

Rīgas Stradiņa universitāte

Ainārs Stepens

Parkinsonisms efedrona lietotājiem

Promocijas darbs medicīnas zinātņu doktora grāda iegūšanai

Specialitāte – neiroloģija

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. med., prof. I. Logina, RSU Neiroloģijas un neuroķirurģijas katedra

Dr. med., asoc. prof. V. Liguts, RSU Anestezioloģijas un reanimatoloģijas katedra

Rīga, 2010

Saturs

1. TEKSTĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI	5
2. IEVADS	6
3. PĒTĪJUMA AKTUALITĀTE	7
4. PĒTĪJUMA NOVITĀTE	10
5. DARBA MĒRĶIS, UZDEVUMI UN HIPOTĒZES	11
5.1. DARBA MĒRĶIS	11
5.2. DARBA UZDEVUMI	11
5.3. DARBA HIPOTĒZES	11
5.4. PROMOCIJAS DARBA STRUKTŪRA UN AUTORA PERSONISKAIS IEGULDĪJUMS	12
5.5. ĒTISKIE ASPEKTI	12
6. LITERATŪRAS APSKATS	13
6.1. PARKINSONISMS	13
6.1.1. <i>Parkinsona slimība</i>	14
6.1.1.1. Ievads un vēsturiskie aspekti.....	14
6.1.1.2. Epidemioloģiskie dati	14
6.1.1.3. Patoģenēze	17
6.1.1.4. Klīniskās izpausmes.....	19
6.1.1.5. Ārstēšana.....	22
6.1.2. <i>Medikamentu lietošanas inducēts parkinsonisms</i>	23
6.1.3. <i>Postencefalītisks parkinsonisms</i>	23
6.1.4. <i>Vaskulārs parkinsonisms</i>	24
6.1.5. <i>Pēctraumatiskais parkinsonisms</i>	26
6.1.6. <i>Parkinsonisms pie neirodeģeneratīvām slimībām (Parkinson plus disorders)</i>	26
6.1.6.1. Multiplā sistēmas atrofija.....	26
6.1.6.2. Progresējošā supranukleārā paralīze (Stīla-Ričardsona-Olševska sindroms)	28
6.1.7. <i>Toksisks parkinsonisms</i>	30
6.1.8. <i>Parkinsonisms narkotiku lietotājiem</i>	31
6.1.8.1. MPTP	31
6.1.8.2. Metamfetamīns (MDMA, Ecstasy)	32
6.1.9. <i>Mangāna parkinsonisms</i>	34
6.1.9.1. Mangāna nozīme organismā.....	34
6.1.9.2. Izpētes vēsture.....	34
6.1.9.3. Klīniskais sindroms	35
6.1.9.4. Smadzeņu izmaiņu morfoloģiskās īpatnības	36
6.1.9.5. Radioloģiskās īpatnības.....	37
6.2. METKATINONS (EFEDRONS)	38
6.2.1. <i>Apraksts</i>	38
6.2.2. <i>Metkatinona (efedrona) sintēze un tajā izmantotās ķīmiskās vielas</i>	39
6.2.3. <i>Metkatinona izraisītās CNS morfoloģiskās un funkcionālās izmaiņas</i>	40
6.3. KOMORBIDITĀTE.....	41
6.3.1. <i>Narkotiku lietošanas un vīrushepatītu komorbiditāte</i>	41
6.3.2. <i>Vīrushepatītu saistība ar parkinsonismu</i>	41
6.3.3. <i>Vīrushepatīta C un HIV koinfekcija</i>	42
6.3.4. <i>Parkinsonisms HIV / AIDS slimniekiem</i>	42
7. PĒTĪJUMA MATERIĀLS UN METODES	44
7.1. PĒTĪJUMA VISPĀRĒJAIS RAKSTUROJUMS UN TAJĀ IESAISTĪTIE SLIMNIEKI	44
7.2. KLĪNISKĀ IZMEKLĒŠANA	45
7.2.1. <i>Neiroloģiskā izmeklēšana</i>	45
7.2.1.1. Vispārējā neiroloģiskā izmeklēšana	45
7.2.1.2. Parkinsonisma klīniskā izmeklēšana	45
7.2.1.3. Parkinsonisma novērtēšanas skalas	47
7.2.2. <i>Mentālā stāvokļa izmeklēšana</i>	49
7.2.3. <i>Slimnieku novērtēšana dinamikā</i>	49
7.3. KUSTĪBU TRAUCĒJUMU SINDROMA KOMORBIDITĀTES NOTEIKŠANA	50
7.4. LABORATORISKO RAKSTURLIELUMU NOTEIKŠANA	51

7.4.1.	Asiņu un seruma klīniskie raksturlielumi.....	51
7.4.2.	Mangāna raksturlielumu noteikšana asinīs.....	51
7.5.	MAGNĒTISKĀ REZONANSE GALVAS SMADZENĒM.....	53
8.	DATU ANALĪZES METODES.....	54
9.	REZULTĀTI.....	55
9.1.	PĒTĪJUMA POPULĀCIJAS VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS UN IESAISTĪTO SLIMNIEKU INDIVIDUĀLAIS APRAKSTS.....	55
9.1.1.	Efedrona lietošanas ilgums un pirmo simptomu parādīšanās.....	55
9.1.2.	Nespēja diagnozes noteikšanas brīdī.....	56
9.1.3.	Pētījumā iesaistīto slimnieku individuālais apraksts.....	57
9.1.3.1.	Slimnieks Nr. 1, RZ.....	57
9.1.3.2.	Slimnieks Nr. 2, JS.....	58
9.1.3.3.	Slimnieks Nr. 3, RV.....	59
9.1.3.4.	Slimnieks Nr. 4, AD.....	60
9.1.3.5.	Slimnieks Nr. 5, AS.....	61
9.1.3.6.	Slimnieks Nr. 6, VG.....	62
9.1.3.7.	Slimnieks Nr. 7, VK.....	63
9.1.3.8.	Slimnieks Nr. 8, GV.....	64
9.1.3.9.	Slimnieks Nr. 9, AM.....	65
9.1.3.10.	Slimnieks Nr. 10, PL.....	66
9.1.3.11.	Slimnieks Nr. 11, IV.....	67
9.1.3.12.	Slimnieks Nr. 12, DK.....	68
9.1.3.13.	Slimnieks Nr. 13, VV.....	69
9.1.3.14.	Slimnieks Nr. 14, AS.....	70
9.1.3.15.	Slimnieks Nr. 15, GS.....	71
9.1.3.16.	Slimnieks Nr. 16, SZ.....	72
9.1.3.17.	Slimnieks Nr. 17, RZ.....	73
9.1.3.18.	Slimnieks Nr. 18, DS.....	74
9.1.3.19.	Slimnieks Nr. 19, SA.....	75
9.1.3.20.	Slimnieks Nr. 20, SP.....	76
9.1.3.21.	Slimnieks Nr. 21, DZ.....	77
9.1.3.22.	Slimnieks Nr. 22, EZ.....	78
9.1.3.23.	Slimnieks Nr. 23, NU.....	79
9.1.3.24.	Slimnieks Nr. 24, SJ.....	80
9.1.3.25.	Slimnieks Nr. 25, SM.....	81
9.1.3.26.	Slimnieks Nr. 26, TM.....	82
9.1.3.27.	Slimnieks Nr. 27, JM.....	83
9.1.3.28.	Slimnieks Nr. 28, SJ.....	84
9.2.	KLĪNISKĀS IZMEKLĒŠANAS REZULTĀTI.....	85
9.2.1.	Neiroloģiskās izmeklēšanas rezultāti.....	85
9.2.1.1.	Vispārējā neiroloģiskā stāvokļa izmaiņas.....	85
9.2.1.2.	Parkinsonisma klīniskais raksturojums.....	86
9.2.1.3.	Parkinsonisma novērtēšanas skalu rezultāti.....	89
9.2.2.	Mentālā stāvokļa novērtēšanas rezultāti.....	92
9.2.3.	Slimnieku stāvokļa izmaiņas pētījuma laikā.....	93
9.2.3.1.	Vispārējā neiroloģiskā stāvokļa izmaiņas dinamikā.....	93
9.2.3.2.	Parkinsonisma dinamika.....	95
9.2.3.3.	Parkinsonisma novērtēšanas skalu izmaiņas dinamikā.....	95
9.2.3.4.	Mentālā stāvokļa novērtēšanas dinamikā rezultāti.....	97
9.3.	KUSTĪBU TRAUCĒJUMU SINDROMA KOMORBIDITĀTE.....	98
9.3.1.	Infekciju slimības.....	98
9.3.2.	Atkarības.....	98
9.3.3.	Psihiskās un neiroloģiskās slimības un galvas traumas.....	98
9.3.4.	Iekšējās slimības.....	98
9.4.	LABORATORISKO RAKSTURLIELUMU REZULTĀTI.....	100
9.4.1.	Asiņu un seruma klīnisko analīžu rezultāti.....	100
9.4.2.	Mangāna koncentrācija asinīs.....	100
9.4.2.1.	Mangāna koncentrācijas asinīs izmaiņas dinamikā.....	101
9.5.	MAGNĒTISKĀS REZONANSES GALVAS SMADZENĒM REZULTĀTI.....	103
9.5.1.	MR izmaiņas dinamikā.....	105
10.	DISKUSIJA.....	107

10.1.	NOVĒROTĀ SINDROMA KLĪNISKĀS ĪPATNĪBAS UN ALTERNATĪVĀS DIAGNOZES	107
10.2.	HĪPERMANGANĒMIJA ASINĪS UN IZMAIŅAS MR ATTĒLOS	109
10.3.	SINDROMA PATOĢENĒZE	112
11.	SECINĀJUMI	114
12.	PRAKTISKIE IETEIKUMI	115
13.	PIELIKUMI.....	117
13.1.	UPDRS PARAUGS	117
13.2.	HYS PARAUGS	122
13.3.	ADL PARAUGS	123
13.4.	MMSE PARAUGS.....	124
14.	AR PĒTĪJUMU SAISTĪTĀS PUBLIKĀCIJAS UN UZSTĀŠANĀS.....	125
15.	PATEICĪBAS	127
16.	ATSAUCES (LITERATŪRAS SARAKSTS)	128

1. Tekstā lietotie saīsinājumi

ADL – Švāba un Inglenda ikdienas aktivitāšu skala (<i>Schwab and England Activities of daily living scale</i>)	LIC – Valsts aģentūra „Latvijas Infektoloģijas centrs” liet. – lietotāji
AIDS – iegūtā imūndeficīta sindroms (<i>acquired immunodeficiency syndrome</i>)	MAO-B – monoaminooksidāze B
AHCD – iegūta hepatocerebrāla deģenerācija (<i>acquired hepatocerebral degeneration</i>)	Max – lielākais aritmētiskais
ALAT – alanīna transamināze	MDMA – 3,4-metilēndioksi-N-metamfetamīns (<i>Ecstasy</i>)
ALS – amiotrofā laterālā skleroze	Min – mazākais aritmētiskais
AM – smadzeņu kājiņu priekšējās daļas (<i>anterior midbrain</i>)	MMSE – minimentālā stāvokļa novērtēšanas skala (<i>Mini-Mental State Examination</i>)
ANO – Apvienoto Nāciju Organizācija	Mn – mangāns
ASV – Amerikas Savienotās Valstis	MnCl – mangāna hlorīds
CaNaDTPA – dietilēntriāminpentaacetātskābes (<i>diethylenetriamine pentaacetic acid</i>) kalcija-nātrijs sāls	MnSOD – mangāna superoksīda dismutāze
CD4 – leikocītu ceturtā diferenciacijas kopa (<i>cluster of differentiation 4</i>) – glikoproteīns, kas iesaistīts T šūnu mijiedarbībā ar antigēnu prezentējošo šūnu	MPP ⁺ – 1-metil-4-fenilpiridīns
CDC – ASV Slimību kontroles un profilakses centrs (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)	MPPP – 1-metil-4-fenil-4-propionoksipiperidīns
CNS – centrālā nervu sistēma	MPTP – 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridīns
CS ₂ – oglekļa disulfīds	MR – magnētiskā rezonanse
CT – kompjūtertomoģrāfija (<i>computed tomography</i>)	MSA – multiplā sistēmas atrofija (<i>multiple system atrophy</i>)
GBP – Lielbritānijas mārciņas	NFT – neurofibrilārie mezgli (<i>neurofibrillary tangles</i>)
GP – bālā lode (<i>globus pallidus</i>)	OPCA – sporādiska olivopontocerebellāra atrofija (<i>olivopontocerebellar atrophy</i>)
GPi – bālā ķermeņa iekšējā (mediālā) daļa (<i>globus pallidus internus</i>)	PET – pozitronu emisijas tomogrāfija
DA – dopamīns	PPN – smadzeņu stumbra pedunkulopontīnais kodols (<i>pedunculopontine nucleus</i>)
DBS – dziļā smadzeņu stimulēšana (<i>deep brain stimulation</i>)	PS – Parkinsona slimība (<i>Parkinson's disease</i>)
DTI – MR traktogrāfija (<i>diffusion tensor imaging</i>)	PML – progresējošā multifokālā leukoencefalopātija
EDTA – etilēndiaminotetraacetātskābe (<i>ethylenediaminetetraacetic acid</i>)	PSP – progresējošā supranukleārā paralīze
F-dopa – fludrodopa	PT – apmetnis (<i>putamen</i>)
FDA – ASV Pārtikas un zāļu aģentūra (<i>Food and Drug Administration</i>)	RAKUS – SIA „Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīca”
FLAIR – MR sekvenca, kad tiek novājināta šķidrums ietekme uz attēla veidošanos (<i>fluid attenuated inversion recovery</i>)	refl. – reflekss
GCI – glijas citoplazmatiskie ieslēgumi (<i>glial cytoplasmic inclusions</i>)	REM SBD – acu ātro kustību miega uzvedības traucējumi (<i>rapid eye movement sleep behaviour disorder</i>)
HAART – augsti aktīva antiretrovirāla terapija (<i>highly active antiretroviral treatment</i>)	RSU – Rīgas Stradiņa universitāte
HAV – Vīrushepatīts A	SD – standartnovirze (<i>standard deviation</i>)
HBV – Vīrushepatīts B	SDS – Šaja-Dreidžera (<i>Shy-Drager</i>) sindroms
HCV – Vīrushepatīts C	SI – nenosauktā viela (<i>substantia innominata</i>)
HE – aknu encefalopātija (<i>hepatic encephalopathy</i>)	Siev. – sieviete
HIV – cilvēka imūndeficīta vīruss (<i>human immunodeficiency virus</i>)	simpt. – simptoms
HLA – cilvēka leikocītu antigēnu komplekss (<i>human leukocyte antigen complex</i>)	SN – zemredzes paugura kodols (<i>nucleus subthalamicus</i>)
HYS – Hoena (<i>Hoehn</i>) un Jāra (<i>Yahr</i>) skala Parkinsona slimības stadijas noteikšanai (<i>Hoehn and Yahr Staging of Parkinson's disease</i>)	SND – striatonigrāla deģenerācija (<i>Striatonigral degeneration</i>)
Hz – herci	STN – melnā viela (<i>substantia nigra</i>)
IVN – intravenozās narkotikas	STNc – melnās vielas blīvā daļa (<i>substantia nigra pars compacta</i>)
izt. – izteiktība	T1 – spina-kristālrežģa relaksācijas laiks (<i>spin-lattice relaxation time</i>) – laika konstante MR izmeklējumā
KMnO ₄ – kālija permanganāts	T2 – spina-spina relaksācijas laiks (<i>spin-spin relaxation time</i>) – laika konstante MR izmeklējumā
	tbc – tuberkuloze
	UPDRS – Unificētā Parkinsona slimības vērtēšanas skala (<i>Unified Parkinson's disease rating scale</i>)
	USD – ASV dolāri
	Vīr. – vīrietis
	WD – hepatolentikulāra deģenerācija, Vilsona slimība (<i>Wilson's disease</i>)

2. Ievads

Parkinsonisms ir akinētiskā tipa ekstrapiramidālās sistēmas bojājuma izraisīts kustību traucējumu sindroms, kas klīniski izpaužas ar kustību „nabadzību” (oligo un bradikinēzija) un ko dažādās pakāpēs pavada trīce, muskuļu rigiditāte, līdzsvara, veģetatīvi un psihiski traucējumi.

Ekstrapiramidālie traucējumi ir nozīmīga neiroloģisko sindromu grupa, un ārstu ikdienas praksē visbiežāk sastopamais to iemesls ir Parkinsona slimība (PS). PS ir deģeneratīva centrālās nervu sistēmas (CNS) slimība, ko novēro galvenokārt cilvēkiem pēc 50 gadu vecuma un kas slimniekiem rada būtiskus funkcionālus ierobežojumus un ekonomiskas sekas.

Taču ekstrapiramidālās sistēmas bojājumu izraisa ne tikai deģeneratīvas CNS slimības, bet arī virkne dažādu citu patoloģisku stāvokļu, kuru iemesli ir traumatiski CNS bojājumi, cerebrovaskulāras slimības, neiroleksijas, dažādas toksiskas vielas un dažu grupu medikamentu lietošana.

Šajā darbā ir apskatīts ekstrapiramidālās sistēmas bojājuma sindroms narkomāniem, kas rodas pēc mājas apstākļos no efedrīna vai pseidoefedrīna izgatavotas narkotiskas vielas – efedrona (metkatinona) intravenozas ievadīšanas. Klīniski šis sindroms būtiski atšķiras no kustību traucējumiem PS gadījumā. Sākotnēji tas tika saistīts ar HIV/AIDS neiroloģiskajām komplikācijām, jo pirmie pētījumā iesaistītie slimnieki bija inficēti ar HIV, tomēr pēc sindroma konstatēšanas arī HIV negatīviem slimniekiem un turpmākās slimnieku detalizētas izmeklēšanas tika noskaidrots, ka šis sindroms pieskaitāms parkinsonismam, ko izraisījusi mangāna (Mn) toksiska iedarbība. Arī klīniski aprakstītie ekstrapiramidālie kustību traucējumi efedrona lietotājiem atgādina sindromu, kas konstatēts Mn ieguves un apstrādes rūpniecībā nodarbinātajiem.

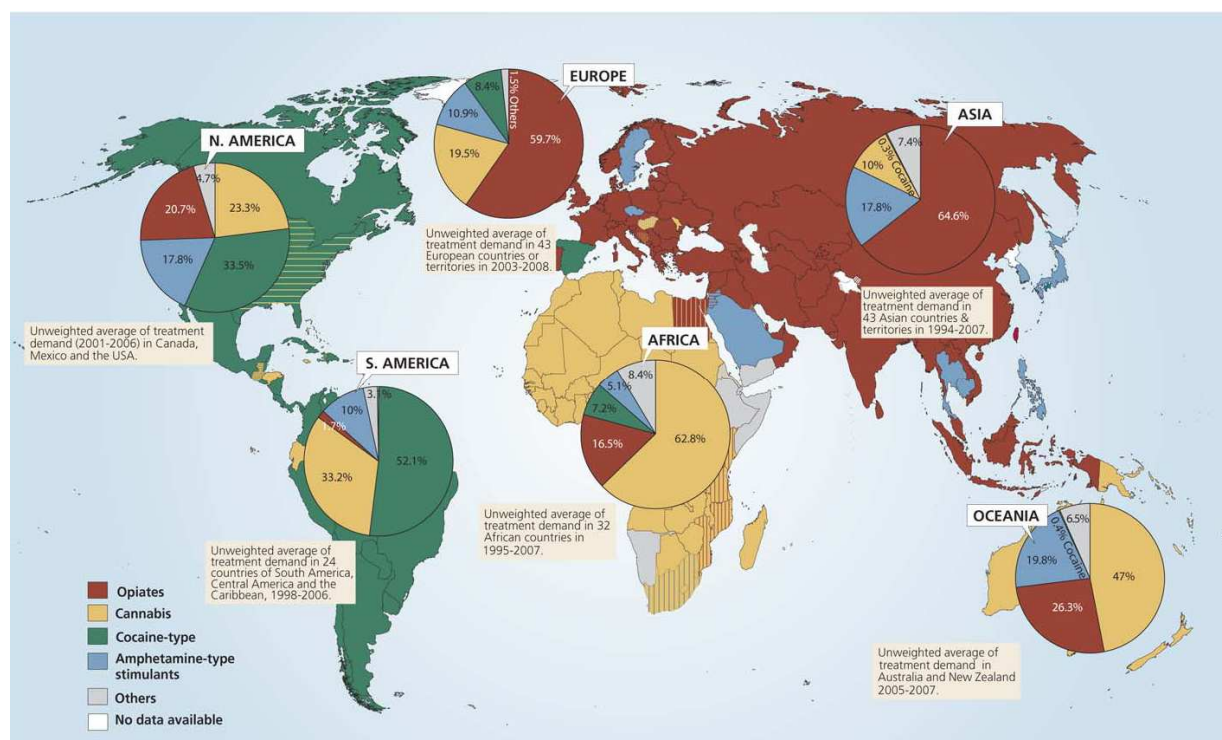
3. Pētījuma aktualitāte

Saskaņā ar Apvienoto Nāciju Organizācijas Narkotiku un noziedzības nodaļas 2009. gada Ziņojumu par narkotiku lietošanu pasaulē¹, narkotiskās vielas vismaz reizi gadā lieto apmēram 250 miljoni cilvēku jeb 5,76 % pasaules iedzīvotāju vecumā no 15 līdz 64 gadiem.

1. tabula. Narkotiku lietošanas izplatība pasaulē 2007. gadā (*World Drug Report 2009*)

Lietotāju skaits	Marihuāna	Stimulatori		Kokaīns	Opiāti
		Amfetamīni	Ecstasy		
Miljonos	190,3	50,6	23,5	20,8	21,1
Procentos no pasaules populācijas vecumā no 15 līdz 64 gadiem	4,4 %	1,2 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %

No tiem vairāk nekā 74 miljoni cilvēku lieto psihostimulatoru grupas narkotikas, pie kurām pieder arī efedrons, tādējādi tās ir otrās biežāk lietotās narkotikas pēc marihuānas (190,3 miljoni lietotāju).



1. attēls. Galveno narkotisko vielu lietošanas sadalījums dažādos pasaules reģionos 2007. gadā. Psihostimulatori attēloti zilā krāsā. (*World Drug Report 2009*)

Līdzīga situācija ir arī Latvijā, kur, saskaņā ar Narkoloģijas Valsts aģentūras datiem, stimulatoru atkarība ir reģistrēta 13,8 % gadījumu, turklāt laika gaitā tai ir tendence ievērojami pieaugt.²

Lai arī detalizētu, zinātniski pamatotu un visaptverošu ziņojumu par narkotiku lietošanas sekām un ietekmi uz sabiedrības veselību nav daudz, to lietošanas negatīvās sociālekonomiskās sekas ir acīmredzamas. 1995. gadā ASV bija 532 000 neatliekamās palīdzības izsaukumu, kas saistīti ar narkotiku lietošanu³, bet no narkotiku lietošanas visā pasaulē mirušo cilvēku skaits, pēc dažādu avotu ziņām, svārstās no 25 līdz 200 tūkstošiem ik gadu.^{4,5}

Visām narkotiskajām vielām piemīt viena galvenā īpašība – mainīt cilvēka psihisko stāvokli subjektīvi patīkamā virzienā, t.i., radīt eiforiju, stimulāciju vai uztveres un apziņas traucējumus ar halucinācijām un ilūzijām.⁶ Tomēr jāatzīst, ka narkotiskās vielas sniedz labsajūtu galvenokārt tikai to lietošanas sākumā, bet vēlāk labsajūtas efekts mazinās un narkomāni bieži tās lieto, vienīgi lai izvairītos no abstinences parādībām. Tādējādi galvenais klīniskais simptoms, kas raksturo narkotiku lietotājus, ir slimīga, uzmācīga un nepārvarama tieksme atkārtot ierastās vielas uzņemšanu, kura cilvēkā pakāpeniski nomāc visas pārējās vēlēsšanās un intereses. Tā rezultātā ne vien mainās personas sociālā loma – vairumam narkomānu zūd interese par darbu, mācībām, ģimeni un savu iepriekšējo aizraušanos, bet parādās arī virkne veselības traucējumu, kas ir gan tieši saistīti ar narkotisko vielu toksisku ietekmi, gan netieši ir narkotiku lietošanas sekas. Atkarību izraisošo vielu sistemātiskas lietošanas raksturīgākās sekas ir apkopotas 2. tabulā.

Starptautiskā sabiedrība jau kopš 1909. gada organizēti mēģina ierobežot narkotisko vielu ražošanu, apriti un lietošanu. Sākotnēji Tautu Savienības (no 1945. gada ANO) paspārnē tika sistematizēta opija, kokas lapu un to derivātu aprites kārtība. No 1931. gada narkotiku sarakstam tika pievienotas dažādas struktūras sintētiskās narkotiskās vielas, bet 1971. gadā tika parakstīta Vienošanās par psihotropajām vielām (*Convention on Psychotropic Substances*) un publicēts ANO Starptautiskās narkotiku kontroles padomes Psihotropo substanču saraksts. Kopš 1997. gada koordinējošo lomu narkotisko vielu ražošanas, aprites un lietošanas uzraudzībā pilda ANO Narkotiku un noziedzības nodaļa (*The United Nations Office on Drugs and Crime, UNODC*).⁷ Lai gan tā ir guvusi panākumus, īpaši – opiātu audzēšanas platību ierobežošanā, joprojām tiek atzīts, ka aizliegtās narkotiskās vielas rada reālu apdraudējumu visas cilvēces veselībai.⁸ Kā galvenie apdraudējuma radītāji tiek identificēti starptautiskās organizētās noziedzības sindikāti, un šī iemesla dēļ UNODC 2009.

gadā ir izvirzījusi šādus mērķus to apkarošanai: 1) tiesībsargājošajām iestādēm vairāk pūļu jāveltī narkotiku tirgotāju, nevis lietotāju apkarošanai, 2) valstīm jānodrošina slimniekiem pieejama narkoloģiskā palīdzība un aprūpe, 3) jāierobežo narkotiku aprīte lielajās pilsētās, 4) valstīm jāratificē un jāievieš praksē ANO Vienošanās pret organizēto noziedzību un korupciju (*the UN Conventions against Organized Crime and against Corruption*), īpašu uzmanību pievēršot naudas „atmazgāšanai” un interneta izmantošanai noziedzīgos nolūkos.⁹

2. tabula. Dažādu atkarību izraisošo vielu sistemātiskas lietošanas dēļ radušies raksturīgākie veselības traucējumi¹⁰

Viela	Sistemātiskas lietošanas sekas
Alkohols	Aknu ciroze, sirds un asinsvadu slimības, polineuropātija. Bīstams grūtniecībai.
Halucinogēni	Astenizācija, iespējama sajūtu spontāna atkārtšanās, provocē latentu psihisku slimību attīstību. Ciklodols un dimedrols rada izteiktu atkarību. Bīstami grūtniecībai.
Inhalanti	Aknu un nieru bojājumi, plaušu un bronhu slimības, apdegumi, demence. Ļoti bīstami grūtniecībai. Iespējama dzīvībai bīstama pārdozēšana.
Kokaīns	Izteikta atkarība. Apetītes un svara zudums, astenizācija, depresija, LOR slimības, īpaši – deguna gļotādas bojājumi.
Marihuāna un hašišs	Astenizācija, plaušu un bronhu slimības, paaugstināta uzņēmība pret infekcijām, neauglība.
Opiāti	Īpaši augsta atkarība. Apetītes un svara zudums, paaugstināta uzņēmība pret infekcijām, HIV/AIDS, aknu bojājumi, tostarp hepatīti, vēnu tromboze, zobu bojājumi, libido traucējumi. Bīstami grūtniecībai. Iespējama dzīvībai bīstama pārdozēšana.
Stimulatori	Izteikta atkarība. Aknu bojājumi, tostarp hepatīti, sirds un asinsvadu slimības, paaugstināta uzņēmība pret infekcijām, HIV/AIDS, mentālas izmaiņas, aizdomīgums un depresija, provocē latentu psihisku slimību attīstību. Bīstami grūtniecībai. Iespējama dzīvībai bīstama pārdozēšana.
Trankvilizatori un miega līdzekļi, barbiturāti	Izteikta atkarība. Astenizācija, līdzsvara traucējumi, demence. Ļoti bīstami grūtniecībai. Iespējama dzīvībai bīstama pārdozēšana.

Alkohola, narkotisko un psihotropo vielu un tabakas radītā kaitējuma samazināšana kā atsevišķa sadaļa ir iekļauta arī Latvijas Republikas Ministru kabineta 2004. gada 9. marta izdotajā Sabiedrības veselības stratēģijas ieviešanas rīcības programmā 2004.–2010. gadam.¹¹ Tās ieviešanas galvenais mērķis ir panākt Latvijas iedzīvotāju veselības stāvokļa uzlabošanu, tuvojoties labākajiem Eiropas valstu veselības rādītājiem.

4. Pētījuma novitāte

Līdz šim zināmās stimulatoru grupas narkotisko vielu sistemātiskas lietošanas sekas galvenokārt tika saistītas ar tiešajiem un netiešajiem narkotiku efektiem, kas vairāk skar CNS, aknas un imūnsistēmu.^{6, 10, 12} Slimniekiem ir raksturīga astenizācija un latentu psihisku traucējumu attīstība, toksisks un infekciozs aknu bojājums, kā arī vīrushepatīta C infekcija un HIV/AIDS. Retāk tiek ziņots par sirds un asinsvadu slimībām – sirds mazspēju vai insultu. Lai arī ir labi zināms, ka stimulatoru grupas narkotiskās vielas toksiski iedarbojas uz dopamīna receptoriem CNS¹³⁻¹⁷, paliekoši kustību traucējumi narkotiku lietotājiem ir aprakstīti visai reti. Līdz 2003. gadam, kad tika uzsākta sindroma izpēte Latvijā, nebija zināms neviens publicēts ziņojums par kustību traucējumiem efedrona jeb metkatinona lietotājiem, un arī līdz šim brīdim ir pieejami tikai atsevišķi ziņojumi, kas galvenokārt apraksta kustību traucējumu gadījumus atsevišķiem narkotiku lietotājiem no bijušās PSRS teritorijas.¹⁸⁻²³ Taču laika gaitā, pieaugot iespējām brīvi ceļot pa visu pasauli un informācijai par narkotiku izgatavošanas procesiem kļūstot vieglāk iegūstamai interneta resursu pieejamības dēļ, šī problēma kļuva aktuālāka. 2009. gadā tika publicēti pirmie ziņojumi par vairākiem ar surogātmetkatinona – efedrona lietošanu saistītiem kustību traucējumu gadījumiem Turcijā – slimniekiem, kas nav izceļotāji no bijušās PSRS teritorijas.²⁴

Tādējādi galvenā šī darba novitāte ir saistāma ar līdz šim neaprašītu kustību traucējumu izpēti intravenozo narkomānu vidū. Iegūtās zināšanas sniedz izpratni par ekstrapiramidālā sindroma klīniskajām īpatnībām un patoģenētiskajiem mehānismiem, tādējādi veidojot priekšnoteikumus metožu izstrādei, kas potenciāli koriģētu esošos traucējumus.

Ņemot vērā, ka efedrona lietošanas rezultātā izraisītie kustību traucējumi būtiski ietekmē slimnieku ikdienas aktivitātes un darbaspējas, darba aktualitāti palielina ne vien sociālā un medicīniskā interese par narkotisko vielu lietošanas izraisītajām sekām, bet arī ar to ārstēšanu un darba nespēju saistītās tiešās un netiešās izmaksas, ko nosaka lielais narkotiku lietotāju skaits.^{1, 2, 25, 26}

5. Darba mērķis, uzdevumi un hipotēzes

5.1. Darba mērķis

Izpētīt kustību traucējumu sindroma īpatnības, patogēnēzi un norisi intravenozo narkotiku efedrona (metkatinona) lietotājiem.

5.2. Darba uzdevumi

1. Veikt strukturētu un detalizētu kustību traucējumu sindroma klīnisko pazīmju neiroloģisko novērtēšanu efedrona lietotājiem.
2. Novērtēt kustību traucējumu sindroma saistību ar papildizmeklējumu datiem: mangāna koncentrāciju asinīs un izmaiņām smadzeņu magnētiskās rezonanses izmeklējumos.
3. Izvērtēt kustību traucējumu sindroma komorbiditāti efedrona lietotājiem.
4. Novērtēt kustību traucējumu sindroma norisi un izteikt prognozi efedrona lietotājiem, veicot slimnieku atkārtotu apskati.
5. Izstrādāt praktiskus ieteikumus parkinsonisma savlaicīgai diagnostikai, ārstēšanai un prognozes izvērtēšanai slimniekiem, kas lieto efedronu.

5.3. Darba hipotēzes

1. Kustību traucējumi efedrona lietotājiem ir saistīti ar toksisku ekstrapiramidālās sistēmas bojājumu, ko izraisījusi ar mangānu kontaminēta mājas apstākļos pašgatavota surogātmetkatinona – efedrona lietošana.
2. Ekstrapiramidālā sindroma attīstība ir saistīta ar hipermanganēmiju asinīs un sekojošu mangāna deponēšanos audos, tai skaitā CNS bazālajos kodolos, kas atspoguļojas magnētiskās rezonanses izmeklējumā kā patoloģiska signāla intensitāte atbilstošajās smadzeņu struktūrās T1 uzsvērtajos attēlos.
3. Kustību traucējumu sindroma komorbiditāte efedrona lietotājiem ir saistīta galvenokārt ar HIV un vīrushepatīta C infekciju, kuru izcelsmē nereti būtisks faktors ir intravenozo narkotiku lietošana.
4. Turpmāka efedrona lietošana var pastiprināt kustību traucējumu sindroma izteiktību. Slimnieku klīniskais stāvoklis neuzlabojas, arī pārtraucot lietot efedronu un/vai uzsākot helatoru terapiju un samazinoties vai pat normalizējoties mangāna koncentrācijai.

5.4. Promocijas darba struktūra un autora personiskais ieguldījums

Promocijas darbs ir uzrakstīts latviešu valodā. Tam ir klasiska uzbūve, ietverot ievadu, literatūras apskatu, materiālu un metožu aprakstu, rezultātus, diskusiju, secinājumus un literatūras avotu sarakstu, – kopā 142 lappuses. Pielikumā iekļauts analītiski ilustratīvais materiāls – 15 tabulas, 16 attēli, 16 grafiki, kā arī četru izmantoto novērtēšanas skalu paraugi. Izmantotās literatūras avotu saraksts ietver 279 norādes.

Autors bija pētījuma sākšanas iniciators un tajā iesaistīto pētnieku sadarbības koordinētājs. Viņš patstāvīgi veicis visu pētījumā iesaistīto slimnieku klīnisko izmeklēšanu, aizpildījis speciāli pētījumam izstrādātās aptaujas anketas un novērtēšanas skalas. Autors ir veicis arī klīnisko datu interpretāciju un iegūto rezultātu statistisko apstrādi.

5.5. Ētiskie aspekti

Pirms iekļaušanas pētījumā slimnieki tika iepazīstināti ar rakstveidā sagatavotu informāciju par pētījumu un ar parakstu apstiprināja piekrišanu dalībai tajā. Pozitīvu atzinumu par pētījuma izstrādi devusi Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komiteja.

6. Literatūras apskats

6.1. Parkinsonisms

Parkinsonisms ir jēdziens, kas apvieno dažādas etioloģijas hroniskas norises akinētiskā tipa ekstrapiramidālās sistēmas bojājuma sindromus. Tas ir kustību traucējumu sindroms, kas klīniski izpaužas ar oligo un bradikinēziju, kuru dažādās pakāpēs pavada trīce, muskuļu rigiditāte, stājas (posturāli), veģetatīvi un garīgi traucējumi.^{27, 28} Sindroms ir polietioloģisks, un galvenie parkinsonisma iemesli ir atspoguļoti 3. tabulā.

3. tabula. Galvenie parkinsonisma iemesli²⁹

1. Primārs (idiopātisks)
Parkinsona slimība
2. Sekundārs (simptomātisks)
a. Medikamentu (fenotiazīni, butirofenoni, metoklopramīds, rezerpīns, alfa metildopa) inducēts
b. Infekciozs (postencefalītisks, sifilītisks, HIV)
c. Metabolisks (hepatocerebrāla deģenerācija, hipoksija, paratiroīda disfunkcija)
d. Strukturāli bojājumi (CNS audzējs, hidrocefālija, trauma)
e. Toksiski aģenti (oglekļa monoksīds, oglekļa disulfīds, cianīdi, Mn, MPTP)
f. Vaskulārs
3. Deģeneratīvas slimības
a. Kortikobazāla gangliju deģenerācija
b. Hemiparkinsonisms – hemiatrofija
c. Sindromi ar demenci
i. Alcheimera (<i>Alzheimer</i>) slimība
ii. Demence ar Levī (<i>Lewy</i>) ķermeņiņiem
d. Multiplā sistēmas atrofija
i. Šaja-Dreidžera (<i>Shy-Drager</i>) sindroms
ii. Sporādiska olivopontocerebellāra deģenerācija
iii. Striatonigrāla deģenerācija
e. Parkinsonisma, demences un ALS komplekss
f. Progresējoša supranukleāra paralīze
4. Iedzimtas slimības
a. PS ģenētiskās formas
i. Autosomāli dominantais tips (ieskaitot alfa sinukleīna mutācijas)
ii. Autosomāli recesīvais tips (ieskaitot <i>parkin</i> proteīna mutācijas)
b. Spinocerebellārās ataksijas (īpaši Mačado-Džozefa (<i>Machado-Joseph</i>) slimība)
c. Hallervordena-Špaca (<i>Hallervorden-Spatz</i>) slimība
d. Hantingtona (<i>Huntington</i>) slimības juvenīlā forma
e. Mitohondrionālās slimības
f. Neuroakantocitoze
g. Vilsona (<i>Wilson</i>) slimība

Šī sindroma klīniskās izpausmes medicīnā ir zināmas jau daudzus gadu simteņus. Pat antīkās medicīnas klasiķa Galēna (*Γαληνός*) darbos ir atrodamī vairāku parkinsonismam raksturīgu simptomu apraksti. Ekstrapiramidālās sistēmas bojājuma sindromi arī pašlaik ieņem nozīmīgu daļu neiroloģisko traucējumu vidū, un visbiežākais to iemesls ārstu ikdienas praksē ir Parkinsona slimība (PS).

6.1.1. Parkinsona slimība

6.1.1.1. Ievads un vēsturiskie aspekti

Parkinsona slimība ir iemesls vairāk nekā 85 % no kopējā parkinsonisma gadījumu skaita³⁰,³¹ un ir nosaukta angļu ārsta Džeimsa Pārkinsona (*James Parkinson*) vārdā, kas pirmais 1817. gadā detalizēti aprakstīja šīs slimības simptomus.³² Pārkinsons aprakstīja sešus slimības gadījumus, no kuriem trīs pats bija izmeklējis, bet vēl trīs novērojis Londonas ielās. Klīniski viņš atzīmēja raksturīgo trīci un locekļu vājumus un tāpēc novēroto sindromu sākotnēji aprakstīja kā „trīcošo paralīzi” (*paralysis agitans, shaking palsy*). 19. gadsimta otrajā pusē daudzus līdzīgus slimniekus novēroja franču neirologs Šarko (*Charcot*), kas pirmais pievērsa uzmanību ne tikai kustību traucējumiem, bet arī slimībai raksturīgajiem garīgajiem un uzvedības traucējumiem. Šarko bija arī tas, kurš godinot Pārkinsonu, ierosināja slimību nosaukt viņa vārdā.²⁸

Ilgu laiku slimības iemesli bija pilnīgi nezināmi un arī ārstēšana bija praktiski neiespējama. Nozīmīgs progress PS izraisīto patoloģisko procesu izskaidrošanā tika sasniegts 20. gadsimta vidū, kad tika izskaidroti galvenie slimības pamatā esošie neiroķīmiskie procesi. Tā 1957. gadā Karlsons (*Carlsson*) atklāja dopamīnu kā iespējamo neiromediatoru, bet 1960. gadā Ēringers (*Ehringer*) un Hornikievičs (*Hornykiewicz*) pierādīja, ka PS slimniekiem ir būtiski samazināta dopamīna koncentrācija zemgarozas kodolu *striatum* struktūrās. Tas turpmākajos gados pavēra ceļu pirmajiem pētījumiem par levodopas efektivitāti slimības ārstēšanā. Par ieguldījumu neirotransmitteru izpētē Karlsons 2000. gadā saņēma Nobela (*Nobel*) prēmiju medicīnā.

6.1.1.2. Epidemioloģiskie dati

Ar Parkinsona slimību vīrieši slimo nedaudz biežāk nekā sievietes, un tās prevalence pasaulē svārstās no 100 līdz 250 slimniekiem uz 100 000 iedzīvotāju, bet incidence – no 4 līdz 20 jaunu gadījumu uz 100 000 iedzīvotāju gadā.^{27, 30, 33, 34} Pēc PVO datiem³⁵, Eiropā PS noteiktā prevalence ir 160 slimnieki uz 100 000 iedzīvotāju (0,16 %; sk. 4. tabulu), bet incidence dažādās Eiropas valstīs svārstās starp 10 un 19 jaunu gadījumu uz 100 000 iedzīvotāju gadā³⁶⁻³⁸ (sk. 5. tabulu).

4. tabula. PVO apkopotie Parkinsona slimības epidemioloģiskie dati³⁵

Grupas	Slimnieku skaits 1995, miljonos	Mirušie uz 100 000 iedzīvotāju	Invalidizētie uz 100 000 iedzīvotāju	Incidence uz 100 000 iedzīvotāju	Prevalence %
<i>Dzimums</i>					
Vīrieši	2,880	1,1	0,04	4,86	0,06
Sievietes	2,837	1,0	0,05	5,78	0,08
Kopā	5,717	1,0	0,05	5,32	0,07
<i>Vecuma grupas</i>					
20-64	3,328	0,4	0,03	3,93	0,04
65+	2,371	12,3	0,49	49,33	0,7
<i>Reģioni</i>					
Eiropā	0,866	2,5	0,11	12,24	0,16

5. tabula. Parkinsona slimības incidence dažādās Eiropas valstīs³⁸

Valsts	Incidence uz 100 000 iedzīvotāju gadā pēc vecuma grupām						Incidence uz 100 000 gadā	Slimības sākums, vidēji (gadi)
	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80+		
Īslande	1	6	33	97	136	69	16	61
Itālija, Sardīnija	-	-	-	-	-	-	5	56
Itālija, Ferrāra	1	6	18	36	22	22	10	63
Somijas dienvidrietumi	0,1	3	20	62	93	49	15	62
Somija, Turku	0	10	22	62	140	90	17	65
Dānija	-	-	-	-	-	-	9	62
Nīderlande	-	-	-	-	-	-	11/12	-
Polija	1	1	26	63	75	34	13	-
Spānija	0	0,3	7	30	42	34	8	69
Zviedrija	2	3	9	22	59	79	11	66
Anglija, Kārlaila	0	7	20	43	65	37	12	-
Anglija, Northemptona	-	-	-	-	-	-	12	-
Anglija, Londona	0	10	0	43	161	116	19	-

Saslimstība ar PS ir raksturīga cilvēkiem pēc 50 gadu vecuma, maksimumu sasniedzot vecuma grupā no 75 līdz 84 gadiem, kad PS prevalence ir 2,4–3 % (sk. 6. tabulu).^{36, 37}

Slimības sākums pirms 40 gadu vecuma ir uzskatāms par neparastu, bet pirms 20 gadu vecuma par kazuistisku. Šajos gadījumos runā par agrīna sākuma PS (*Early Onset Parkinson's Disease*), un parasti tā ir saistīta ar ģenētiski pārmantotām *Parkin* gēna mutācijām.^{27, 39}

Parkinsona slimība ir arī ievērojams slogs valstu ekonomikai.⁴⁰⁻⁴³ Par piemēru var minēt ASV datus. 2000. gadā ar PS saistītās kopējās izmaksas šajā valstī sasniedza 25 miljardus

USD. Tiešās izmaksas vienam slimniekam gada laikā bija apmēram 5000 USD, turklāt tām ir tendence būtiski pieaugt, slimībai progresējot. Kopējās ar PS saistītās izmaksas vienam slimniekam gada laikā sasniedz vidēji 13 800 USD, galvenokārt uz netiešo izmaksu rēķina.

