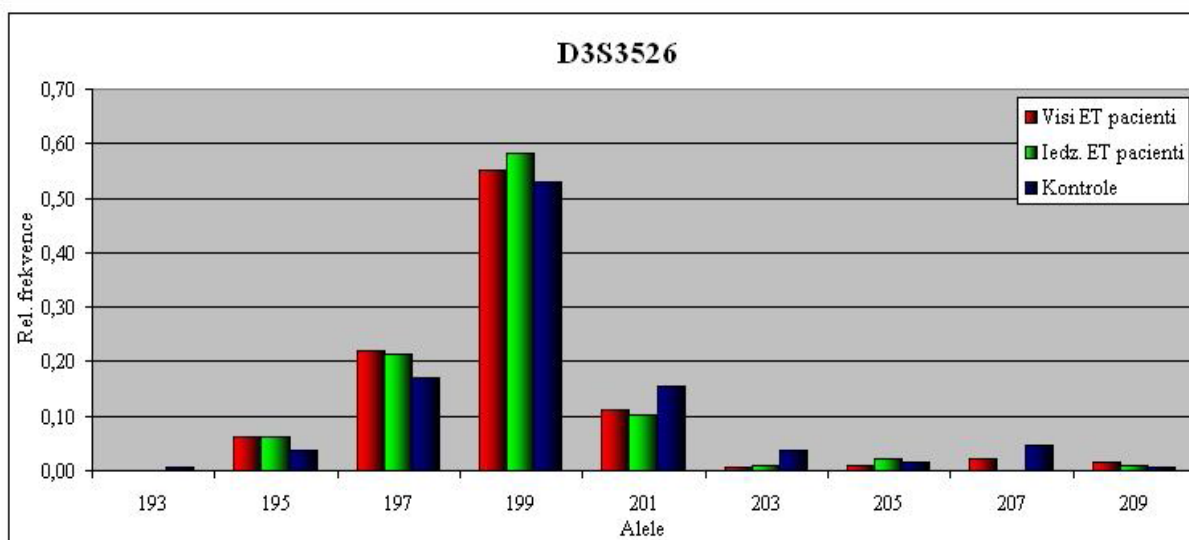
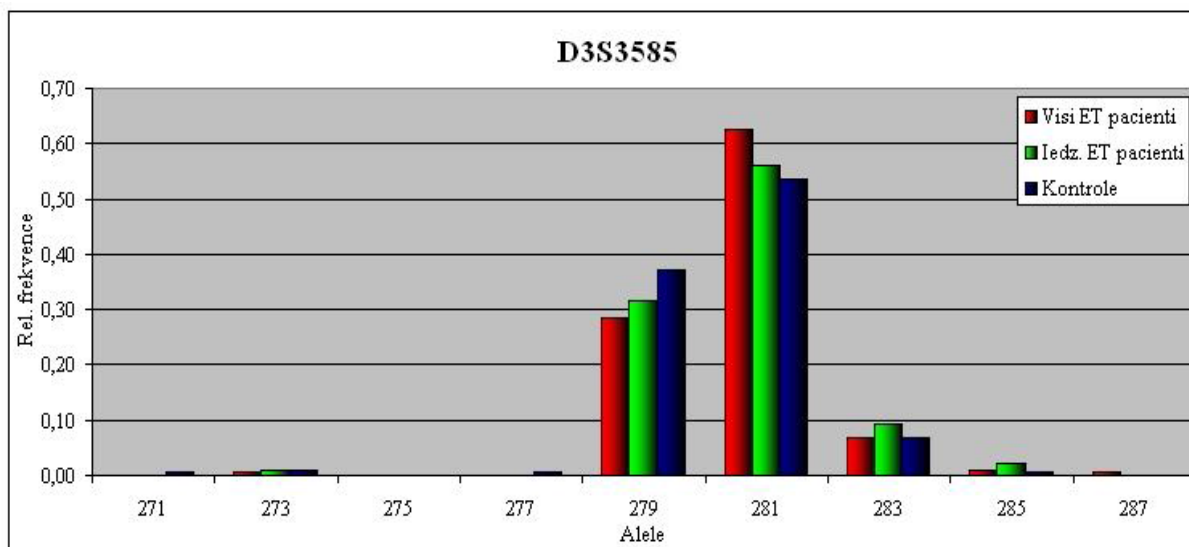
- pazemināts pašnovērtējums;
- pašapsūdzības domas, neadekvāta vainas sajūta;
- suicidālas domas vai uzvedība;
- neizlēmība, grūtības plānot vai koncentrēties;
- psihomotorās aktivitātes traucējumi – ažitācija vai kavēšana;
- miega traucējumi;
- apetītes izmaiņas (pazemināšanās vai pieaugums) ar atbilstošām svara izmaiņām.