6. tabula. Parkinsona slimības prevalence dažādās vecuma grupās Eiropas valstīs³⁶

Valsts	Pētījums	Slimnieku skaits pa vecuma grupām (% no kopējā iedzīvotāju skaita)					
		65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90+
Zviedrija	<i>Kungholmen</i>	-	-	1.6	1.2	0.6	1.6
Nīderlande	<i>Rotterdam</i>	0.7	1.3	2.4	4.5	4.9	3.0
Vācija	<i>Stephy</i>	0	0.7	1.8	0.7	0.9	-
Francija	<i>PAQUID</i>	0.4	0.2	1.7	1.5	0.5	2.5
Spānija	<i>Pamplona</i>	-	0.7	2.3	3.0	3.6	2.2
Itālija	<i>ZARADEMP</i>	0.6	0.6	1.8	1.3	3.0	2.8
	<i>ILSA</i>	0.7	1.6	3.3	4.6	-	-
Kopā		0.6	1.0	2.4	3.0	2.6	2.5

Saskaņā ar 2004. gada datiem⁴⁴, Latvijā, izmaksas par vienu PS gadījumu gadā sasniedza 3356 eiro, tādējādi tās bija piektās dārgākās no visām galvas smadzeņu slimībām. Lielākas izmaksas bija tikai smadzeņu audzēju, multiplās sklerozes, insulta un demences gadījumā. Ar PS saistītas izmaksas dažādās valstīs un dažādās slimības stadijās ir apkopotas 7. un 8. tabulā.

7. tabula. Parkinsona slimības ārstēšanas izmaksas dažādās valstīs^{44, 45}

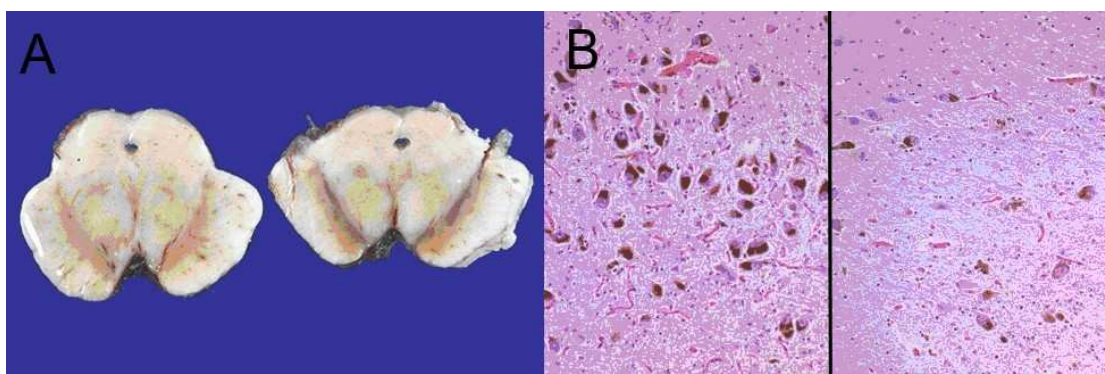
Valsts	Pētījums	Pētījuma dati	Gada izmaksas (USD)
Vācija	<i>Dodel et al, 1998</i>	3 mēn., \$ 3390	13 560
Anglija	<i>Findley et al, 2003</i>	1998. g. izmaksas £ 5993	10 629
Itālija	<i>Zecchinelli et al, 2003</i>	€ 4808	5691
Francija	<i>Le Pen et al, 1999</i>	6 mēn. dati	5129
Zviedrija	<i>Hagell et al, 2002</i>	1996. g.	12 400
ASV	<i>Schenkman et al, 2001</i>	Tiešās izmaksas	5000
Latvija	<i>Sobocki et al, 2006</i>	€ 3356	3960

8. tabula. Parkinsona slimības ārstēšanas izmaksas atbilstoši HYS⁴³

HYS	Slimnieku skaits	Tiešās izmaksas (GBP)
0&I	110	2971
II	89	3065
III	120	6183
IV	87	10 134
V	17	18 358
Kopā	428	6027

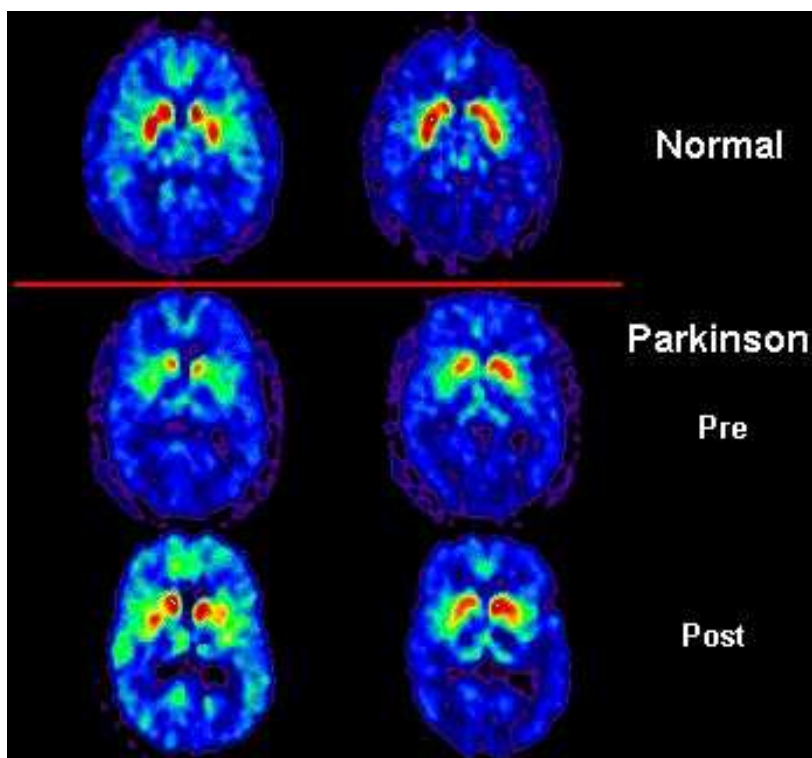
6.1.1.3. Patogēnēze

Nozīmīgākais slimības patogēnēzes mehānisms ir dopamīnu sekretējošo (dopamīnerģisko) šūnu zudums *substantia nigra* (STN) *pars compacta* daļā vidussmadzenēs (sk. 2. attēlu).



2. attēls. A. Makroskopiski: normāli pigmentēta STN vidussmadzeņu līmenī redzama labajā pusē, salīdzinoši izbalējusi STN tai pašā līmenī – slimniekam ar PS. B. Mikroskopiski: normāli pigmentēta STN redzama kreisajā pusē, samazināts neironu skaits un pigmentācija slimniekam ar PS – labajā pusē. (<http://library.med.utah.edu>)

Dopamīna deficītu uzskatāmi var vizualizēt pozitronu emisijas tomogrāfijas (PET) izmeklējumā⁴⁶ (sk. 3. attēlu).

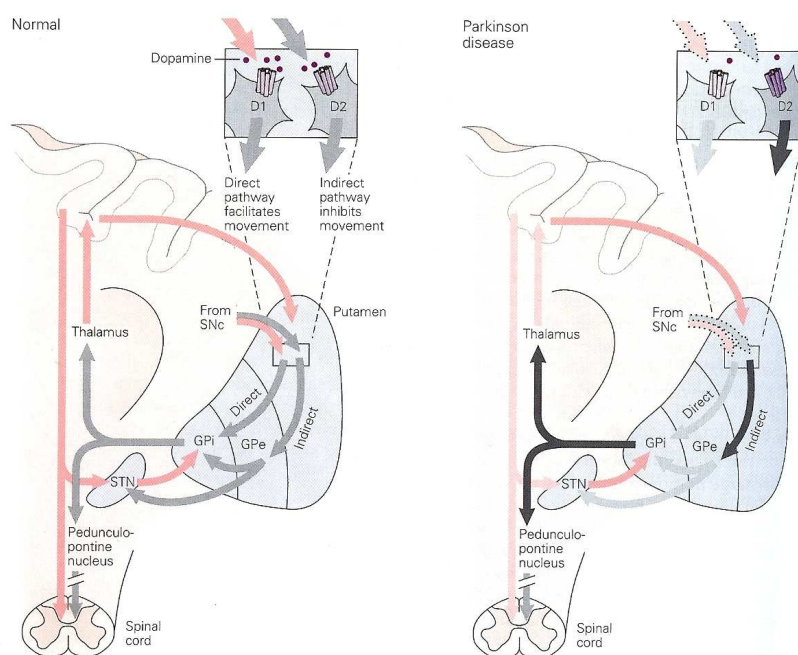


3. attēls. PET izmeklējums. Redzama dopamīna aktivitāte normas gadījumā, kā arī slimniekam ar Parkinsona slimību pirms un pēc terapijas ar levodopas medikamentu. (http://rst.gsfc.nasa.gov/Intro/Part2_26d.html)

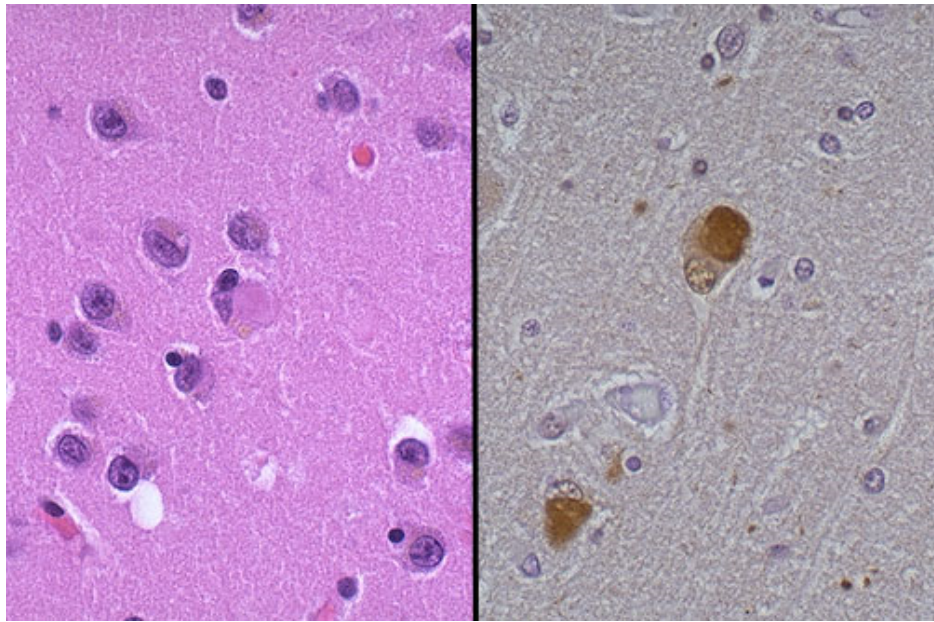
STN šūnu aksoni veido nigrostriatālos traktus, kas transportē dopamīnu (DA) uz *striatum* sastāvā esošajām *putamen* struktūrām. Aktivējošās stimulācijas trūkums *putamen* maina virkni funkcionālo mijiedarbību starp ekstrapiramidālās sistēmas struktūrām galvas smadzeņu zemgarozas kodolos. Tā rezultātā paaugstinās kavējošā aktivitāte *globus pallidus internus* (GPi) struktūrās, kas savukārt samazina aktivitāti *talamus* anterioventrālajā kodolā un galvas smadzeņu garozā un klīniski izpaužas ar PS raksturīgajiem kustību traucējumiem. Shematiski ekstrapiramidālās sistēmas daļu mijiedarbība parādīta 4. attēlā.

Citus ar kustībām nesaistītus simptomus, kas raksturīgi PS, izraisa dopamīna deficīts mezokortikālajos, mezolimbiskajos un tuberoinfundibulārajos traktos.

Neiromorfoloģiski PS gadījumā neironos atrod specifiskus ieslēgumus – Levī (Lewy) ķermenīšus.^{27, 28, 47, 48} Tie veidojas, neironu šūnās akumulējoties patoloģiskām olbaltumvielām – nešķīstošam α -sinukleīna un ubikuitīna kompleksam (sk. 5. attēlu).



4. attēls. Ekstrapiramidālās sistēmas daļu mijiedarbība. Pa kreisi – neizmainīta aktivējošo un kavējošo impulsu plūsma, pa labi – impulsu plūsma Parkinsona slimības gadījumā. Kavējošie savienojumi attēloti melnā un pelēkā krāsā, aktivējošie – sarkanā un rozā; jo izteiktāks krāsas tonis, jo izteiktāka impulsu aktivitāte. GPe – *globus pallidus externus*, GPi - *globus pallidus internus*, SNc – *substantia nigra, pars compacta*, STN – *nucleus subthalamicus*. (Principles of Neural Science. 4th ed. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, editors. McGraw-Hill, 2000)



5. attēls. Levī ķermenīši slimniekam ar PS. Kreisajā pusē redzami rozā krāsā (krāsojums ar hematoksilīnu eozīnu) un labajā pusē brūni (krāsojot imūnhistoķīmiski ar antivielām pret ubikuitīnu). (<http://library.med.utah.edu>)

Pētījumi liecina, ka tieši patoloģisko olbaltumvielu uzkrāšanās ir galvenais dopamīnerģisko šūnu bojāejas cēlonis un uzkrāšanās pamatā ir intracelulāro transportieru deficīts, kas nodrošina olbaltumu transportu starp organelām – endoplazmatisko tīklu un Goldži (*Golgi*) aparātu.^{49,50}

6.1.1.4. Klīniskās izpausmes

Parkinsona slimība ir progresējoša neurodeģeneratīva slimība, kas izpaužas ar virkni kustību un citiem (nemotoriskiem) traucējumiem. Galvenie kustību simptomi klīniski tiek dalīti četrās grupās, kas angļiski veido akronīmu TRAP (*Tremor at Rest, Rigidity, Akinesia and Postural instability*): miera trīce, rigiditāte, akinēzija (vai bradikinēzija) un stājas (pozas, posturāla) nestabilitāte. Pie tipiskajiem PS simptomiem tiek pieskaitīta arī raksturīgā fleksorā poza un „sasalšanas” fenomens (kustību bloks).⁵¹ Nozīmīgākie nemotoriskie traucējumi PS gadījumā ir uzvedības un miega izmaiņas, veģetatīvās (autonomās) nervu sistēmas bojājumi un sensoriski traucējumi, piemēram, ožas un garšas izmaiņas, un sāpes.⁵² Galvenie PS simptomi ir atspoguļoti 9. tabulā.

Lai novērtētu Parkinsona slimības simptomu izteiktību un sistematizētu slimības stadiju, tiek lietotas dažādas skalas, no kurām atzītākās un vairāk izmantotās ir Hoena (*Hoehn*) un Jāra (*Yahr*) skala (HYS) un Unificētā Parkinsona slimības vērtēšanas skala (UPDRS).⁵³⁻⁵⁵

9. tabula. Parkinsona slimības simptomi⁵¹

Kustību simptomi	Citi (nemotoriskie) simptomi
Miera trīce, bradikinēzija, rigiditāte, stājas (posturāla) nestabilitāte	Kognitīvais deficīts, bradifrēnija, vārdu atrašanas grūtības (<i>tip-of-the-tongue [word finding] phenomenon</i>)
Hipomīmija, dizartrija, disfāģija, siekalošanās	Depresija, apātija, anhedonija, nogurums
Aheirokinēzija, šļūcoša gaita, grūtības piecelties no krēsla vai pagriezties gultā	Jušanas traucējumi: anosmija, agēzija un anosmija (garšas un smaržas sajūtas pasliktināšanās), sāpes (pārsvarā plecos un mugurā), parestēzijas
Mikrogrāfija, grūtības ikdienas aktivitāšu – produktu griešanas, ēšanas, higiēnas – realizēšanā	Veģetatīvie traucējumi (ortostatiska hipotensija, aizcietējumi, urīna un fēču nesaturēšana, impotence, sviedru izdales traucējumi, seboreja), svara zudums
Virsdegunes reflekss, blefarospazma, distonija, skolioze, nespēja iztaisnoties	Miega traucējumi (nemiers miegā, piemēram, kā miega ātro acu kustību traucējumi [<i>rapid eye movement sleep disorder</i>]), izteikti, spilgti sapņi, snauduļošana dienā, „saraustīts” miegs, nemierīgo kāju sindroms

Pētījumi, kuru datu analīzē izmantotas minētās skalas, parāda, ka PS norise nav lineāra un kopumā pasliktināšanās noris straujāk slimības sākuma stadijās, īpaši tiem PS slimniekiem, kuri saslimšanas brīdī ir gados vecāki un kuriem slimība noris ar nestabilas stājas nosacītiem gaitas traucējumiem (*postural instability gait difficulty*).⁵⁶⁻⁵⁸ Turpretī labvēlīgāka slimības norise ir slimniekiem, kuri saslimšanas sākumā ir gados jaunāki, un tiem, kuriem prevalē PS trīces forma.⁵¹

Akinēzija (bradikinēzija, hipokinēzija) ir visraksturīgākais bazālo kodolu bojājumu simptoms un vislabāk korelē ar dopamīna nepietiekamības pieaugumu.⁵⁹ Parkinsona slimības gadījumā tai raksturīgas gan grūtības uzsākt un veikt plānoto kustību (īpaši – veicot kustības, kas prasa vienlaicīgu un secīgu darbību, piemēram, pogājot apģērbu, lietojot galda piederumus), gan samazināts spontāno kustību daudzums, kas izpaužas kā hipomīmija, aheirokinēzija, samazināta acu mirkšķināšana.

Miera trīce ir vislabāk atpazīstamais PS simptoms. Pēc dažādu autoru datiem, tā sastopama no 69 līdz pat 100 % PS slimnieku.⁶⁰⁻⁶² Parasti tā skar rokas, ir asimetriska (vienā pusē izteiktāka nekā otrā), ar frekvenci 4–6 Hz un gandrīz vienmēr ir izteiktāka rokas distālajās daļās. Trīce var skart ne tikai rokas, bet arī lūpas, zodu un kājas, taču atšķirībā no esenciālas trīces reti skar kaklu/galvu un/vai balsi.⁵¹ Trīce pāriet, veicot kustības un miegā.

Rigiditāte ir saistīta ar ekstrapiramidālā bojājuma izraisītu muskuļu tonusa paaugstināšanos, un izmeklēšanas laikā tai raksturīga palielināta pretestība pasīvo kustību laikā, ko reizēm

dēvē arī par „vaskveida” hipertonusu. Parasti rigiditāte kombinējas ar t.s. „zobrata” fenomenu, ko raksturo ritmiska grūdienveida pretestība rigiditātes izmeklēšanas laikā.

Rigiditāte kakla un rumpja muskuļos (aksiālā rigiditāte) raksturojas ar tipiskām stājas izmaiņām un deformācijām, kas kļūst izteiktākas slimības vēlīnajās stadijās. Biežāk sastopamās deformācijas ir kakla fleksija (anterokollis), rumpja fleksija torakolumbālā rajonā (kamptokormija) un skolioze.⁶³⁻⁶⁶ Dažiem slimniekiem (biežāk jaunākiem un ar agrīnāku slimības sākumu) var izveidoties arī tipiskas roku un kāju deformācijas, piemēram, striatālā plauksta (plauksta ulnāra fleksija, metakarpāla fleksija un interfalangeāla ekstenzija) un striatālais īkšķis (kājas īkšķa ekstenzija).⁶⁷

Ar rigiditāti ir saistīta arī posturālā (stājas, pozas) nestabilitāte, kas klīniski izpaužas ar propulsijas, retropulsijas un piesalšanas (*freezing*) fenomeniem. Posturālā nestabilitāte ir galvenais iemesls slimnieku krišanai un ciskas kaula kakliņa lūzumiem.⁶⁸

Parkinsona slimībai ir raksturīgi ne vien kustību traucējumi, bet arī virkne t.s. nemotorisko simptomu, kas ir bieži sastopami, taču nereti netiek pienācīgi novērtēti.⁶⁹

Autonomā (veģetatīvā) disfunkcija biežāk ir saistīta ar multiplo sistēmas atrofiju (MSA), taču tā var būt nozīmīgākais simptoms arī PS gadījumā. Autonomās disfunkcijas simptomi ietver ortostatisku hipotensiju, svīšanas izmaiņas, sfinkteru un erektilo disfunkciju.⁷⁰⁻⁷² Ortostatisku hipotensiju novēro gandrīz pusei (47 %) PS slimnieku.⁷³

Parkinsona slimībai ir raksturīgas arī augstākās nervu darbības izmaiņas, un to izpausmes var būt ne mazāk apgrūtinošas kā kustību traucējumi. Pētījumu dati rāda, ka PS ir nozīmīgs riska faktors demences attīstībai un kognitīvo funkciju pasliktināšanās ir raksturīga vairāk nekā 80 % slimnieku, no kuriem gandrīz pusei (48 %) laika gaitā attīstās demence.^{74, 75} Ar PS saistītā demence bieži asociējas ar citiem afektīviem un kognitīviem traucējumiem: depresiju novēro 58 %, apātiju 54 %, trauksmi 49 %, bet halucinācijas 44 % gadījumu.⁷⁶ Slimniekiem nereti sastop arī obsesīvi kompulsīvus un impulsīvus uzvedības traucējumus, kā nesātīgu ēšanu (*binge eating*), saldumu kāri (*craving for sweets*), hiperseksualitāti, nodošanos azartspēlēm vai pārmērīgu iepirkšanos. Raksturīga ir priekšmetu un mantu atkārtota pārskatīšana, pārkārtošana, pāršķirošana u.tml.^{77, 78} Šie uzvedības traucējumi reizēm tiek saukti arī par „hedonisko homeostāzes disregulāciju” („*hedonistic homeostatic dysregulation*”), tiek saistīti ar dopamīna vielmaiņas traucējumiem un ir iespējami dopamīnērgisko medikamentu, īpaši – dopamīna agonistu, lietošanas ietekmē.⁷⁹

Miega traucējumus novēro vairāk nekā pusei PS slimnieku. Agrāk dominēja viedoklis, ka tie ir saistīti ar PS medikamentozu terapiju, taču pēdējā laika pētījumi liecina, ka miega

traucējumi ir integrēta slimības sastāvdaļa.^{80, 81} To apstiprina novērojumi, ka acu ātro kustību miega uzvedības traucējumi (REM SBD, *rapid eye movement sleep behaviour disorder*) ir nozīmīgs riska faktors PS attīstībai, to sastop aptuveni trešdaļai slimnieku un pieskaita pie slimībām, kas novērojamas pirms PS.⁸²⁻⁸⁵ REM SBD klīniski raksturojas ar murgainu vardarbību sapņos, ko pavada runāšana, kliegāšana, lamāšanās un dažādas kustību aktivitātes, piemēram, knosīšanās, mētāšanās pa gultu, sišana un kaušanās, kuras var apdraudēt pat slimnieka partnera veselību. Vairāk nekā pusei PS slimnieku ir novērojami arī tādi miega traucējumi kā bezmiegs un miega fragmentācija.^{86, 87}

Jušanas, piemēram, ožas traucējumi, sāpes, parestēzijas, akatīzija, sāpes mutē un dzimumorgānos arī ir bieži sastopami simptomi PS slimniekiem, taču parasti tie netiek saistīti ar pamatslimību.⁸⁸⁻⁹⁴ Vienā pētījumā tika atklāts, ka ožas disfunkcija var būt agrīns marķieris saslimšanai ar PS – cilvēkiem ar hiposmiju bija par 10 % lielāks risks saslimt ar PS tuvāko divu gadu laikā nekā kontroles grupai.⁹⁵

6.1.1.5. Ārstēšana

Parkinsona slimības medikamentozajā ārstēšanā joprojām visbiežāk tiek izmantoti levodopas preparāti,^{34, 96} kas tieši paaugstina dopamīna koncentrāciju ekstrapiramidālajā sistēmā. Gan monoterapijā, gan papildus levodopas terapijai tiek izmantota arī virkne citu grupu medikamentu: katehol-O-metil-transferāzes (COMT) inhibitori (entakapons, tolkapons), kas pagarina levodopas darbību, dopamīna agonisti (bromokriptīns, pergolīds, pramipeksols, ropinrols, kabergolīns, apomorfīns un lizurīds), kas paaugstina dopamīna receptoru aktivitāti un mono-amino-oksidāzes B (MAO-B) inhibitori (selegilīns un rasagilīns), kas palēnina izdalītā dopamīna sadalīšanos.²⁵ Simptomātiskai terapijai izmanto arī citu grupu medikamentus, piemēram, holīnblokatorus un benzodiazepīnus. Nozīmēto medikamentu vidējais proporcionālais sadalījums redzams 10. tabulā.

10. tabula. Parkinsona slimības ārstēšanā izmantoto medikamentu procentuālais sadalījums Vācijā⁹⁶

Nozīmētie medikamenti	Slimnieki (%)
<i>L-dopa + dekarboksilāzes inhibitors (DI)</i>	93
<i>Dopamīna agonists</i>	53
<i>MAO-B-inhibitors</i>	39
<i>Antiholīnerģiķi</i>	17
<i>Amantadīns</i>	11
<i>L-dopa bez DI</i>	11
Nesņem medikamentus	2

Kopš japāņu neiroķirurgs Hirotaro Nerabajasi (榎林博太郎, *Narabayashi Hirotaro*) konstruēja savu stereotakses rāmja modifikāciju 1949. gadā un izdarīja pirmo pallidotomiju bērnam ar atetozu 1951. gadā, ir attīstījusies arī PS neiroķirurģiskā ārstēšana.^{97, 98} Sākotnēji PS ārstēšanā tika izmantota pallidotomija un *nucleus subthalamicus* (SN) destrukcija, taču 1997. gadā ASV FDA apstiprināja dziļās smadzeņu stimulācijas (DBS) lietderību, un kopš tā laika tā ir galvenā metode PS neiroķirurģiskajā ārstēšanā.^{99, 100} Ir vairākas DBS elektroda implantācijas vietas, taču klīniskajā praksē visbiežāk elektrodi tiek implantēti SN vai GPi struktūrās.

6.1.2. Medikamentu lietošanas inducēts parkinsonisms

Otrais biežāk izplatītais parkinsonisma veids ir medikamentu inducēts parkinsonisms. To sastop aptuveni 7 % gadījumu.³⁰ Parkinsonisms parasti attīstas pēc tipisko neiroleptiķu lietošanas, taču ir pieejami atsevišķi ziņojumi arī par parkinsonisma attīstību pēc rezerpīna, tetrabenazīna, metoklopramīda, cinnarizīna, amiodarona, litija, α -metildopas un serotonīna atpakaļsaistes inhibitoru lietošanas.^{27, 101} Klīniski nozīmīgu parkinsonismu novēro aptuveni 10–15 % ilgstošas neiroleptiķu lietošanas gadījumā.¹⁰² Lai arī parkinsonisma attīstība vāji korelē ar neiroleptiķu devu un lietošanas ilgumu, slimniekiem, kuriem attīstās medikamentu blaknes, kas skar ekstrapiramidālo sistēmu, sākotnējos simptomus parasti var novērot jau pirmo divu mēnešu laikā, kopš uzsākta terapija.¹⁰³ Neiroleptiķu provocēts parkinsonisms biežāk attīstās vecākiem cilvēkiem un sievietēm, un tam ir saistība ar noteiktiem HLA tiem.¹⁰⁴

Neiroleptiķi, kas veicina parkinsonisma attīstību, pēc ķīmiskās struktūras pieder pie fenotiazīniem (perfenazīns, hlorpromazīns), tioksantēniem (flupentiksols, cuklopentiksols), butirofenoniem (haloperidols) vai piperazīniem (ziprazidons). Atipiskie neiroleptiķi, kā klozapīns, kvetiapīns un olanzapīns, parasti nav parkinsonisma ierosinātāji.^{105, 106}

Klīniski neiroleptiķu inducētais parkinsonisms praktiski nav atšķirams no klīniskā sindroma PS gadījumā, tāpēc lielāka nozīme diagnozes precīzai uzstādīšanai ir datiem par psihoaktīvo medikamentu, īpaši – neiroleptiķu lietošanu.^{27, 103}

6.1.3. Postencefalītisks parkinsonisms

Postencefalītiska parkinsonisma diagnoze parasti tiek noteikta, ja anamnēzē slimnieks ir pārcietis encefalītu, kas izpaudies ar perēkļainu CNS bojājuma simptomātiku. Lielākā daļa postencefalītiska parkinsonisma gadījumu ir aprakstīti saistībā ar letarģiskā encefalīta epidēmiju, kas plosījās Eiropā un Ziemeļamerikā no 1917. līdz 1930. gadam. Šo, arī pašlaik

līdz galam nezināmās etioloģijas saslimšanu detalizēti aprakstīja austriešu neirologs Konstantīns fon Ekonomo (*Constantin von Economo*), tāpēc postencefalītisku parkinsonismu bieži sauc arī par fon Ekonomo encefalītu. Pēdējā laikā postencefalītiska parkinsonisma gadījumi ir ārkārtīgi reti¹⁰⁷, un tā attīstībā tiek akcentēta autoimūno procesu nozīme.¹⁰⁸

Parasti tas attīstās jauniem cilvēkiem (līdz 40 gadu vecumam), un klīniski tam ir raksturīga ilgstoša, stabila norise ar izteiktiem neiroloģiskiem un psihiskiem simptomiem: bradikinēziju un rigiditāti, vertikāla virziena acābolu krampjiem (okulogēriskās krīzes) un izteiktu miegainību (hipersomnija). Tiek minēti arī citi klīniskie simptomi, kas liecina par daudzperēkļainu galvas smadzeņu bojājumu: parēzes, bulbāra simptomātika, elpošanas ritma izmaiņas, acābolu kustību traucējumi, dažādas hiperkinēzes un veģetatīvi traucējumi.^{27, 28}

Morfoloģiski tiek konstatēts izteikts neironu zudums un glikoze STN zonā, kā arī plašas neirofibrillu strukturālas izmaiņas, īpaši – smadzeņu stumbra zonās.²⁷

Ārstēšanā izmanto steroīdus¹⁰⁹ un holinoblokatorus, kam ir atzīmēta labāka panesamība un mazāk blakusparādību nekā levodopu saturošiem medikamentiem.²⁷

6.1.4. Vaskulārs parkinsonisms

Par vaskulāru parkinsonismu runā gadījumos, kad ir objektīvas pazīmes, kas liecina par vaskulāras ģenēzes CNS bojājumu un anamnēzē ir skaidra sakarība starp vaskulāro procesu un parkinsonisma attīstību.²⁸

Izvērtējot autopsijas datus slimniekiem, kuriem klīniski tika uzstādīta PS diagnoze, vaskulārs parkinsonisms tika diagnosticēts 3 % gadījumu¹¹⁰, bet pētījumā, kas veikts Beilora Medicīnas koledžas Kustību traucējumu klīnikā (*the Movement Disorders Clinic at the Baylor College of Medicine*), to klīniski diagnosticēja aptuveni 6 % gadījumu.¹¹¹

Parasti vaskulārs parkinsonisms ir saistīts ar subkortikāliem lakunāriem cerebrāliem infarktiem^{112, 113} un subkortikālu leikoencefalopātiju, ko par godu tās pirmajam aprakstītājam 1894. gadā šveiciešu psihiatram un neirologam Oto Binsvangeram (*Otto Binswanger*) biežāk sauc par Binsvangeras slimību.¹¹⁴

Bieži slimnieku anamnēzē ir dati par pārciestu insultu, arteriālu hipertensiju, cukura diabētu un citiem asinsvadu slimību riska faktoriem.

Klīniski vaskulārajam parkinsonismam ir raksturīgi gaitas traucējumi, kas kombinējas ar piramidāliem un pseidobulbāriem simptomiem, demenci un emocionālu nestabilitāti.¹¹⁵ Visbiežāk tieši šļūcošā gaita un rigiditāte kājās ir galvenie simptomi, kas sākotnēji atgādina

Parkinsona slimību. Šo simptomu izteiktības dēļ vaskulāro parkinsonismu reizēm dēvē arī par apakšējo parkinsonismu (*lower half parkinsonism*).¹¹⁶ Vaskulāra parkinsonisma un Parkinsona slimības klīnisko un radioloģisko datu salīdzinājums ir dots 11. tabulā.

11. tabula. Vaskulāra parkinsonisma un Parkinsona slimības klīnisko un radioloģisko datu salīdzinājums.¹¹¹ Simptomi ≤ 25 % = „+”, 26-50 % = „++”, 51-75 % = „+++”, ≥76 % = „++++”

	Vaskulārs parkinsonisms	Parkinsona slimība
Klīniskās pazīmes		
Trīce	++ (33,3 %)	++++ (79,4 %)
Gaitas traucējumi	++++	++
Bojājuma asimetrija	++	++++
Bojājums pārsvarā ķermeņa augšdaļā	+	++
Bojājums pārsvarā ķermeņa apakšdaļā	+++	+
Posturāla nestabilitāte	+++	+
Krišana	++	+
Rigiditāte	+++ (53,6 %)	+++ (62,1 %)
Levodopas efektivitāte	+	+++
Demence	++ (45 %)	+(10,7 %)
Kortikospināla atradne	++ (27,5 %)	+(1,1 %)
Urīna un/vai fēču nesaturēšana	+(18,8 %)	+(1,8 %)
Pseudobulbāra atradne	+(10,1 %)	+(2,5 %)
Radioloģiskās izmaiņas galvas smadzenēs		
Vaskulāra slimība	++++ (97,7 %)	+
Vairākas asinsvadu teritorijas	++++ (92,8 %)	+
Periventrikulāri izmainīta baltā viela	++++	+
Subkortikāli izmainīta baltā viela	++++	+
Izmaiņas bazālajos kodolos	++	+(4,6 %)
Izmaiņas smadzeņu stumbrā	+(21,7 %)	+(4,0 %)
Hidrocefālija	+(10,1 %)	+(1,1 %)
Smadzeņu atrofija	+++	++ (27,4 %)
Norma	0	+++ (57,1 %)

Lai korekti noteiktu vaskulāra parkinsonisma diagnozi, ir svarīgi izvērtēt slimnieku pēc Vinikeitsa (*Winikates*) un Jankoviča (*Jankovic*) skalas (kopā jāiegūst vismaz 2 punkti). Obligāts kritērijs ir klīniski novērojams parkinsonisms, papildkritēriji, par kuriem tiek piešķirti punkti, ir šādi: a) morfoloģiski vai angiogrāfiski apstiprinātas difūzas asinsvadu izmaiņas CNS (2 punkti), b) parkinsonisma sākums viena mēneša laikā pēc vaskulāra notikuma (1 punkts), c) anamnēzē ir divi vai vairāki insulti (1 punkts), d) ir zināmi vairāk nekā divi insulta riska faktori (1 punkts), e) neiroradioloģiski iegūti dati par vaskulārām izmaiņām vismaz divu maģistrālo asinsvadu baseinos (1 punkts).¹¹¹

6.1.5. Pēctraumatisks parkinsonisms

Retos gadījumos parkinsonisms attīstās pēc smagas galvas traumas, kas tieši saistīta ar bazālo kodolu un/vai STN bojājumu. Šajos gadījumos ekstrapiramidālie traucējumi attīstās drīz pēc traumas, parasti kombinējas ar citu fokālu neiroloģisku deficītu un radioloģiski vai morfoloģiski var konstatēt bazālo kodolu vai smadzeņu stumbra bojājumu.^{27, 117}

Tomēr parasti par pēctraumatisku parkinsonismu runā gadījumos, kas saistīti ar atkārtotiem smadzeņu satricinājumiem, kurus visbiežāk novēro bokseriem. Šādu hronisku traumatisku encefalopātiju dēvē arī par „belzienu reibumu” (*punch drunkenness, dementia pugilistica*).^{118, 119} Klīniski tam raksturīgs akinētiski rigīda tipa ekstrapiramidāls sindroms, kas kombinējas ar kognitīvu deficītu, ataksiju, dizartriju un neiropsihiskiem traucējumiem, un parasti to nav grūti atšķirt no idiopātiskas PS. Kompjūtertomoģrafijas attēlos var novērot *septum pellucidum* dobumu un smadzeņu atrofijas pazīmes. Levodopas izmantošana ārstēšanā ir ar mainīgu efektivitāti.

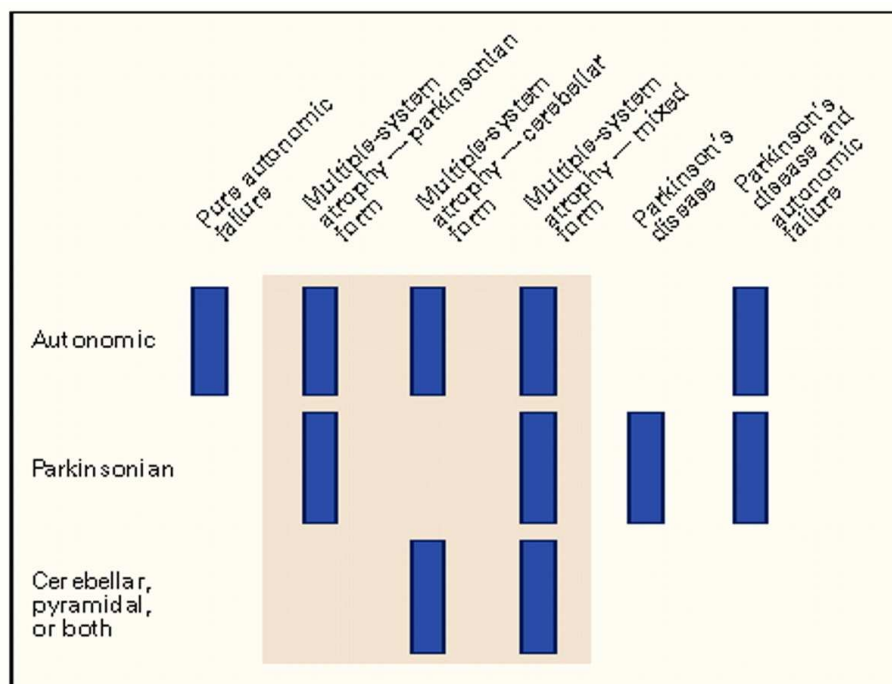
Galvas trauma bez nozīmīga smadzeņu bojājuma, tāpat kā izteikts stress vai somatiska slimība, var pasliktināt idiopātiskas PS norisi, tomēr pasliktināšanās parasti ir atgriezeniska un nav saistīta ar tiešu ietekmi uz PS patoģenētiskajiem mehānismiem.¹²⁰

6.1.6. Parkinsonisms pie neurodeģeneratīvām slimībām (*Parkinson plus disorders*)

6.1.6.1. Multiplā sistēmas atrofija

Multiplā sistēmas atrofija (MSA) ir termins, ko 1969. gadā ieviesa Greiems (*Graham*) un Openhaimers (*Oppenheimer*), aprakstot slimnieku grupu, kuriem bija attīstījusies nezināmas etioloģijas slimība ar ekstrapiramidālo, piramidālo, cerebellāro un autonomo (veģetatīvo) sistēmu bojājumu CNS. Saskaņā ar Amerikas Neiroloģijas akadēmijas un Amerikas Autonomās biedrības izstrādāto vienošanos, MSA tiek definēta kā neskaidras ģenēzes sporādiska progresējoša neurodeģeneratīva slimība, kas dažādās kombinācijās apvieno parkinsonismu, cerebellārus, piramidālus, autonomus un uroloģiskus traucējumus.^{121, 122}

Slimību grupas, kam raksturīgs deģeneratīvs autonomās nervu sistēmas bojājums, shematiski parādītas 6. attēlā.



6. attēls. Galvenie klīniskie sindromi PS, izolētas autonomas mazspējas (*pure autonomic failure*) un triju galveno MSA formu (parkinsonisma (SND), cerebellārā (OPCA) un jauktā) gadījumā. (Mathias CJ. *Autonomic disorders and their recognition. N Engl J Med 1997*)¹²³

MSA sevī apvieno tādas klīniskās formas kā striatonigrāla deģenerācija (SND), sporādiska olivopontocerebellāra atrofija (OPCA) un Šaja-Dreidžera sindroms (*Shy-Drager Syndrome, SDS*).¹²⁴ Reizēm pie MSA klīniskajiem variantiem pieskaita arī progresējošo (izolēto) autonomo mazspēju (*Progressive autonomic failure, PAF*).²⁷ MSA klīniskie varianti parādīti arī 12. tabulā.

12. tabula. MSA klīniskie varianti²⁷

MSA variants	Galvenais simptoms	Papildu simptomi
Olivopontocerebellāra atrofija	Ataksija	Piramidāli simptomi Parkinsonisms Autonoma disfunkcija
Šaja-Dreidžera sindroms	Autonoma disfunkcija	Parkinsonisms Muskuļu fascikulācijas un amiotrofijas
Striatonigrāla deģenerācija	Parkinsonisms	Piramidāli simptomi Autonoma disfunkcija
Progresējošā autonomā mazspēja	Autonoma disfunkcija	Piramidāli simptomi Parkinsonisms Ataksija

1989. gadā slimnieku smadzenēs atklātie visām klīniskajām formām vienādie glijas citoplazmatiskie ieslēgumi (*glial cytoplasmic inclusions, GCI*) ir MSA morfoloģiskais

marķieris. GCI satur α -sinukleīnu, kas uzkrājas oligodendrocītos un neironos un pēc uzbūves ir radniecīgi Levī ķermenīšiem PS gadījumā.^{125, 126}

Tā kā parkinsonisms ir visbiežāk sastopamais kustību traucējumu veids MSA gadījumā, slimniekiem nereti tiek noteikta PS diagnoze. Morfoloģiskie pētījumi parāda, ka aptuveni 5-10 % slimnieku, kuriem dzīves laikā bija diagnosticēta PS, patiesībā slimoja ar MSA.^{110, 127}

MSA sākums parasti ir vecumā starp 40 un 70 gadiem, visbiežāk apmēram 55 gadu vecumā.¹²⁸ Slimības pirmie simptomi ir parkinsonisms (46 %) un autonoma (veģetatīva) disfunkcija (41 %). Retāk slimība sākas ar cerebellāriem traucējumiem (5 %) vai uzreiz ir jauktas norises (7 %).¹²⁹ Tālākajā slimības laikā aptuveni 80 % slimnieku attīstās sindroms, kad dominē parkinsonisms (SND tips), bet 20 % dominē cerebellāra simptomātika (OPCA tips).