Viegla depresijas epizode – 2 nedēļu periodā novēroti divi pamatsimptomi un vismaz trīs papildus simptomi. Šie simptomi pārsvarā ir viegli izteikti.

Vidēji smaga - 2 nedēļu periodā novēroti divi pamatsimptomi un vismaz četri papildus simptomi, vismaz viens no simptomiem ir smagi izteikts. Pacientam ir grūtības darbā, traucēta sociālā funkcionēšana. Pacients ar grūtībām tiek galā ar ikdienas pienākumiem.

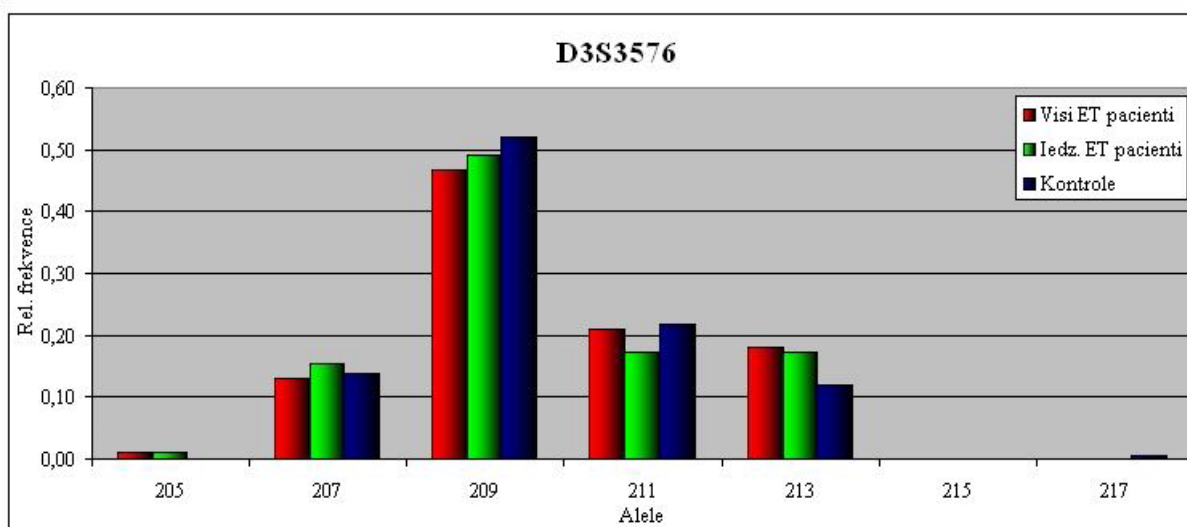
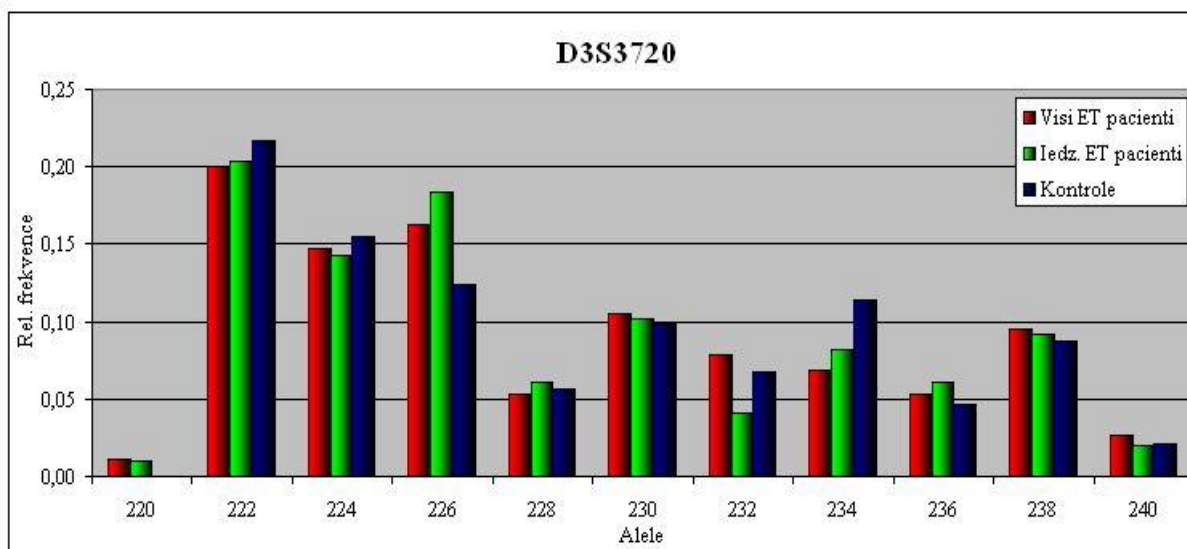
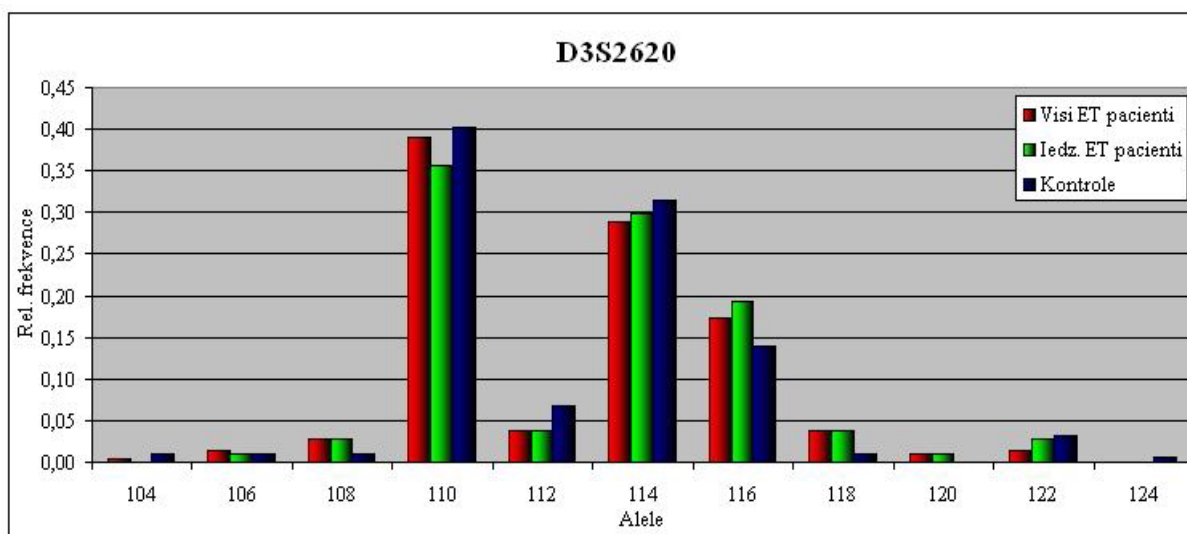
Smaga depresijas epizode – spilgti izteikti visi trīs depresijas pamatsimptomi, kā arī vismaz 4 papildus simptomi. Depresijas klīnisko ainu smagāku dara izteikta trauksme vai apātija. Pacients nespēj strādāt, nespēj veikt vienkāršus ikdienas darbus.

3.1. pielikums. ETM1 lokusa genotipēto mikrosatelītu marķieru alēļu frekvences



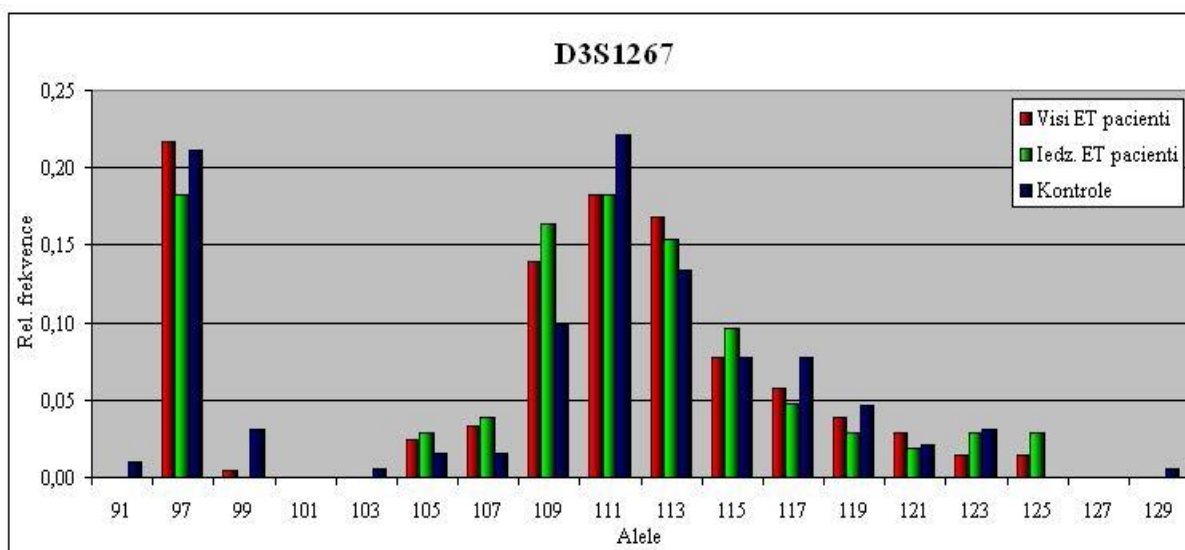
3.1. pielikuma turpinājums.