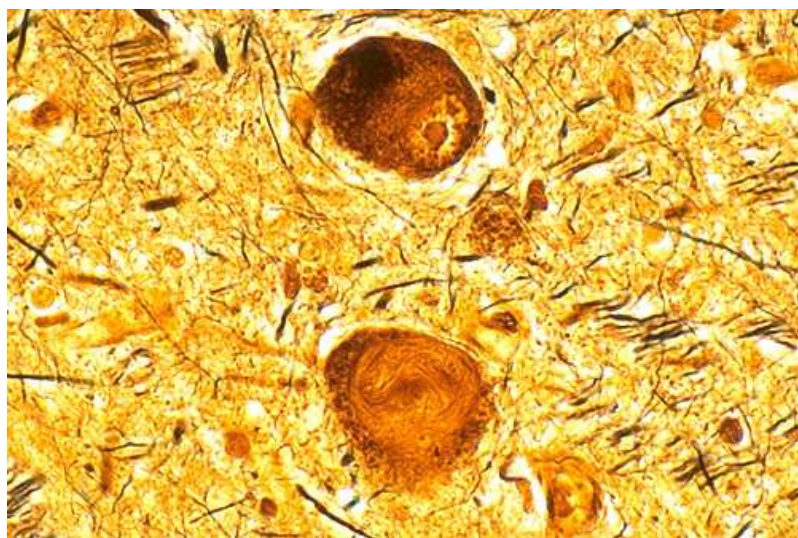
Kopumā MSA norise ir nelabvēlīgāka nekā PS gadījumā. Vidējā dzīvildze pēc pirmo simptomu parādīšanās neatkarīgi no dzimuma vai prevalējošā klīniskā sindroma ir aptuveni 5-10 gadi un gandrīz nekad nepārsniedz 15 gadus.^{27, 128, 130}

MSA gadījumā farmakoloģiskā terapija ir mazefektīva. Daļai slimnieku (aptuveni 30 %), kuriem prevalē parkinsonisms, nedaudz palīdz levodopas medikamenti, taču to efekts ir stipri mazāks nekā PS gadījumā. Dopamīna agonistu vai holinoblokatoru pievienošana parasti nekādu efektu nedod.²⁷ Arī riluzola (medikamenta, kas uzrāda pozitīvu efektu amiotrofās laterālās sklerozes [ALS] ārstēšanā un uzlabo neironu funkcionēšanu MSA dzīvnieku modelī) klīnisko pētījumu dati liecina par tā neefektivitāti MSA ārstēšanā cilvēkam.¹³¹⁻¹³⁴ Ortostatiskās hipotensijas ārstēšanā izmanto fludrokortizonu un orālos vazokonstriktorus (midodrīns).^{124, 135} Urīnpūšļa disfunkcijas reizēm var mazināt holinoblokatoru lietošana (α blokatoru lietošanu parasti ierobežo hipotensija), bet impotences mazināšanai var lietot papaverīna intrakavernozās vai apomorfīna subkutānās injekcijas, bet sildenafilu lietošanu parasti ierobežo hipotensija.^{27, 136}

6.1.6.2. Progresējošā supranukleārā paralīze (Stīla-Ričardsona-Oļševska sindroms)

Progresējošā supranukleārā paralīze (PSP), kas bieži tiek dēvēta arī par Stīla-Ričardsona-Oļševska sindromu (*Steele-Richardson-Olszewski Syndrome* – Kanādas ārstu vārdā, kuri 1963. gadā pirmie aprakstīja šo klīnisko sindromu¹³⁷), ir neskaidras etioloģijas progresējoša neurodeģeneratīva slimība, kas klīniski raksturojas ar acābolu kustību traucējumiem (galvenokārt skata parēzi uz leju), agrīnu stājas (posturālu) nestabilitāti, rigiditāti, pseidobulbāru sindromu ar dizartriju un disfāģiju un vieglas pakāpes demenci.^{27, 138}

PSP gadījumā makroskopiski konstatē *nucleus subthalamicus* (SN), *globus pallidus* (GP), *substantia nigra* (STN) u.c. smadzeņu stumbra kodolu, vidussmadzeņu jumta (*tectum*) un augšējo smadzenīšu kājiņu atrofiju. Izmeklējot morfoloģiski, atrod neironu zudumu, gliozu un raksturīgos neurofibrilāro mezglu (*neurofibrillary tangles*, NFT) ieslēgumus bazālo gangliju, *diencephalon* un smadzeņu stumbra neironos un glijas šūnās^{27, 139} Tas redzams 7. attēlā.



7. attēls. NFT ieslēgumi smadzeņu stumbra neironā slimniekam ar PSP. Krāsots ar Biļšovska (*Bielschowsky*) sudraba krāsvielu. (<http://library.med.utah.edu>)

NTF satur patoloģiski fosforilētu *tau* proteīnu, līdzīgu tam, kādu sastop Alcheimera (*Alzheimer*) slimības gadījumā. Atšķirībā no Alcheimera slimības nav novērojama PSP saistība ar apo-e4 genotipu.¹⁴⁰

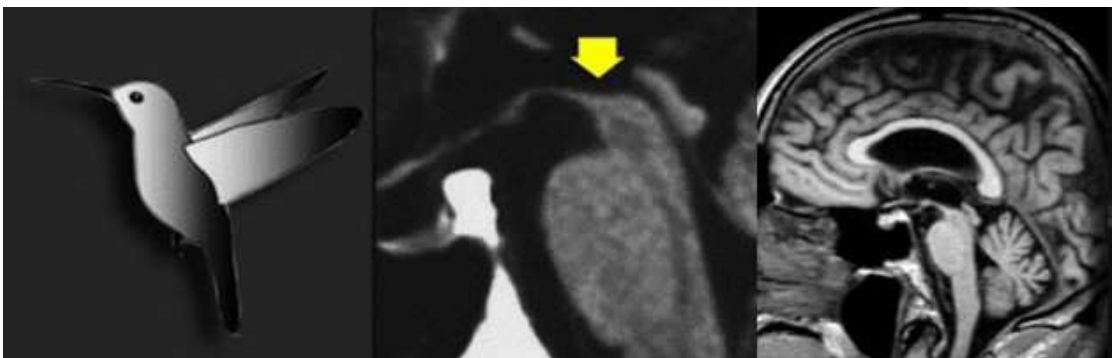
PSP sākums parasti ir vecumā virs 40 gadiem, visbiežāk apmēram 65 gadu vecumā.^{141, 142} Vīrieši slimo nedaudz biežāk nekā sievietes (attiecība 1,5 : 1).¹⁴³ Līdzīgi kā MSA gadījumā, arī PSP norise ir nelabvēlīgāka nekā PS gadījumā. Vidējā dzīvildze pēc pirmo simptomu parādīšanās parasti nepārsniedz sešus gadus un galvenie nāves cēloņi ir pneimonija u.c. infekcijas.^{141, 142}

Lielākajā daļā gadījumu (63 %) slimības pirmie klīniskie simptomi ir posturāla nestabilitāte un negaidīti kritieni. Retāk slimības pirmās izpausmes ir dizartrijs (35 %), bradikinēzija (13 %), dažādi redzes traucējumi (13 %), piemēram, dubultošanās, neasa redze, kairināšanas sajūta acīs, fotofobija.¹⁴⁴ Tālākajā gaitā slimībai raksturīga polimorfa simptomātika ar izteiktu posturālu nestabilitāti un acābolu kustību traucējumiem, ko ar dažādu izteiktību

pavada frontālās daivas bojājums, pseidobulbārs sindroms, bradikinēzija, rigiditāte un piramidāli simptomi. Acābolu kustību traucējumi tiek saistīti ar bojājumu STN *pars reticularis* un klīniski raksturojas ar supranukleāra tipa (nav skarti acābolu nervu kustību kodoli un paši nervi, neiromuskulārā sinapse un acābolu kustībās iesaistītie muskuļi) skata parēzi. Klīniski izteiktos gadījumos, skata parēze ir vērojama visos virzienos, taču īpaši raksturīga ir skata parēze uz leju. Slimniekiem tā izraisa grūtības ēst, lasīt un kāpt lejup pa kāpnēm.¹⁴⁵

MR attēlos ir redzama vidussmadzeņu atrofija ar bazālo cisternu un smadzeņu vēderiņu paplašināšanos, *lamina quadrigemina* sašaurināšanos un nespecifisku signāla paaugstināšanos periakveduktālajā pelēkajā vielā.¹⁴⁶⁻¹⁴⁹ MR izmeklējumā redzamās izmaiņas sagitālajā plaknē reizēm dēvē arī par „kolibri” (*hummingbird sign*) vai „pingvīna” (*penguin sign*) simptomu, bet aksiālajā – par „Mikipeles” simptomu (*Mickey Mouse sign*).¹⁵⁰⁻¹⁵²

PSP gadījumā patoģenētiski pamatota terapija nav pieejama un slimības progresēšana nav apturama.¹⁵³ Arī pretparkinsonisma medikamenti visbiežāk ir neefektīvi vai mazefektīvi, taču parasti tie tiek lietoti, lai mēģinātu mazināt slimības simptomus.¹⁴⁵ Levodopas preparāti dod nelielu uzlabojumu apmēram trešdaļai slimnieku, dopamīna agonisti un tricikliskie antidepresanti reti mazina parkinsonismu, taču bieži provocē halucinācijas un apjukumu.¹⁵³¹⁵⁴ Holīnesterāzes inhibitors donepezils, ko izmanto Alzheimerā slimības ārstēšanā, mazina kognitīvos traucējumus, taču pasliktina pašaprūpi un kustību funkcijas, tāpēc netiek rekomendēts PSP slimnieku medikamentozajā terapijā.¹⁵⁵



8. attēls. „Kolibri” simptoms MR izmeklējumā slimniekam ar PSP. (Graber, J. J. et al. *Neurology* 2009;72:e81)¹⁵²

6.1.7. Toksisks parkinsonisms

Lai arī daudzu vielu toksiskā iedarbība izpaužas ar nervu sistēmas bojājuma simptomātiku, hroniski ekstrapiramidālās sistēmas bojājuma simptomi ar parkinsonismu ir samērā reti.

Toksisku parkinsonismu visbiežāk izraisa neiroleptisko medikamentu lietošana, kas ir aprakstīta jau iepriekš sadaļā “Medikamentu lietošanas inducēts parkinsonisms”. Ekstrapiramidālus kustību traucējumus ar parkinsonismu var izraisīt arī saindēšanās ar oglekļa disulfīdu, etanolu, mangānu, izokinolīniem un MPTP.¹⁵⁶

Oglekļa disulfīds (CS₂), mūsdienās tiek izmantots oglekļa tetrahlorīda sintēzei, kas savukārt ir nepieciešams viskozēs un celofāna ražošanai, bet 19. gadsimta. vidū – 20. gadsimta sākumā to plaši lietoja kā dažādu tauku, gumijas, fosfora un sēra šķīdinātāju. Mūsdienās saindēšanās ar CS₂ manifestējas galvenokārt ar perifēriskas neiropatijas simptomātiku^{157, 158}, taču ir pieejami vairāki vēsturiski apraksti par ekstrapiramidālu traucējumu attīstību līdz pat 55 % strādnieku, kuri tika nodarbināti ar CS₂ saistītajā rūpniecībā.^{159, 160}

Lai arī **etanols** izraisa virkni akūtu un hronisku neiroloģisku simptomu, parkinsonisms ir aprakstīts kā rets un pārejošs simptomkomplekss abstinences fāzē.¹⁶¹ Parasti tas sākas dažas dienas pēc etanola lietošanas pārtraukšanas un pāriet dažu dienu vai nedēļu laikā, un tiek saistīts ar etanola inducētu dopamīna atbrīvošanās kavēšanu nigrostriatālajās sinapsēs.

Saindēšanās ar **mangānu** ir apskatīta nodaļā „Mangāna parkinsonisms”.

Izokinolīni ir heterocikliski aromātiskie ogļūdeņraži, kas augu un dzīvnieku šūnās sintezējas biomolekulāras feniletilamīna un aldehīda kondensācijas ceļā no tetrahydroizokinolīniem un to sākotnējā izpēte bija saistīta ar etanola vielmaiņas izziņāšanu. Kopš tika noskaidrots, ka izokinolīnu atvasinājums MPTP izraisa parkinsonismu narkotiku lietotājiem, izokinolīni tiek pētīti kā iespējamie neirotoksīni PS gadījumā.¹⁶²⁻¹⁶⁴ Ir arī aprakstīti atipiska parkinsonisma gadījumi, kas, iespējams, saistīti ar neirotoksisko banziltetrahydroizokinolīnu saturošu *Annonaceae* dzimtas augu (*Annona muricata*, *Annona squamosa*) tējas un augļu lietošanu uzturā.¹⁶⁵

6.1.8. Parkinsonisms narkotiku lietotājiem

6.1.8.1. MPTP

MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridīns) ir strukturāli līdzīgs opioīdu analgētiķim desmetilprodīnam (1-metil-4-fenil-4-propionoksipiperidīns, MPPP) un tika sintezēts jau 1947. gadā kā iespējams pretsāpju medikaments. Taču tālākie pētījumi tika pārtraukti, jo medikamenta izmēģinājumu laikā nomira divi no sešiem klīniskā pētījuma dalībniekiem un eksperimentos tika novēroti parkinsonisma simptomi eksperimenta dzīvniekiem.¹⁶⁶

Lauksaimniecībā MPTP metabolīts MPP^+ hlorīds tiek lietots kā neselektīvs herbicīds (*cyperquat*, *paraquat*), ko izmanto kokas augu un marihuānas lauku iznīcināšanā, izsmidzinot no gaisa.¹⁶⁷

Labāk zināms MPTP pielietošanas virziens ir saistīts ar tā oksidētā metabolīta 1-metil-4-fenilpiridīna (MPP^+) neirotoksicitāti un strauju parkinsonisma attīstību narkotiku lietotājiem vai eksperimenta dzīvniekiem. 1976. gadā MPTP u.c. meperidīnu zīmes tika atklātas 23 gadus vecā ķīmiķa un narkomāna Berija Kidstona (*Barry Kidston*) laboratorijā. Trīs dienas pēc pašgatavota MPPP lietošanas Kidstonam bija attīstījušies Parkinsona slimības simptomi, kas būtiski mazinājās pēc levodopas preparātu nozīmēšanas.¹⁶⁸ Turpmākos saindēšanās gadījumus 1983. gadā aprakstīja neirologs Viljams Lengstons (*William Langston*), kas novēroja pēkšņu (dažu stundu laikā) izteikta parkinsonisma attīstību narkomānu grupai Kalifornijā ASV, kuri uz ielas bija pirkuši heroīnu.¹⁶⁹ „Sliktā heroīna” paraugu ķīmiskā analīze parādīja, ka tie satur MPTP. Tālākajā izpētē tika noskaidrots, ka MPTP ir lipofīla molekula, kas viegli šķērso smadzeņu barjeru un MAO-B ietekmē metabolizējas par neirotoksisko katjonu MPP^+ , kurš selektīvi STNc dopamīnu producējošos neironos saistās ar mitohondriju elektronu transporta ķēdes pirmo kompleksu. Tā rezultātā veidojas brīvie radikāļi, kas izraisa neironu bojāeju.^{170, 171}

Klīniski MPTP izraisītais parkinsonisms būtiski neatšķiras no sindroma PS gadījumā. Tas ietver ne tikai galvenos PS simptomus – trīci, rigiditāti, bradikinēziju un posturālu nestabilitāti –, bet arī hipomīmiju, mikrogrāfiju un seboreju. Slimniekiem novēro labu efektu no levodopas medikamentiem, kā arī levodopas blaknes – diskinēzijas un izsīkšanas fenomenu.^{169, 172}

Aprakstītā MPTP selektīvā neirotoksicitāte mūsdienās tiek plaši izmantota, lai veidotu eksperimenta dzīvnieku modeļus, kas dod iespēju attīstīt tālāko Parkinsona slimības izpēti un aizvien jaunu parkinsonisma ārstēšanas līdzekļu un metožu izstrādi.^{173, 174}

6.1.8.2. Metamfetamīns (MDMA, *Ecstasy*)

MDMA (3,4-metilēndioksi-N-metamfetamīns, *Ecstasy*) ir sintētiska amfetamīnu grupas psihotropa viela, kam bez amfetamīniem raksturīgās stimulējošās ietekmes piemīt arī specifiskas psihi ietekmējošas īpašības.^{175, 176} MDMA tika patentēts jau 1914. gadā Vācijā un sākotnēji tika izmēģināts kā apetīti pazeminošs līdzeklis. 20. gadsimta 50. gados MDMA tika pētīts militārām vajadzībām, bet 70. gadu vidū to oficiāli sāka lietot psihoterapijas praksē, jo MDMA lietošana psihoterapijas klientus padarīja atvērtākus, atklātākus un draudzīgākus.¹⁷⁷ MDMA tika aktīvi izmantots psihoterapeitiskajā praksē līdz pat 1985.

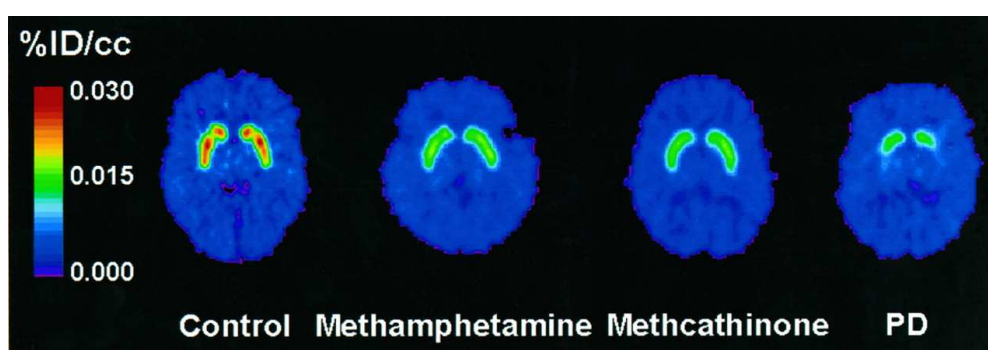
gadam, kad tas tika aizliegts un iekļauts ASV Narkotiku apkarošanas administrācijas I sarakstā. MDMA ir iekļauts arī ANO Starptautiskās narkotiku kontroles padomes publicētajā Psihotropo substanču I sarakstā.¹⁷⁸

Jau kopš 20. gadsimta 70. gadiem savu psihostimulējošo īpašību dēļ MDMA ir ārkārtīgi populārs narkomānu vidū, īpaši – pusaudžiem un jauniešiem, kuri ir aizrāvušies ar reiva (*rave*), deju naktsklubu un līdzīgām subkultūrām. MDMA ir visizplatītākā stimulantu tipa narkotika pasaulē, ko ik gadus lieto apmēram 9 miljoni cilvēku.¹⁷⁹ MDMA subjektīvie efekti parādīti 13. tabulā.

13. tabula. MDMA izraisītie subjektīvie efekti (plato [*plateau*] fāze)¹⁸⁰

Efekts	
Izmainīta laika izjūta	Samazināta agresija
Palielināta vēlme komunicēties	Samazināta uzmācība
Palielināta atklātība un atvērtība	Samazināta nogurdināmība
Pastiprināta emocionalitāte	Samazināta impulsivitāte
Runas izmaiņas	Izmainītas redzes sajūtas

Ir zināms, ka MDMA, tāpat kā metkatinons, ir neirotoksiska viela, kas bojā dopamīnerģiskos un serotonīnerģiskos neironus galvas smadzenēs^{15, 181, 182}, un PET izmeklējumi parāda nozīmīgu dopamīna transportieru blīvuma samazināšanos *nucleus caudatus* un *putamen* zonās¹⁸³ (sk. 9. attēlu), taču klīniski parkinsonisms ir novērots tikai atsevišķiem indivīdiem. Vienā gadījumā tas līdzinājās parkinsonismam idiopātiskas PS gadījumā, taču otrajā tā norise bija atšķirīga – klīniskajā sindromā prevalēja simetriska hipokinēzija un posturāla nestabilitāte, kas nemazinājās pēc levodopas lietošanas terapijā.¹⁴



9. attēls. PET izmeklējumā redzama [¹¹C]WIN-35,428 uzkrāšanās *striatum* struktūrās brīvprātīgajam (nelieto narkotikas), metamfetamīna un metkatinona lietotājiem abstinences fāzē un slimniekam ar PS 70–90 minūtes pēc marķiera ievades. (McCann UD et al. J Neurosci 1998; 18(20):8417-8422)¹⁸³

6.1.9. Mangāna parkinsonisms

6.1.9.1. Mangāna nozīme organismā

Mangāns (Mn) ir 12. visbiežāk sastopamais elements Zemes garozā. Tas ir bagātīgi sastopams vidē un pārtikā – riekstos, graudaugos, pākšaugos u.c. produktos, un ar uzturu cilvēks to diennaktī uzņem apjomā, kas atbilst vidēji 3–7 mg/dn. Cilvēkiem, kam darbā nav saskares ar Mn, tā koncentrācija asinīs ir 8–16 µg/l, bet urīnā – 0,11–2,67 µg/l. Smadzeņu audos, pārrēķinot uz to sauso masu, Mn koncentrācija ir 1–2 µg/g, visaugstāko koncentrāciju sasniedzot *globus pallidus*.¹⁸⁴⁻¹⁸⁷

Viens grams uz 1 kg svara ir Mn deva, kas rada bradikinēziju un gaitas izmaiņas eksperimenta dzīvniekiem, ilgstoši subkutāni ievadot Mn oksīdu.¹⁸⁸

Mn ir vairāku enzīmu sastāvā, ieskaitot argināzi, kas katalizē arginīna sadalīšanos un urīnvielas veidošanos aknās, un piruvātkarboksilāzi, kas nepieciešama ogļhidrātu sintēzei no pirovīnogskābes, taču galvenā tā bioloģiskā loma saistāma ar mitohondriālo enzīmu – Mn superoksīda dismutāzi (MnSOD), kur Mn ir absolūti nepieciešams tā normālai funkcionēšanai. MnSOD ir būtiska antioksidanta loma dažādās šūnās, arī CNS neironos.

Mn deficīts var būt saistīts ar ogļhidrātu un lipīdu vielmaiņas traucējumiem, traucētu kaulaudu attīstību, fertilitātes traucējumiem, iedzimtām anomālijām u.c. traucējumiem arī epilepsiju.¹⁸⁹

Pateicoties efektīvai liekā Mn izvadīšanai ar žulti un transferīnam kā galvenajam Mn transportierim organismā, Mn homeostāze organismā ir stabila un mangāna toksicitāte kopumā ir diezgan reti sastopama.^{189, 190} Tādējādi līdz šim zināmās galvenās riska grupas Mn toksikozes attīstībai bija slimnieki, kuriem tiek nodrošināta ilgstoša parenterāla barošana, slimnieki ar aknu funkciju traucējumiem un Mn ieguves un apstrādes rūpniecībā nodarbinātie.¹⁹¹⁻¹⁹⁷

6.1.9.2. Izpētes vēsture

Kustību traucējumu saistība ar Mn toksisko ietekmi ir zināma kopš 1837. gada, kad Kaupers (*Couper*) aprakstīja šo savdabīgo sindromu pieciem Mn rūdas smalcinātājiem Francijā.^{198, 199}

Strādniekiem tika novērota savdabīga locekļu trīce, muskulatūras vājums, neskaidra runa, siekalošanās un nestabila gaita. Kopš tā laika ir bijuši daudzi desmiti ziņojumu par neirotoksicitāti, kas saistīta ar mangānu, galvenokārt ogļračiem, mangāna rūdas kausētājiem un sauso akumulatoru elementu ražošanā nodarbinātiem strādniekiem.^{192, 195, 196, 200-202}

Mangāna parkinsonisms ir aprakstīts arī slimniekiem, kuri saņēmuši ilgstošu parenterālu

barošānu, kā arī pēc kālija permanganāta perorālas lietošanas.^{203, 204} Pēdējos gados tiek akcentēta Mn toksiskā ietekme uz CNS aknu cirozes slimniekiem.^{193, 197, 205, 206}

6.1.9.3. Klīniskais sindroms

Klīniski Mn parkinsonismam ir raksturīgi psihiski un kustību traucējumi un distonijas. Ekstrapiramidālie traucējumi ir visbiežāk sastopamā Mn toksikozes izpausme, un tiem raksturīgi nozīmīgi gaitas traucējumi, īpaši nespēja iet atpakaļgaitā un krišana atmuguriski, posturāla nestabilitāte, bradikinēzija, rigiditāte, mikrografija, hipomīmiska sejas izteiksme un runas traucējumi, bet slimniekiem, kuri saņēmuši īpaši lielas Mn devas, ir konstatēti arī akūti uzvedības traucējumi ar psihozi un halucinācijām. Šāds stāvoklis tiek dēvēts par „mangāna trakumu” jeb „*locura manganica*”. Trīce slimniekiem nav raksturīga, taču, ja tā tiek novērota, tā galvenokārt ir posturāla vai darbības trīce (PS slimniekiem raksturīga miera trīce).^{198, 207} Slimniekiem ar mangāna parkinsonismu diezgan bieži novēro arī distonijas, kas parasti izpaužas kā pēdu plantāra fleksija, kura rada slimniekiem raksturīgo „gaiļa” gaitu jeb „*coq au pied*”.²⁰⁸

Arī pēc toksisko faktoru ietekmes pārtraukšanas slimnieku klīniskais stāvoklis būtiski neuzlabojas, reizēm sindroms pat progresē, un pretparkinsonisma terapija, ieskaitot levodopas preparātus, visbiežāk ir neefektīva.^{198, 202, 209-211}

14. tabula. Parkinsonisma īpatnības Mn rūpniecībā nodarbinātajiem¹⁸⁴

Pēc vairāku nedēļu vai mēnešu saskares ar toksiskām Mn devām vispirms tiek konstatēti neiroloģiski un uzvedības traucējumi
Neiroloģiskie simptomi sākas bilaterāli, un defekta izteiktība ir simetriska
Agrīnas personības izmaiņas un emocionāla labilitāte
Redzes un dzirdes halucinācijas
Zemas amplitūdas, ātra posturāla trīce (parasti nav miera trīces)
Agrīna hipokinētiski hipofoniskas dizartrijas izpausme
Agrīni gaitas un līdzsvara traucējumi (ar propulsijām un retropulsijām)
„Gaiļa” gaita (ķermenis atliekts, rokas saliektas, iet uz pirkstgaliem)
Distonija locekļos (saliektas potītes un pirksti), ķermenī un sejā (grimases)
Darbības mioklonuss
Hiperrefleksija un pēdu ekstenzorie refleksi
Nav atbildes uz levodopas terapiju, neskaitot levodopas blaknes
Sākotnēji strauja sindroma progresēšana (parasti divu gadu laikā) ar sekojošu relatīvi stabili norisi
Sākotnēji izteikta un ar laiku pārejoša hiperpermanganēmija asinīs, urīnā, matos
Sākotnēji izteikta un ar laiku pārejoša bilaterāla hiperintensitāte <i>globus pallidus</i> un <i>substantia nigra</i> zonās T1 uzsvērtajos attēlos MR izmeklējumā
F-dopas uzņemšana parasti normāla, bet ir samazināta raklopirīda uzņemšana PET izmeklējumā
<i>Globus pallidus</i> deģenerācija un glioze, izmeklējot morfoloģiski; nav Levī (<i>Lewy</i>) ieslēgumu šūnās

Jau kopš 20. gadsimta piecdesmitajiem gadiem ir zināmi sekmīgas helatoru pielietošanas gadījumi parkinsonisma mazināšanai Mn rūpniecībā nodarbinātajiem.²¹² Helatori jeb kompleksoni ir organiski savienojumi, kas kopā ar smagajiem metāliem organismā veido stabilus, netoksiskus un ūdenī šķīstošus kompleksus, kuri no organisma tiek izvadīti caur nierēm.¹⁸⁷ Praksē biežāk lietotie helatori ir etilēndiamintetraacetātskābe (*ethylenediaminetetraacetic acid*, EDTA), 2,3-dimerkaptopropansulfonskābe (*2,3-dimercaptopropanesulfonic acid*, DMPS), tiamīna tetrahidrofurfurila disulfīds (*thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide*, TTFD) un 2,3-dimerkaptodzintarskābe (*2,3-dimercaptosuccinic acid*, DMSA).²¹³ Arī pēdējā laikā ir vairāki ziņojumi par EDTA efektivitāti Mn izraisītu neiroloģisku traucējumu mazināšanai rūpniecībā nodarbinātajiem un bērnam, kuram epileptiska sindroma iemesls bija nejauša saindēšanās.²¹⁴⁻²¹⁷

Mangāna parkinsonisma īpatnības Mn rūpniecībā nodarbinātajiem ir apkopotas 14. tabulā.

6.1.9.4. Smadzeņu izmaiņu morfoloģiskās īpatnības

Ir pieejami tikai atsevišķi ziņojumi, kas apraksta neiropatoloģiskas izmaiņas slimniekiem ar zināmu mangāna neirotoksicitāti, tomēr tie visai vienveidīgi apraksta raksturīgo bojājumu. Tam raksturīgs neironu zudums un glikoze *globus pallidus* (GP) zonā, īpaši – tā *pars interna* daļā un mazākā mērā – *striatum*. Turklāt atšķirībā no PS neskarta ir *substantia nigra compacta* (STNc) un nav Levī (*Lewy*) ieslēgumu šūnās.⁴⁸

Šī bojājuma struktūra precīzi atbilst atradnei dzīvniekiem, kas eksperimentāli saņēma mangānu toksiskās devās. *Rhesus* sugas pērtiņiem, kas saņēma intravenozas Mn hlorīda injekcijas, attīstījās izteikts kustību traucējumu sindroms ar gaitas izmaiņām, bradikinēziju, rigiditāti un hipomīmiju, bez trīces, un tas nereaģēja uz pielietoto levodopas terapiju. MR attēlos bija redzama abpusēja hiperintensitāte uzsvērtajos T1 attēlos GP un *striatum* zonās, kas liecināja par pārmērīgu Mn uzkrāšanos smadzeņu audos. PET izmeklējumā *striatum* F-dopas uzkrāšanās nebija izmainīta, un autopsijas laikā noteiktais dopamīna līmenis atbilda normai, kas liecināja, ka nigrostriatāla dopamīnerģiskā sistēma nav bojāta. Turpretī PET izmeklējumā *striatum* raklopirīda saistīšanās bija samazināta, kas liecināja par striatālo neironu bojājumu. Autopsijas laikā tika novērota nozīmīga glikoze un II tipa Alcheimera (*Alzheimer*) astrocitoze GP zonās, īpaši – tā mediālajās daļās. STNc zonās izmaiņas netika konstatētas.²¹⁸

6.1.9.5. Radioloģiskās īpatnības

Mn parkinsonisma diagnostikā kā galvenā vizualizējošā metode tiek izmantota MR. Tas saistīts ar to, ka Mn jona (Mn^{2+}) 3d orbītā atrodas pieci nesapāroti elektroni, kas nodrošina lielu magnētisko momentu, savukārt tas rada saīsinātu T1 relaksācijas laiku un paaugstina signāla intensitāti T1 uzsvērtajos MR attēlos.²¹⁹

Mangāna paramagnētisko īpašību dēļ MR attēlos ir raksturīga abpusēja un simetriska paaugstināta signāla intensitāte GP un smadzeņu kājiņu priekšējās daļās (*anterior midbrain, AM*) T1 uzsvērtajos attēlos, bez pārmaiņām T2 uzsvērtajos attēlos. Lai gan MR izmeklējumā konstatētas nozīmīgas izmaiņas, datortomogrāfijas (CT) izmeklējumā nekādas specifiskas izmaiņas neparādās.

Ir novērots, ka Mn inducētā hiperintensitāte T1 uzsvērtajos attēlos parasti būtiski mazinās vai izzūd aptuveni sešu mēnešu laikā pēc toksiskā arodfaktora novēršanas, taču klīniskā simptomātika nemazinās. Turpretī raksturīgā paaugstināta signāla intensitāte ir bieži novērota asimptomātiskiem Mn rūpniecībā nodarbinātajiem. Tas liecina, ka Mn koncentrācija, kas rada izmaiņas MR izmeklējumā, ir daudz mazāka par sliekšņa koncentrāciju, kas ir Mn parkinsonisma cēlonis.²²⁰

Iepriekš minētais liecina, ka Mn parkinsonisms ir atsevišķa un arī no PS morfoloģiski atšķirīga nozoloģija un acīmredzot nav spēkā iepriekš aprakstītie minējumi, ka Mn ir iespējami nozīmīga loma PS attīstībā.⁴⁸

6.2. Metkatinons (efedrons)

6.2.1. Apraksts

Metkatinons, pazīstams arī kā efedrons, *Jeff*, *Mulka*, *Russian Cocktail* vai *Cat*, kura ķīmiskā formula ir 2-(metilamino)-1-phenilpropan-1-ols ($C_{10}H_{13}NO$), ir 1928. gadā Vācijā sintezēta psihotropa viela, kas 20. gadsimta 30. un 40. gados plaši tika izmantota kā antidepresants, taču kopš 1971. gada ir iekļauta Apvienoto Nāciju Organizācijas Starptautiskās narkotiku kontroles padomes publicētajā Psihotropo substanču I sarakstā (*Psychotropic substances under international drug control (Green List); Substances in Schedule I of the 1971 Convention*).^{178, 221, 222}

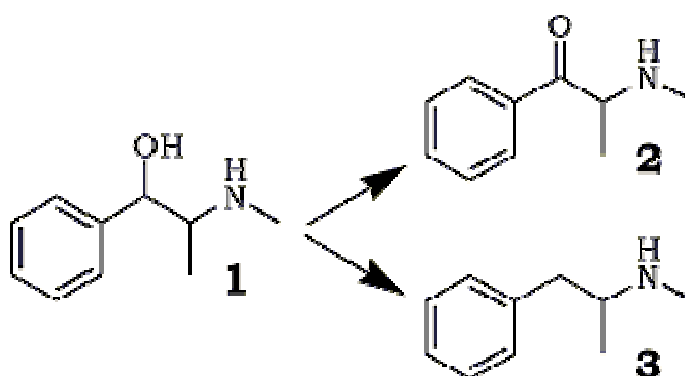
Apreibināšanās nolūkos metkatinonu parasti ievada intravenozi, retāk – šņaucot vai lietojot iekšķīgi. Metkatinons tiek plaši lietots kopš pagājušā gadsimta 80. gadiem, kad sākotnēji tas kļuva populārs Ļeņingradā, tad ātri izplatījās visā PSRS teritorijā un 90. gadu sākumā parādījās arī Baltijas valstīs. Arī pašlaik Krievijas Federācijā un pārējās bijušās PSRS valstīs, ieskaitot Baltijas valstis, tā lietošana ir populāra, īpaši – jauniešu vidū, kuri nereti apreibināšanās nolūkos izmanto arī amfetamīnu un kokaīnu. Citviet pasaulē metkatinona lietošana nav visai populāra, tomēr tā arvien pieaug un nelegālās metkatinona ražotnes ir atklātas arī vairākos ASV štatos, Austrālijā un Dienvidāfrikas Republikā.^{2, 221, 223}

Pēc savas iedarbības metkatinons pieder pie psihostimulatoru klases un tāpat kā metamfetamīns un amfetamīns rada izteiktu psihomotoru uzbudinājumu, eiforiju, apetītes zudumu un paaugstinātu seksuālu tieksmi. Tā stimulējošā ietekme turpinās aptuveni 4–6 stundas.

Metkatinons pieder pie fenetilamīnu grupas un ir ķīmiski radniecīgs katinonam (*Kath*), kurš ir dabīgas izcelsmes CNS stimulators un kura alkaloīds ir atrodams krūma *Catha edulis* sastāvā. Katinons kā dabīgs psihi stimulējošs un apreibināšanās līdzeklis Austrumāfrikas, Arābijas pussalas un Vidējo Austrumu zemēs tiek lietots jau vairākus tūkstošus gadu. Kopš 1980. gada, kad Pasaules Veselības organizācija to klasificēja par narkotisku vielu, tā lietošana vairumā valstu ir aizliegta, tomēr, par spīti striktajiem ierobežojumiem, tā lietošana (parasti kā lapu košļāšana) joprojām ir populāra. Piemēram, Jemenā katinonu regulāri lieto apmēram 80 % vīriešu un 45 % sievietes. Ir ziņots par vairākiem nopietnu psihožu gadījumiem, kas saistīti ar katinona pārdozēšanu, taču ziņu, ka tas varētu būt parkinsonisma cēlonis nav.²²⁴

6.2.2. Metkatinona (efedrona) sintēze un tajā izmantotās ķīmiskās vielas

Visbiežāk metkatinons tiek sintezēts no efedrīna vai pseidoefedrīna, to oksidējot galvenokārt no to saturošiem medikamentiem, vai retāk – no dabīgi iegūta efedrīna, kas ir vairāku *Ephedra* ģintij piederošu augu alkaloīds. Par oksidantiem Rietumvalstīs tiek izmantoti galvenokārt dažādi hromu saturoši savienojumi, piemēram, hroma trioksīds (CrO₃), taču bijušās PSRS teritorijā, arī Baltijas valstīs, kur narkomāni surogātmetkatinonu – efedronu izgatavo mājas apstākļos paši, par oksidantu tiek izmantots kālija permanganāts (KMnO₄).^{221, 223}



10. attēls. Efedrīna (1) iespējamā oksidēšana par metkatinonu (2) vai reducēšana par metamfetamīnu (3). (Zingel KY et al. *Journal of Forensic Sciences* 1991; 36(3):915-920)²²¹

Oksidēšanas reakcijai nepieciešama 50–60 °C augsta temperatūra un skāba vide, tās nodrošināšanai tiek izmantota etiķskābe (parasti pārtikas etiķis vai etiķa esence).

Narkotiku sintēzes laikā substrāts tiek sasmalcināts (ja efedrīns tiek gatavots no tabletēm, vienlaikus tiek izmantota deva, kas atbilst 600–750 mg pseidoefedrīna), tam pievieno 50–60 pilienu 70 % etiķskābes šķīduma un 650–750 mg KMnO₄. To visu samaisa, gaida 2–3 minūtes, līdz maisījums noslāņojas, un augšpusē esošo dzidro šķīduma daļu caur vates tamponu iesūc šļircē un ievada intravenozi. Nekādi papildu pasākumi, lai attīrītu iegūto efedrīna šķīdumu no piemaisījumiem netiek veikti, tādējādi vienā lietošanas reizē intravenozi tiek ievadīti 15–20 ml iegūtā efedrīna šķīduma, to atkārtojot līdz pat vairāk nekā desmit reizēm vienas dienas laikā.

Ir izpētīts, ka, sintezējot efedronu pēc iepriekš aprakstītās metodes no pseidoefedrīnu saturošā medikamenta *Sudafed* (satur 60 mg pseidoefedrīna hidrohlorīdu [(+)-(1S,2S)-2-methylamino-1-phenylpropan-1-ol, C₁₀H₁₅NO, CAS 90-82-4, MW165.22], *GlaxoSmithKline Greenford, Middlesex, Great Britain*), tikai 44 % pseidoefedrīna ir

konvertēti metkatinonā, bet iegūtais šķīdums satur Mn koncentrācijā aptuveni 0,6 g/l, kas sešus miljonus reižu pārsniedz pieļaujamo Mn koncentrāciju dzeramajā ūdenī (<0,1 µg/l).²² Saskaņā ar parenterālās barošanas vadlīnijām, diennaktī intravenozi ievadītā Mn daudzums nedrīkst pārsniegt 0,1 mg.¹⁸⁶ Tādējādi, intensīvi lietojot efedronu, vienas dienas laikā kopējā uzņemtā Mn deva sasniedz aptuveni 0,18 g, kas gandrīz 2000 reižu pārsniedz pieļaujamo normu.²²

6.2.3. Metkatinona izraisītās CNS morfoloģiskās un funkcionālās izmaiņas

Salīdzinot dopamīna vielmaiņu ekstrapiramidālajā sistēmā PS slimniekiem, narkomāniem ar metkatinona un metamfetamīna lietošanu anamnēzē un kontroles grupai, PET izmeklējumi parādīja nozīmīgu dopamīna transportieru blīvuma samazināšanos *nucleus caudatus* un *putamen* zonās visās izmeklējamajās grupās (sk. 9. attēlu).¹⁸³ Lai arī līdz šim metkatinona lietotājiem paliekoši kustību traucējumi netika novēroti un klīniski nozīmīgs parkinsonisms tika novērots tikai PS slimniekiem, tiek uzskatīts, ka amfetamīnu, arī metkatinona, lietošana pati par sevi paaugstina parkinsonisma u.c. ar dopamīna vielmaiņu saistītu neiropsihiatrisko izmaiņu attīstības iespējamību.

6.3. Komorbiditāte

6.3.1. Narkotiku lietošanas un vīrushepatītu komorbiditāte

Tā kā vīrushepatītu B (HBV) un C (HCV) iegūšana ir saistīta ar inficētām asinīm vai tās produktiem, IVN lietotājiem ir ārkārtīgi augsts risks gan iegūt šīs slimības pašiem, gan inficēt ar tām citus IVN lietotājus. Ir aprēķināts, ka aptuveni 60 % jauno HCV un 17 % HBV inficēšanās gadījumu saistīti ar IVN lietošanu. Tāpat ir noskaidrots, ka piecu gadu laikā kopš IVN lietošanas uzsākšanas līdz pat 70 % narkomānu inficējas ar HBV un līdz pat 80 % – ar HCV. HCV parasti ir arī pirmā ar asinīm pārnestā infekcija IVN lietotāju vidū.²²⁵

Augstais IVN un vīrushepatītu komorbiditātes un izplatīšanās risks ir saistīts galvenokārt ar IVN gatavošanas un lietošanas paradumiem – kopīgu narkotiku gatavošanu un ievadīšanu, arī izmantojot vienu adatu, šļirci u. tt. Turklāt IVN lietotāji bieži pārmērīgi lieto alkoholu, kas pastiprina aknu slimības norisi.

6.3.2. Vīrushepatītu saistība ar parkinsonismu

Lai arī pasaulē ir aptuveni 350 miljonu HBV nēsātāju un 200 miljonu HCV inficēto²²⁶, nav zināms, ka vīrushepatīts būtu tiešs parkinsonisma izraisītājs. Taču aknu ciroze un aknu funkcionāla mazspēja, kuru iemesls bieži ir hronisks hepatīts, ir sen zināms dažādu psihiatrisku un neiroloģisku traucējumu iemesls^{193, 227}, un kopš 1965. gada Viktora (*Victor*) un viņa kolēģu publikācijās to devē par iegūtu (nesaistītu ar Vilsona (*Wilson*) slimību) hepatocerebrālu deģenerāciju (*acquired hepatocerebral degeneration, AHCD*).²²⁸

AHCD simptomi nav atkarīgi no cirozes iemesla, un klīniski tie izpaužas kā bazālo gangliju bojājums ar horeoatetotiskām spaidu kustībām, trīci, mioklonusu, distonijām, rigiditāti un dizartriju vai retāk – ataksija, piramidāla simptomātika un demence. AHCD atšķiras no aknu encefalopātijas (*hepatic encephalopathy, HE*), kas noris straujāk un var būt pārejoša.^{227, 229,}

230

Lai arī morfoloģiskās izmaiņas ar neironu zudumu, polimikrokavitācijām dziļajos smadzeņu garozas slāņos, bazālajos kodolos, smadzenītēs un baltajā vielā ir līdzīgas gan AHCD, gan Vilsona slimības (WD) gadījumā, pie AHCD nav traucēta vara vielmaiņa un nav arī WD raksturīgo Kaizera (*Kayser*)-Fleišera (*Fleischer*) gredzenu radzenē.²³¹

Aptuveni 75 % aknu cirozes slimnieku ir raksturīgas izmaiņas galvas smadzeņu MR izmeklējumā.^{232, 233} MR T1 uzsvērtajā sekvencē ir redzama tipiska bilaterāla un simetriska hiperintensitāte GP, STN un AM zonās. Tās izteiktība korelē ar aknu mazspējas stadiju un ir saistīta ar mangāna uzkrāšanos bazālo gangliju struktūrās.^{193, 205, 234}

Slimnieku neiroloģisko stāvokli var uzlabot veiksmīga aknu transplantācijas operācija. Šajos gadījumos novēro arī pakāpenisku patoloģiskās hiperintensitātes mazināšanos MR izmeklējumā.^{205, 206}

6.3.3. Vīrushepatīta C un HIV koinfekcija

Tā kā gan HCV, gan HIV tiek pārnesti ar inficētām asinīm vai to produktiem, inficēšanās risks IVN lietotāju vidū ir ļoti augsts. Ir zināms, ka aptuveni 25 % no visiem HIV inficētajiem ir inficēti arī ar HCV, bet IVN lietotāju vidū šis skaits ir vēl lielāks. Ir aprēķināts, ka līdz pat 90 % IVN lietotāju, kuri ir HIV inficēti, ir inficēti arī ar HCV.²³⁵ Ir zināms, ka HCV un HIV koinfekcija ietekmē arī katras atsevišķās infekcijas norisi. Tādējādi HCV infekcija HIV inficētajiem norit straujāk, asinīs ir konstatējama lielāka HCV koncentrācija un slimniekiem ir lielāks aknu cirozes un aknu vēža risks. Savukārt HCV infekcija, iespējams, saīsina laiku līdz AIDS un pasliktina antiretrovirālās terapijas efektivitāti.

6.3.4. Parkinsonisms HIV / AIDS slimniekiem

Dažādas neiroloģiskās slimības ir labi zināmas HIV infekcijas komplikācijas, un parkinsonisms ir sastopams aptuveni 5 % HIV inficēto.²³⁶ Parasti parkinsonisms izpaužas vēlīnās HIV infekcijas stadijās, kad CD4 šūnu skaits ir ievērojami samazināts (vidēji 14 šūnas/mm³), un ir saistīts ar AIDS demences kompleksu²³⁷ un oportūnistisko infekciju, kas skar bazālos kodolus.^{236, 238} Retāk parkinsonisms ir izolēta HIV infekcijas izpausme.²³⁹

Slimniekiem ar AIDS demences kompleksu kustību traucējumi jau agrīni ir novērojami līdz pat 50 % gadījumu. Demence bieži kombinējas ar bradikinēziju, rigiditāti, hipomīmiju, posturālu nestabilitāti, rokraksta izmaiņām un trīci. Progresējot AIDS demences kompleksam, pastiprinās gan uzvedības, gan kustību traucējumi – kad daudziem slimniekiem attīstās globāla kognitīva disfunkcija ar psihomotoru retardāciju ar ataksiju, hipertonusu, vispārēju vājumu un spontānu trīci vai mioklonijām.

No AIDS oportūnistiskajām infekcijām visbiežāk parkinsonismu izraisa cerebrāla toksoplazmoze, retāk – progresējoša multifokāla leukoencefalopātija (PML), CNS tuberkuloze vai Vipla (*Whipple*) slimība. To diagnostikā būtiska loma ir CNS vizualizējošajām metodēm (CT, MR) un seroloģiskajiem papildizmeklējumiem.

Ir zināms, ka AIDS slimnieki ir īpaši jutīgi pret neiroleptisko medikamentu iespējamām blaknēm, kas izpaužas ar parkinsonismu.²³⁶ Kopumā blaknes ar parkinsonismu AIDS

slimniekiem izpaužas vairāk nekā divas reizes biežāk kā slimniekiem bez AIDS, bet, ārstējot ar haloperidolu, pat vairāk nekā trīs reizes biežāk.

7. Pētījuma materiāls un metodes

7.1. Pētījuma vispārējais raksturojums un tajā iesaistītie slimnieki

Sadarbojoties vairākām RSU klīnikām un Oksfordas Universitātes zinātniekiem, tika veikts prospektīvs aprakstošs pētījums, lai noskaidrotu kustību traucējumu īpatnības intravenozo narkotiku lietotājiem. Laika posmā no 2003. gada beigām līdz 2009. gada sākumam pētījumā tika iesaistīti 28 intravenoza efedrona lietotāji: 23 vīrieši un piecas sievietes vecumā no 23 līdz 47 gadiem, kuriem bija attīstījies raksturīgs kustību traucējumu sindroms ar gaitas, runas un rakstīšanas traucējumiem.

Slimnieki tika iepazīstināti ar rakstveidā sagatavotu informāciju par pētījumu un ar parakstu apstiprināja savu dalību tajā. Pozitīvu atzinumu par pētījuma sagatavošanu un izstrādi bija devusi Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komiteja.

Piedalīties pētījumā tika piedāvāts slimniekiem, kuriem klīniskais sindroms tika atpazīts laikā, kamēr tie ārstējās LIC nodaļās vai arī ambulatori, apmeklējot LIC konsultatīvo poliklīniku.

Kā „aktīvie” lietotāji tika identificēti 12 slimnieki (43 %), kuri atzina efedrona lietošanu pēdējā gada laikā, bet kā „bijušie” – 16 slimnieki (57 %), kuri apgalvoja, ka nav efedronu lietojuši vismaz vienu gadu.

Slimnieku izmeklēšana notika, sadarbojoties vairākām RSU klīnikām: klīniskā izmeklēšana un laboratorisko raksturlielumu noteikšana tika veikta LIC, MR izmeklējums galvas smadzenēm – RAKUS klīnikā „Gaiļezers”, bet Mn koncentrācijas asinīs spektrometriskā analizēšana – Darba drošības un vides veselības institūta Higiēnas un arodslimību laboratorijā.

7.2. Klīniskā izmeklēšana

7.2.1. Neuroloģiskā izmeklēšana

7.2.1.1. Vispārējā neuroloģiskā izmeklēšana

Visu slimnieku klīnisko neuroloģisko izmeklēšanu veica promocijas darba autors. Atbilstoši vispārpieņemtajam standartam, ar slimniekiem tika pārrunātas esošās sūdzības un ievākta kustību traucējumu, narkotiku lietošanas un citu slimību anamnēze, kas sistemātiski tika fiksēta aprakstoši. Pēc tam tika veikta slimnieku neuroloģiskā izmeklēšana pēc vispāratzītas shēmas²⁴⁰: sarunas laikā tika novērtēta slimnieka sejas izteiksme un mīmika, runa un kognitīvais stāvoklis; slimniekam esot stāvus, tika novērtēta viņa gaita un veikts Romberga (*Romberg*) tests; slimniekam sēžot, tika novērtētas kraniālo nervu funkcijas un nistagms, roku muskulatūras spēks un tonuss un veikts pirksta–degungala tests; slimniekam atrodoties guļus, tika novērtēts kāju muskulatūras spēks un tonuss, cīpslu refleksi un Babinska (*Babinski*) reflekss, virspusējā jušana, lietojot trulu adatu, un dziļā jušana, izmantojot Rīdela (*Rydel*) tipa C128 Hz kamertoni.

Visi traucējumi atbilstoši vērtētāja pieredzei tika gradēti četrās kategorijās: 0 – norma, 1 – viegli izteikti, 2 – mēreni izteikti un 3 – izteikti traucējumi. Mēreni izteiktie un izteiktie traucējumi raksturoja klīniski nozīmīgas izmaiņas, bet viegli izteiktie tika raksturoti kā klīniski nenožīmīgi.

7.2.1.2. Parkinsonisma klīniskā izmeklēšana

Līdztekus vispārējai slimnieku neuroloģiskajai izmeklēšanai parkinsonismam raksturīgie simptomi (akinēzija, rigiditāte, miera trīce stājas [posturāla] nestabilitāte un gaita, runas un rakstīšanas traucējumi) tika analizēti arī atsevišķi un gradēti četrās kategorijās: 0 – norma, 1 – viegli izteikti, 2 – mēreni izteikti un 3 – izteikti traucējumi.

7.2.1.2.1. Akinēzijas izmeklēšana

Ar akinēziju un bradikinēziju saistīto kustību traucējumu gradācija atbilstoši to izteiktībai (daļēji saistīti ar UPDRS punktiem Nr. 19, 23–26 un 31):

1. viegli traucējumi – viegla, taču nepārprotama hipomīmija, bet bez lūpu pavēršanās; nedaudz palēninātas kustības vai samazināta to amplitūda,
2. mēreni traucējumi – mērena hipomīmija, dažreiz vērojama lūpu pavēršanās; vidēji izteikts kustību lēnīgums, samazināts skaits un amplitūda,

3. izteikti traucējumi – pilnīgs sejas izteiksmes zudums, „maskveida” seja ar lūpu pavēršanos, nozīmīga kustību palēnināšanās, to skaita un amplitūdas samazināšanās.

7.2.1.2.2. Rigiditātes izmeklēšana

Rigiditāte gradācija atbilstoši tās izteiktībai (daļēji saistīta ar UPDRS punktu Nr. 22):

1. viegla rigiditāte – nosakāma, tikai ja tiek aktivēta ar „spoguļa” kustībām,
2. mērena rigiditāte – viegli sasniedzams pilns kustību apjoms,
3. izteikta rigiditāte – pilns kustību apjoms sasniedzams ar grūtībām.

7.2.1.2.3. Miera trīces novērtēšana

Miera trīces gradācija atbilstoši tās izteiktībai (daļēji saistīti ar UPDRS punktiem Nr. 16 un 20):

1. viegla trīce – izpaužas reti un neapgrūtina ikdienas aktivitātes,
2. mēreni izteikta trīce – izteikta gandrīz pastāvīgi un izraisa ierobežojumu ikdienas aktivitātēs,
3. izteikta, pastāvīga trīce – ierobežo lielāko daļu ikdienas aktivitāšu.

7.2.1.2.4. Posturālās nestabilitātes un gaitas izmeklēšana

Gaitas traucējumu gradācija atbilstoši to izteiktībai sekojoši (daļēji saistīti ar UPDRS punktiem Nr. 15 un 29):

1. viegli traucējumi – staigā nedaudz lēnāk vai nedrošāk, ir nelielas grūtības iet atmuguriski vai izkāpt no automašīnas,
2. mēreni traucējumi – staigāšana apgrūtināta, tomēr var staigāt bez citu palīdzības; ejot atmuguriski, krīt vai nepieciešama citu palīdzība,
3. izteikti traucējumi – nespēj staigāt bez citu palīdzības vai pārvietojas riteņkrēslā, krīt katru dienu.

Gaitas izmeklēšanas laikā tika izvērtēta arī pēdu distonija, kas tika gradēta atbilstoši pēdu inversijas un balstīšanās uz pēdu ārmaļām izteiktībai, slimniekam ejot uz priekšu.

7.2.1.2.5. Runas izmeklēšana

Runas traucējumu gradācija atbilstoši to izteiktībai (daļēji saistīti ar UPDRS punktiem Nr. 5 un 18):

1. viegli traucējumi – runā nedaudz lēnāk un/vai klusāk, taču runa ir labi saprotama, reti jālūdz atkārtot teiktais,
2. mēreni traucējumi – runā monitoni un/vai neskaidri, ne visi vārdi ir saprotami, reizēm jālūdz atkārtot teiktais,
3. izteikti traucējumi – runa grūti saprotama vai nerunā nemaz, liela daļa vārdu nesaprotama, bieži jālūdz atkārtot teiktais.

7.2.1.2.6. Rakstīšanas izmeklēšana

Rakstīšanas traucējumu gradācija atbilstoši to izteiktībai (daļēji saistīti ar UPDRS punktu Nr.8):

1. viegli traucējumi – raksta nedaudz lēnāk un/vai mazākiem burtiem, visi vārdi ir salasāmi,
2. mēreni traucējumi – raksta lēni un neveikli, ir mikrogrāfija un/vai lieto galvenokārt drukātos burtus, lielākā daļa vārdu ir salasāmi,
3. izteikti traucējumi – nespēj rakstīt vai raksta ļoti lēni un neveikli, izteikta mikrogrāfija, lielākā daļa vārdu nav salasāmi.

7.2.1.3. Parkinsonisma novērtēšanas skalas

Lai sistematizētu traucējumu izteiktību, tika lietotas vispāratzītas plaša spektra PS objektīvās novērtēšanas skalas. Visu novērtēšanas skalu formas aizpildīja promocijas darba autors pamatojoties uz slimnieku aptaujas un objektīvās izmeklēšanas datiem.

7.2.1.3.1. UPDRS

Unificētā Parkinsona slimības vērtēšanas skala (UPDRS)²⁴¹ (1. skala pielikumā) satur 31 punktu, kas strukturēti apraksta galvenos PS simptomus un ikdienas aktivitāšu ierobežojumus. Katrs punkts ietver piecus novērtējuma variantus (no 0 līdz 4): ar 0 tiek apzīmēta norma, bet ar 4 – maksimāli iespējamie traucējumi. Kopējais iespējamais balļu skaits ir no 0 līdz 176, un lielāka vērtība norāda izteiktāku traucējumu pakāpi.

UPDRS ietver trīs sadaļas. Sadaļā “Mentālais stāvoklis, uzvedība un garstāvoklis” (1.–4. punkts, 0–16 balles), tiek izvērtēti intelektuālie, garstāvokļa un domāšanas traucējumi, kā arī slimnieka motivācija un iniciatīva. Sadaļā “Ikdienas aktivitātes” (5.–17. punkts, 0–52

balles) tiek izvērtēts slimnieka pašaprūpes līmenis un viņa spējas veikt tādas ikdienas darbības kā sarunāšanās, staigāšana, rakstīšana, ēdiena gatavošana, ēšana, higiēna un ģērbšanās. Sadaļā “Kustību izmeklēšana” (18.–31. punkts, 0–108 balles) detalizēti tiek izvērtēti PS raksturīgie kustību simptomi: akinēzija un bradikinēzija, trīce, rigiditāte, posturālā stabilitāte un gaita.

UPDRS baļļu skaita aptuvenā atbilstība PS stadijai ir atspoguļota 15. tabulā.

15. tabula. UPDRS baļļu skaita aptuvenā atbilstība PS stadijai (HYS)^{242, 243}

Modificētā HYS	UPDRS		
	II	III	II + III
1	1–10	1–20	2–30
1.5	3–12	5–25	8–37
2	5–20	10–30	15–50
2.5	5–22	15–35	20–57
3	10–25	20–40	30–65
4	15–35	25–50	40–85
5	20–52	35–56	55–108

7.2.1.3.2. HYS

Hoena (*Hoehn*) un Jāra (*Yahr*) skala (HYS)²⁴⁴ (2. skala pielikumā) ir sešu punktu skala, kas vispārīgi apraksta slimības attīstības stadiju. Tā ietver sešas pakāpes no 0 līdz 5. 0 apzīmē stāvokli, kad slimības pazīmes nav konstatējamas. 1. stadija raksturo viegli izteiktus, bieži vienpusējus simptomus bez ikdienas funkciju ierobežojuma. 2. stadija raksturo abpusējus traucējumus bez nozīmīga ikdienas funkciju ierobežojuma. 3. stadija raksturo mēreni izteiktus abpusējus traucējumus, kad slimnieks vēl ir neatkarīgs lielākajā daļā fizisko aktivitāšu. 4. stadija raksturo traucējumus ar nozīmīgu rigiditāti un bradikinēziju, kad slimnieks vairs nav spējīgs dzīvot viens. 5. stadija raksturo smagi izteiktus traucējumus ar pilnīgu nespēju pārvietoties, bieži kaheksiju un pilnīgu atkarību no kopēja.

7.2.1.3.3. ADL

Švāba (*Schwab*) un Inglenda (*England*) ikdienas aktivitāšu skala (ADL)²⁴⁵ (3. skala pielikumā) ir 11 punktu skala, kas raksturo slimnieka pašaprūpes spējas un ikdienas aktivitātes procentuāli no 100 % līdz 0 %. 100 % raksturo pilnīgi patstāvīgu slimnieku, kas neizjūt nekādas grūtības ikdienas aktivitāšu veikšanā. Katrs nākamais punkts atbilst slimnieka stāvoklim, kad pašaprūpe ir kritusies par 10 % – 90 %, 80 %, 70 % u.tt. Ar 50 % tiek novērtēts slimnieks, kam ir grūti veikt jebkuru funkciju un kas pašaprūpē ir vairāk

atkarīgs nekā neatkarīgs. 0 % atspoguļo gulošu slimnieku ar izteiktiem veģetatīviem traucējumiem, kurš pilnībā ir atkarīgs no aprūpētāja.

7.2.2. Mentālā stāvokļa izmeklēšana

Slimnieku kognitīvās funkcijas traucējumu izvērtēšanai tika izmantota Minimentālā stāvokļa novērtēšanas skala (Mini-mental State Examination, MMSE)²⁴⁶ (4. skala pielikumā). Tā sastāv no 11 blokiem, kas apvienoti piecās sadaļās. Maksimālais iespējamais punktu skaits ir 30. Punktu skaits, kas mazāks par 24, liecina par kognitīviem traucējumiem, bet mazāk nekā 20 punktu liecina par demenci vai jādiferencē no akūtiem apziņas traucējumiem, šizofrēnijas vai izteiktas depresijas.²⁴⁷

Orientēšanās sadaļā (0–10 punkti) tiek noskaidrota slimnieka orientēšanās laikā un telpā. Iegaumēšanas sadaļā (0–3 punkti) tiek noskaidrota slimnieka spēja atcerēties trīs nesaistītus priekšmetus. Sadaļā „Uzmanība un rēķināšana” (0–5 punkti) tiek noskaidrota slimnieka spēja piecas reizes pēc kārtas no 100 atņemt 7 (93, 86, 79, 72, 65). Atcerēšanās (atsaukšanas atmiņā) sadaļā (0–3 punkti) tiek noskaidrotas slimnieka spējas atsaukt atmiņā priekšmetus, kas bija jāiegaumē sadaļā „Iegaumēšana”. Valodas sadaļā (0–9 punkti) tiek noskaidrotas slimnieka spējas nosaukt priekšmetus, atkārtot teikumu, izpildīt trīspakāpju komandu, rakstīt teikumu un pārzīmēt doto objektu.

7.2.3. Slimnieku novērtēšana dinamikā

18 no 28 pētījuma dalībniekiem (64 %) bija iespējams izvērtēt atkārtoti. Izvērtēšana dinamikā bija iespējama tiem slimniekiem, kuri LIC griezās atkārtoti, parasti saistībā ar HIV infekcijas vai hepatīta kontroles un ārstēšanas nepieciešamību. Tādējādi slimnieki tika izvērtēti atšķirīgos laika posmos pēc pirmās apskates un tikai daļai bija iespējams izvērtēt atkārtoti veiktas MR un laboratorisko izmeklējumu datus. To rezultāti ir atspoguļoti apakšnodaļās atbilstoši katra izmeklējuma aprakstam.

Izvērtējot slimniekus dinamikā, tika veikta sistemātiska vispārējā neiroloģiskā un parkinsonisma izmeklēšana pēc iepriekš aprakstītās shēmas, arī ietverot parkinsonisma novērtēšanas skalas un MMSE izmeklēšanu. Lai pilnvērtīgāk iegūtu priekšstatu par simptomu attīstību, tika salīdzināti arī slimnieku izmeklēšanas videodati, kas tika nofilmēti pirmās un atkārtotās apskates laikā.

7.3. Kustību traucējumu sindroma komorbiditātes noteikšana

Ziņas par blakusslimībām tika iegūtas, strukturēti izvērtējot slimnieku aptaujas (anamnēzes) datus, primāro medicīnisko dokumentāciju (stacionāra un ambulatorās medicīniskās kartes), klīniskās izmeklēšanas, MR un laboratorisko papildizmeklējumu datus gan primārās apskates laikā, gan slimniekus novērtējot dinamikā.

Slimības tika grupētas piecās sadaļās, izmantojot Starptautiskās slimību klasifikācijas 10. redakciju (*International Classification of Diseases, ICD-10*)²⁴⁸. Sadaļā „Infekciju slimības” tika iekļautas slimības un stāvokļi, kas atbilstoši ICD-10 ir iekļauti nodaļās A00–B99, sadaļā „Iekšējās slimības” – E00–E90, I00–I99, J00–J99, K00–K93 un N00–N99, sadaļā „Psihiskās, neiroloģiskās slimības un galvas traumas” – F00–F09, F11–F99, G00–G99 un S00–S09 un sadaļā „Atkarības” – F10 – F19. Atbilstoši CDC izstrādātajai klasifikācijai²⁴⁹, ar HIV infekciju saistītie simptomātiskie stāvokļi un AIDS indikatorslimības tika ierindotas sadaļā „Infekciju slimības” kā HIV komplikācijas. Citas slimības un stāvokļi tika iekļauti sadaļā „Citas slimības”, kas atbilda pārējām ICD-10 nodaļām.

Atbilstoši šai gradācijai, tika klasificētas tikai tās slimības, kas tika novērtētas kā klīniski nozīmīgas, t.i., to radītā ietekme atstāja vai bija atstājusi ilglaicīgu ietekmi uz slimnieka veselību un/vai ikdienas aktivitātēm vai arī potenciāli varēja saistīties ar kustību traucējumiem. Klīniski nenozīmīgi stāvokļi un slimības netika atzīmētas.

7.4. Laboratorisko raksturlielumu noteikšana

7.4.1. Asiņu un seruma klīniskie raksturlielumi

Veicot klīniskās analīzes, slimnieku asiņu un seruma paraugos tika novērtēti šādi raksturlielumi: antivielas pret HIV un HCV, CD4 šūnu skaits asinīs, seruma varš, ceruloplazmīns, alanīna transamināze (ALAT), sārmainā fosfatāze (SF), albumīns un protrombīns. Visi raksturlielumi tika noteikti LIC sertificētā laboratorijā, izmantojot šādas analīžu metodes.

- HIV tika analizēts, imūnķīmiski nosakot antiHIV 1/2 antivielas serumā ar mikrodaļiņu imūnfermentatīvo metodi.
- HCV tika analizēts, imūnķīmiski nosakot antiHCV antivielas serumā ar mikrodaļiņu imūnfermentatīvo metodi.
- Varš (Cu) tika analizēts, to spektrofotometriski nosakot serumā. Norma vīriešiem ir līdz 22,0 μmol/l, sievietēm – līdz 24,4 μmol/l.
- Ceruloplazmīns tika analizēts klīniski, ķīmiski nosakot to serumā ar imūnturbidimetrijas metodi. Norma – līdz 0,6 g/l.
- ALAT tika analizēts klīniski, ķīmiski nosakot to serumā ar ultravioleto testu. Norma – līdz 45 U/l.
- SF tika analizēts klīniski, ķīmiski nosakot to serumā ar P-nitrofenilfosfāta reakciju ar 2-amino 2-metilpropanola buferi. Norma – līdz 306 U/l.
- Albumīns tika analizēts klīniski, ķīmiski nosakot to serumā ar elektroforēzes agarozes gēlā metodi. Norma – 54–66 g/l.
- Protrombīna komplekss tika analizēts koagulogiski, nosakot to plazmā ar recekļa veidošanās laikā metodi. Norma – 70–130 %.

7.4.2. Mangāna raksturlielumu noteikšana asinīs

Slimnieka venozo asiņu paraugs tika savākts stobriņos ar litija heparinātu un nekavējoties sasaldēts un uzglabāts -180 °C temperatūrā līdz analizēšanas dienai. Mangāna koncentrācija asinīs tika veikta RSU Darba drošības un vides veselības institūta Higiēnas un arodslimību laboratorijā.

Pirms spektrometrijas asinis tika sagatavotas un sadalītas slēgtā sistēmā mikroviļņu krāsnī, (CEM MARS 5) 2 ml asiņu pievienojot 4 ml 65 % slāpekļskābes un 2 ml 30 % ūdeņraža peroksīda. Paraugi tika mineralizēti 15 min ar jaudu 1200 W.²⁵⁰ Mangāna koncentrācija tika

noteikta izmantojot grafīta krāsns atomu absorbcijas spektrofotometrijas metodi (GF-AAS). Paraugi tika ievietoti SpectrAA 220Z sistēmā (viļņa garums 279,5 nm, spuldzes strāva 5,0 mA, spraugas platums 0,2 nm, matricēs modificētājs 10 µl) un analizēti, izmantojot Zīmana (*Zeeman*) efekta fona korekciju.²⁵¹ Visus mērījumus veica viens laboratorijas speciālists. Mangāna augšējā pieļaujamā norma asinīs tika noteikta 209 nmol/l (198 ± 11).²⁵²

7.5. Magnētiskā rezonanse galvas smadzenēm

MR izmeklējums galvas smadzenēm tika veikts, izmantojot *GE 1.0 T Signa Horizon LX High-speed* sistēmu, lietojot galvas spoli pēc standartizēta izmeklēšanas protokola ar grieziena biezumu 5 mm un intervālu 1,5 mm T1 uzsvērtajā sekvencē sagitālajā, koronārajā un aksiālajā plaknē, T2 uzsvērtajā sekvencē aksiālajā plaknē un FLAIR sekvencē koronārajā plaknē. Attēlus analizēja viens neiroradiologs, kas zināja par izmeklējamo slimnieku klīnisko sindromu, taču nebija informēts, vai slimnieks ir „aktīvais” vai „bijušais” efedrona lietotājs.

Papildus vispārējam slimnieku MR aprakstam patoloģiskā signāla hiperintensitāte T1 uzsvērtajā sekvencē *globus pallidus* (GP), *substantia nigra* (STN)/*substantia innominata* (SI) un vidussmadzeņu priekšējo daļu zonās tika analizēta arī atsevišķi un gradēta četrās kategorijās: 0 – norma, 1 – viegli paaugstināta (atbilst signāla intensitātei *capsula interna*), 2 – mēreni paaugstināta (signāla intensitāte 1–3) un 3 – izteikti paaugstināta (signāla intensitāte atbilst tauku signāla intensitātei).

8. Datu analīzes metodes

Grupu raksturošanai tika lietotas aprakstošās statistikas metodes. Atkarībā no mainīgā lieluma veida tika aprēķināti centrālās tendences rādītāji: aritmētiskais vidējais, lielākais un mazākais aritmētiskais. Izkliede tika noteikta vienas standartnovirzes (SD) apmērā. Pazīmes relatīvā izteiktība tika noteikta, pazīmes vērtību summu izdalot ar pazīmes biežumu (gadījumu skaitu).

Pirms datu analīzes metodes izvēles tika noteikts, vai dati atbilst normālsadalījumam, izmantojot asimetrijas (*skewness*) un ekscesa (*kurtosis*) rādītājus. Ja kaut viens no šiem parametriem noraidīja normālsadalījumu, datu apstrādei tika izmantots neparametriskās statistikas Vilkoksona (*Wilcoxon*) zīmju rangu tests (*the Wilcoxon Signed-Rank test*). Ja pēc abām pazīmēm dati atbilda normālsadalījumam, divu neatkarīgu grupu salīdzināšanai tika lietots neatkarīgu izlašu t-tests (*two-sample t-test*), bet vienas pazīmes salīdzināšanai, slimniekus novērojot atkārtoti, tika izmantots pāru izlašu t-tests (*paired t-test*). Z, T un p vērtības tika noapaļotas līdz trim skaitļiem aiz komata. Rezultāti tika uzskatīti par ticamiem, ja $p \leq 0,05$.

Visi aprēķini tika veikti, izmantojot datorizētās NCSS (*Number Cruncher Statistical System*) 2001 un PASS (*Power Analysis and Sample Size*) 2002 versijas.

9. Rezultāti

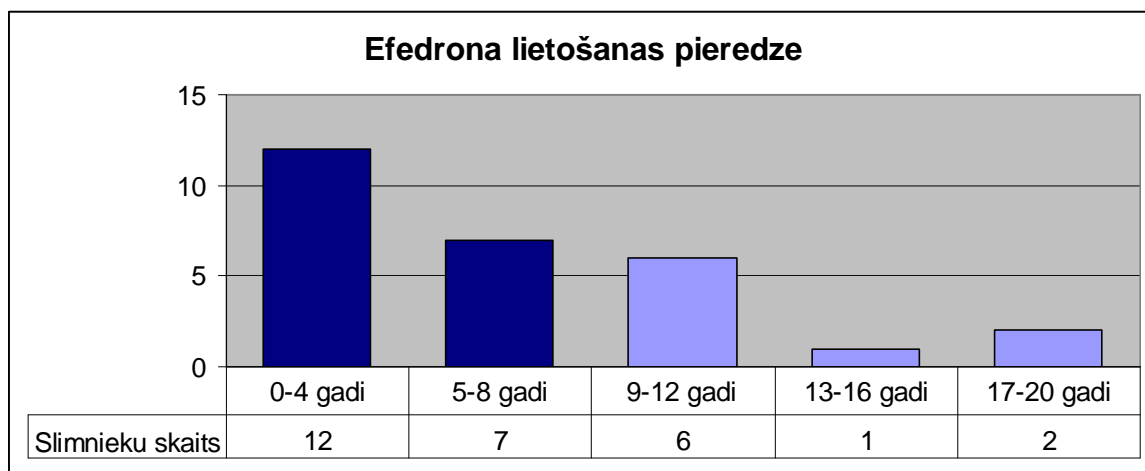
9.1. Pētījuma populācijas vispārējs raksturojums un iesaistīto slimnieku individuālais apraksts

Pirmie 15 slimnieki tika identificēti Latvijas Infektoloģijas centra (LIC) HIV/AIDS nodaļās. Viņi visi bija HIV inficēti, un sākotnēji šis sindroms tika saistīts ar HIV/AIDS neiroloģiskajām izpausmēm. Pēc tam tika identificēti vēl 13 slimnieki, no kuriem seši bija HIV negatīvi. Divi HIV negatīvie slimnieki tika nosūtīti uz LIC no vispārēja profila neiroloģijas nodaļām, viens vērsās LIC HCV infekcijas dēļ, bet vēl trīs par iespēju piedalīties pētījumā bija informējuši iepriekš iesaistītie slimnieki.

9.1.1. Efedrona lietošanas ilgums un pirmo simptomu parādīšanās

12 no pētījumā iesaistītajiem 28 slimniekiem (43 %) atzina, ka ir efedronu lietojuši pēdējā gada laikā un tika raksturoti kā „aktīvie” lietotāji, bet 16 slimnieki (57 %) efedrona lietošanu pēdējā gada laikā noliedza un tika raksturoti kā „bijušie” lietotāji.

Apkopojot anamnēzes datus, tika konstatēts, ka simptomi attīstījās vidēji $6,4 \pm 5,3$ (Max 20; Min 0) gadus pēc efedrona lietošanas uzsākšanas (sk. 1. grafiku).



1. grafiks. Efedrona lietošanas pieredze. Vairāk nekā divām trešdaļām slimnieku (19/28, 69 %) pirmie slimības simptomi parādījās pirmo astoņu gadu laikā kopš efedrona lietošanas uzsākšanas

Vairākumam slimnieku (22/28; 79 %) slimība sākās ar gaitas traucējumiem, īpaši – ar grūtībām iet atpakaļ un izkāpt no automašīnas, tomēr pieci slimnieki (18 %) kā pirmo simptomu minēja balss tembra izmaiņas un runas spēju pasliktināšanos. Viens slimnieks (Nr. 27), kuram slimības simptomi bija izteikti ļoti vieglā pakāpē, atzīmēja nelielu pirkstu sīko kustību palēnināšanos un epizodiskus krampjus stilbu un plecu joslas muskuļos. Parasti

slimība progresēja strauji, un dažu mēnešu līdz gada laikā 27 slimniekiem (96 %) attīstījās dažādas pakāpes gaitas un runas traucējumi.

9.1.2. Nespēja diagnozes noteikšanas brīdī

Diagnozes noteikšanas brīdī 13 slimniekiem (46 %) kustību traucējumi bija tik izteikti, ka viņi krita vismaz vienu reizi dienā, viens slimnieks (Nr. 3) spēja pārvietoties tikai ratiņkrēslā. Viens slimnieks (Nr. 22) varēja braukt ar velosipēdu, lai gan atzina nozīmīgas grūtības uzsēsties un nokāpt no tā. Pieciem slimniekiem (18 %) bija nozīmīgi runas traucējumi, vienam no tiem (Nr. 5) tie bija tik izteikti, ka viņš spēja sazināties, tikai rādot burtus alfabētā. Četri slimnieki (14 %) atzīmēja epizodiskas rīšanas grūtības, taču salīdzinājumā ar viņu runas traucējumiem tās bija izteiktas vieglā pakāpē un nesagādāja nozīmīgas grūtības norīt ēdienu un/vai dzērienu.

Nevienam no pētījumā iekļautajiem slimniekiem netika novērota kognitīvo funkciju pasliktināšanās.

9.1.3. Pētījumā iesaistīto slimnieku individuālais apraksts

9.1.3.1. Slimnieks Nr. 1, RZ

Vispārējie dati		Efedrona lietošana				Blakusslimības			
Dzimums	Vīr.	No (gadi)	1986	Stāžs (gadi)	17	HIV infekcija	CII	Citas slimības	Plaušu tbc, epizodiski pārmērīga alkohola lietošana
Vecums (gadi)	45	Līdz (gadi)	2003	Līdz 1. simpt. (gadi)	16	Hepatīti	HCV		
Izmeklēšanas dati									
Simptomu izteiktība						Komentāri		Klīniskais apraksts	
Neiroloģiskā izmeklēšana	Vispārējā	Datums		05.2004		09.2006			
		Puse		L	K	L	K		
		Redzes lauki		0	0	0	0		
		Acābolu kustības		0	0	0	0		
		Nistagms		0	0	0	0		
		Sejas asimetrija		0	0	0	1	Mutes kaktiņš	
		Parēzes		0	0	0	0		
		Dismetrija		1	1	1	1	Kājās	
	Refleksi	Sāpju sajūta		2	2	2	2	Dizestēzijas kājās	
		Vibrācijas sajūta		2	2	3	3	Kājās 4/8	
		Brahialais		1	1	1	1	Hiperrefleksija	
		Patellārais		2	2	2	3	Hiperrefleksija	
		Ahila		2	2	1	2	Hiperrefleksija	
		Babinska		0	0	0	0		
Parkinsonisma izmeklēšana	Klīniski	Akinēzija		2		2			
		Rigiditāte		0		0			
		Miera trīce		0		0			
		Posturāla nestabilit.		3		3			
		Pēdu distonija		2		3			
		Runas traucējumi		2		2			
		Mikrogrāfija		2		2			
	Skalas	UPDRS		46		45			
		Kustību sadaļa		28		24			
		HYS		5		5			
ADL (%)		30		40					
MMSE		29		30					
Papildizmeklējumu dati	MR T1	GP		2		3			
		STN/SI		1		2			
		AM		1		2			
	Laboratorie dati	Mn (nmol/l)		1326		395			
		Cu (µmol/l)		17,5					
		Ceruloplazmīns (g/l)		0,38					
		ALAT (U/l)		34					
		SF (U/l)		173					
		Albumīns (g/l)		44					
		Protrombīns (%)							
Citi	Port. hipetens. US								
	Aknu biopsija								

Efedrona sintēze: mājas apstākļos no efedrīna vai pseidoefedrīna saturošiem medikamentiem, izmantojot KMnO₄ un etiķskābi (etiķa esenci).

Efedrona lietošanas vidējā intensitāte: trīs vai četras reizes nedēļā.

Pirmie simptomi: 2002. gadā, raksturīgi gaitas traucējumi, īpaši - nestabilitāte pagriežoties un gāšanās at muguriski.

Simptomi progresēja aptuveni četrus mēnešu laikā, kad būtiski pieauga gaitas traucējumi un pievienojās arī runas un rokraksta izmaiņas.

Kopējais iepaids par parkinsonisma izteiktību: izteikts parkinsonisms ar nozīmīgu ierobežojumu pašaprūpē un ikdienas aktivitātēs.

Izvērtēšana dinamikā: 2006. gada septembrī. Noliez efedrona lietošanu pēc iepriekšējās apskates reizes. Atzīst, ka vairāk lieto alkoholu. Pārvietojas ratiņkrēslā, jo grūti pāriet. Apskates laikā novēro, ka pastiprinājās distonijas pēdās, īpaši kreisajā. Citādi nozīmīgu izmaiņu parkinsonisma simptomos nav, taču ir pastiprinājies jušanas traucējumi kājās un sensitīva ataksija, kas tiek skaidrota kā alkohola polineuropātijas izpausme.

9.1.3.2. Slimnieks Nr. 2, JS

Vispārējie dati		Efedrona lietošana				Blakusslimības			
Dzimums	Siev.	No (gadi)	1999	Stāžs (gadi)	3	HIV infekcija	AI	Citas slimības	Septisks endokardīts
Vecums (gadi)	38	Līdz (gadi)	2002	Līdz 1. simpt. (gadi)	3	Hepatīti	HCV		
Izmeklēšanas dati									
Simptomu izteiktība						Komentāri		Klīniskais apraksts	
Neiroloģiskā izmeklēšana	Vispārējā	Datums	12.2003		10.2007				
		Puse	L	K	L	K			
		Redzes lauki	0	0	0	0			
		Acābolu kustības	0	0	0	0			
		Nistagms	1	0	0	0	Fiksācijas		
		Sejas asimetrija	0	0	0	0			
		Parēzes	0	0	0	0			
		Dismetrija	1	1	0	0	Kājās		
		Sāpju sajūta	1	1	0	0	Hiperpātija kājās		
	Vibrācijas sajūta	1	1	0	0				
	Refleksi	Brahialais	0	0	0	0			
		Patellārais	0	0	0	0			
		Ahila	0	0	0	0			
		Babinska	0	0	0	0			
Parkinsonisma izmeklēšana	Klīniski	Akinēzija	1		2				
		Rigiditāte	0		0				
		Miera trīce	0		0				
		Posturāla nestabilit.	2		2				
		Pēdu distonija	1		1				
		Runas traucējumi	2		2				
	Skalas	Mikrogrāfija	1		1				
		UPDRS	34		31				
		Kustību sadaļa	21		18				
		HYS	3		3				
Papildizmeklējumu dati	MR T1	GP	3						
		STN/SI	2						
		AM	1						
	Laboratorie dati	Mn (nmol/l)	456		327				
		Cu (µmol/l)	14						
		Ceruloplazmīns (g/l)	0,27						
		ALAT (U/l)	65						
		SF (U/l)							
		Albumīns (g/l)							
	Citi	Protrombīns (%)	95						
Port. hipetens. US									
	Aknu biopsija								

Efedrona sintēze: mājas apstākļos no efedrīna vai pseidoefedrīna saturošiem medikamentiem, izmantojot KMnO₄ un etiķskābi (etiķa esenci).
 efedrona lietošanas vidējā intensitāte: piecas vai sešas reizes nedēļā.
 Pirmie simptomi: 2002. gadā, raksturīgi gaitas traucējumi, kam drīz pievienojās arī runas traucējumi. Simptomi progresēja viena divu mēnešu laikā un pēc tam stabilizējās.
 Kopējais iepaids par parkinsonisma izteiktību: mēreni izteikts parkinsonisms bez nozīmīgiem ierobežojumiem ikdienas aktivitātēs.
 Izvērtēšana dinamikā: 2007. gada oktobrī. Nolidz efedrona lietošanu pēc iepriekšējās apskates reizes. Pati atzīst, ka nozīmīgu izmaiņu slimības stāvoklī nav. Apskates laikā rodas iespaids, ka pastiprinājies hipomīmija. Citādi nozīmīgu izmaiņu parkinsonisma simptomos nav, taču ir mazinājušies jušanas traucējumi kājās.

9.1.3.3. Slimnieks Nr. 3, RV

Vispārējie dati		Efedrona lietošana				Blakusslimības				
Dzimums	Vīr.	No (gadi)	2000	Stāžs (gadi)	1	HIV infekcija	Neg.	Citas slimības		
Vecums (gadi)	32	Līdz (gadi)	2001	Līdz 1. simpt. (gadi)	1	Hepatīti	HCV			
Izmeklēšanas dati										
Neiroloģiskā izmeklēšana						Komentāri		Klīniskais apraksts		
		Simptomu izteiktība								
		Datums		03.2004	10.2007					
		Puse		L	K	L	K			
		Redzes lauki		0	0	0	0			
		Acābolu kustības		0	0	0	0			
		Nistagms		0	0	0	0			
		Sejas asimetrija		0	0	0	0			
		Parēzes		0	0	0	0			
		Dismetrija		0	0	0	0			
		Sāpju sajūta		0	0	0	0			
		Vibrācijas sajūta		1	1	0	0	Kājās 4/8		
		Refleksi		Brahialais		0	0	0	0	
				Patellārais		0	0	0	0	
				Ahila		0	0	0	0	
				Babinska		0	0	0	0	
		Klīniski		Akinēzija		3	3			
				Rigiditāte		0	0			
				Miera trīce		0	0			
				Posturāla nestabilit.		3	3			
				Pēdu distonija		2	2			
				Runas traucējumi		3	3			
				Mikrogrāfija		3	3			
		Skalas		UPDRS		52	55			
				Kustību sadaļa		32	31			
				HYS		5	5			
				ADL (%)		30	30			
				MMSE			29			
		MR		GP		0	0			
		TJ		STN/SI		0	0			
				AM		0	0			
		Laboratorie dati		Mn (nmol/l)		308	134			
				Cu (µmol/l)		21				
				Ceruloplazmīns (g/l)		0,42				
				ALAT (U/l)		200				
				SF (U/l)		167				
				Albumīns (g/l)		44				
				Protrombīns (%)		87				
		Citi		Port. hipetens. US		Nav datu par portālu hipertensiju				
				Aknu biopsija		Hronisks aktīvs hepatīts: A3, B3, C3, D2				

Efedrona sintēze: mājas apstākļos no pseidoefedrīnu saturošiem medikamentiem, izmantojot KMnO_4 un etiķskābi (etiķa esenci).

Efedrona lietošanas vidējā intensitāte: četras vai piecas reizes nedēļā.

Pirmie simptomi: 2001. gadā, raksturīgi gaitas traucējumi, īpaši gāšanās atmuģuriski. Lai gan slimnieks pārtrauca lietot narkotikas, simptomi turpināja progresēt, pievienojās arī runas un rokraksta izmaiņas, stabili lūmeni sasniedzot aptuveni 4 mēnešu laikā. Gaitas traucējumu dēļ pārvietojas ratiņkrēslā.

Kopējais iepaids par parkinsonisma izteiktību: izteikts parkinsonisms ar nozīmīgu pašaprūpes ierobežojumu un ikdienas aktivitātēs.