ETM1 lokusa genotipēto mikrosatelītu marķieru alēļu frekvences

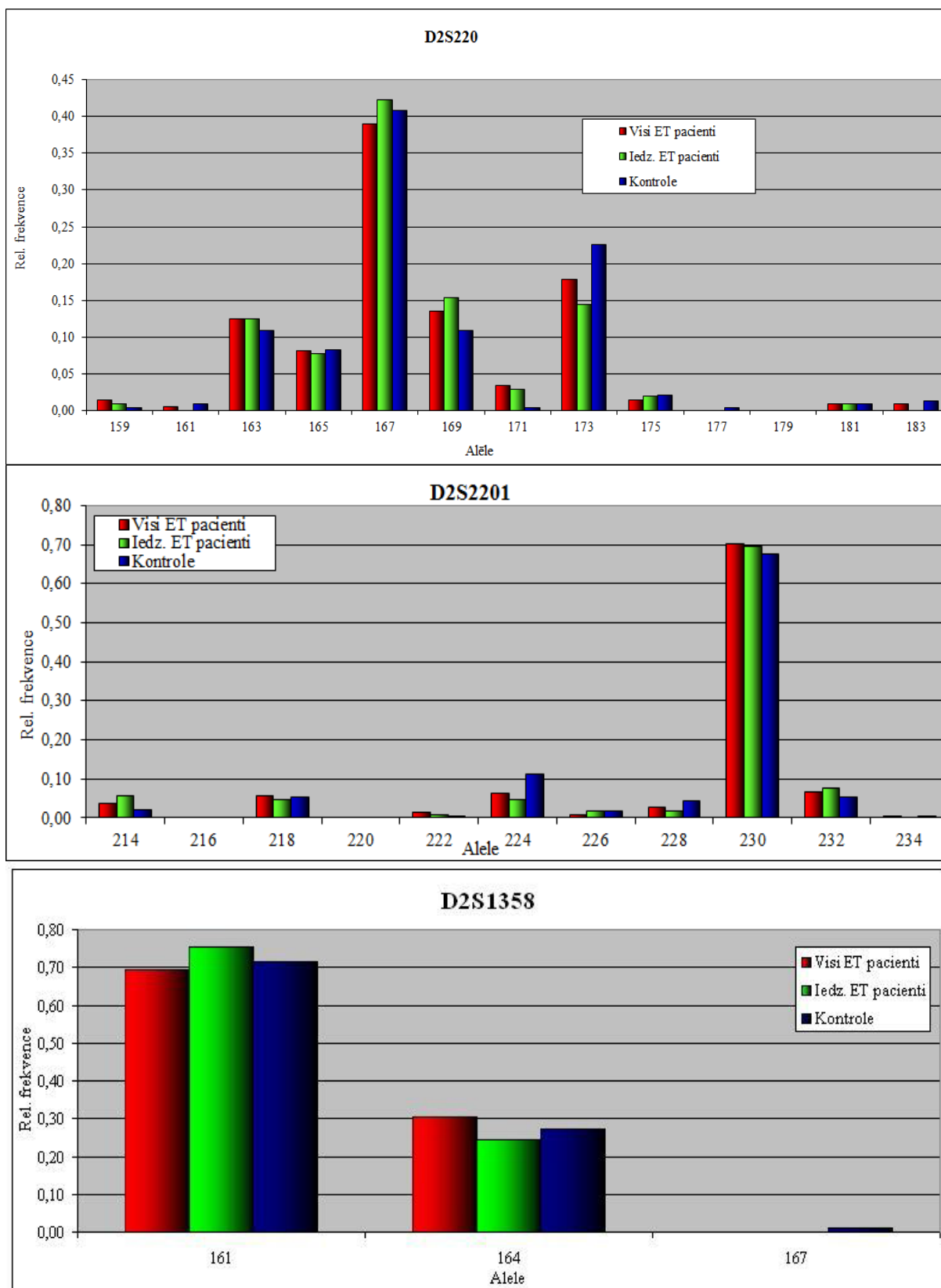


3.1. pielikuma turpinājums.