Izvērtēšana dinamiskā: 2007. gada oktobrī. Noliez efedrona lietošanu pēc iepriekšējās apskates reizes. Nozīmīgas izmaiņas slimības gaitā neatzīst, kaut arī terapijā ir epizodiski pielietojis amantadīnu 100 mg trīs reizes dienā. Apskates laikā nozīmīgas izmaiņas parkinsonisma simptomos un slimnieka stāvoklī kopumā nekonstatē.

9.1.3.4. Slimnieks Nr. 4, AD

Vispārējie dati		Efedrona lietošana				Blakusslimības			
Dzimums	Vīr.	No (gadi)	1992	Stāžs (gadi)	10	HIV infekcija	AI	Citas slimības	Epizodiska pārmērīga alkohola lietošana.
Vecums (gadi)	43	Līdz (gadi)	2002	Līdz 1. simpt. (gadi)	9	Hepatīti	HCV		
Izmeklēšanas dati									
Simptomu izteiktība					Komentāri		Klīniskais apraksts		
Neiroloģiskā izmeklēšana	Vispārējā	Datums	03.2004		04.2005				
		Puse	L	K	L	K			
		Redzes lauki	0	0	0	0			
		Acābolu kustības	0	0	0	0			
		Nistagms	0	0	0	0			
		Sejas asimetrija	0	0	0	0			
		Parēzes	0	0	0	0			
		Dismetrija	0	1	1	1			
		Sāpju sajūta	0	0	0	0			
	Vibrācijas sajūta	0	0	0	0				
	Refleksi	Brahialais	0	0	0	0			
		Patellārais	0	0	0	0			
		Ahila	3	3	3	3	Arefleksija		
		Babinska	0	0	0	0			
Parkinsonisma izmeklēšana	Klīniski	Akinēzija	2		2				
		Rigiditāte	0		0				
		Miera trīce	0		0				
		Posturāla nestabilit.	2		3				
		Pēdu distonija	2		2				
		Runas traucējumi	2		2				
	Skalas	Mikrogrāfija	3		3				
		UPDRS	48		47				
		Kustību sadaļa	24		26				
		HYS	4		4				
Papildizmeklējumu dati	MR T1	GP	0						
		STN/SI	0						
		AM	0						
	Laboratorie dati	Mn (nmol/l)	114				1158, 06.2006		
		Cu (µmol/l)	18						
		Ceruloplazmīns (g/l)	0,29						
		ALAT (U/l)	22						
		SF (U/l)	227						
		Albumīns (g/l)	38						
	Citi	Protrombīns (%)							
Port. hipetens. US		Nav datu par portālu hipertensiju							
	Aknu biopsija								

Efedrona sintēze: mājas apstākļos no efedrīna vai pseidoefedrīna saturošiem medikamentiem, izmantojot KMnO_4 un etiķskābi (etiķa esenci).
 Efedrona lietošanas vidējā intensitāte: trīs vai četras reizes nedēļā.
 Pirmie simptomi: 2001. gadā, raksturīgi gaitas traucējumi, īpaši – nestabilitāte pagriežoties un gāšanās at muguriski. Simptomi progresēja strauji, pievienojās arī runas un rokraksta izmaiņas, sasniedzot stabili līmeni aptuveni viena mēneša laikā.
 Kopējais iepaids par parkinsonisma izteiktību: vidēji izteikts parkinsonisms ar mērenu ierobežojumu ikdienas aktivitātēs.
 Izvērtēšana dinamikā: 2005. gada aprīlī. Nolidz efedrona lietošanu pēc iepriekšējās apskates reizes. Atzīst, ka vairāk lieto alkoholu. Pašam liekas, ka kļuvis grūtāk veikt ikdienas uzdevumus, pie slodzes trīc rokas. Bez nozīmīgas uzlabošanās terapijā ir epizodiski lietojis amantadīnu 100 mg divas reizes dienā. Apskates laikā nozīmīgas izmaiņas parkinsonisma simptomos nenovēro. Atzīstta vieglas pakāpes posturāla trīce rokās.
 Papildu dati: 2006. gadā saslīmī ar ārpusplaušu tuberkulozi un miris. Iespējams, ka pirms tam atsācis efedrona lietošanu, jo būtiski paaugstināta Mn koncentrācija asinīs.

9.1.3.5. Slimnieks Nr. 5, AS

Vispārējie dati		Efedrona lietošana				Blakusslimības			
Dzimums	Vīr.	No (gadi)	1992	Stāžs (gadi)	11	HIV infekcija	AI	Citas slimības	
Vecums (gadi)	46	Līdz (gadi)	2003	Līdz 1. simpt. (gadi)	10	Hepatīti	HCV		
Izmeklēšanas dati									
Simptomu izteiktība					Komentāri			Klīniskais apraksts	
Neiroloģiskā izmeklēšana	Vispārējā	Datums	03.2004		10.2007				
		Puse	L	K	L	K			
		Redzes lauki	0	0	0	0			
		Acābolu kustības	0	0	0	0			
		Nistagms	0	0	0	0			
		Sejas asimetrija	0	0	0	0			
		Parēzes	0	0	0	0			
		Dismetrija	0	0	0	0			
		Sāpju sajūta	0	0	0	0			
	Vibrācijas sajūta	0	0	0	0				
	Refleksi	Brahialais	1	1	1	1	Hiperrefleksija		
		Patellārais	1	1	1	1	Hiperrefleksija		
		Ahila	1	2	1	1	Hiperrefleksija		
		Babinska	0	0	0	0			
	Parkinsonisma izmeklēšana	Klīniski	Akinēzija	2		2			
Rigiditāte			0		1				
Miera trīce			0		0				
Posturāla nestabilit.			3		3				
Pēdu distonija			2		2				
Runas traucējumi			3		3				
Mikrogrāfija			2		2				
Skalas	UPDRS	59		60					
	Kustību sadaļa	34		34					
	HYS	4		4					
	ADL (%)	50		40					
	MMSE			30					
Papildizmeklējumu dati	MR T1	GP	1				04.2004, 1		
		STN/SI	1				04.2004, 0		
		AM	1				04.2004, 0		
	Laboratorie dati	Mn (nmol/l)	265		219				
		Cu (µmol/l)	14						
		Ceruloplazmīns (g/l)	0,31						
		ALAT (U/l)	114						
		SF (U/l)	188						
		Albumīns (g/l)	35						
	Citi	Protrombīns (%)	86						
Port. hipetens. US		Nav datu par portālu hipertensiju							
	Aknu biopsija								

Efedrona sintēze: mājas apstākļos no efedrīna vai pseidoefedrīna saturošiem medikamentiem, izmantojot KMnO₄ un etiķskābi (etiķa esenci).

Efedrona lietošanas vidējā intensitāte: trīs vai četras reizes nedēļā, bet īpaši intensīvi 2002. gada beigās.

Pirmie simptomi: 2002. gadā, raksturīgi runas traucējumi. Simptomi progresēja aptuveni sešu mēnešu laikā, kad būtiski pasliktinājās runas spējas un pievienojās arī gaitas traucējumi – nestabilitāte pagriežoties un gāšanās at muguriski. Tajā pašā laikā arī rokraksts kļuva nesalasāms. Runas traucējumu dēļ slimnieks nemaz nerunā un sazinās, rādot burtus alfabētā.

Kopējais iepaids par parkinsonisma izteiktību: izteikts parkinsonisms ar mērenu ierobežojumu pašaprūpē un ikdienas aktivitātēs.

Izvērtēšana dinamiskā: 2007. gada oktobrī. Noliez efedrona lietošanu pēc iepriekšējās apskates reizes. Nozīmīgas izmaiņas slimības gaitā neatzīst. Bez nozīmīgas uzlabošanās terapijā ir epizodiski lietojis amantadīnu 100 mg divas reizes dienā. Apskates laikā nozīmīgas izmaiņas parkinsonisma simptomos nekonstatē, iespējams, nedaudz pieaugusi oligokinēzija un iezīmējamas rigiditātes elementi.

Papildu dati: 2004. gadā slimniekam veikta smadzeņu biopsija.

9.1.3.6. Slimnieks Nr. 6, VG

Vispārējie dati		Efedrona lietošana				Blakusslimības			
Dzimums	Vīr.	No (gadi)	2000	Stāžs (gadi)	1	HIV infekcija	AI	Citas slimības	
Vecums (gadi)	33	Līdz (gadi)	2001	Līdz 1. simpt. (gadi)	1	Hepatīti	HCV, HAV		
Izmeklēšanas dati									
Simptomu izteiktība					Komentāri		Klīniskais apraksts		
Neiroloģiskā izmeklēšana	Vispārējā	Datums	02.2005		10.2007				
		Puse	L	K	L	K			
		Redzes lauki	0	0	0	0			
		Acābolu kustības	0	0	0	0			
		Nistagms	1	1	0	0	Fiksācijas		
		Sejas asimetrija	0	0	0	0			
		Parēzes	0	0	0	0			
		Dismetrija	0	0	0	0			
		Sāpju sajūta	0	0	0	0			
	Vibrācijas sajūta	0	0	0	0				
	Refleksi	Brahialais	0	0	1	1	Hiporefleksija		
		Patellārais	0	0	1	1	Hiporefleksija		
		Ahila	0	0	1	1	Hiporefleksija		
		Babinska	0	0	1	1	Hiporefleksija		
Parkinsonisma izmeklēšana	Klīniski	Akinēzija	2		2				
		Rigiditāte	0		0				
		Miera trīce	0		0				
		Posturāla nestabilit.	2		2				
		Pēdu distonija	1		1				
		Runas traucējumi	3		3				
	Skalas	Mikrogrāfija	3		3				
		UPDRS	37		32				
		Kustību sadaļa	19		17				
		HYS	3		3				
Papildizmeklējumu dati	MR T1	GP	1						
		STN/SI	0						
		AM	0						
	Laboratorie dati	Mn (nmol/l)	727		282				
		Cu (μmol/l)	21						
		Ceruloplazmīns (g/l)	0,46						
		ALAT (U/l)	123						
		SF (U/l)	172						
		Albumīns (g/l)	47						
	Citi	Protrombīns (%)	103						
Port. hipetens. US		Nav datu par portālu hipertensiju							
	Aknu biopsija								

Efedrona sintēze: mājas apstākļos no pseidoefedrīnu saturošiem medikamentiem, izmantojot KMnO_4 un etiķskābi (etiķa esenci).

Efedrona lietošanas vidējā intensitāte: divas vai trīs reizes nedēļā.

Pirmie simptomi: 2001. gadā, raksturīgi runas traucējumi. Simptomi progresēja aptuveni sešu mēnešu laikā, kad pievienojās arī gaitas traucējumi un rokraksta izmaiņas.

Kopējais iepaids par parkinsonisma izteiktību: izteikts parkinsonisms ar mērenu ierobežojumu ikdienas aktivitātēs.

Izvērtēšana dinamikā: 2007. gada oktobrī. Noliez efedrona lietošanu pēc iepriekšējās apskates reizes.

Nozīmīgas izmaiņas slimības gaitā neatzīst, kaut arī terapijā ir epizodiski lietojis amantadīnu 100 mg divas reizes dienā un *Madopar* 125 mg trīs reizes dienā. Pēc *Madopar* atcelšanas simptomu pasliktināšanās netika novērota.

HIV infekcija ir progresējusi līdz C stadijai. Saņem HAART. Apskates laikā slimnieks šķīstiet možāks, aktīvāks, taču kopumā nozīmīgas izmaiņas parkinsonisma simptomos un slimnieka stāvoklī nekonstatē.

9.1.3.7. Slimnieks Nr. 7, VK

Vispārējie dati		Efedrona lietošana				Blakusslimības			
Dzimums	Vīr.	No (gadi)	1998	Stāžs (gadi)	5	HIV infekcija	AI	Citas slimības	
Vecums (gadi)	23	Līdz (gadi)	2003	Līdz 1. simpt. (gadi)	3	Hepatīti	HCV		
Izmeklēšanas dati									
Simptomu izteiktība						Komentāri		Klīniskais apraksts	
Neiroloģiskā izmeklēšana	Vispārējā	Datums	04.2004		03.2009				
		Puse	L	K	L	K			
		Redzes lauki	0	0	0	0			
		Acābolu kustības	0	0	0	0			
		Nistagms	0	0	0	0			
		Sejas asimetrija	0	0	0	0			
		Parēzes	0	0	0	0			
		Dismetrija	0	0	0	0			
		Sāpju sajūta	1	1	0	0	Hiperpātija kājās		
	Vibrācijas sajūta	1	1	0	0	4-6/8 kājās			
	Refleksi	Brahialais	0	0	0	0			
		Patellārais	0	0	0	0			
		Ahila	0	0	0	0			
		Babinska	0	0	0	0			
	Parkinsonisma izmeklēšana	Klīniski	Akinēzija	1		1			
Rigiditāte			0		0				
Miera trīce			0		0				
Posturāla nestabilit.			2		2				
Pēdu distonija			1		1				
Runas traucējumi			2		1				
Mikrogrāfija		1		1					
Skalas	UPDRS	31		31					
	Kustību sadaļa	17		18					
	HYS	3		3					
	ADL (%)	80		80					
Papildizmeklējumu dati	MR T1	GP	1		0				
		STN/SI	1		0				
		AM	0		0				
	Laboratorie dati	Mn (nmol/l)	1751		520,6				
		Cu (µmol/l)	25						
		Ceruloplazmīns (g/l)	0,39						
		ALAT (U/l)	68						
		SF (U/l)	134						
		Albumīns (g/l)	41						
	Citi	Protrombīns (%)	86						
Port. hipetens. US		Nav datu par portālu hipertensiju							
	Aknu biopsija								

Efedrona sintēze: mājas apstākļos no pseidoefedrīnu saturošiem medikamentiem, izmantojot KMnO_4 un etiķskābi (etiķa esenci).

Efedrona lietošanas vidējā intensitāte: 5–7 reizes nedēļā.

Pirmie simptomi: 2001. gadā, raksturīgi gaitas traucējumi, īpaši – gāšanās atpakaļ. Slimnieks turpināja lietot narkotikas, un simptomi turpināja progresēt, pievienojās arī runas un nedaudz arī rokraksta izmaiņas, un simptomi stabili līmeni sasniedza aptuveni divu gadu laikā.

Kopējais iespaids par parkinsonisma izteiktību: vidēji izteikts parkinsonisms ar vieglu ierobežojumu ikdienas aktivitātēs.

Izvērtēšana dinamikā: 2009. gada martā. Noliedz efedrona lietošanu pēc iepriekšējās apskates reizes. Nozīmīgas izmaiņas slimības gaitā neAtzīst. Pēdējo divu mēnešu laikā, kopš ir zaudējis darbu, jūtas nopietnāks, mazāka iniciatīva, lēnīgāks. Apskates laikā nozīmīgas izmaiņas parkinsonisma simptomos un slimnieka stāvoklī kopumā nekonstatē.

9.1.3.8. Slimnieks Nr. 8, GV

Vispārējie dati		Efedrona lietošana				Blakusslimības			
Dzimums	Vīr.	No (gadi)	1993	Stāžs (gadi)	6	HIV infekcija	CII	Citas slimības	Plaušu tbc, epizodiska pārmērīga alkohola lietošana
Vecums (gadi)	45	Līdz (gadi)	1999	Līdz 1. simpt. (gadi)	7	Hepatīti	HCV		
Izmeklēšanas dati									
Simptomu izteiktība					Komentāri		Klīniskais apraksts		
Neiroloģiskā izmeklēšana	Vispārējā	Datums		05.2004					
		Puse		L	K	L	K		
		Redzes lauki		0	0				
		Acābolu kustības		0	0				
		Nistagms		1	1			Fiksācijas	
		Sejas asimetrija		0	0				
		Parēzes		0	0				
		Dismetrija		0	0				
		Sāpju sajūta		1	1			Distāla hiperpātija	
	Vibrācijas sajūta		3	3			2/8 kājās		
	Refleksi	Brahialais		0	0				
		Patellārais		0	0				
		Ahila		3	3			Arefleksija	
		Babinska		0	0				
Parkinsonisma izmeklēšana	Klīniski	Akinēzija		1					
		Rigiditāte		0					
		Miera trīce		0					
		Posturāla nestabilit.		1					
		Pēdu distonija		0					
		Runas traucējumi		1					
	Skalas	Mikrogrāfija		0					
		UPDRS		21					
		Kustību sadaļa		10					
		HYS		3					
Papildizmeklējumu dati	MR T1	GP		1					
		STN/SI		0					
		AM		0					
	Laboratorie dati	Mn (nmol/l)		211					
		Cu (µmol/l)		32					
		Ceruloplazmīns (g/l)		0,52					
		ALAT (U/l)		69					
		SF (U/l)		221					
		Albumīns (g/l)		46					
	Citi	Protrombīns (%)		109					
Port. hipetens. US									
Aknu biopsija									

Efedrona sintēze: mājas apstākļos no efedrīna vai pseidoefedrīna saturošiem medikamentiem, izmantojot KMnO₄ un etiķskābi (etiķa esenci).
Efedrona lietošanas vidējā intensitāte: trīs vai četras reizes nedēļā.
Pirmie simptomi: 2000. gadā, raksturīgi gaitas traucējumi, īpaši – nestabilitāte pagriežoties. Simptomi progresēja 8–12 mēnešu laikā, kad nedaudz izmainījās arī runa.
Kopējais iespaids par parkinsonisma izteiktību: viegli izteikts parkinsonisms ar vieglu ierobežojumu ikdienas aktivitātēs. Ir arī viegla alkohola polineuropātijas simptomātika.

9.1.3.9. Slimnieks Nr. 9, AM

Vispārējie dati		Efedrona lietošana				Blakusslimības			
Dzimums	Vīr.	No (gadi)	1990	Stāžs (gadi)	12	HIV infekcija	AII	Citas slimības	Septisks endokardīts
Vecums (gadi)	34	Līdz (gadi)	2002	Līdz 1. simpt. (gadi)	9	Hepatīti	HCV		
Izmeklēšanas dati									
Simptomu izteiktība						Komentāri		Klīniskais apraksts	
Neiroloģiskā izmeklēšana	Vispārējā	Datums	06.2004		05.2008				
		Puse	L	K	L	K			
		Redzes lauki	0	0	0	0			
		Acābolu kustības	0	0	0	0			
		Nistagms	1	0	1	0	Fiksācijas		
		Sejas asimetrija	0	0	0	0			
		Parēzes	0	0	0	0			
		Dismetrija	1	1	1	1			
		Sāpju sajūta	1	1	1	1	Distāla hiperpātija		
	Vibrācijas sajūta	2	2	2	2	4/8 kājās			
	Refleksi	Brahialais	0	0	0	0			
		Patellārais	1	1	1	1	Hiperrefleksija		
		Ahila	1	1	1	1	Hiperrefleksija		
		Babinska	0	0	0	0			
Parkinsonisma izmeklēšana	Klīniski	Akinēzija	2		2				
		Rigiditāte	0		0				
		Miera trīce	0		0				
		Posturāla nestabilit.	3		2				
		Pēdu distonija	2		2				
		Runas traucējumi	2		2				
	Skalas	Mikrogrāfija	2		2				
		UPDRS	57		52				
		Kustību sadaļa	32		31				
		HYS	4		3				
Papildizmeklējumu dati	MR T1	ADL (%)	60		60				
		MMSE	28		30				
		GP	1						
	Laboratorie dati	STN/SI	0						
		AM	0						
		Mn (nmol/l)	413		290				
		Cu (µmol/l)	28						
		Ceruloplazmīns (g/l)	0,45						
		ALAT (U/l)	68						
		SF (U/l)	206						
Citi	Albumīns (g/l)	45							
	Protrombīns (%)	102							
	Port. hipetens. US								
	Aknu biopsija								

Efedrona sintēze: mājas apstākļos no efedrīna vai pseidoefedrīnu saturošiem medikamentiem, izmantojot KMnO₄ un etiķskābi (etiķa esenci), vai pseidoefedrīnu saturošiem medikamentiem, pievienojot kanalizācijas cauruļu kopšanas un attīrīšanas līdzekli „Kumis”.

Efedrona lietošanas vidējā intensitāte: trīs vai četras reizes nedēļā

Pirmie simptomi: 1999. gadā, raksturīgi gaitas traucējumi, īpaši - nestabilitāte pagriežoties un gāšanās atmuguriski. Slimnieks turpināja lietot narkotikas, 4-5 mēnešu laikā simptomi progresēja - būtiski pieauga gaitas traucējumi, pievienojās arī runas un rokkraksta izmaiņas.

Kopējais iespaids par parkinsonisma izteiktību: izteikts parkinsonisms ar mērenu ierobežojumu pašaprūpē un ikdienas aktivitātēs.

Izvērtēšana dinamikā: 2008. gada maijā. Nolidz efedrona lietošanu pēc iepriekšējās apskates reizes. Nozīmīgas izmaiņas slimības gaitā neatzīst, kaut arī terapijā ir epizodiski lietojis amantadīnu 100 mg divas vai trīs reizes dienā. Apskates laikā rodas iespaids, ka slimnieks ir možāks un aktīvāks, ir mazāk izteikta posturālā nestabilitāte, tāpēc arī nedaudz labāk staigā.

9.1.3.10. Slimnieks Nr. 10, PL

Vispārējie dati		Efedrona lietošana				Blakusslimības			
Dzimums	Vir.	No (gadi)	1984	Stāžs (gadi)	20	HIV infekcija	CI	Citas slimības	tbc pleirīts
Vecums (gadi)	47	Līdz (gadi)	turpina	Līdz 1. simpt. (gadi)	17	Hepatīti	HCV		
Izmeklēšanas dati									
Simptomu izteiktība					Komentāri			Klīniskais apraksts	
Neiroloģiskā izmeklēšana	Vispārējā	Datums	10.2004		01.2005				
		Puse	L	K	L	K			
		Redzes lauki	0	0	0	0			
		Acābolu kustības	0	0	0	0			
		Nistagms	0	0	0	0			
		Sejas asimetrija	0	0	0	0			
		Parēzes	0	0	0	0			
		Dismetrija	0	0	0	0			
	Sāpju sajūta	0	0	0	0				
	Vibrācijas sajūta	0	0	0	0				
	Refleksi	Brahialais	0	0	0	0	Hiperrefleksija		
		Patellārais	1	1	1	1			
		Ahila	0	0	0	0			
		Babinska	0	0	0	0			
Parkinsonisma izmeklēšana	Klīniski	Akinēzija	2		2				
		Rigiditāte	0		0				
		Miera trīce	0		0				
		Posturāla nestabilit.	3		3				
		Pēdu distonija	2		2				
		Runas traucējumi	2		2				
		Mikrogrāfija	3		3				
	Skalas	UPDRS	46		47				
		Kustību sadaļa	25						
		HYS	4						
Papildizmeklējumu dati	MR T1	GP	2		2				
		STN/SI	2		2				
		AM	1		1				
	Laboratorie dati	Mn (nmol/l)	396		405/291				
		Cu (µmol/l)	29						
		Ceruloplazmīns (g/l)	0,31						
		ALAT (U/l)	30						
		SF (U/l)	210						
		Albumīns (g/l)	40						
		Protrombīns (%)	103						
Citi	Port. hipetens. US								
	Aknu biopsija								

Efedrona sintēze: mājas apstākļos no efedrīna vai pseidoefedrīna saturošiem medikamentiem, izmantojot KMnO_4 un etiķskābi (etiķa esenci).

Efedrona lietošanas vidējā intensitāte: četras vai piecas reizes nedēļā

Pirmie simptomi: 2001. gadā, raksturīgi gaitas traucējumi, īpaši - nestabilitāte pagriežoties un gāšanās atmuguriski. Slimnieks turpināja lietot narkotikas, un aptuveni viena gada laikā simptomi progresēja - būtiski pieauga gaitas traucējumi, un pievienojās arī runas un rokkrasta izmaiņas.

Kopējais iespaids par parkinsonisma izteiktību: izteikts parkinsonisms ar nozīmīgu ierobežojumu pašaprūpē un ikdienas aktivitātēs.

Izvērtēšana dinamikā: 2005. gada janvārī. Joprojām epizodiski turpina lietot narkotikas, bet nozīmīgas izmaiņas slimības gaitā pats neatzīst. Apskates laikā nozīmīgas izmaiņas slimnieka stāvoklī nekonstatē, bet, tā kā slimnieks bija „aktīvs” efedrona lietotājs, bija redzamas raksturīgās izmaiņas MR attēlos un paaugstināta Mn koncentrācija asinīs, tika nolemts veikt Mn izvadīšanu no organisma, izmantojot helatoru - CaNaDTPA (Ditripentat-Heyl). Slimnieks saņēma piecas devas helatora (vienu devu satur 1 g CaNaDTPA), un Mn koncentrācija asinīs samazinājās no 405 līdz 291 nmol/l, taču izmaiņas klīniskajā stāvoklī un MR attēlos netika novērotas. Turpmākā terapija ar helatoru tika pārtraukta, jo slimnieks patvaļīgi atstāja slimnīcu.

9.1.3.11. Slimnieks Nr. 11, IV

Vispārējie dati		Efedrona lietošana				Blakusslimības				
Dzimums	Siev.	No (gadi)	2002	Stāžs (gadi)	1	HIV infekcija	CII	Citas slimības	Kriptokoku meningīts	
Vecums (gadi)	39	Līdz (gadi)	2003	Līdz 1. simpt. (gadi)	1	Hepatīti	HCV			
Izmeklēšanas dati										
Simptomu izteiktība					Komentāri			Klīniskais apraksts		
Neiroloģiskā izmeklēšana	Vispārējā	Datums	10.2004							
		Puse	L	K	L	K				
		Redzes lauki	0	0						
		Acābolu kustības	0	0						
		Nistagms	0	0						
		Sejas asimetrija	0	0						
		Parēzes	0	0						
		Dismetrija	1	1						
		Sāpju sajūta	0	0						
	Vibrācijas sajūta	1	1			4-5/8 kājās				
	Refleksi	Brahialais	1	1			Hiporefleksija			
		Patellārais	1	1			Hiporefleksija			
		Ahila	1	1			Hiporefleksija			
		Babinska	0	0						
Parkinsonisma izmeklēšana	Klīniski	Akinēzija	1							
		Rigiditāte	0							
		Miera trīce	0							
		Posturāla nestabilit.	1							
		Pēdu distonija	0							
		Runas traucējumi	1							
	Skalas	Mikrogrāfija	1							
		UPDRS	28							
		Kustību sadaļa	11							
		HYS	3							
Papildizmeklējumu dati	MR T1	GP	2							
		STN/SI	2							
		AM	2							
	Laboratorie dati	Mn (nmol/l)	357							
		Cu (µmol/l)	19							
		Ceruloplazmīns (g/l)								
		ALAT (U/l)	32							
		SF (U/l)	151							
		Albumīns (g/l)	37							
	Citi	Protrombīns (%)								
Port. hipetens. US										
		Aknu biopsija								

Efedrona sintēze: mājas apstākļos no pseidoefedrīnu saturošiem medikamentiem, izmantojot KMnO_4 un etiķskābi (etiķa esenci).

Efedrona lietošanas vidējā intensitāte: vienu vai divas reizes nedēļā.

Pirmie simptomi: 2003. gadā, raksturīgi gaitas traucējumi, īpaši – nestabilitāte pagriežoties. Simptomi progresēja 4–6 mēnešu laikā, kad nedaudz izmainījās arī runa un palēninājās rakstīšana.

Kopējais iespaids par parkinsonisma izteiktību: viegli izteikts parkinsonisms ar vieglu ierobežojumu ikdienas aktivitātēs.

9.1.3.12. Slimnieks Nr. 12, DK

Vispārējie dati		Efedrona lietošana				Blakusslimības			
Dzimums	Vīr.	No (gadi)	1998	Stāžs (gadi)	3	HIV infekcija	CIII	Citas slimības	Plaušu tbc, kriptokoku meningīts
Vecums (gadi)	38	Līdz (gadi)	2001	Līdz 1. simpt. (gadi)	4	Hepatīti	HCV		
Izmeklēšanas dati									
Simptomu izteiktība					Komentāri		Klīniskais apraksts		
Neiroloģiskā izmeklēšana	Vispārējā	Datums	11.2004		08.2008				
		Puse	L	K	L	K			
		Redzes lauki	0	0	0	0			
		Acābolu kustības	0	0	0	0			
		Nistagms	0	0	0	0			
		Sejas asimetrija	0	0	0	0			
		Parēzes	0	0	0	0			
		Dismetrija	0	0	0	1			
		Sāpju sajūta	0	0	0	0			
	Vibrācijas sajūta	0	0	0	0				
	Refleksi								
	Brahialais	1	0	0	0	Hiperrefleksija			
	Patellārais	1	0	0	0	Hiperrefleksija			
	Ahila	1	0	0	0	Hiperrefleksija			
Babinska	0	0	0	0					
Parkinsonisma izmeklēšana	Klīniski	Akinēzija	2		2				
		Rigiditāte	0		0				
		Miera trīce	0		0				
		Posturāla nestabilit.	3		3				
		Pēdu distonija	2		3				
		Runas traucējumi	2		2				
	Mikrogrāfija	2		2					
	Skalas	UPDRS	45		49				
	Kustību sadaļa	29		30					
	HYS	3		4					
ADL (%)	60		60						
MMSE	30		29						
Papildizmeklējumu dati	MR T1	GP	2						
		STN/SI	0						
		AM	0						
	Laboratorie dati	Mn (nmol/l)	356		317,5				
		Cu (µmol/l)	28						
		Ceruloplazmīns (g/l)	0,53						
		ALAT (U/l)	103						
		SF (U/l)	202						
		Albumīns (g/l)	43						
		Protrombīns (%)	90						
Citi	Port. hipetens. US								
	Aknu biopsija								

Efedrona sintēze: mājas apstākļos no efedrīna vai pseidoefedrīna saturošiem medikamentiem, izmantojot KMnO₄ un etiķskābi (etiķa esenci).
Efedrona lietošanas vidējā intensitāte: 5–7 reizes nedēļā.
Pirmie simptomi: 2002. gadā, raksturīgi gaitas traucējumi, īpaši - nestabilitāte pagriežoties un gāšanās atmuguriski. Lai gan slimnieks pārtrauca lietot narkotikas, simptomi turpināja progresēt, pievienojās arī runas un rokraksta izmaiņas, sasniedzot stabili līmeni aptuveni viena gada laikā.
Kopējais iespaids par parkinsonisma izteiktību: izteikts parkinsonisms ar nozīmīgu ierobežojumu pašaprūpē un ikdienas aktivitātēs.
Izvērtēšana dinamiskā: 2008. gada augustā. Noliedz efedrona lietošanu pēc iepriekšējās apskates reizes. Ir pārslimojis pneimokoku pleirītu. Pats uzskata, ka gaitas traucējumi ir kļuvuši izteiktāki.
Apskates laikā rodas iespaids, ka slimnieks ir nedaudz lēnīgāks un pastiprinājušās arī pēdu distonijas, kas apgrūtina pārvietošanos.

9.1.3.13. Slimnieks Nr. 13, VV

Vispārējie dati		Efedrona lietošana				Blakusslimības			
Dzimums	Vīr.	No (gadi)	1993	Stāžs (gadi)	11	HIV infekcija	BIII	Citas slimības	Pneimonija, septisks endokardīts, smadzeņu satricinājums
Vecums (gadi)	35	Līdz (gadi)	turpina	Līdz 1. simpt. (gadi)	8	Hepatīti	HCV		
Izmeklēšanas dati									
Simptomu izteiktība					Komentāri			Klīniskais apraksts	
Neiroloģiskā izmeklēšana	Vispārējā	Datums	02.2005		08.2008				
		Puse	L	K	L	K			
		Redzes lauki	0	0	0	0			
		Acābolu kustības	0	0	0	0			
		Nistagms	0	0	0	0			
		Sejas asimetrija	0	0	0	0			
		Parēzes	0	0	0	0			
		Dismetrija	0	0	0	0			
		Sāpju sajūta	0	0	0	0			
	Vibrācijas sajūta	0	0	0	0				
	Refleksi	Brahīālais	0	0	0	0	Hiperrefleksija		
		Patellārais	1	1	0	0			
		Ahila	0	0	0	0			
		Babinska	0	0	0	0			
	Parkinsonisma izmeklēšana	Klīniski	Akinēzija	1		2			
Rigiditāte			0		0				
Miera trīce			0		0				
Posturāla nestabilit.			3		3				
Pēdu distonija			1		1				
Runas traucējumi			2		2				
Skalas		Mikrogrāfija	2		2				
		UPDRS	33		39				
		Kustību sadaļa	17		22				
		HYS	3		4				
ADL (%)	70		60						
MMSE	28		30						
Papildizmeklējumu dati	MR T1	GP	3		3				
		STN/SI	3		3				
		AM	3		3				
	Laboratorie dati	Mn (nmol/l)	2102		3289,6		2905 (2009)		
		Cu (μmol/l)	52						
		Ceruloplazmīns (g/l)	0,44						
		ALAT (U/l)	24						
		SF (U/l)	276						
		Albumīns (g/l)	36						
	Protrombīns (%)	98							
Citi	Port. hipetens. US	Nav datu par portālu hipertensiju							
	Aknu biopsija	Hronisks persistējošs hepatīts: A1, B2, C1, D2							

Efedrona sintēze: mājas apstākļos no efedrīna vai pseidoefedrīna saturošiem medikamentiem, izmantojot KMnO_4 un etiķskābi (etiķa esenci).
Efedrona lietošanas vidējā intensitāte: 5–7 reizes nedēļā.
Pirmie simptomi: 2001. gadā, raksturīgi runas traucējumi. Simptomi strauji progresēja, būtiski pasliktinājās runas spējas un pievienojās arī gaitas traucējumi – nestabilitāte pagriežoties un gāšanās at muguriski – un aptuveni viena mēneša laikā sasniedza stabili līmeni. Šajā laikā arī rokraksts kļuva grūti salasāms.
Kopējais iepaids par parkinsonisma izteiktību: izteikts parkinsonisms ar mērenu ierobežojumu pašaprūpē un ikdienas aktivitātēs.
Izvērtēšana dinamiskā: 2008. gada augustā. Turpina efedrona lietošanu. Ir pārslimojis atkārtas sepses. Pats uzskata, ka gaitas, runas un rokraksta traucējumi ir kļuvuši izteiktāki. Apskates laikā rodas iespaids, ka slimnieks ir kļuvis lēnīgāks un pastiprinājies arī posturālā nestabilitāte, kas būtiski apgrūrina pārvietošanos un rada ierobežojumus ikdienas aktivitātēs.

9.1.3.14. Slimnieks Nr. 14, AS

Vispārējie dati		Efedrona lietošana				Blakusslimības			
Dzimums	Vīr.	No (gadi)	1997	Stāžs (gadi)	7	HIV infekcija	BIII	Citas slimības	Lamblioze, pārmērīga alkohola lietošana
Vecums (gadi)	45	Līdz (gadi)	2004	Līdz 1. simpt. (gadi)	2	Hepatīti	HCV		
Izmeklēšanas dati									
Simptomu izteiktība					Komentāri			Klīniskais apraksts	
Neiroloģiskā izmeklēšana	Vispārējā	Datums	01.2005		10.2007				
		Puse	L	K	L	K			
		Redzes lauki	0	0	0	0			
		Acābolu kustības	0	0	0	0			
		Nistagms	1	1	0	0	Fiksācijas		
		Sejas asimetrija	1	0	0	0			
		Parēzes	0	0	0	0			
		Dismetrija	0	0	0	0			
		Sāpju sajūta	0	0	1	1	Distāla hiperpātija		
	Vibrācijas sajūta	0	0	2	2	4/8 kājās			
	Refleksi	Brahialais	0	0	1	1	Hiporefleksija		
		Patellārais	1	1	1	1	Hiporefleksija		
		Ahila	2	2	3	3	Torpīdi, arefleksija		
		Babinska	0	0	0	0			
Parkinsonisma izmeklēšana	Klīniski	Akinēzija	1		2				
		Rigiditāte	0		0				
		Miera trīce	0		0				
		Posturāla nestabilit.	2		2				
		Pēdu distonija	0		0				
		Runas traucējumi	1		1				
	Skalas	Mikrogrāfija	0		0				
		UPDRS	32		30				
		Kustību sadaļa	15		17				
		HYS	3		3				
Papildizmeklējumu dati	MR T1	ADL (%)	60		70				
		MMSE	28		30				
		GP	2						
	Laboratorie dati	STN/SI	2						
		AM	1						
		Mn (nmol/l)	221		241				
		Cu (µmol/l)	19						
		Ceruloplazmīns (g/l)	0,29						
		ALAT (U/l)	91						
		SF (U/l)	271						
Citi	Albumīns (g/l)	40							
	Protrombīns (%)	119							
Citi	Port. hipetens. US	Nav datu par portālu hipertensiju							
	Aknu biopsija								

Efedrona sintēze: mājas apstākļos no efedrīna vai pseidoefedrīna saturošiem medikamentiem, izmantojot KMnO_4 un etiķskābi (etiķa esenci).
 Efedrona lietošanas vidējā intensitāte: trīs vai četras reizes nedēļā.
 Pirmie simptomi: 1999. gadā, raksturīgi gaitas traucējumi, īpaši - nestabilitāte pagriežoties un gāšanās atpakaļ. Slimnieks turpināja lietot narkotikas, un simptomi turpināja pakāpeniski progresēt, pievienojās arī runas un rokraksta izmaiņas, stabili līmeni sasniedzot aptuveni piecu gadu laikā.
 Kopējais iespaids par parkinsonisma izteiktību: izteikts parkinsonisms ar mērenu ierobežojumu pašaprūpē un ikdienas aktivitātēs.
 Izvērtēšana dinamiskā: 2007. gada oktobrī. Kopš iepriekšējās apskates reizes efedronu lietojis tikai dažas reizes. Ir pārslimojis kriptokoku meningītu. Pārmērīgi lieto alkoholu. Pats uzskata, ka kļuvis lēnīgāks. Apskates laikā rodas iespaids, ka slimnieks ir možāks, tomēr, iespējams, nedaudz pastiprinājies bradikinēzija. Citādi nozīmīgu izmaiņu parkinsonisma simptomos nav.

9.1.3.15. Slimnieks Nr. 15, GS

Vispārējie dati		Efedrona lietošana				Blakusslimības				
Dzimums	Siev.	No (gadi)	1998	Stāžs (gadi)	5	HIV infekcija	CI	Citas slimības	Pielonefrīts	
Vecums (gadi)	32	Līdz (gadi)	2003	Līdz 1. simpt. (gadi)	2	Hepatīti	HCV			
Izmeklēšanas dati										
Simptomu izteiktība					Komentāri			Klīniskais apraksts		
Neiroloģiskā izmeklēšana	Vispārējā	Datums	03.2005							
		Puse	L	K	L	K				
		Redzes lauki	0	0						
		Acābolu kustības	0	0						
		Nistagms	0	0						
		Sejas asimetrija	0	0						
		Parēzes	0	0						
		Dismetrija	0	1						
		Sāpju sajūta	0	0						
	Vibrācijas sajūta	0	0							
	Refleksi	Brahialais	0	0						
		Patellārais	0	0						
		Ahila	0	0						
		Babinska	0	0						
Parkinsonisma izmeklēšana	Klīniski	Akinēzija	2							
		Rigiditāte	0							
		Miera trīce	0							
		Posturāla nestabilit.	2							
		Pēdu distonija	1							
		Runas traucējumi	2							
		Mikrogrāfija	1							
	Skalas	UPDRS	49							
		Kustību sadaļa	27							
		HYS	3							
Papildizmeklējumu dati	MR T1	GP	1							
		STN/SI	0							
		AM	0							
	Laboratorie dati	Mn (nmol/l)	620							
		Cu (µmol/l)	28							
		Ceruloplazmīns (g/l)								
		ALAT (U/l)	31							
		SF (U/l)	212							
		Albumīns (g/l)	51							
	Citi	Protrombīns (%)	101							
Port. hipetens. US		Nav datu par portālu hipertensiju								
	Aknu biopsija									

Efedrona sintēze: mājas apstākļos no efedrīnu vai pseidoefedrīnu saturošiem medikamentiem, izmantojot KMnO₄ un etiķskābi (etiķa esenci).
Efedrona lietošanas vidējā intensitāte: divas vai trīs reizes nedēļā.
Pirmie simptomi: 2004. gadā, raksturīgi gaitas traucējumi, īpaši - nestabilitāte pagriežoties un gāšanās atmuguriski. Lai gan slimniece pārtrauca lietot narkotikas, simptomi turpināja progresēt, pievienojās arī runas un rokraksta izmaiņas, stabili līmeni sasniedzot aptuveni sešu mēnešu laikā.
Kopējais iespāids par parkinsonisma izteiktību: izteikts parkinsonisms ar mērenu ierobežojumu pašaprūpē un ikdienas aktivitātēs.
Papildu dati: slimniece bija mazizglītota (tikai epizodiski bija mācījusies pamatskolā), tāpēc lasīja un rakstīja ar nozīmīgām grūtībām, kas ietekmēja MMSE rezultātu.

9.1.3.16. Slimnieks Nr. 16, SZ

Vispārējie dati		Efedrona lietošana				Blakusslimības			
Dzimums	Vīr.	No (gadi)	1999	Stāžs (gadi)	6	HIV infekcija	AI	Citas slimības	Atkārtoti smadzeņu satricinājumi, pārmērīga alkohola lietošana
Vecums (gadi)	34	Līdz (gadi)	turpina	Līdz 1. simpt. (gadi)	6	Hepatīti	HCV		
Izmeklēšanas dati									
Simptomu izteiktība					Komentāri			Klīniskais apraksts	
Neiroloģiskā izmeklēšana	Vispārējā	Datums	03.2005						
		Puse	L	K	L	K			
		Redzes lauki	0	0					
		Acābolu kustības	0	0					
		Nistagms	0	0					
		Sejas asimetrija	0	0					
		Parēzes	0	0					
		Dismetrija	1	1					
		Sāpju sajūta	1	1				Distāla hiperpātija	
	Vibrācijas sajūta	2	2				4/8 kājās		
	Refleksi	Brahialais	1	1				Hiporefleksija	
		Patellārais	2	2				Hiporefleksija	
		Ahila	3	3				Arefleksija	
		Babinska	0	0					
Parkinsonisma izmeklēšana	Klīniski	Akinēzija	1						
		Rigiditāte	0						
		Miera trīce	0						
		Posturāla nestabilit.	2						
		Pēdu distonija	0						
		Runas traucējumi	2						
	Mikrogrāfija	1							
	Skalas	UPDRS	37						
		Kustību sadaļa	15						
		HYS	2						
ADL (%)		70							
Papildizmeklējumu dati	MR T1	GP	2						
		STN/SI	1						
		AM	1						
	Laboratorie dati	Mn (nmol/l)	423						
		Cu (µmol/l)	19						
		Ceruloplazmīns (g/l)	0,34						
		ALAT (U/l)	145						
		SF (U/l)	439						
		Albumīns (g/l)	49						
	Citi	Protrombīns (%)	93						
Port. hipetens. US		Nav datu par portālu hipertensiju							
	Aknu biopsija								

Efedrona sintēze: mājas apstākļos no efedrīnu vai pseidoefedrīnu saturošiem medikamentiem, izmantojot KMnO_4 un etiķskābi (etiķa esenci).
 Efedrona lietošanas vidējā intensitāte: 5–7 reizes nedēļā.
 Pirmie simptomi: 2005. gada sākumā, raksturīgi gaitas traucējumi, īpaši – nestabilitāte pagriežoties un gāšanās atmuguriski. Slimnieks turpināja lietot narkotikas un pakāpeniski pievienojās arī runas un rokraksta izmaiņas, kas turpināja progresēt arī pētījuma laikā.
 Kopējais iepaids par parkinsonisma izteiktību: vidēji izteikts parkinsonisms ar vieglu ierobežojumu ikdienas aktivitātēs.