ETM1 lokusa genotipēto mikrosatelītu marķieru alēļu frekvences

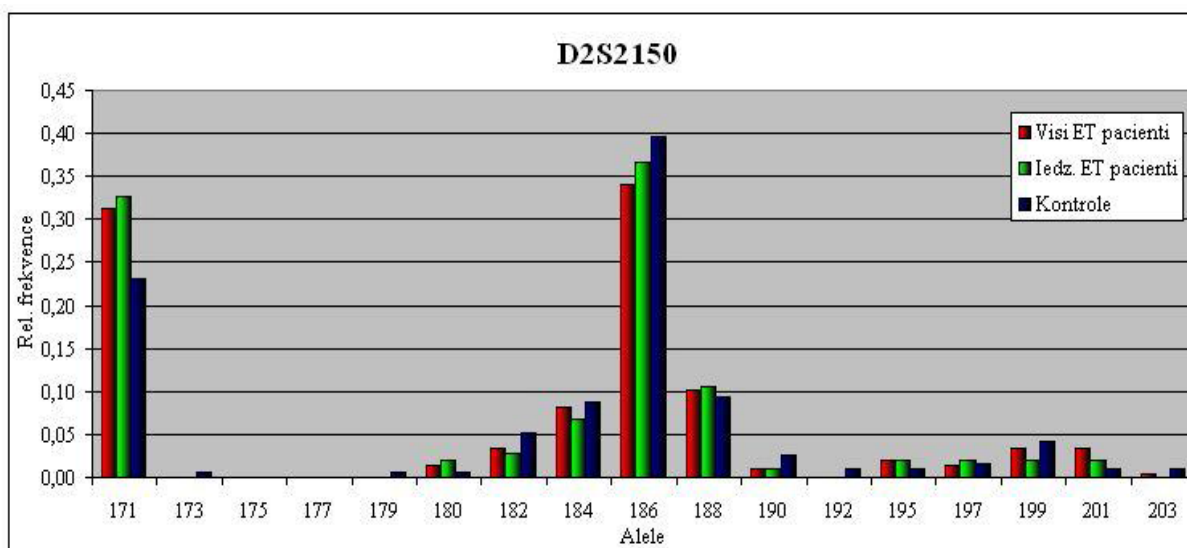
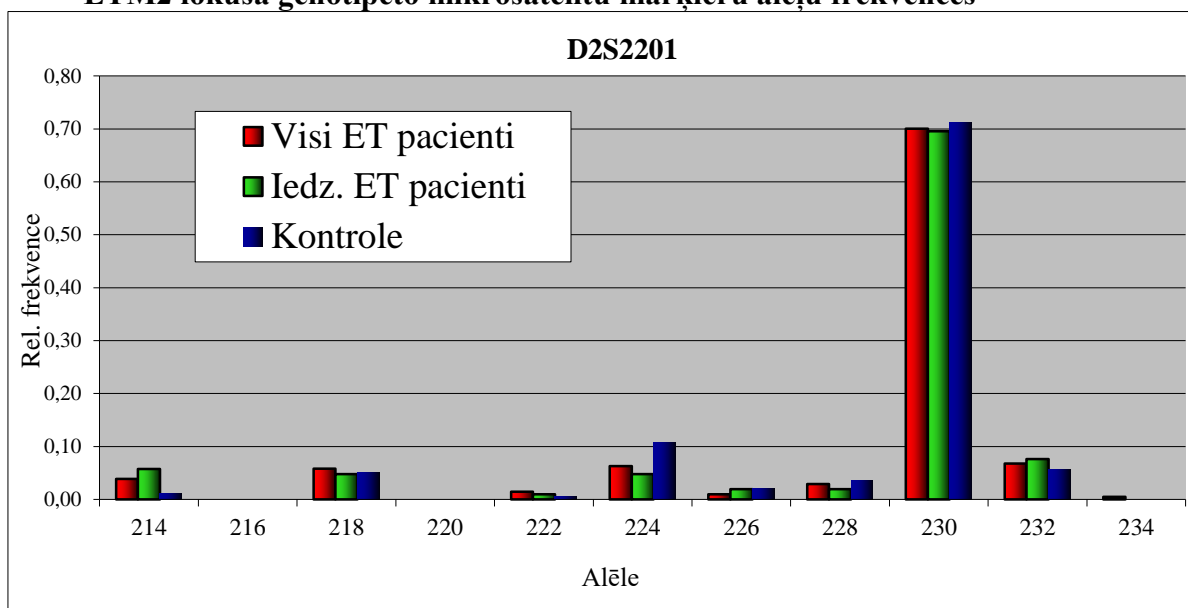