9.1.3.17. Slimnieks Nr. 17, RZ

Vispārējie dati		Efedrona lietošana				Blakusslimības				
Dzimums	Vīr.	No (gadi)	2000	Stāžs (gadi)	3	HIV infekcija	CII	Citas slimības	Plaušu tbc	
Vecums (gadi)	39	Līdz (gadi)	2003	Līdz 1. simpt. (gadi)	2	Hepatīti	HCV			
Izmeklēšanas dati										
Simptomu izteiktība					Komentāri		Klīniskais apraksts			
Neiroloģiskā izmeklēšana	Vispārējā	Datums	05.2005		03.2008					
		Puse	L	K	L	K				
		Redzes lauki	0	0	0	0				
		Acābolu kustības	0	0	0	0				
		Nistagms	0	0	0	0				
		Sejas asimetrija	0	0	0	0				
		Parēzes	0	0	0	0				
		Dismetrija	0	0	0	0				
		Sāpju sajūta	1	1	0	0				
	Vibrācijas sajūta	0	0	0	0					
	Refleksi	Brahialais	0	0	0	0				
		Patellārais	1	1	1	1	Hiperrefleksija			
		Ahila	2	2	3	3	Hiperrefleksija			
		Babinska	0	0	0	0				
Parkinsonisma izmeklēšana	Klīniski	Akinēzija	2		3					
		Rigiditāte	0		0					
		Miera trīce	0		0					
		Posturāla nestabilit.	3		3					
		Pēdu distonija	3		3					
		Runas traucējumi	3		3					
	Mikrogrāfija	2		2						
Skalas	UPDRS	59		60						
	Kustību sadaļa	33		35						
	HYS	4		4						
	ADL (%)	30		30						
Papildizmeklējumu dati	MR T1	GP	3		1		06.2003			
		STN/SI	2		0		06.2003			
		AM	1		0		06.2003			
	Laboratorie dati	Mn (nmol/l)	310		319					
		Cu (µmol/l)	16							
		Ceruloplazmīns (g/l)	0,28							
		ALAT (U/l)	229							
		SF (U/l)	192							
		Albumīns (g/l)	43							
	Citi	Protrombīns (%)	115							
Port. hipetens. US										
Aknu biopsija										

Efedrona sintēze: mājas apstākļos no efedrīna vai pseidoefedrīna saturošiem medikamentiem, izmantojot KMnO₄ un etiķskābi (etiķa esenci).
Efedrona lietošanas vidējā intensitāte: 5–7 reizes nedēļā.
Pirmie simptomi: 2002. gadā, raksturīgi gaitas traucējumi, īpaši - nestabilitāte pagriežoties un gāšanās atmuguriski. Lai gan slimnieks pārtrauca lietot narkotikas, simptomi turpināja progresēt, pievienojās arī runas un rokraksta izmaiņas, stabili līmeni sasniedzot aptuveni sešu mēnešu laikā.
Kopējais iespaids par parkinsonisma izteiktību: izteikts parkinsonisms ar nozīmīgu ierobežojumu pašaprūpē un ikdienas aktivitātēs. Tiek izvērtēti MR attēli, kas veikta 2003. gada vasarā.
Izvērtēšana dinamikā: 2008. gada martā. Noliez efedrona lietošanu pēc iepriekšējās apskates reizes. Pats uzskata, ka gaitas traucējumi ir kļuvuši izteiktāki, biežāk krītot. Apskates laikā rodas iespaids, ka nedaudz pastiprinājies oligokinēzija, taču kopējais iespaids par parkinsonisma izteiktību bija līdzīgs kā iepriekš.

9.1.3.18. Slimnieks Nr. 18, DS

Vispārējie dati		Efedrona lietošana				Blakusslimības			
Dzimums	Vīr.	No (gadi)	1998	Stāžs (gadi)	5	HIV infekcija	CII	Citas slimības	Pneimoniya
Vecums (gadi)	40	Līdz (gadi)	2003	Līdz 1. simpt. (gadi)	5	Hepatīti	HCV		
Izmeklēšanas dati									
Simptomu izteiktība					Komentāri		Klīniskais apraksts		
Neiroloģiskā izmeklēšana	Vispārējā	Datums	06.2005		09.2007				
		Puse	L	K	L	K			
		Redzes lauki	0	0	0	0			
		Acābolu kustības	0	0	0	0			
		Nistagms	0	0	0	0			
		Sejas asimetrija	0	0	0	0			
		Parēzes	0	0	2	0	Perifēra <i>n.peroneus</i>		
		Dismetrija	1	1	0	0			
		Sāpju sajūta	0	0	2	0	Hipestēzija		
	Vibrācijas sajūta	0	0	0	0				
	Refleksi	Brahialais	0	0	0	0			
		Patellārais	2	2	1	1	Hiperrefleksija		
		Ahila	3	3	2	2	Klonuss pēdās		
		Babinska	0	0	0	0			
Parkinsonisma izmeklēšana	Klīniski	Akinēzija	2		2				
		Rigiditāte	0		0				
		Miera trīce	0		0				
		Posturāla nestabilit.	3		3				
		Pēdu distonija	3		3				
		Runas traucējumi	2		2				
	Mikrogrāfija	1		1					
Skalas	UPDRS	37		39					
	Kustību sadaļa	17		21					
	HYS	4		5					
	ADL (%)	40		30					
Papildizmeklējumu dati	MR T1	GP	1		1				
		STN/SI	0		0				
		AM	0		0				
	Laboratorie dati	Mn (nmol/l)	300		115				
		Cu (µmol/l)	18						
		Ceruloplazmīns (g/l)							
		ALAT (U/l)	55						
		SF (U/l)	230						
		Albumīns (g/l)	47						
	Citi	Protrombīns (%)							
Port. hipetens. US									
Aknu biopsija									

Efedrona sintēze: mājas apstākļos no efedrīna vai pseidoefedrīna saturošiem medikamentiem, izmantojot KMnO₄ un etiķskābi (etiķa esenci).
Efedrona lietošanas vidējā intensitāte: 5–7 reizes nedēļā.
Pirmie simptomi: 2002. gadā, raksturīgi gaitas traucējumi, īpaši - nestabilitāte pagriežoties un gāšanās atmuguriski. Lai gan slimnieks pārtrauca lietot narkotikas, simptomi turpināja progresēt, pievienojās arī runas un rokraksta izmaiņas, stabili līmeni sasniedzot aptuveni viena gada laikā.
Kopējais iespaids par parkinsonisma izteiktību: izteikts parkinsonisms ar nozīmīgu ierobežojumu pašaprūpē un ikdienas aktivitātēs.
Izvērtēšana dinamiskā: 2007. gada septembrī. Noliez efedrona lietošanu pēc iepriekšējās apskates reizes. Ir ieguvusi pēctraumatisku *n. peroneus* neitropātiju ar perifēru parēzi labajā kājā. Pats uzskata, ka gaitas traucējumi ir kļuvuši izteiktāki, biežāk krītot. Pārvietojas galvenokārt ratņkrēslā.
Apskates laikā rodas iespaids, ka nedaudz pastiprinājies posturālie traucējumi, taču gaitas pasliktināšanos ietekmē arī *n. peroneus* bojājums.

9.1.3.19. Slimnieks Nr. 19, SA

Vispārējie dati		Efedrona lietošana				Blakusslimības				
Dzimums	Vīr.	No (gadi)	2000	Stāžs (gadi)	4	HIV infekcija	AI	Citas slimības	Pārmērīga alkohola lietošana	
Vecums (gadi)	34	Līdz (gadi)	2004	Līdz 1. simpt. (gadi)	4	Hepatīti	HCV			
Izmeklēšanas dati										
Simptomu izteiktība					Komentāri		Klīniskais apraksts			
Neiroloģiskā izmeklēšana	Vispārējā	Datums	11.2005		08.2007					
		Puse	L	K	L	K				
		Redzes lauki	0	0	0	0				
		Acābolu kustības	0	0	0	0				
		Nistagms	0	0	0	0				
		Sejas asimetrija	0	0	0	0				
		Parēzes	0	0	0	0				
		Dismetrija	0	0	0	0				
		Sāpju sajūta	2	2	1	1	Dizestēzija			
	Vibrācijas sajūta	1	1	0	0					
	Refleksi	Brahialais	0	0	0	0				
		Patellārais	0	0	1	1				
		Ahila	1	1	1	1	Hiporefleksija			
		Babinska	0	0	0	0				
Parkinsonisma izmeklēšana	Klīniski	Akinēzija	1		1					
		Rigiditāte	0		0					
		Miera trīce	0		0					
	Posturāla nestabilit.	1		2						
	Pēdu distonija	0		0						
	Runas traucējumi	2		2						
	Mikrogrāfija	2		2						
Skalas	UPDRS	23		29						
	Kustību sadaļa	10		16						
	HYS	3		3						
	ADL (%)	80		70						
Papildizmeklējumu dati	MR T1	GP	3							
		STN/SI	3							
		AM	3							
Laboratorie dati	Mn (nmol/l)	1074		1839						
	Cu (µmol/l)	13								
	Ceruloplazmīns (g/l)	0,15								
	ALAT (U/l)	131								
	SF (U/l)	164								
	Albumīns (g/l)	48								
Citi	Protrombīns (%)									
	Port. hipetens. US									
		Aknu biopsija								

Efedrona sintēze: mājas apstākļos no efedrīna vai pseidoefedrīna saturošiem medikamentiem, izmantojot KMnO₄ un etiķskābi (etiķa esenci).
Efedrona lietošanas vidējā intensitāte: 5–7 reizes nedēļā.
Pirmie simptomi: 2004. gadā, raksturīgi gaitas traucējumi, īpaši - nestabilitāte pagriežoties un gāšanās atmuguriski. Lai gan slimnieks pārtrauca lietot narkotikas, simptomi turpināja progresēt, pievienojās arī runas rokraksta izmaiņas, stabili līmeni sasniedzot aptuveni triju mēnešu laikā.
Kopējais iespaids par parkinsonisma izteiktību: vidēji izteikts parkinsonisms ar vieglu ierobežojumu pašaprūpē un ikdienas aktivitātēs.
Izvērtēšana dinamikā: 2007. gada augustā. Kopš iepriekšējās apskates reizes efedronu lietojis epizodiski, pēdējo reizi 2007. gada pavasarī. Pats uzskata, ka slimības norisē būtisku izmaiņu nav. Atzīmēja stāvokļa (arī gaitas, runas) uzlabošanos efedrona lietošanas laikā. Apskates laikā novēro vairāk izteiktu posturālu nestabilitāti un ar to saistītu gaitas pasliktināšanos, kas ietekmē arī ikdienas aktivitātes.

9.1.3.20. Slimnieks Nr. 20, SP

Vispārējie dati		Efedrona lietošana				Blakusslimības			
Dzimums	Vīr.	No (gadi)	1990	Stāžs (gadi)	9	HIV infekcija	AII	Citas slimības	Osteomiēlīts C daļā, pārmērīga alkohola lietošana
Vecums (gadi)	46	Līdz (gadi)	1999	Līdz 1. simpt. (gadi)	9	Hepatīti	HCV		
Izmeklēšanas dati									
Simptomu izteiktība					Komentāri			Klīniskais apraksts	
Neiroloģiskā izmeklēšana	Vispārējā	Datums		12.2005					
		Puse		L	K	L	K		
		Redzes lauki		0	0				
		Acābolu kustības		0	0				
		Nistagms		0	0				
		Sejas asimetrija		0	0				
		Parēzes		0	0				
		Dismetrija		1	1			Posturāla trīce	
		Sāpju sajūta		2	2			Distāla hiperpātija	
	Vibrācijas sajūta		2	2			Kājās 4/8		
	Refleksi	Brahialais		0	0				
		Patellārais		0	0				
		Ahila		2	2			Torpīdi	
		Babinska		1	0			Zīmes	
Parkinsonisma izmeklēšana	Klīniski	Akinēzija		1					
		Rigiditāte		0					
		Miera trīce		0					
		Posturāla nestabilit.		2					
		Pēdu distonija		1					
		Runas traucējumi		1					
	Skalas	Mikrogrāfija		0					
		UPDRS		24					
		Kustību sadaļa		8					
		HYS		2					
Papildizmeklējumu dati	MR T1	GP		1					
		STN/SI		0					
		AM		1					
	Laboratorie dati	Mn (nmol/l)		317					
		Cu (μmol/l)		17					
		Ceruloplazmīns (g/l)		0,25					
		ALAT (U/l)		42					
		SF (U/l)		317					
		Albumīns (g/l)		25					
	Citi	Protrombīns (%)							
Port. hipetens. US									
Aknu biopsija									

Efedrona sintēze: mājas apstākļos no efedrīna vai pseidoefedrīna saturošiem medikamentiem, izmantojot KMnO₄ un etiķskābi (etiķa esenci).
Efedrona lietošanas vidējā intensitāte: trīs vai četras reizes nedēļā.
Pirmie simptomi: 1999. gada sākumā, raksturīgi gaitas traucējumi, īpaši nestabilitāte pagriežoties, kam viena divu mēnešu laikā pievienojās arī runas izmaiņas.
Kopējais iespaids par parkinsonisma izteiktību: viegli izteikts parkinsonisms ar vieglu ierobežojumu ikdienas aktivitātēs. Alkohola polineuropātija.

9.1.3.21. Slimnieks Nr. 21, DZ

Vispārējie dati		Efedrona lietošana				Blakusslimības				
Dzimums	Vīr.	No (gadi)	1994	Stāžs (gadi)	9	HIV infekcija	AII	Citas slimības	Galvas trauma	
Vecums (gadi)	30	Līdz (gadi)	2003	Līdz 1. simpt. (gadi)	7	Hepatīti	HCV			
Izmeklēšanas dati										
Simptomu izteiktība					Komentāri			Klīniskais apraksts		
Neiroloģiskā izmeklēšana	Vispārējā	Datums		06.2006						
		Puse		L	K	L	K			
		Redzes lauki		0	0					
		Acābolu kustības		0	0					
		Nistagms		0	0					
		Sejas asimetrija		0	0					
		Parēzes		0	0					
		Dismetrija		0	0					
		Sāpju sajūta		1	1			Distāla hiperpātija		
	Vibrācijas sajūta		2	2			4-5/8 kājās			
	Refleksi	Brahialais		0	0					
		Patellārais		0	0					
		Ahila		0	0					
		Babinska		0	0					
Parkinsonisma izmeklēšana	Klīniski	Akinēzija		2						
		Rigiditāte		0						
		Miera trīce		0						
		Posturāla nestabilit.		2						
		Pēdu distonija		1						
		Runas traucējumi		1						
	Skalas	Mikrogrāfija		0						
		UPDRS		28						
		Kustību sadaļa		17						
		HYS		3						
Papildizmeklējumu dati	MR T1	GP		1						
		STN/SI		0						
		AM		0						
	Laboratorie dati	Mn (nmol/l)		272						
		Cu (µmol/l)		22						
		Ceruloplazmīns (g/l)		0,25						
		ALAT (U/l)		52						
		SF (U/l)		172						
		Albumīns (g/l)		48						
	Citi	Protrombīns (%)								
Port. hipetens. US										
Aknu biopsija										

Efedrona sintēze: mājas apstākļos no efedrīnu vai pseidoefedrīnu saturošiem medikamentiem, izmantojot KMnO₄ un etiķskābi (etiķa esenci).
Efedrona lietošanas vidējā intensitāte: 5-7 reizes nedēļā.
Pirmie simptomi: 2001. gadā, raksturīgi gaitas traucējumi, īpaši - nestabilitāte pagriežoties un gāšanās atmuguriski. Slimnieks turpināja lietot narkotikas, un nestabilitātei pakāpeniski pievienojās arī runas izmaiņas. Stāvoklis ir stabils kopš 2003. gada.
Kopējais ieraksts par parkinsonisma izteiktību: vidēji izteikts parkinsonisms ar mērenu ierobežojumu ikdienas aktivitātēs.

9.1.3.22. Slimnieks Nr. 22, EZ

Vispārējie dati		Efedrona lietošana				Blakusslimības			
Dzimums	Vīr.	No (gadi)	2001	Stāžs (gadi)	4	HIV infekcija	Neg.	Citas slimības	Atkārtotas galvas traumas
Vecums (gadi)	32	Līdz (gadi)	2005	Līdz 1. simpt. (gadi)	4	Hepatīti	HCV		
Izmeklēšanas dati									
Simptomu izteiktība						Komentāri		Klīniskais apraksts	
Neiroloģiskā izmeklēšana	Vispārējā	Datums	06.2006		10.2007				
		Puse	L	K	L	K			
		Redzes lauki	0	0	0	0			
		Acābolu kustības	0	0	0	0			
		Nistagms	0	0	0	0			
		Sejas asimetrija	0	0	0	0			
		Parēzes	0	0	0	0			
		Dismetrija	0	0	0	0			
		Sāpju sajūta	0	0	0	0			
	Vibrācijas sajūta	0	0	0	0				
	Refleksi	Brahialais	0	0	1	1	Hiperrefleksija		
		Patellārais	0	0	1	1	Hiperrefleksija		
		Ahila	0	0	0	0			
		Babinska	0	0	0	0			
Parkinsonisma izmeklēšana	Klīniski	Akinēzija	2		3				
		Rigiditāte	0		0				
		Miera trīce	0		0				
		Posturāla nestabilit.	3		3				
		Pēdu distonija	1		2				
		Runas traucējumi	2		3				
	Skalas	Mikrogrāfija	3		3				
		UPDRS	51		54				
		Kustību sadaļa	27		31				
		HYS	4		4				
Papildizmeklējumu dati	MR T1	ADL (%)	40		40				
		MMSE	24		25				
		GP	2		0				
	Laboratorie dati	STN/SI	2		0				
		AM	1		0				
		Mn (nmol/l)	201		311				
		Cu (μmol/l)	22						
		Ceruloplazmīns (g/l)	0,20						
		ALAT (U/l)	68						
		SF (U/l)	218						
Citi	Albumīns (g/l)	38							
	Protrombīns (%)	76							
Citi	Port. hipetens. US	Nav datu par portālu hipertensiju							
	Aknu biopsija								

Efedronu gatavoja mājas apstākļos no pseidoefedrīnu saturošiem medikamentiem, izmantojot KMnO_4 un etiķskābi (etiķa esenci).

Efedrona lietošanas vidējā intensitāte: 5–7 reizes nedēļā.

Pirmie simptomi: 2005. gadā, raksturīgi gaitas traucējumi, īpaši - nestabilitāte pagriežoties un gāšanās atmuguriski. Slimnieks turpināja lietot narkotikas, simptomi progresēja, pievienojās arī runas un rokraksta izmaiņas, relatīvi stabili līmeni sasniedzot aptuveni trīs mēnešu laikā. Pats domā, ka joprojām stāvoklis turpina pasliktināties.

Kopējais iepaids par parkinsonisma izteiktību: izteikts parkinsonisms ar nozīmīgu ierobežojumu pašaprūpē un ikdienas aktivitātēs.

Izvērtēšana dinamikā: 2007. gada oktobrī. Nolidz efedrona lietošanu pēc iepriekšējās apskates reizes. Pats uzskata, ka slimības norisē būtisku izmaiņu nav. Apskates laikā rodas iespaids, ka pastiprinājies oligokinēzija un dizartija. Pašaprūpe un ikdienas aktivitātes iepriekšējā līmenī.

9.1.3.23. Slimnieks Nr. 23, NU

Vispārējie dati		Efedrona lietošana				Blakusslimības			
Dzimums	Vīr.	No (gadi)	2002	Stāžs (gadi)	1	HIV infekcija	Neg.	Citas slimības	Operēts ileuss
Vecums (gadi)	31	Līdz (gadi)	2003	Līdz 1. simpt. (gadi)	1	Hepatīti	HCV		
Izmeklēšanas dati									
Simptomu izteiktība						Komentāri		Klīniskais apraksts	
Neiroloģiskā izmeklēšana	Vispārējā	Datums	10.2006		10.2007				
		Puse	L	K	L	K			
		Redzes lauki	0	0	0	0			
		Acābolu kustības	0	0	0	0			
		Nistagms	0	0	0	0			
		Sejas asimetrija	0	0	0	0			
		Parēzes	0	0	0	0			
		Dismetrija	0	0	0	0			
		Sāpju sajūta	1	1	0	0	Distāla hiperpātija		
	Vibrācijas sajūta	0	0	0	0				
	Refleksi	Brahialais	0	0	0	0			
		Patellārais	0	0	0	0			
		Ahila	0	0	0	0			
		Babinska	0	0	0	0			
	Parkinsonisma izmeklēšana	Klīniski	Akinēzija	2		2			
Rigiditāte			0		0				
Miera trīce			0		0				
Posturāla nestabilit.			2		3				
Pēdu distonija			1		1				
Runas traucējumi			2		3				
Mikrogrāfija		2		2					
Skalas	UPDRS	40		48					
	Kustību sadaļa	22		25					
	HYS	4		4					
	ADL (%)	60		60					
Papildizmeklējumu dati	MR T ₁	GP	1						
		STN/SI	0						
		AM	0						
	Laboratorie dati	Mn (nmol/l)	290		263				
		Cu (μmol/l)	16						
		Ceruloplazmīns (g/l)							
		ALAT (U/l)	27						
		SF (U/l)	160						
		Albumīns (g/l)	45						
	Citi	Protrombīns (%)	113						
Port. hipetens. US		Nav datu par portālu hipertensiju							
	Aknu biopsija								

Efedrona sintēze: mājas apstākļos no pseidoefedrīnu saturošiem medikamentiem, izmantojot KMnO_4 un etiķskābi (etiķa esenci).

Efedrona lietošanas vidējā intensitāte: 5–7 reizes nedēļā.

Pirmie simptomi : 2003. gadā, raksturīgi runas traucējumi. Lai gan slimnieks pārtrauca lietot narkotikas, simptomi turpināja progresēt, pievienojās arī gaitas traucējumi ar nestabilitāti pagriežoties un gāšanās at muguriski un rokraksta izmaiņas, stabili līmeni sasniedzot aptuveni viena divu mēnešu laikā.

Kopējais iespaids par parkinsonisma izteiktību: izteikts parkinsonisms ar mērenu ierobežojumu pašaprūpē un ikdienas aktivitātēs.

Izvērtēšana dinamikā: 2007. gada oktobrī. Noliez efedrona lietošanu pēc iepriekšējās apskates reizes, taču epizodiski lieto amfetamīnu. Pats uzskata, ka slimības norisē būtisku izmaiņu nav. Apskates laikā rodas iespaids, ka pastiprinājusies oligokinēzija un mikrogrāfija. Pašaprūpe un ikdienas aktivitātes iepriekšējā līmenī.

9.1.3.24. Slimnieks Nr. 24, SJ

Vispārējie dati		Efedrona lietošana				Blakusslimības			
Dzimums	Vīr.	No (gadi)	2000	Stāžs (gadi)	7	HIV infekcija	AI	Citas slimības	Divpadsmitpirkstu zarnas čūla
Vecums (gadi)	35	Līdz (gadi)	turpina	Līdz 1. simpt. (gadi)	3	Hepatīti	HCV		
Izmeklēšanas dati									
Simptomu izteiktība					Komentāri		Klīniskais apraksts		
Neiroloģiskā izmeklēšana	Vispārējā	Datums	03.2007	03.2009					
		Puse	L	K	L	K			
		Redzes lauki	0	0	0	0			
		Acābolu kustības	0	0	0	0			
		Nistagms	0	0	0	0			
		Sejas asimetrija	0	0	0	1			
		Parēzes	0	0	0	0			
		Dismetrija	0	0	0	0			
		Sāpju sajūta	0	0	0	0			
	Vibrācijas sajūta	0	0	0	0				
	Refleksi	Brahialais	0	0	0	0			
		Patellārais	1	1	1	1	Hiperrefleksija		
		Ahila	1	1	1	1	Hiperrefleksija		
		Babinska	0	0	0	0			
Parkinsonisma izmeklēšana	Klīniski	Akinēzija	2	2					
		Rigiditāte	0	0					
		Miera trīce	0	0					
		Posturāla nestabilit.	3	3					
		Pēdu distonija	2	3					
		Runas traucējumi	3	3					
		Mikrogrāfija	2	2					
Skalas	UPDRS	43	42						
	Kustību sadaļa	22	22						
	HYS	4	4						
	ADL (%)	40	40						
	MMSE	28	30						
Papildizmeklējumu dati	MR T1	GP	3						
		STN/SI	2						
		AM	2						
	Laboratorie dati	Mn (nmol/l)	994	522,2					
		Cu (μmol/l)							
		Ceruloplazmīns (g/l)							
		ALAT (U/l)							
		SF (U/l)							
		Albumīns (g/l)							
		Protrombīns (%)							
Citi	Port. hipetens. US								
	Aknu biopsija	Hronisks persistējošs hepatīts: A0, B1, C3, D0							

Efedrona sintēze: mājas apstākļos no efedrīnu vai pseidoefedrīnu saturošiem medikamentiem, izmantojot KMnO₄ un etiķskābi (etiķa esenci).

Efedrona lietošanas vidējā intensitāte: četras vai piecas reizes nedēļā.

Pirmie simptomi: 2003. gadā, raksturīgi runas traucējumi. Slimnieks turpināja lietot narkotikas, simptomi progresēja, pievienojās arī gaitas traucējumi ar nestabilitāti pagriežoties un gāšanas atgūriski un rokraksta izmaiņas, relatīvi stabili līmeni sasniedzot aptuveni viena gada laikā.

Kopējais iepaids par parkinsonisma izteiktību: izteikts parkinsonisms ar izteiktu ierobežojumu pašaprūpē un ikdienas aktivitātēs.

Izvērtēšana dinamikā: 2009. gada martā. Turpina lietot efedronu dažas reizes nedēļā. Pats domā, ka joprojām stāvoklis turpina pasliktināties, jo pieaug gaitas traucējumi. Apskates laikā rodas iespaids, ka pastiprinājusies diskinēzija pēdās. Pašaprūpe un ikdienas aktivitātes ir iepriekšējā līmenī.

Papildu dati: tā kā slimnieks bija aktīvs efedrona lietotājs, konstatētas raksturīgās izmaiņas MR attēlos un paaugstināta Mn koncentrācija asinīs, tika nolemts veikt Mn izvadīšanu no organisma, izmantojot helatoru – CaNaDTPA (Ditripentat-Heyl). Slimnieks saņēma 10 devas helatora (vienu devu satur 1g CaNaDTPA), un Mn koncentrācija asinīs minimāli samazinājās (no 523,8 līdz 522,2 nmol/l), taču izmaiņas klīniskajā stāvoklī netika novērotas.

9.1.3.25. Slimnieks Nr. 25, SM

Vispārējie dati		Efedrona lietošana				Blakusslimības			
Dzimums	Vīr.	No (gadi)	1999	Stāžs (gadi)	1	HIV infekcija	Neg.	Citas slimības	Divpadsmitpirkstu zarnas čūla
Vecums (gadi)	48	Līdz (gadi)	2000	Līdz 1. simpt. (gadi)	1	Hepatīti	HCV		
Izmeklēšanas dati									
Simptomu izteiktība					Komentāri			Klīniskais apraksts	
Neiroloģiskā izmeklēšana	Vispārējā	Datums	11.2007						
		Puse	L	K	L	K			
		Redzes lauki	0	0					
		Acābolu kustības	0	0					
		Nistagms	1	1			Fiksācijas		
		Sejas asimetrija	0	0					
		Parēzes	0	0					
		Dismetrija	0	0					
		Sāpju sajūta	0	0					
	Vibrācijas sajūta	0	0						
	Refleksi	Brahialais	0	0					
		Patellārais	0	0					
		Ahila	0	0					
		Babinska	0	0					
Parkinsonisma izmeklēšana	Klīniski	Akinēzija	2						
		Rigiditāte	0						
		Miera trīce	0						
		Posturāla nestabilit.	2						
		Pēdu distonija	0						
		Runas traucējumi	3						
		Mikrogrāfija	3						
	Skalas	UPDRS	40						
		Kustību sadaļa	24						
		HYS	3						
Papildizmeklējumu dati	MR T1	GP	1						
		STN/SI	0						
		AM	0						
	Laboratorie dati	Mn (nmol/l)	421						
		Cu (μmol/l)							
		Ceruloplazmīns (g/l)							
		ALAT (U/l)							
		SF (U/l)							
		Albumīns (g/l)							
	Citi	Protrombīns (%)							
Port. hipetens. US									
		Port. hipetens. US							
		Aknu biopsija							

Efedrona sintēze: mājas apstākļos no efedrīnu vai pseidoefedrīnu saturošiem medikamentiem, izmantojot KMnO₄ un etiķskābi (etiķa esenci).
Efedrona lietošanas vidējā intensitāte: 5–7 reizes nedēļā.
Pirmie simptomi: 2000. gadā, raksturīgi runas traucējumi. Lai gan slimnieks pārtrauca lietot narkotikas, simptomi turpināja progresēt, pievienojās arī gaitas traucējumi ar nestabilitāti pagriežoties un gāšanās at muguriski un rokraksta izmaiņas, stabili līmeni sasniedzot aptuveni viena gada laikā. Nozīmīgas izmaiņas slimības gaitā neatzīst, kaut arī terapijā epizodiski ir lietojis amantadīnu 100 mg divas reizes dienā, *Madopar* 67,5 mg četras reizes dienā un selegilīnu 5 mg divas reizes dienā. Pēc *Madopar* atcelšanas pasliktināšanās netika novērota. Apskates laikā kopējais iepaids par parkinsonisma izteiktību: vidēji izteikts parkinsonisms ar vieglu ierobežojumu ikdienas aktivitātēs.

9.1.3.26. Slimnieks Nr. 26, TM

Vispārējie dati		Efedrona lietošana				Blakusslimības			
Dzimums	Siev.	No (gadi)	1998	Stāžs (gadi)	2	HIV infekcija	CI	Citas slimības	Divpadsmitpirkstu zarnas čūla, opioīdu atkarība
Vecums (gadi)	48	Līdz (gadi)	2000	Līdz 1. simpt. (gadi)	2	Hepatīti	HCV		
Izmeklēšanas dati									
Simptomu izteiktība					Komentāri			Klīniskais apraksts	
Neiroloģiskā izmeklēšana	Vispārējā	Datums		11.2007					
		Puse		L	K	L	K		
		Redzes lauki		0	0				
		Acābolu kustības		0	0				
		Nistagms		0	0				
		Sejas asimetrija		0	0				
		Parēzes		0	0				
		Dismetrija		0	0				
		Sāpju sajūta		0	0				
	Vibrācijas sajūta		0	0					
	Refleksi	Brahialais		0	0				
		Patellārais		1	1			Hiporefleksija	
		Ahila		1	1			Hiporefleksija	
		Babinska		0	0				
Parkinsonisma izmeklēšana	Klīniski	Akinēzija		1					
		Rigiditāte		0					
		Miera trīce		0					
		Posturāla nestabilit.		3					
		Pēdu distonija		2					
		Runas traucējumi		0					
	Skalas	Mikrogrāfija		2					
		UPDRS		28					
		Kustību sadaļa		16					
		HYS		4					
Papildizmeklējumu dati	MR T1	GP		0					
		STN/SI		0					
		AM		0					
	Laboratorie dati	Mn (nmol/l)		308					
		Cu (µmol/l)							
		Ceruloplazmīns (g/l)							
		ALAT (U/l)							
		SF (U/l)							
		Albumīns (g/l)							
	Citi	Protrombīns (%)							
Port. hipetens. US									
Aknu biopsija									

Efedrona sintēze: mājas apstākļos no efedrīnu vai pseidoefedrīnu saturošiem medikamentiem, izmantojot KMnO₄ un etiķskābi (etiķa esenci).
Efedrona lietošanas vidējā intensitāte: 4-6 reizes nedēļā.
Pirmie simptomi: 2000. gadā, raksturīgi gaitas traucējumi, īpaši - nestabilitāte pagriežoties un gāšanās atmuguriski. Slimniece pārtrauca lietot efedronu, taču turpināja lietot opioīdus. Aptuveni viena gada laikā gaitas traucējumi turpināja pasliktināties, kā arī pievienojās rokkraksta izmaiņas. Runas traucējumus noliedz. Stāvoklis ir stabils kopš 2001. gada.
Kopējais iepaids par parkinsonisma izteiktību: izteikts parkinsonisms ar nozīmīgu ierobežojumu ikdienas aktivitātēs.

9.1.3.27. Slimnieks Nr. 27, JM

Vispārējie dati		Efedrona lietošana				Blakusslimības				
Dzimums	Vīr.	No (gadi)	1992	Stāžs (gadi)	16	HIV infekcija	Neg.	Citas slimības	Atkārtotas galvas traumas	
Vecums (gadi)	35	Līdz (gadi)	turpina	Līdz 1. simpt. (gadi)	16	Hepatīti	HCV			
Izmeklēšanas dati										
Simptomu izteiktība					Komentāri		Klīniskais apraksts			
Neiroloģiskā izmeklēšana	Vispārējā	Datums	07.2008					Efedrona sintēze: mājas apstākļos no efedrīnu vai pseidoefedrīnu saturošiem medikamentiem, izmantojot KMnO ₄ un etiķskābi (etiķa esenci). Efedrona lietošanas vidējā intensitāte: četras vai piecas reizes nedēļā. Pirmie simptomi: pats uzskata, ka nekādu kustību traucējumu viņam nav. Sūdzas par motivācijas trūkumu, grūtbām koncentrēties. Kopējais iespaids par parkinsonisma izteiktību: ļoti viegli izteikts parkinsonisms ar nenozīmīgu ierobežojumu ikdienas aktivitātēs.		
		Puse	L	K	L	K				
		Redzes lauki	0	0						
		Acābolu kustības	0	0						
		Nistagms	0	0						
		Sejas asimetrija	0	0						
		Parēzes	0	0						
		Dismetrija	0	0						
		Sāpju sajūta	1	1			Distāla hiperpātija			
	Vibrācijas sajūta	0	0							
	Refleksi	Brahialais	0	0						
		Patellārais	0	0						
		Ahila	0	0						
		Babinska	0	0						
Parkinsonisma izmeklēšana	Klīniski	Akinēzija	1							
		Rigiditāte	0							
		Miera trīce	0							
		Posturāla nestabilit.	0							
		Pēdu distonija	0							
		Runas traucējumi	0							
	Mikrogrāfija	0								
Skalas	UPDRS	5								
	Kustību sadaļa	2								
	HYS	2								
	ADL (%)	90								
Papildizmeklējumu dati	MR T1	GP	3							
		STN/SI	3							
		AM	3							
	Laboratorie dati	Mn (nmol/l)	726							
		Cu (μmol/l)								
		Ceruloplazmīns (g/l)								
		ALAT (U/l)								
		SF (U/l)								
		Albumīns (g/l)								
	Citi	Protrombīns (%)								
Port. hipetens. US										
		Aknu biopsija								

9.1.3.28. Slimnieks Nr. 28, SJ

Vispārējie dati		Efedrona lietošana				Blakusslimības			
Dzimums	Siev.	No (gadi)	2006	Stāžs (gadi)	0	HIV infekcija	Neg.	Citas slimības	Divpadsmitpirkstu zarnas čūla
Vecums (gadi)	23	Līdz (gadi)	2006	Līdz 1. simpt. (gadi)	0	Hepatīti	HCV		
Izmeklēšanas dati									
Simptomu izteiktība					Komentāri			Klīniskais apraksts	
Neiroloģiskā izmeklēšana	Vispārējā	Datums	07.2008						
		Puse	L	K	L	K			
		Redzes lauki	0	0					
		Acābolu kustības	0	0					
		Nistagms	0	0					
		Sejas asimetrija	0	0					
		Parēzes	0	0					
		Dismetrija	0	0					
		Sāpju sajūta	0	0					
	Vibrācijas sajūta	0	0						
	Refleksi	Brahialais	1	1			Hiperrefleksija		
		Patellārais	2	1			Hiperrefleksija		
		Ahila	2	1			Hiperrefleksija		
		Babinska	0	0					
Parkinsonisma izmeklēšana	Klīniski	Akinēzija	2						
		Rigiditāte	0						
		Miera trīce	0						
		Posturāla nestabilit.	3						
		Pēdu distonija	3						
		Runas traucējumi	1						
	Skalas	Mikrogrāfija	2						
		UPDRS	51						
		Kustību sadaļa	34						
		HYS	4						
Papildizmeklējumu dati	MR T1	ADL (%)							
		MMSE	40						
		GP	0				04.2007, 2		
	Laboratorie dati	STN/SI	0				04.2007, 0		
		AM	0				04.2007, 1		
		Mn (nmol/l)	304						
		Cu (μmol/l)							
		Ceruloplazmīns (g/l)							
		ALAT (U/l)							
		SF (U/l)							
Citi	Albumīns (g/l)								
	Protrombīns (%)								
Citi	Port. hipetens. US								
	Aknu biopsija								

Efedrona sintēze: mājas apstākļos no pseidoefedrīnu saturošiem medikamentiem, izmantojot KMnO_4 un etiķskābi (etiķa esenci).

Efedrona lietošanas vidējā intensitāte: 5–7 reizes nedēļā.

Pirmie simptomi: 2006. gadā, raksturīgi gaitas traucējumi, īpaši - nestabilitāte pagriežoties un gāšanās atmuguriski. Lai gan slimniece pārtrauca lietot narkotikas, simptomi turpināja strauji progresēt, pievienojās arī runas traucējumi un rokraksta izmaiņas, stabili līmeni sasniedzot aptuveni viena mēneša laikā.

Kopējais iepakais par parkinsonisma izteiktību: izteikts parkinsonisms, vairāk izteikts labajā pusē, ar nozīmīgu ierobežojumu ikdienas aktivitātēs.

9.2. Klīniskās izmeklēšanas rezultāti

9.2.1. Neuroloģiskās izmeklēšanas rezultāti

9.2.1.1. Vispārējā neuroloģiskā stāvokļa izmaiņas

Vispārējās neuroloģiskās izmeklēšanas laikā patoloģiskas izmaiņas tika atzīmētas 27 slimniekiem (96 %), taču tikai 13 slimniekiem (46 %) tās tika klasificētas kā mēreni izteiktas vai izteiktas. Pārējiem atradne bija klīniski nenozīmīga.

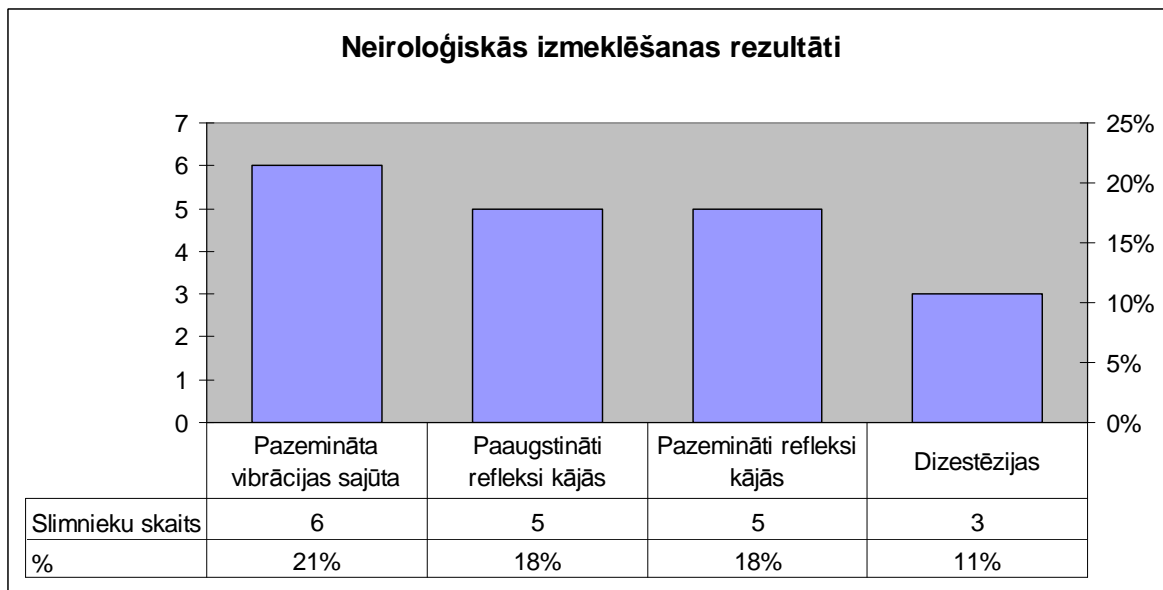
Redzes lauki, acābolu un apzinātās sejas kustības nebija ierobežotas nevienam slimniekam. Tāpat nebija ierobežotas gan apzinātās, gan reflektorās aukslēju kustības. Patoloģiskie palmomentālie refleksi nebija izsaukami nevienam slimniekam.

Nevienam slimniekam netika konstatētas parēzes rokās un kājās. Arī klīniski nozīmīgi traucējumi Romberga (*Romberg*) testa laikā vai cerebellāra dismetrija netika novērota nevienam slimniekam.

Cīpslu refleksi rokās klīniski nozīmīgi nebija izmainīti nevienam slimniekam, turpretī izmainīti cīpslu refleksi kājās bija visbiežāk konstatētie patoloģiskie simptomi: tos konstatēja 18 slimniekiem (64 %): astoņiem slimniekiem (29 %), tie bija pazemināti, pieciem no tiem – klīniski nozīmīgi, visiem ar pārmērīgu alkohola lietošanu anamnēzē, bet 10 slimniekiem (36 %) tie bija paaugstināti, pieciem no tiem klīniski nozīmīgi un izpaudās kā pēdu distonijas. Babinska (*Babinski*) patoloģiskais reflekss kājās netika novērots nevienam slimniekam.

Dažādi jušanas traucējumi tika novēroti 14 slimniekiem (50 %), taču tikai sešiem tie tika novērtēti kā klīniski nozīmīgi: zeķu tipa dizestēzija tika konstatēta trijiem slimniekiem, visiem ar pārmērīgu alkohola lietošanu anamnēzē, bet klīniski nozīmīga vibrācijas sajūtas pazemināšanās tika konstatēta sešiem slimniekiem, no kuriem četriem anamnēzē bija pārmērīga alkohola lietošana.

Klīniski nozīmīgie vispārējās neuroloģiskās izmeklēšanas rezultāti ir atspoguļoti 2. grafikā.



2. grafiks. Vispārējās neiroloģiskās izmeklēšanas rezultāti. Slimniekiem ar pārmērīgu alkohola lietošanu anamnēzē bija raksturīgi alkohola polineuropātijas simptomi ar pazeminātu vibrācijas sajūtu, zemiem cīpslu refleksiem un zeķu tipa dizestēziju, bet slimniekiem ar pēdu distonijām bija raksturīga hiperrefleksija kājās

9.2.1.2. Parkinsonisma klīniskais raksturojums

9.2.1.2.1. Akinēzija

Akinēzija, pārsvarā mēreni (16/28, 57 %) vai viegli izteikta (11/28, 39 %), bija visbiežāk novērotais parkinsonisma simptoms.