3.2. pielikums. ETM2 lokusa genotipēto mikrosatelītu marķieru alēļu frekvences



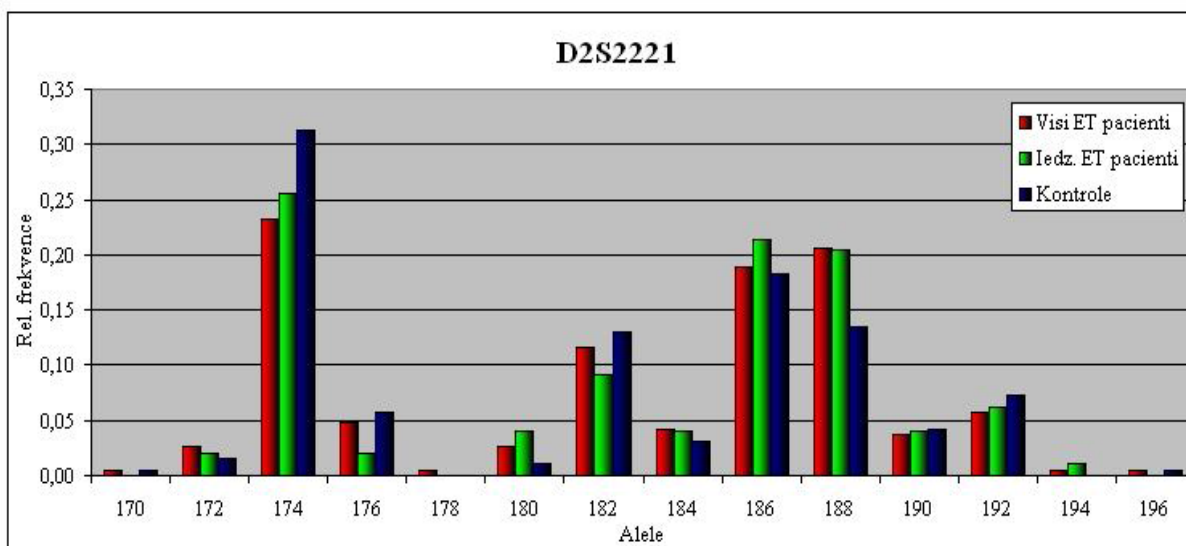
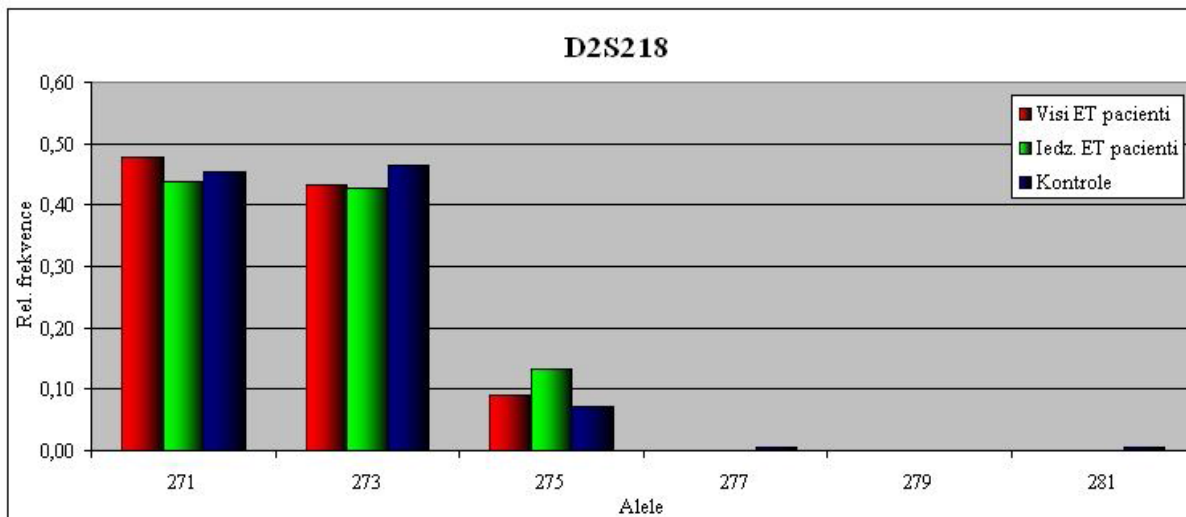
3.2. pielikuma turpinājums.

ETM2 lokusa genotipēto mikrosatelītu marķieru alēļu frekvences



3.2. pielikuma turpinājums.

ETM2 lokusa genotipēto mikrosatelītu marķieru alēļu frekvences



3.2. *pielikuma turpinājums.*

ETM2 lokusa genotipēto mikrosatelītu marķieru alēļu frekvences