25 slimniekiem (89 %) bija raksturīga hipomīmiska sejas izteiksme un vispārējs kustību un runas lēnīgums.

Visiem slimniekiem sīkās pirkstu kustības (īkšķa-rādītāja opozīcija) bija nedaudz palēninātas, bet galvenokārt bija atzīmējams kustību amplitūdas samazinājums. Vēl izteiktāks kustību lēnīgums un amplitūdas samazināšanās tika novērota, modificējot uzdevumu un liekot īkšķa opozīcijas kustību pārmaiņus izdarīt arī ar pārējiem pirkstiem (īkšķa-rādītāja, īkšķa-vidējā pirksta, īkšķa-zeltneša, īkšķa-mazā pirkstiņa un tad apgrieztā secībā atpakaļ).

20 slimniekiem (71 %) alternējošām plaukstu kustībām bija raksturīgs neliels kustību lēnīgums ar tendenci abdukcijas-addukcijas kustībās iesaistīt plecu locītavas.

9.2.1.2.2. Rigiditāte

Rigiditāte un ar to saistītais „zobrata” fenomens netika novērots nevienam slimniekam.

9.2.1.2.3. Miera trīce

Miera trīce netika novērota nevienam slimniekam, bet trim slimniekiem (11 %) tika novērota viegla posturāla trīce.

9.2.1.2.4. Posturālie traucējumi un gaita

Posturālie un gaitas traucējumi visspilgtāk raksturoja ekstrapiramidālos traucējumus. Gaitas traucējumi bija raksturīgi 27 slimniekiem (96 %) un lielākajai daļai (24/28, 86 %) tie bija izteikti vai mēreni izteikti un bija galvenais cēlonis ikdienas aktivitāšu ierobežojumā. Tikai viens pacients (Nr. 27) varēja pārvietoties normāli, bet vēl trim slimniekiem (11 %) gaitas traucējumi bija izteikti vieglā pakāpē.

22 slimniekiem (79 %) stāvēt bija raksturīga poza ar nelielu fleksiju gūžas locītavās atšķirībā no PS raksturīgās fleksijas plecu locītavās.

23 slimniekiem (82 %) ejot rokas bija nedaudz izvērstas plecu locītavās ar raksturīgu hipoheirokinēziju. 21 slimniekam (75 %), bija raksturīgas distonijas pēdās. Ejot uz priekšu, pēdas bija nedaudz vērstas uz iekšpusi un slimnieki balstījās uz pēdu ārmalām. Sperot katru nākamo soli, slimnieki it kā krita uz priekšu, vienlaikus pēdas viegli rotējot uz iekšpusi. Slimnieku gaitai bija raksturīgas propulsijas, t.i., ejot soļi kļuva aizvien īsāki, un, ja nebija kur atbalstīties, slimnieks krita. Mēģinot pagriezties, lai saglabātu līdzsvaru, 24 slimnieki (86 %) lika vienu soli sāņus. 22 slimnieki (79 %) sēdās, pagriežoties ar muguru pret krēslu un tad, nedaudz ieliecoties ceļos, krita atmuguriski. Visizteiktākās grūtības slimniekiem bija pārvietoties atmuguriski. 13 slimnieki (46 %) vispār nevarēja paiet atmuguriski, bet deviņi (32 %) krita pēc dažiem pirmajiem soļiem. Tikai pieci slimnieki (18 %) varēja iet atmuguriski, darīja to nedroši sperot mazus solīšus. Slimniekam riteņkrēslā (Nr. 3) bija grūtības braukt atpakaļgaitā, kaut arī uz priekšu viņš varēja braukt bez nozīmīgām grūtībām.

9.2.1.2.5. Runas traucējumi

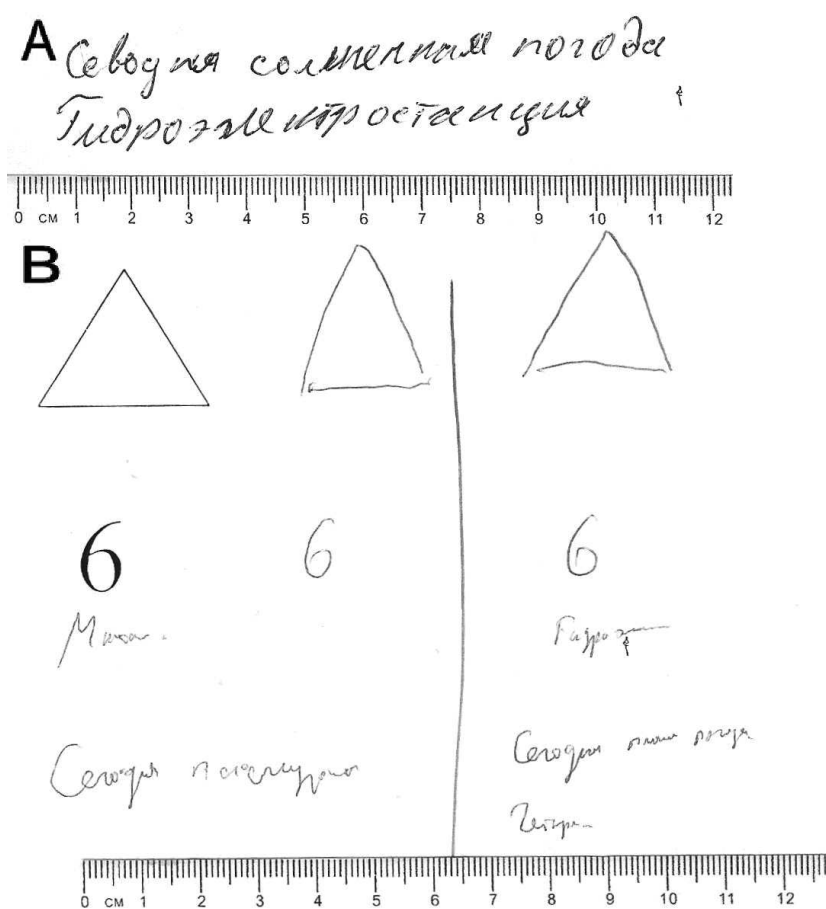
Dažādas izteiktības runas traucējumi attīstījās 26 slimniekiem (93 %). Sešiem slimniekiem (21 %) runas traucējumi bija maznozīmīgi un galvenokārt izpaudās kā samazināts balss skaļums. 14 slimniekiem (50 %) runas traucējumi bija izteikti mērenā pakāpē, bet sešiem slimniekiem (21 %) bija nozīmīgi runas traucējumi, turklāt vienam no tiem (Nr. 5) tie bija tik izteikti, ka viņš nemaz nevarēja parunāt un spēja sazināties, tikai rādot burtus alfabētā.

Runas traucējumi neatbilda tipiskai pseidobulbārai vai cerebellārai dizartrijai, bet izpaudās galvenokārt kā spēja izrunāt atsevišķas skaņas, bet nespēja tās sasaistīt vienā vārdā.

Raksturīga bija slimnieku nespēja secīgi izrunāt līdzskaņus, piemēram, „p”, „b”, „m” vai „l”, „g”, „k”, pat tad, ja atsevišķi līdzskaņi tika izrunāti pietiekami skaidri.

9.2.1.2.6. Rakstīšanas traucējumi

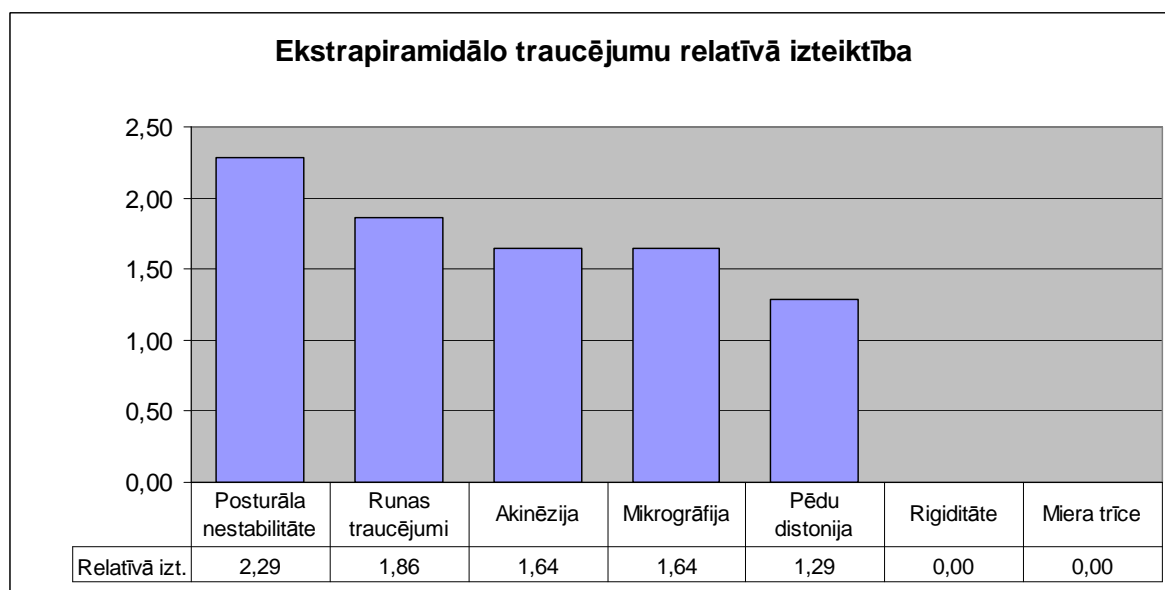
23 slimniekiem (82 %) bija attīstījušies rakstīšanas traucējumi. Sešiem (21 %) tie bija izteikti vieglā pakāpē un izpaudās galvenokārt ar rakstīšanas ātruma palēnināšanos un/vai burtu lieluma samazināšanos. 11 slimniekiem (39 %) bija mēreni izteikti traucējumi, kad papildus palēninātajai rakstīšanai un mēreni izteiktajai mikrogrāfijai slimnieki bieži izmantoja drukātos burtus vai, lietojot rakstītos burtus, katru no tiem rakstīja atsevišķi (sk. 11. attēlu).



11. attēls. Rakstīšanas traucējumi. A (slimnieks Nr. 24). Lietojot rakstītos burtus, slimnieks katru no tiem rakstīja atsevišķi. B (slimnieks Nr. 25). Izteikta pieaugoša mikrogrāfija, rokraksts praktiski nesalasāms. Pārzīmējot figūras, traucējumi izteikti daudz mazākā pakāpē

Slimniekiem rakstot tipiska bija pieaugoša mikrogrāfija, t.i., katra vārda katrs nākamais burts bija mazāks par iepriekšējo. Sešiem slimniekiem (21 %) rokraksta izmaiņas bija tik izteiktas, ka tie nemaz nespēja rakstīt vai to rokraksts bija gandrīz pilnībā nesalasāms (sk. 11. B attēlu).

3. grafikā ir apkopoti slimnieku raksturīgākie ekstrapiramidālie traucējumi, ņemot vērā gan to biežumu, gan relatīvo izteiktību.



3. grafiks. Raksturīgākie ekstrapiramidālie traucējumi efedrona lietotājiem. Sindromu visvairāk raksturoja posturāla nestabilitāte un gaitas traucējumi, kas vidēji pārsniedza mēreni izteiktu traucējumu līmeni. Pēc tiem raksturīgākie simptomi bija runas traucējumi, akinēzija, mikrogrāfija un pēdu distonija. Atšķirībā no PS slimniekiem rigiditāte un miera trīce netika novērota

9.2.1.3. Parkinsonisma novērtēšanas skalu rezultāti

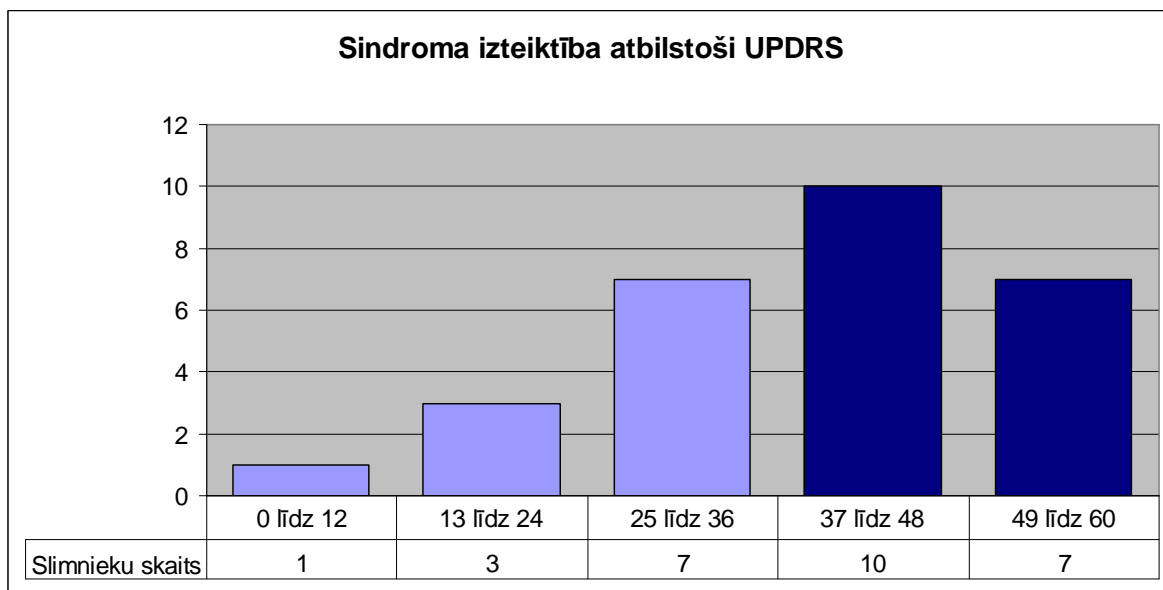
9.2.1.3.1. UPDRS

Sindroma izteiktība atbilstoši UPDRS bija vidēji $38,8 \pm 12,9$ balles (Min 5, Max 59). Ņemot vērā to, ka nevienam slimniekam nebija traucējumu skaitliski apjomīgajos punktos, kas atspoguļo rigiditāti un miera trīci (UPDRS punkti Nr. 16, 20, 22, kopējais iespējamais baļļu skaits 0 – 44), kustību traucējumu sindroms uzskatāms par mēreni izteiktu vai izteiktu. Tikai četriem slimniekiem (14 %) UPDRS rezultāts bija mazāks par 24 ballēm, un tas atbilst viegli izteiktiem traucējumiem (sk. 4. grafiku).

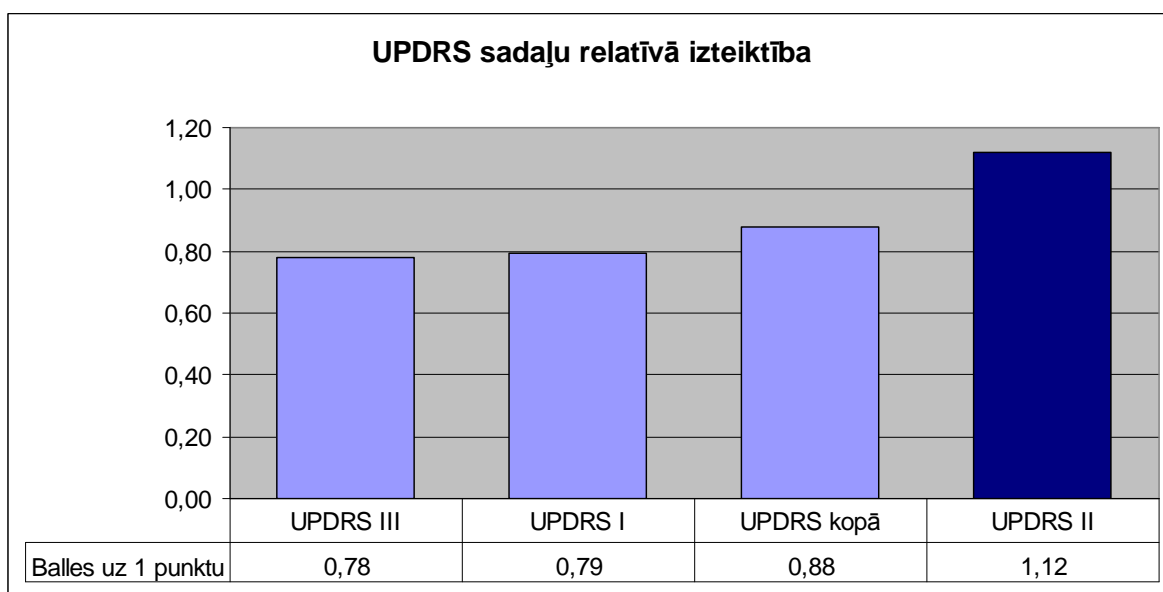
UPDRS I sadaļas “Mentālais stāvoklis, uzvedība un garastāvoklis” vidējais baļļu skaits bija $3,2 \pm 2,1$ balles (Min 0, Max 9), un tas vismazāk ietekmēja kopējo UPDRS vērtējumu. Visbiežāk slimnieki uzrādīja vieglas līdz mērenas pakāpes traucējumus punktos, kas apraksta depresīvu garastāvokli un motivācijas vai iniciatīvas trūkumu.

UPDRS II sadaļas “Ikdienu aktivitātes” vidējais baļļu skaits bija $14,5 \pm 4,9$ balles (Min 1, Max 24). Lai arī absolūtajos skaitļos šīs sadaļas rezultāti atpalika no III sadaļas rezultātiem,

ņemot vērā salīdzinoši mazāko apakšpunktu un tādējādi arī iespējamo baļļu skaitu, tieši šīs sadaļas dati visvairāk atspoguļo traucējumu izteiktību (sk. 5. grafiku). Visbiežāk uzrādītie traucējumi bija punktos, kas apraksta runas, rakstīšanas, gaitas izmaiņas un krišanu.



4. grafiks. Sindroma izteiktība atbilstoši UPDRS. Lielākajai daļai slimnieku (17/28, 61 %) UPDRS rezultāts bija 36 balles vai lielāks, kas atbilst mēreni izteiktiem vai izteiktiem traucējumiem



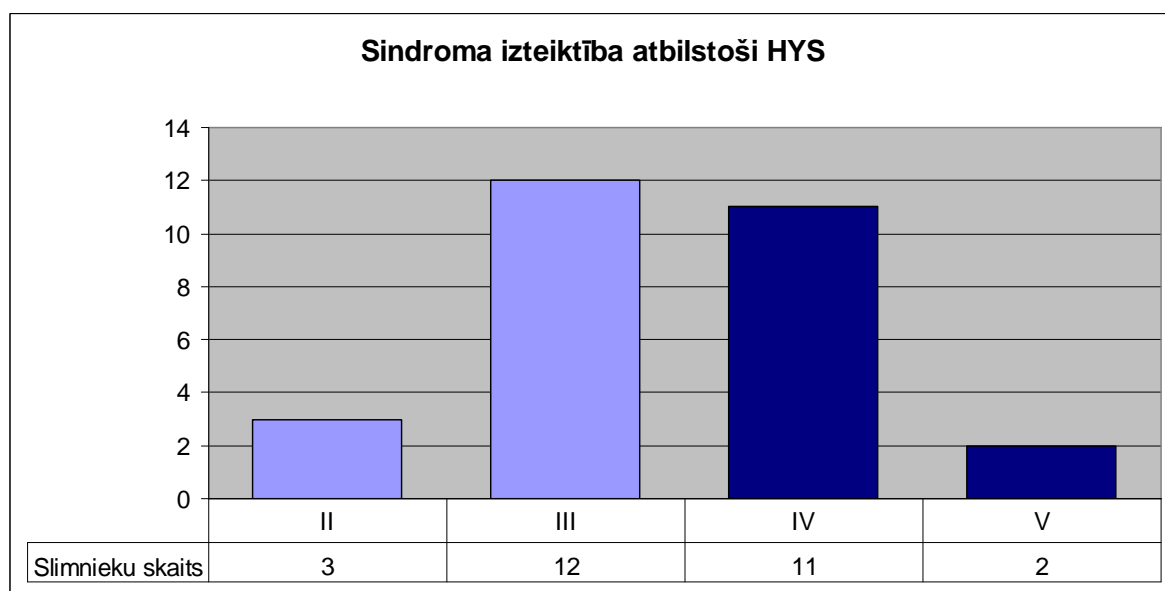
5. grafiks. Traucējumu relatīvā izteiktība starp dažādām UPDRS sadaļām. Lai arī absolūtajos skaitļos vislielākā traucējumu izteiktība bija sadaļā “Kustību izmeklēšana”, baļļu skaitu attiecinot uz apakšpunktu skaitu katrā sadaļā, ir redzams, ka visvairāk traucējumu izteiktību atspoguļo izmaiņas sadaļā “Ikdienas aktivitātes”

UPDRS III sadaļas “Kustību izmeklēšana” rezultāti veidoja vairāk nekā pusi no kopējā UPDRS rezultāta un vidēji bija $21,0 \pm 8,6$ balles (Min 2, Max 34). Visbiežāk uzrādītie

traucējumi bija punktos, kas apraksta runas un sīkās motorikas traucējumus, sejas izteiksmi, stāju, gaitu un posturālu (stājas) stabilitāti. Tā kā slimniekiem nebija traucējumu punktos, kas atspoguļo rigiditāti un miera trīci, šīs sadaļas dati vissliktāk atspoguļo traucējumu izteiktību.

9.2.1.3.2. HYS

Atbilstoši HYS sindroma izteiktība vidēji bija $3,4 \pm 0,8$ (Min 2, Max 5), kas kopumā raksturojama kā vidēji izteikta vai smaga slimības stadija. Lielākajai daļai slimnieku (23/28, 82 %) traucējumi atbilda HYS III un IV stadijai, kas apraksta abpusējus traucējumus ar mērenu vai nozīmīgu ierobežojumu ikdienas fiziskajās aktivitātēs. Trim slimniekiem (11 %) traucējumu izteiktība atbilda II stadijai, kad ikdienas fizisko aktivitāšu ierobežojums bija nenozīmīgs, bet diviem slimniekiem (7 %) traucējumi bija tik izteikti, ka viņi bez palīdzības nevarēja pāriet (HYS V pakāpe).

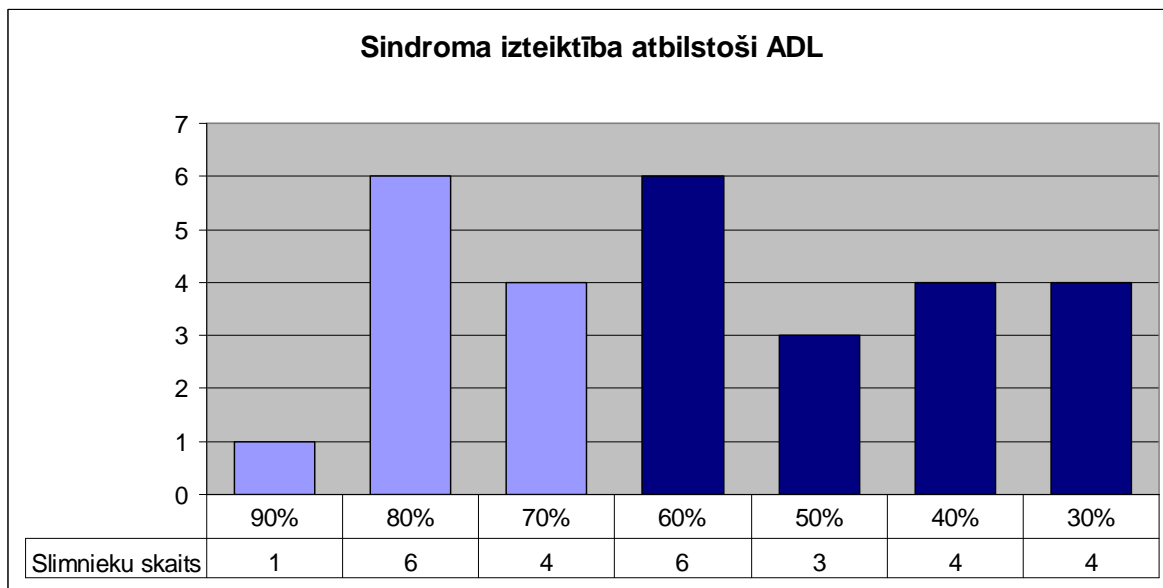


6. grafiks. Ekstrapiramidālā sindroma izteiktība atbilstoši HYS. Lielākajai daļai (25/28, 89 %) slimnieku bija ierobežojumi ikdienas fiziskajās aktivitātēs, bet 13 (46 %) tie bija izteikti un nozīmīgi ierobežoja pārvietošanos

9.2.1.3.3. ADL

Atbilstoši ADL, ikdienas aktivitāšu ierobežojums vidēji bija 59 ± 18 % (Max 90; Min 30), kas kopumā pašaprūpes līmeni raksturo kā ar grūtībām izpildāmu ikvienu ikdienas aktivitāti, kad līdz pat pusei ikdienas pienākumu izpildīšanai nepieciešama citu cilvēku palīdzība. 11 slimnieki (39 %) bija patstāvīgi savā pašaprūpē ($ADL \geq 70$ %), seši slimnieki (21 %) bija daļēji atkarīgi no citu palīdzības ($ADL = 60$ %), bet astoņi slimnieki (29 %), kuru ADL bija

≤ 40 %, galvenokārt gaitas traucējumu un posturālas nestabilitātes dēļ praktiski visās ikdienas aktivitātēs bija atkarīgi no citu palīdzības.



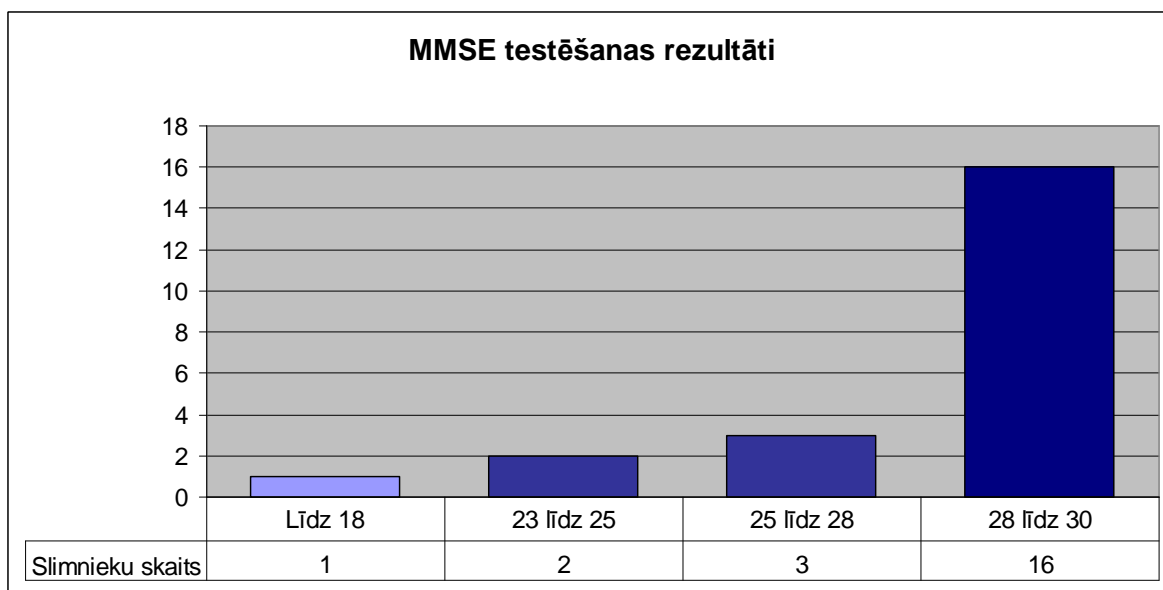
7. grafiks. Ikdienas aktivitāšu ierobežojums. Vairāk nekā pusei slimnieku (17/28, 61 %) ADL rādītājs bija 60 % („Zināma atkarība”) un mazāks, astoņiem no tiem (29 %) ADL bija 40 % un mazāks un ikdienas aktivitātes bija tiktāl ierobežotas, ka viņi praktiski visā bija atkarīgi no citu palīdzības

9.2.2. Mentālā stāvokļa novērtēšanas rezultāti

Neviens no pētījumā iekļautajiem slimniekiem pats neatzina kognitīvo funkciju pasliktināšanos.

22 slimniekiem tika veikta MMSE izmeklēšana. Tikai vienam no tiem rezultāts liecināja par kognitīvu deficītu. Atbilstoši MMSE datiem kognitīvās funkcijas vidēji bija $27,5 \pm 2,6$ balles (Min 18, Max 30), kas atbilst normai. Slimniecei (Nr. 15), kurai MMSE rezultāts bija 18, tas bija saistīts ar zemu izglītības (tikai epizodiski bija mācījusies pamatskolā, lasīja un rakstīja ar nozīmīgām grūtībām) un intelektuālo līmeni kopš bērnības. Nevienam slimniekam netika novēroti traucējumi sadaļās „Orientēšanās”, „Iegaumēšana”, „Atcerēšanās (atsaukšanas atmiņā)”. Daži slimnieki uzrādīja nelielas neprecizitātes, piecas reizes pēc kārtas no 100 atņemot 7, sadaļā „Uzmanība un rēķināšana”, bet slimnieki, kuriem bija rakstīšanas traucējumi, uzrādīja nepilnības rakstot teikumu un pārzīmējot figūru sadaļā „Valoda”.

Pārējie seši slimnieki, kuriem MMSE netika veikta, neuzrādīja nozīmīgus traucējumus UPDRS testēšanas laikā punktos „Intelektuāli traucējumi” un „Domāšanas traucējumi”.



8. grafiks. MMSE testēšanas rezultāti. Tikai vienai slimniecei (1/22, 5 %) ar ļoti zemu izglītības un intelektuālo līmeni kopš bērnības MMSE rezultāts bija nozīmīgi samazināts. Nenozīmīgi samazināts rezultāts tika novērots vēl pieciem slimniekiem (23 %) un tas bija saistīts ar rakstīšanas traucējumiem un vispārēji zemu intelektuālo līmeni. Lielākajai daļai slimnieku (16/22, 73 %) MMSE testēšanas rezultāts atbilda normai

9.2.3. Slimnieku stāvokļa izmaiņas pētījuma laikā

18 no 28 pētījuma dalībniekiem (64 %) bija iespējams izvērtēt atkārtoti. Izvērtēšana dinamikā bija iespējama tiem slimniekiem, kuri LIC griezās atkārtoti, parasti – saistībā ar HIV infekcijas vai hepatīta kontroles un ārstēšanas nepieciešamību. Tādējādi slimnieki tika izvērtēti atšķirīgos laika posmos pēc pirmās apskates (vidēji $31,5 \pm 14,8$ mēnešus, Min 3, Max 59) un ne visiem bija iespējams atkārtoti izvērtēt papildizmeklējumu datus. Atkārtota galvas smadzeņu MR tika veikta deviņiem slimniekiem (9/18, 50 %), bet Mn koncentrācija asinīs tika noteikta 17 slimniekiem (17/18, 94 %). Papildizmeklējumu dati ir atspoguļoti apakšnodaļās atbilstoši katra izmeklējuma aprakstam.

Četri no deviņiem slimniekiem (4/9, 44 %), kuri pirmās izmeklēšanas laikā tika raksturoti kā „aktīvie” efedrona lietotāji, ziņoja, ka tā lietošanu ir pilnībā pārtraukuši, bet pārējie pieci turpināja efedrona lietošanu. Visi deviņi, kuri jau pirmās apskates reizē ziņoja, ka efedronu nelieto vismaz gadu, arī atkārtotās apskates laikā lietošanu noliedza.

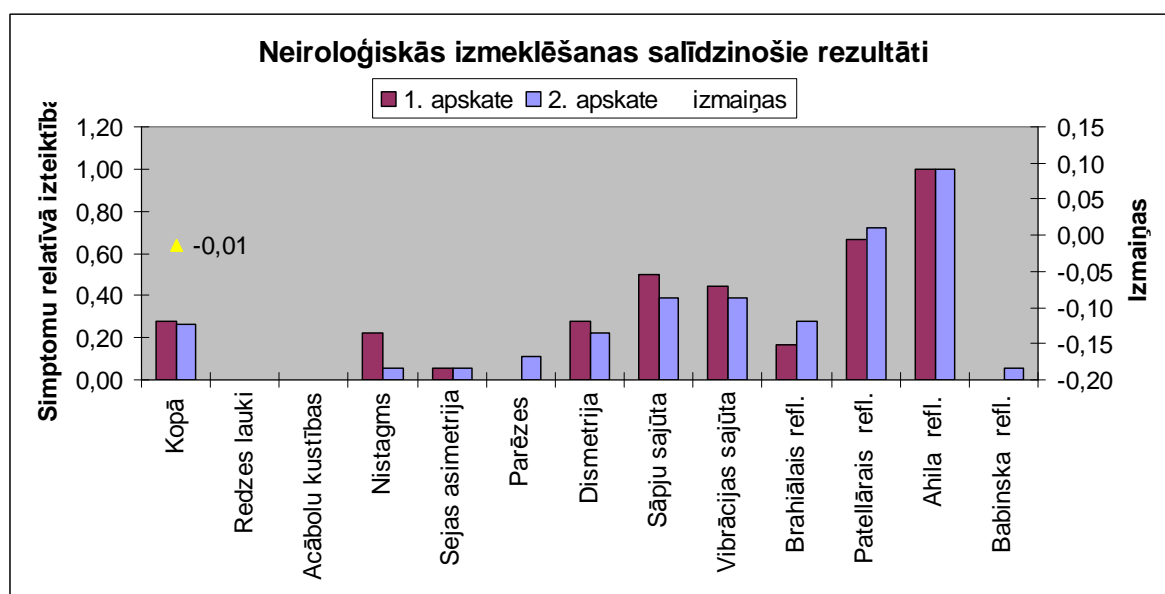
9.2.3.1. Vispārējā neiroloģiskā stāvokļa izmaiņas dinamikā

Kopumā nozīmīgas atšķirības slimnieku vispārējā neiroloģiskajā statusā netika novērotas ($Z = 0,765$, $p = 0,444$). Tāpat kā iepriekš nevienam slimniekam netika novērotas izmaiņas

redzes lauku, acābolu un apzināto sejas kustību laikā. Arī apzinātās un reflektorās aukslēju kustības nebija ierobežotas nevienam slimniekam. Saistībā ar traumatisku *n.peroneus* bojājumu vienam slimniekam (Nr. 18) bija attīstījusies perifēriska tipa parēze labajā kājā, bet pārējiem parēzes rokās un kājās netika konstatētas. Patoloģiskie palmomentālie refleksi nebija izsaukami nevienam slimniekam. Vienam slimniekam (1/18, 6 %) tika novērotas Babinska (*Babinski*) refleksa zīmes, bet pārējiem patoloģiskie refleksi kājās netika konstatēti.

Klīniski nozīmīgi traucējumi Romberga (*Romberg*) testa laikā vai cerebellāra dismetrija joprojām netika novērota nevienam slimniekam.

Cīpslu refleksi rokās klīniski nozīmīgi izmainīti nebija nevienam slimniekam, turpretī izmainīti cīpslu refleksi kājās līdzīgi kā iepriekš bija visbiežāk konstatētie patoloģiskie simptomi. Tie tika konstatēti 13 slimniekiem (13/18, 72 %), taču traucējumu izteiktība nebija būtiski mainījusies salīdzinājumā ar pirmo apskates reizi (patellārais reflekss $T = -0,369$, $p = 0,717$; Ahila reflekss $T = 0,000$, $p = 1,000$).



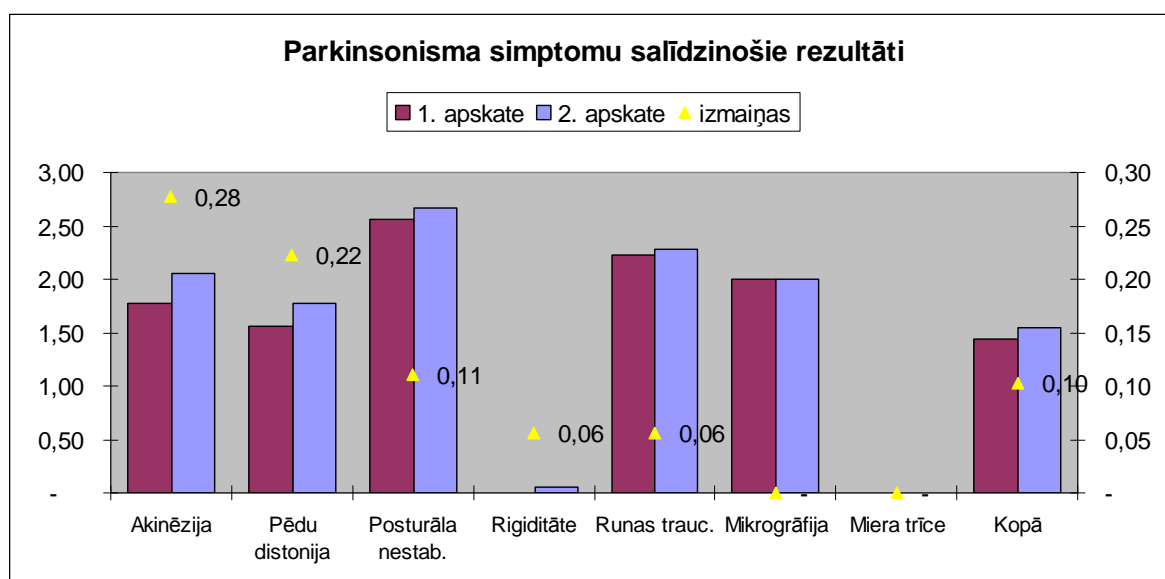
9. grafiks. Vispārējās neiroloģiskās izmeklēšanas salīdzinošie rezultāti. Salīdzinot dažādu vispārējo neiroloģisko simptomu relatīvo izteiktību, nozīmīgas atšķirības netika novērotas

Dažādi jušanas traucējumi tika novēroti 10 slimniekiem (10/18, 56 %). Kaut gan salīdzinājumā ar pirmo apskates reizi vienam slimniekam bija būtiski pasliktinājusies virspusējā jušana (Nr. 18, traumatisks *n.peroneus* bojājums) un vēl vienam – vibrācijas sajūta (Nr. 14, alkohola polineuropātija), kopumā nozīmīgas atšķirības netika konstatētas (sāpju sajūta $Z = 1,005$, $p = 0,315$; vibrācija sajūta $Z = 0,709$, $p = 0,478$).

Vispārējās neiroloģiskās izmeklēšanas salīdzinošie dati ir atspoguļoti 9. grafikā.

9.2.3.2. Parkinsonisma dinamika

Lai gan slimnieki nozīmīgas izmaiņas kustību traucējumos noliedza, lielākajai daļai (12/18, 67 %) tika novērota parkinsonisma simptomu pasliktināšanās par vienu balli vismaz vienā no simptomu grupām, un izmaiņas tika novērtētas kā statistiski ticamas ($Z = 3,153$, $p = 0,002$). Vēl biežāk (4/5, 80 %) parkinsonisma simptomu pasliktināšanās tika novērota tiem slimniekiem, kuri turpināja lietot efedronu arī pēc pirmās apskates reizes. Visbiežāk tika konstatēti akinēzijas ($Z = 2,236$, $p = 0,025$) un pēdu distoniju ($Z = 2,000$, $p = 0,046$) pieaugums, retāk – posturālās nestabilitātes ($T = -1,000$, $p = 0,331$) un runas traucējumu ($Z = 0,577$, $p = 0,564$) pastiprināšanās, bet rakstīšanas traucējumi visiem slimniekiem saglabājās iepriekšējā līmenī. Vienam slimniekam (Nr. 5) tika novēroti rigiditātes elementi, kas pirmās apskates reizē netika fiksēti. Miera trīce joprojām netika novērota nevienam slimniekam. Salīdzinošie rezultāti parkinsonisma dinamikā atspoguļoti 10. grafikā.



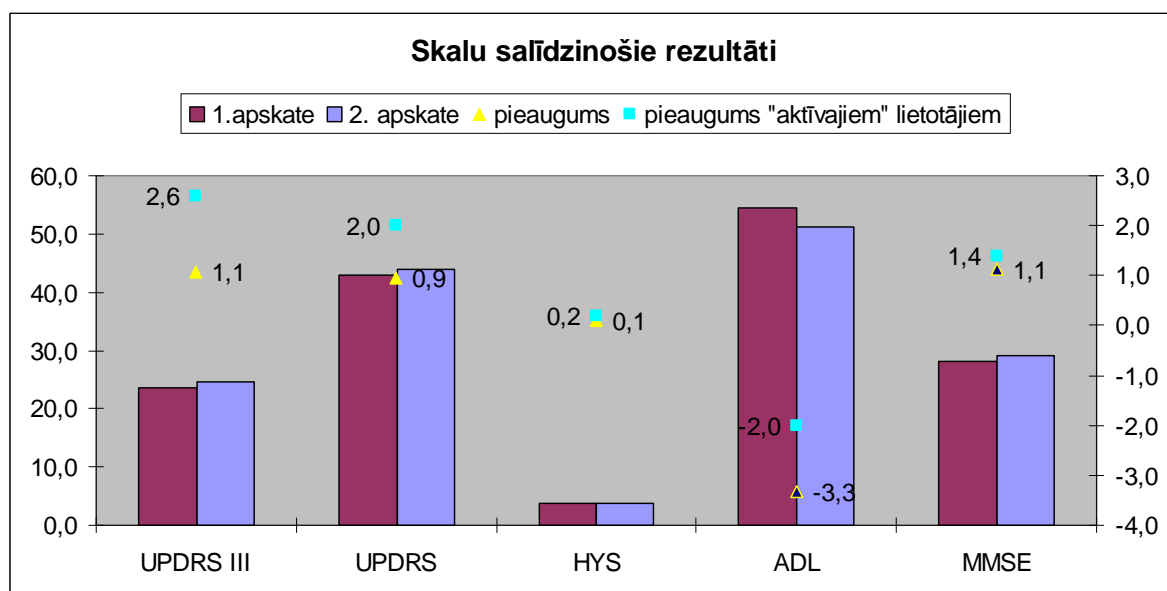
10. grafiks. Salīdzinošie rezultāti parkinsonisma dinamikā. Lai arī posturāla nestabilitāte joprojām bija visraksturīgākā parkinsonisma sindroma klīniskā izpausme, izvērtējot slimniekus dinamikā, statistiski ticami progresējošie simptomi bija akinēzija un pēdu distonija

9.2.3.3. Parkinsonisma novērtēšanas skalu izmaiņas dinamikā

UPDRS, HYS un ADL skalu izmaiņas atkārtoti tika novērtētas visiem 18 slimniekiem, kuri tika skatīti dinamikā.

9.2.3.3.1. UPDRS izmaiņas dinamikā

Sindroma izteiktība dinamikā atbilstoši UPDRS bija vidēji $43,9 \pm 10,3$ balles (Min 29, Max 60), kas vidēji par $0,9 \pm 3,7$ ballēm uz slimnieku pārsniedza pirmās apskates rezultātu un, lai arī nesasniedza statistisku ticamību ($T = -1,097$, $p = 0,28$), liecināja par tendenci sindroma norisei pasliktināties. Slimniekiem, kuri turpināja lietot efedronu arī pēc pirmās apskates, UPDRS vērtējums pieauga vēl vairāk – vidēji par $2,0 \pm 3,8$ ballēm ($Z = 0,817$, $p = 0,414$). Lielāko ietekmi uz pieaugušo ballu skaitu atstāja izmaiņas UPDRS III sadaļā “Kustību izmeklēšana” – ballu skaits uz vienu slimnieku pieauga vidēji par $1,1 \pm 2,7$ ballēm, bet slimniekiem, kuri turpināja lietot efedronu, tas pieauga par $2,6 \pm 2,8$ ballēm ($Z = 1,697$, $p = 0,090$, $p_{vienpusēji} = 0,049$) (sk. 11. grafiku).



11. grafiks. Parkinsonisma un mentālā stāvokļa novērtēšanas dinamikā skalu salīdzinošie rezultāti. Lai UPDRS un HYS rezultāti liecināja par parkinsonisma gaitas pasliktināšanās tendenci, īpaši tiem slimniekiem, kuri turpināja lietot efedronu, papildu ierobežojumi ikdienas aktivitāšu veikšanā (ADL) netika novēroti. Arī MMSE vidējie dati pat pārsniedza pirmās apskates rezultātu un neliecināja par kognitīvās funkcijas pasliktināšanos

9.2.3.3.1. HYS izmaiņas dinamikā

Parkinsonisma izteiktība dinamikā atbilstoši HYS bija vidēji $3,8 \pm 0,7$ (Min 3, Max 5), kas vidēji par $0,1 \pm 0,5$ ballēm uz slimnieku pārsniedza pirmās apskates rezultātu un liecināja par nelielu parkinsonisma izteiktības pieaugumu ($T = -1,000$, $p = 0,331$). Slimniekiem, kuri turpināja lietot efedronu arī pēc pirmās apskates, HYS vērtējums pieauga vēl vairāk – vidēji par $0,2 \pm 0,4$ ballēm ($Z = 1,000$, $p = 0,317$) (sk. 11. grafiku).

9.2.3.3.2. ADL izmaiņas dinamikā

Atbilstoši ADL ikdienas aktivitāšu ierobežojums vidēji bija $51,1 \pm 16,4$ % (Max 80; Min 30), kas atšķirībā no UPDRS un HYS skalu rezultātiem liecināja par ikdienas aktivitāšu ierobežojumu samazināšanos vidēji par $3,3 \pm 8,4$ % ($T = 1,683$, $p = 0,111$) un tika skaidrots ar slimnieku labāku piemērošanos ikdienas aktivitāšu veikšanai. Lai arī slimniekiem, kuri turpināja lietot efedronu arī pēc pirmās apskates, ikdienas aktivitāšu vērtējums pieauga, tomēr tas bija mazāk izteikts un ADL vidēji uzlabojās par $2,0 \pm 8,4$ % ($Z = 0,577$, $p = 0,564$) (skat. 11. grafiku).

9.2.3.4. Mentālā stāvokļa novērtēšanas dinamikā rezultāti

Atkārtotās apskates laikā MMSE izmeklēšana tika veikta visiem 18 slimniekiem, bet salīdzinošo izvērtēšanu bija iespējams veikt tikai 11 no tiem, jo septiņiem slimniekiem MMSE netika veikta pirmās apskates laikā. Atbilstoši MMSE, kognitīvās funkcijas vidēji bija $29,1 \pm 1,5$ balles (Min 25, Max 30), kas atbilst normai. Salīdzinot dinamikā, rezultāts vidēji par $1,1 \pm 0,9$ ballēm pārsniedza pirmās apskates rezultātu un neliecināja par kognitīvās funkcijas pasliktināšanos ($Z=2,743$, $p=0,006$). Tāda pati tendence tika novērota slimniekiem, kuri turpināja lietot efedronu arī pēc pirmās apskates, – MMSE vērtējums viņiem pieauga vidēji par $1,4 \pm 0,5$ ballēm ($Z = 1,890$, $p = 0,059$, $p_{\text{vienpusēji}} = 0,029$) (skat. 11. grafiku).

9.3. Kustību traucējumu sindroma komorbiditāte

Visiem pētījumā iekļautajiem slimniekiem bez efedrona atkarības un kustību traucējumu sindroma, bija arī kāda cita blakusslimība.

9.3.1. Infekciju slimības

Visi slimnieki bija inficēti ar vīrushepatītu C (HCV), ko bija ieguvuši IVN lietošanas laikā, taču nevienam no viņiem nebija ne klīniskas, ne paraklīniskas norādes par aknu cirozi.

22 no 28 pētījumā iesaistītajiem slimniekiem (79 %) bija HIV inficēti. Atbilstoši CDC izstrādātajai klasifikācijai²⁴⁹, 10 slimniekiem (45 %) no HIV inficētajiem bija AIDS, bet 12 slimnieki (55 %) bija asimptomātiski HIV inficētie ar normālu CD4 šūnu skaitu asinīs. No simptomātiskajiem stāvokļiem, kas saistīti ar HIV infekciju, visbiežāk tika diagnosticēta plaušu tuberkuloze (6/22, 27 %), kriptokoku meningīts (3/22, 14 %) un specifiska pneimonija (3/22, 14 %).

Vēl slimniekiem anamnēzē bija pielonefrīts (1/28, 4 %), lamblioze (1/28, 4 %) un pārslimots vīrushepatīts A (1/28, 4 %).

9.3.2. Atkarības

Astoņiem slimniekiem (8/28, 29 %) bez efedrona atkarības tika konstatēta arī citu vielu atkarība: septiņiem (7/28, 25 %) – pārmērīga alkohola lietošana, bet vienam (1/28, 4 %) – opiātu atkarība.

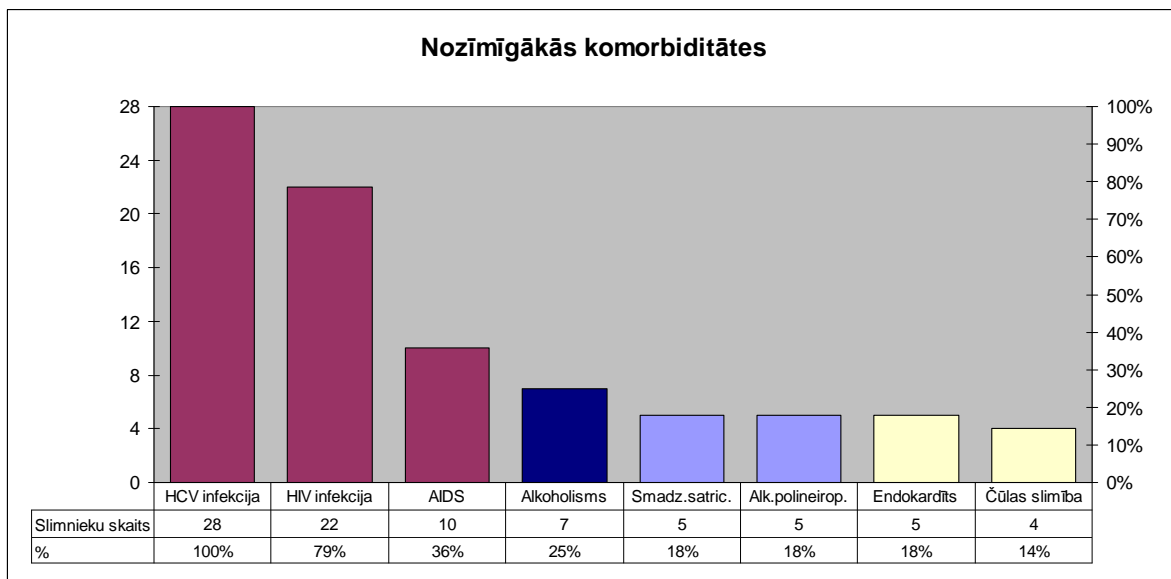
9.3.3. Psihiskās un neiroloģiskās slimības un galvas traumas

Pieciem slimniekiem (5/28, 18 %) anamnēzē bija galvas smadzeņu satricinājums, pieciem (5/28, 18 %) tika konstatēta alkohola polineuropātija, vienam (1/28, 4 %) – *n.peroneus* traumatiskais bojājums un vienam (1/28, 4 %) – ieildzis depresīvs stāvoklis.

9.3.4. Iekšējās slimības

Klīniski nozīmīgas neinfekciozās iekšējās slimības bija pārslimojuši deviņi slimnieki (9/28, 32 %): pieciem no tiem (5/28, 18 %) anamnēzē bija septisks endokardīts, kas iegūts IVN lietošanas dēļ, bet četriem (4/28, 14 %) – divpadsmitpirkstu zarnas čūla.

Vienam slimniekam anamnēzē bija pārciests *ileus* ar sekojošu operatīvu iejaukšanos, kas tika atzīmēts sadaļā „Citas slimības”. Nozīmīgākās komorbiditātes ir atspoguļotas 12. grafikā.



12. grafiks. Kustību traucējumu sindroma nozīmīgākās komorbiditātes efedrona lietotājiem. IVN ievadišanas dēļ raksturīgākās blakusslimības bija HCV un HIV infekcija. Vairāk nekā 15 % slimnieku bija alkohola atkarība, alkohola polineuropātija, pārciests septisks endokardīts vai/un smadzeņu satricinājums. 14 % slimnieku bija divpadsmitpirkstu zarnas čūla. Citas komorbiditātes bija reti sastopamas (< 5 %)

9.4. Laboratorisko raksturlielumu rezultāti

9.4.1. Asiņu un seruma klīnisko analīžu rezultāti

22 no pētījumā iesaistītajiem slimniekiem (22/28, 79 %) serumā bija antiHIV antivielas. CD4 šūnu skaits asinīs trijiem no tiem (14 %) bija mazāks par 200 mm³, deviņiem (41 %) – 200-499 mm³, bet pārējiem 10 (45 %) pārsniedza 500 šūnas mm³.

Visi slimnieki bija inficēti ar vīrushepatītu C (HCV), kas bija iegūts IVN lietošanas laikā.

Aknu funkcijas raksturojošās alanīna transamināzes (ALAT) līmenis serumā tika noteikts 27 slimniekiem un bija nedaudz palielināts (< 135 U/l, norma 0–45) 14 (52 %) no tiem, bet mēreni paaugstināts (229 U/l) – vienam. Sārmainās fosfatāzes līmenis bija nedaudz paaugstināts (Max 439 U/l, norma 64–306) diviem slimniekiem (2/27, 7 %).

Seruma albumīna līmenis bija nedaudz pazemināts (Min 24,9 g/l, norma 38–51) diviem slimniekiem no 27 (7 %).

Protrombīna līmenis tika noteikts 21 slimniekam, un visiem tas atbilda normai.

Ceruloplazmīna līmenis serumā visiem slimniekiem bija normas robežās, bet vara koncentrācija bija nedaudz paaugstināta sešiem slimniekiem (Max 31,5 μmol/l, norma 24,4).

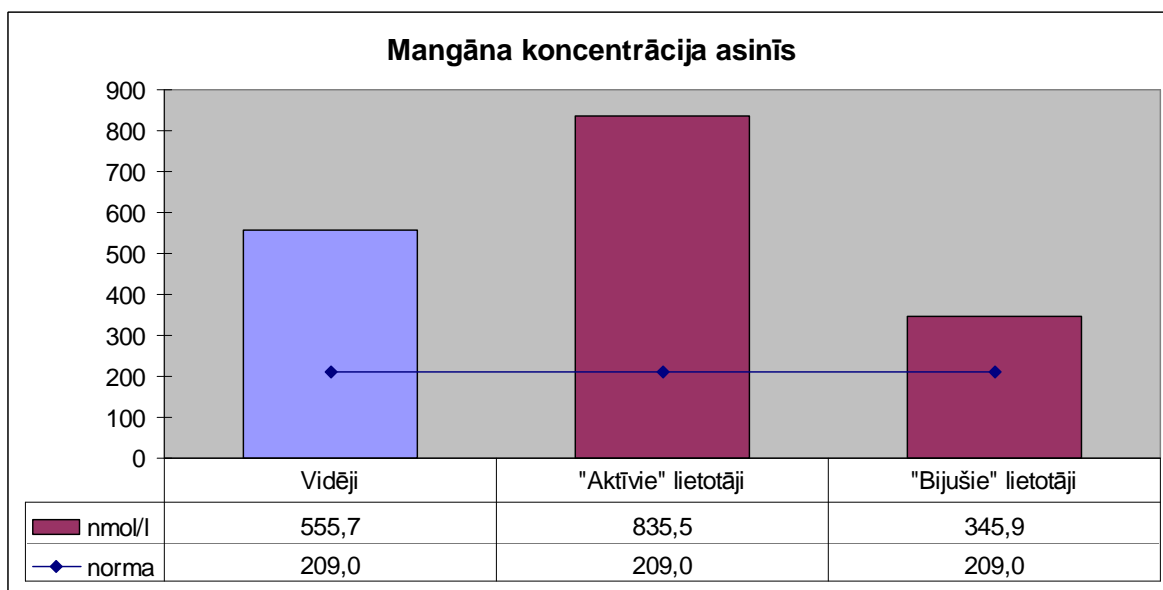
9.4.2. Mangāna koncentrācija asinīs

Paaugstināta Mn koncentrācija asinīs slimniekiem bija ļoti raksturīga. Tā tika konstatēta 26 slimniekiem (93 %) un vidēji sasniedza 555,7 ± 466,0 nmol/l (Min 114,1, Max 2101,7), kas nozīmīgi pārsniedz pieļaujamo normu (≤ 209 nmol/l).

Nosakot Mn koncentrāciju asinīs, tika konstatēta būtiska tās atšķirība (T = 3,042, p = 0,005) starp „aktīvajiem” efedrona lietotājiem (12/28, 43 %) un tiem slimniekiem, kuri apgalvoja, ka narkotiku lietošanu pārtraukuši vismaz pirms viena gada (16/28, 57 %).

11 (11/12, 92 %) „aktīvo” efedrona lietotāju asinīs Mn koncentrācija pārsniedza normu un vidēji bija 835,5 ± 624,7 nmol/l (Min 200,9, Max 2101,7).

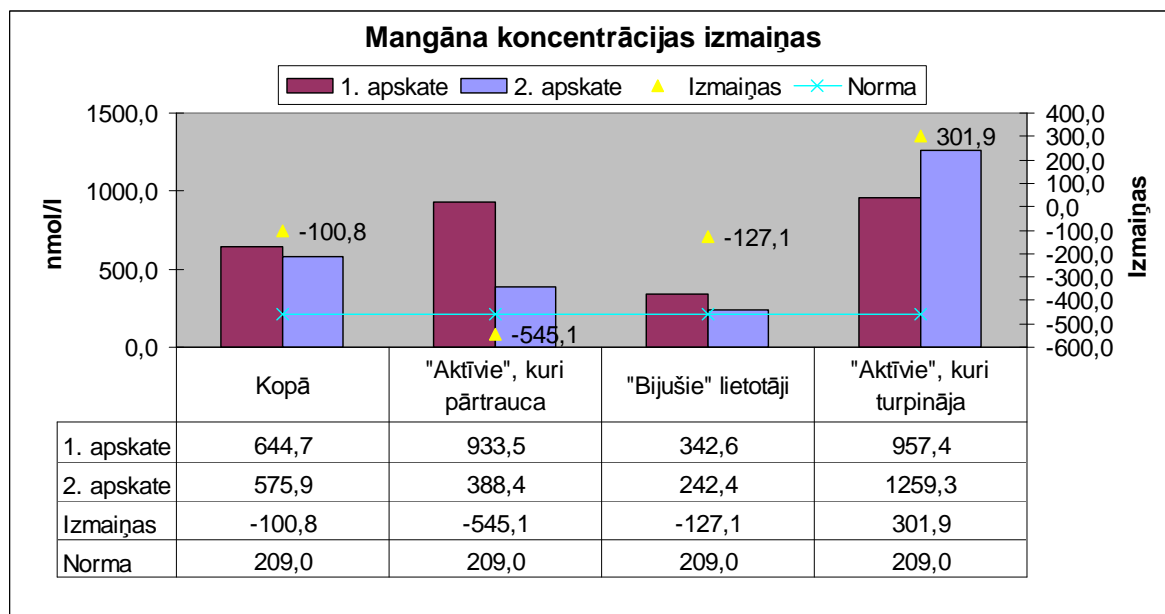
Arī 15 (15/16, 94%) „bijušo” efedrona lietotāju asinīs Mn koncentrācija bija paaugstināta, taču tā bija vairāk nekā divas reizes zemāka nekā „aktīvajiem” lietotājiem, vidēji sasniedzot 345,9 ± 147,4 nmol/l (Min 114,1, Max 726,7). Šie dati atspoguļoti 13. grafikā.



13. grafiks. Mn koncentrācija asinīs. Paaugstināta Mn koncentrācija asinīs bija raksturīga pazīme lielākajai daļai slimnieku, taču īpaši spilgti tā izpaudās „aktīvajiem” efedrona lietotājiem

9.4.2.1. Mangāna koncentrācijas asinīs izmaiņas dinamikā

No 18 slimniekiem, kuri tika novērtēti atkārtoti, Mn koncentrācija asinīs tika noteikta 17 (94 %). Rezultātus izvērtējot dinamikā, saglabājās nozīmīgas atšķirības Mn koncentrācijā asinīs slimniekiem, kuri aktīvi turpināja lietot efedronu, un tiem, kuri tā lietošanu bija pārtraukuši ($T = 2,683$, $p = 0,017$). Slimniekiem, kuri noliedza efedrona lietošanu pēc pirmās apskates, Mn koncentrācija asinīs būtiski samazinājās (vidēji par $545,1 \pm 637,9$ nmol/l) un sasniedza $388,4 \pm 95,4$ nmol/l (Min 311,0, Max 520,6), turpretī slimniekiem, kuri turpināja to lietot, Mn koncentrācija asinīs turpināja paaugstināties (vidēji par $301,9 \pm 663,8$ nmol/l) un sasniedza $1259,3 \pm 1300,7$ nmol/l (Min 241,0, Max 3289,3). Neviens no tiem atkārtoti izvērtētajiem slimniekiem, kuri jau pirmās apskates reizē tika raksturoti kā „bijušie” efedrona lietotāji, narkotiku lietošanu nebija atsācis, un Mn koncentrācija viņu asinīs turpināja samazināties (vidēji par $127,1 \pm 136,8$ nmol/l) un sasniedza $242,4 \pm 79,5$ nmol/l (Min 115,0, Max 319,0), kas tikai nedaudz pārsniedza pieļaujamo normu.

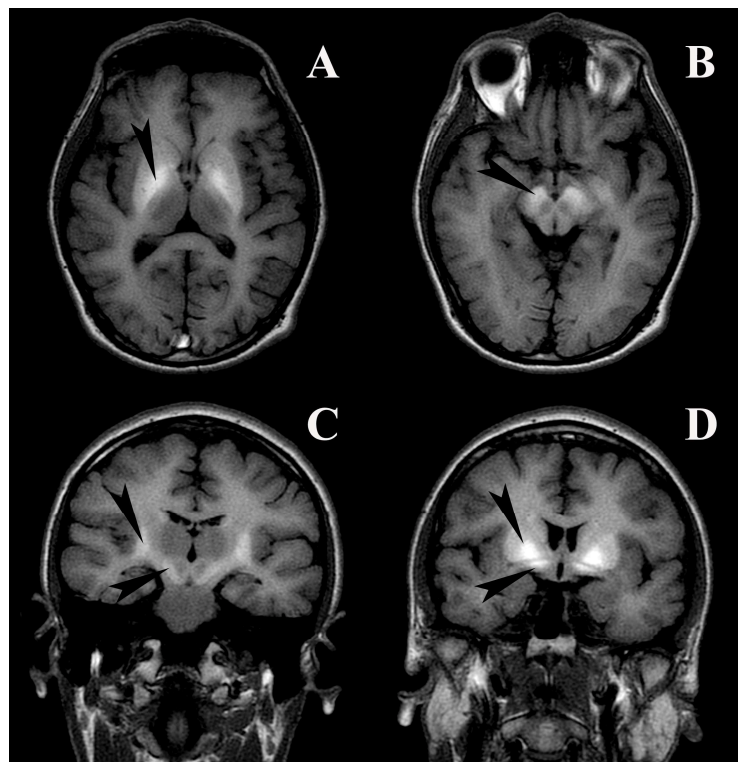


14. grafiks. Mn koncentrācijas izmaiņas asinīs dinamikā atkārtoti novērotajiem slimniekiem. Tiem, kuri efedrona lietošanu bija pārtraukuši, Mn koncentrācija asinīs nozīmīgi samazinājās un pakāpeniski tuvojās normālai, bet slimniekiem, kuri joprojām lietoja efedronu, Mn koncentrācija asinīs turpināja paaugstināties

9.5. Magnētiskās rezonanses galvas smadzenēm rezultāti

Izmaiņas MR attēlos slimniekiem bija ļoti raksturīgas. Tās tika konstatētas vairāk nekā trim ceturtdaļām slimnieku (24/28, 86 %) un raksturojās ar abpusēju un simetrisku paaugstinātu patoloģiska signāla intensitāti dažādās bazālo gangliju struktūrās T1 uzsvērtās sekvences attēlos. Tikai četriem slimniekiem, kuri efedronu nebija lietojuši vismaz divus gadus, netika konstatētas nekādas izmaiņas arī bazālajos ganglijos, un viņu MR izmeklējums tika novērtēts kā norma. Arī pārējiem slimniekiem, neskaitot hiperintensitāti dažādās bazālo gangliju struktūrās T1 uzsvērtās sekvences attēlos, citas nozīmīgas fokālas izmaiņas netika konstatētas nevienā no izmeklētajām sekvencēm (T1 un T2 uzsvērtās sekvences, FLAIR).

Raksturīgās izmaiņas biežāk un izteiktāk tika novērotas *globus pallidus* (GP) struktūrā. Dažādas izteiktības hiperintensitāte tika novērota 24 slimniekiem: sešiem tā tika raksturota kā izteikta, septiņiem – kā mēreni izteikta, bet 11 slimniekiem – kā viegli izteikta (sk. 15. grafiku, 12. A, C, D attēlu).

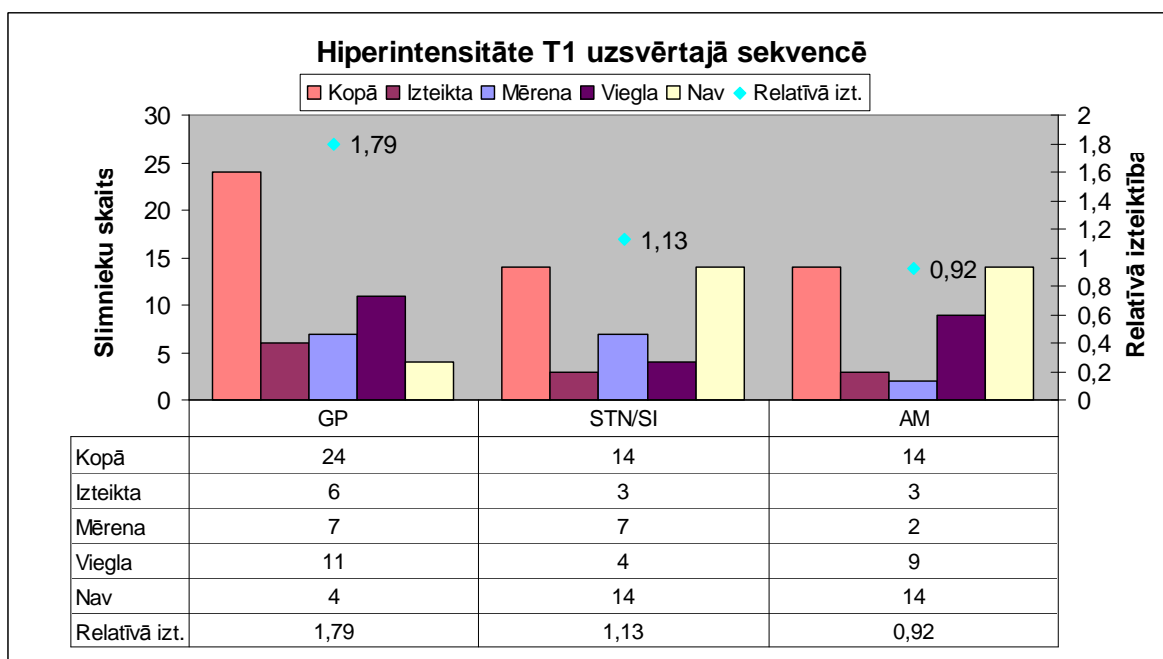


12. attēls. MR T1-uzsvērtajā sekvencē „aktīvajam” efedrona lietotājam. Slimnieks Nr. 7. A. Aksiālā plaknē redzama abpusēja simetriska hiperintensitāte GP struktūrās. B. Aksiālā plaknē redzama abpusēja simetriska hiperintensitāte AM un STN struktūrās. C. Koronārā plaknē redzama abpusēja simetriska hiperintensitāte GP un STN struktūrās. D. Koronārā plaknē redzama abpusēja simetriska hiperintensitāte GP un SI struktūrās

Lai gan 16 slimniekiem vienlaikus ar hiperintensitāti GP struktūrās tika novērota pastiprināta signāla intensitāte arī *substantia nigra* (STN)/*substantia innominata* (SI) un/vai vidussmadzeņu priekšējo daļu (*anterior midbrain*, AM) zonās, nevienam tā nebija izteiktāka par hiperintensitāti GP.

14 slimniekiem vienlaikus ar hiperintensitāti GP struktūrās tā tika novērota arī STN/SI struktūrās: trijiem no tiem tā tika raksturota kā izteikta, septiņiem – kā mēreni izteikta, bet četriem – kā viegli izteikta (sk. 15. grafiku, 12. B, C, D attēlu). 12 no tiem (12/14, 86 %) tika novērota arī hiperintensitāte AM struktūrās.

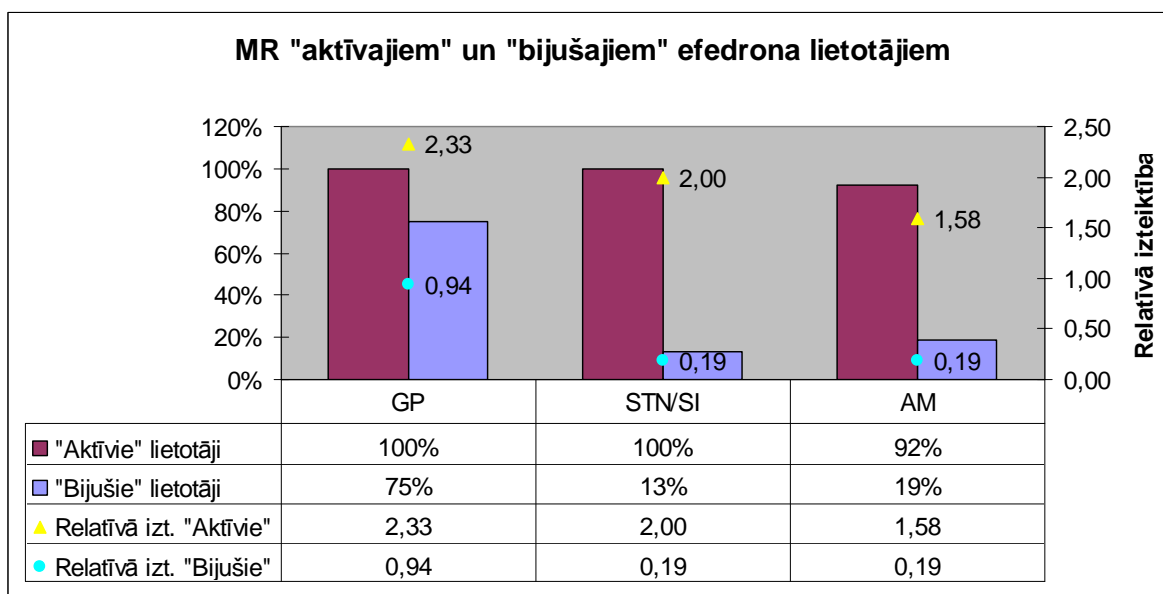
Tāpat 14 slimniekiem vienlaikus ar hiperintensitāti GP struktūrās tā tika novērota arī AM struktūrās. Tā bija relatīvi vājāk izteikta nekā STN/SI struktūrās un trijiem slimniekiem tika raksturota kā izteikta, diviem – kā mēreni izteikta, bet deviņiem – kā viegli izteikta (sk. 13. grafiku, 12. B attēlu). 12 no tiem (12/14, 86 %) tika novērota arī hiperintensitāte STN/SI struktūrās.



15. grafiks. MR galvas smadzenēm T1 uzsvērtajā frekvencē. Biežāk un izteiktākas izmaiņas tika novērotas *globus pallidus* (GP) struktūrā. Aptuveni pusei slimnieku, galvenokārt „aktīvajiem” efedrona lietotājiem, tika novērota arī mazāk izteikta hiperintensitāte *substantia nigra* (STN)/*substantia innominata* (SI) un/vai vidussmadzeņu priekšējo daļu (*anterior midbrain*, AM) struktūrās

Galvas smadzeņu MR dati būtiski atšķīrās „aktīvajiem” efedrona lietotājiem un slimniekiem, kuri apgalvoja, ka nav to lietojuši vismaz vienu gadu ($T = 9,216$, $p = 0,000$). Izmaiņas GP struktūrās tika konstatētas visiem „aktīvajiem” efedrona lietotājiem ($T = 5,181$,

p = 0,000). Salīdzinājumā ar „bijušajiem” lietotājiem tās bija spilgtāk izteiktas un visiem slimniekiem asociējās ar hiperintensitāti STN/SI (T = 7,491, p = 0,000), bet 11 slimniekiem (11/12, 92 %) arī AM struktūrās (T = 5,100, p = 0,000). 12 no 16 „bijušajiem” efedrona lietotājiem (12/16, 75 %) tika novērota hiperintensitāte GP struktūrā, tā bija mazāk izteikta un tikai diviem slimniekiem (2/16, 13 %) asociējās ar izmaiņām STN/SI un AM struktūrās, bet vienam – tikai AM zonā (sk. 16. grafiku).



16. grafiks. MR galvas smadzenēm T1 uzsvērtajā frekvencē „aktīvajiem” un „bijušajiem” efedrona lietotājiem. Hiperintensitāte GP T1 uzsvērtajā frekvencē tika novērota visiem „aktīvajiem” metakatinona lietotājiem. Salīdzinājumā ar „bijušajiem” lietotājiem izmaiņas bija vairākas reizes izteiktākas un daudz biežāk asociējās ar hiperintensitāti arī STN/SI un AM struktūrās. GP – *globus pallidus*, STN – *substantia nigra*, SI – *substantia innominata*, AM – vidussmadzeņu priekšējās daļas (*anterior midbrain*)

9.5.1. MR izmaiņas dinamikā

Deviņiem no 18 slimniekiem (9/18, 50 %), kuri tika novērtēti atkārtoti, bija iespējams galvas smadzeņu MR datus salīdzināt dinamikā (vidēji $33,2 \pm 19,1$ mēnešus pēc pirmās izmeklēšanas). Diviem no četriem slimniekiem, kuri pirmajā apskates reizē tika raksturoti kā „bijušie” efedrona lietotāji un arī turpmākajā laikā efedrona lietošanu noliedza, hiperintensitāte T1 uzsvērtajā sekvencē GP zonā samazinājās, bet STN/SI un AM struktūrās izzuda pavisam. Vienam slimniekam (Nr. 3) jau pirmās apskates reizē nekādas izmaiņas netika konstatētas, bet vēl vienam (Nr. 17) joprojām saglabājās viegli izteikta hiperintensitāte GP struktūrā. Divi (Nr. 10 un 13) no pieciem slimniekiem, kuri sākotnēji tika raksturoti kā „aktīvie” efedrona lietotāji, joprojām lietoja narkotikas, un viņu MR dati

līdzīgi kā iepriekš uzrādīja patoloģisku hiperintensitāti gan GP, gan STN/SI un AM zonās. Trīs slimnieki turpmāku efedrona lietošanu noliedza, un diviem no viņiem (Nr. 7 un 22) patoloģiskā signāla intensitāte bija pilnībā izzudusi visās bazālo gangliju struktūrās, bet trešajam slimniekam (Nr. 1) tā bija pastiprinājusies gan GP, gan STN/SI un AM struktūrās.

Desmit slimniekiem citās klīnikās pirms viņu iesaistīšanās pētījumā tika veikta MR, lai noskaidrotu kustību traucējumu iemeslu. Tādējādi bija iespēja salīdzināt agrāk veiktas MR attēlus ar tiem, kas tika iegūti pētījuma laikā. Līdzīgi kā dinamikā novērotajiem, arī tiem četriem slimniekiem, kuri bija turpinājuši lietot efedronu, sākotnēji konstatētā hiperintensitāte pieauga vai būtiski nemainījās. Turpretī pieciem no sešiem slimniekiem, kuri bija pārtraukuši lietot efedronu, sākotnējā hiperintensitāte bazālo gangliju zonās laika gaitā samazinās vai pat izzuda pavisam (sk. 13. attēlu) un tikai vienam (Nr. 17), kurš neilgu laiku pēc ambulatori veiktā pirmā MR izmeklējuma turpināja aktīvi lietot efedronu, pieauga hiperintensitāte GP un STN/SI zonās.



13. attēls. Atkārtoti MR izmeklējumi T1 uzsvērtajā sekvencē (slimnieks Nr. 6). A. Sagitālajā plaknē redzama patoloģiska hiperintensitāte GP struktūrās laikā, kad slimnieks lietoja efedronu. B. Pēc 14 mēnešiem redzama nozīmīga signāla intensitātes mazināšanās

10. Diskusija

10.1. Novērotā sindroma klīniskās īpatnības un alternatīvās diagnozes

Galveno klīnisko izpausmju raksturs norāda, ka šajā darbā aprakstītais sindroms 28 efedrona lietotājiem ir saistīts ar ekstrapiramidālās sistēmas bojājumu. Par iespējamu Mn toksisku iedarbību liecināja tas, ka līdzīga rakstura kustību traucējumi tika aprakstīti Mn ieguves un apstrādes rūpniecībā nodarbinātajiem.^{195, 202, 207, 253} Arī slimniekiem, kas saņēmuši parenterālu barošanu ar augstu Mn saturu²⁵⁴⁻²⁵⁶, un pacientiem ar aknu cirozi, pie kuras ir traucēta Mn izvade no organisma, tika novēroti kustību traucējumi.^{193, 205, 227, 257} Tāpēc, ņemot vērā, ka visi slimnieki bija mājas apstākļos pašgatavota surogātmetkatinona (efedrona) lietotāji, kuri narkotiku pagatavošanas laikā izmantoja KMnO₄, par galveno sindroma norisi izskaidrojošo teoriju tika izvirzīta neirotoksicitāte, kas klīniski raksturojas ar parkinsonismu, kuru izraisījusi Mn toksiska iedarbība. To vēl vairāk pastiprināja fakts, ka neviena Mn neirotoksicitātei alternatīva diagnoze pārliecinoši nevarēja izskaidrot aprakstītos kustību traucējumus.

Pirms simptomu parādīšanās efedrona lietošanas laiks slimniekiem bija atšķirīgs. Tā, piemēram, slimnieci Nr. 28, gaitas traucējumi parādījās jau četrus mēnešus pēc pirmās efedrona injekcijas, bet slimniekam Nr. 10 – tikai pēc 20 gadus ilgas regulāras efedrona lietošanas. Atšķirīgais laika posms līdz pirmajiem simptomiem, jādodomā, bija saistīts ar dažādu efedrona lietošanas intensitāti, šķīduma neviendabīgo ķīmisko tīrību, kā arī novēloto klīniskā sindroma atpazīšanu.

Aprakstīto kustību traucējumu sindromu klīniski visvairāk raksturoja posturāla nestabilitāte un gaitas traucējumi, kas bija galvenie ikdienas aktivitātes ierobežojošie faktori. Raksturīgi simptomi bija arī runas traucējumi, akinēzija, mikrogrāfija un pēdu distonija. Kustību traucējumu sindroms efedrona lietotājiem bija izteikti vienvēidīgs, atšķirībā no parasti vieglāk noritošā un klīniski daudzveidīgākā sindroma Mn ieguvē un apstrādē nodarbinātajiem.^{184, 196, 258} Tajā pašā laikā slimniekiem netika novērotas idiopātiskajai Parkinsona slimībai (PS) raksturīgas pazīmes. Atšķirībā no parkinsonisma PS gadījumā, bet līdzīgi Mn ieguvē un apstrādē nodarbinātajiem arodslimniekiem šiem slimniekiem netika novērota miera trīce, viņiem bija raksturīga gaita uz pēdu ārmalām, īpašas grūtības iet un krišana atmuguriski. Arī parkinsonisma simptomu simetrija, īpatnēja rakstura runas

traucējumi un levodopas medikamentozās terapijas neefektivitāte atšķir aprakstīto sindromu no PS.^{198, 207, 211}

Lai arī pie progresējošās supranukleārās paralīzes (PSP, Stīla-Ričardsona-Olševska sindroms [*Steele-Richardson-Olszewski Syndrome*]) ir raksturīga posturāla nestabilitāte, dizartrijs un distonijas, kā arī levodopas medikamentu neefektivitāte, slimniekiem netika konstatēta PSP tik raksturīgā skata parēze un rumpja (aksiālas) rigiditātes.^{142, 145} Tāpat netika konstatētas PSP tipiskās izmaiņas MR attēlos.^{148, 151}

Arī vara un ceruloplazmīna raksturlielumi serumā slimniekiem nebija izmainīti, un nebija Vilsona (*Wilson*) slimībai raksturīgo izmaiņu MR attēlos.^{259, 260}

Tā kā aprakstītais sindroms pirms tā konstatēšanas arī HIV negatīviem slimniekiem tika saistīts ar HIV/AIDS izpausmēm, kā arī visi pētījumā iesaistītie slimnieki bija inficēti ar HCV, nozīmīgi bija izanalizēt cēloņus un sakarības, kas izskaidro augsto ar asinīm pārnēsājamo infekciju sastopamību IVN lietotāju vidū.

Ekstrapiramidāli kustību traucējumi ar parkinsonismu ir sastopami slimniekiem ar HIV infekciju, parasti – tās vēlīnajās stadijās, kad CD4 šūnu skaits ir ievērojami samazināts. Parkinsonisms ir saistīts ar AIDS demences kompleksu²³⁷ un CNS oportūnistisko infekciju^{236, 238}, retāk tas ir izolēta HIV infekcijas izpausme.²³⁹ Lai arī 22 slimnieki, tostarp pirmie 15, bija HIV inficēti un deviņiem no tiem atbilstoši *CDC* kritērijiem²⁴⁹ bija AIDS, bet vēl astoņi bija asimptomātiski HIV inficēti ar normālu CD4 šūnu skaitu asinīs, nevienam no viņiem netika konstatēta demence vai fokālas izmaiņas MR un CT izmeklējumos. Pēc tam, kad šis īpatnējais kustību traucējumu sindroms tika konstatēts arī HIV negatīviem slimniekiem, HIV infekcijas primārā nozīme sindroma attīstībā tika izslēgta. HIV negatīvi ir seši no 28 pētījumā iesaistītajiem slimniekiem (21 %).

Lai gan ar HCV bija inficējušies visi pētījumā iesaistītie slimnieki, nav zināms, ka tas izraisītu CNS bojājumu ar ekstrapiramidāliem traucējumiem. Arī aknu mazspēja un ciroze, kas palielina respiratoras ģenēzes Mn neirotoksicitātes iespējamību ar slimniekiem¹⁹⁷ un var būt saistīta ar ekstrapiramidāla rakstura kustību traucējumiem^{193, 261}, pētījumā iesaistītajiem slimniekiem netika novērota. Nevienam no šiem slimniekiem klīniski nebija izteikta dzelte vai portālās hipertensijas simptomi. 14 slimniekiem (50 %) tika veikts vēdera ultrasonogrāfijas izmeklējums, kurā dati par portālu hipertensiju netika iegūti, bet vēl diviem slimniekiem hepatīta norises precizēšanai tika veikta aknu biopsija, kas liecināja par hronisku aktīvu hepatītu bez norādēm par aknu cirozi.

Līdzīgi kā vispārējā atkarības slimnieku populācijā,²⁶² arī efedrona lietotājiem bieži tika novērota tieksme uz alkoholismu un to pavadoša alkohola polineiropātija.

Astoņiem slimniekiem tika pielietota medikamentoza terapija, kas visos gadījumos diemžēl izrādījās neefektīva. Zinot par vairākiem veiksmīgiem helatoru terapijas rezultātiem arodnosacīta Mn parkinsonisma terapijā²¹⁷, diviem „aktīvajiem” efedrona lietotājiem, kuriem simptomi turpināja progresēt (Nr. 10 un 24), saskaņā ar lietošanas instrukciju²⁶³ tika uzsākta helatoru terapija ar CaNaDTPA. Slimnieks Nr. 10 sliktās līdzestības dēļ saņēma tikai trīs medikamenta devas sešu dienu laikā (viena deva satur 1g CaNaDTPA). Lai gan Mn koncentrācija asinīs būtiski pazeminājās (par 28 %), sindroma klīniskajā norisē nekāda pamanāma uzlabošanās vai pasliktināšanās netika novērota. Slimnieks Nr. 24 saņēma desmit medikamenta devas 15 dienu laikā. Mn koncentrācija viņa asinīs pazeminājās nebūtiski (par 0,5 %), un arī viņam sindroma klīniskajā norisē nekāda pamanāma uzlabošanās vai pasliktināšanās netika novērota.

Pirms slimnieku iesaistīšanās pētījumā vairākiem no viņiem tika noteikta PS diagnoze un uzsākta terapija ar dažādiem atbilstošās grupas medikamentiem. Diviem slimniekiem tika pielietota levodopu saturošu medikamentu terapija, kas nevienam nedevis nekādus slimības gaitas uzlabojumus un tāpēc tika atcelta. Arī medikamentu atcelšana neizraisīja nekādas izmaiņas – ne pozitīvas, ne negatīvas. Levodopas neefektivitāte šī sindroma ārstēšanā atbilst pētījumu datiem par tās neefektivitāti Mn parkinsonisma gadījumā arodslimniekiem.²¹¹ Vēl sešiem slimniekiem ārstēšanā tika pielietots amantadīns. Tā lietošana neizraisīja ne pozitīvu, ne negatīvu efektu un tāpēc tika atcelta. Arī amantadīna atcelšana nesaistījās ar kādām izmaiņām klīniskā sindroma norisē.

Medikamentozās terapijas neefektivitātes dēļ pašlaik tiek meklēti risinājumi, lai uzlabotu klīniskā sindroma norisi, izmantojot nemedikamentozās ārstēšanas metodes. Saskaņā ar šī pētījuma darba grupas secinājumiem²⁶⁴, šobrīd pirmām kārtām ir apsverama dziļā smadzeņu stimulācija (*deep brain stimulation*, DBS) smadzeņu stumbra pedunculopontīnajā kodolā (*pedunculopontine nucleus*, PPN). PPN DBS līdz šim ir uzrādījusi pozitīvus rezultātus akinēzijas, posturālas nestabilitātes un kritienu mazināšanai parkinsonisma gadījumā.^{265, 266}

10.2. Hiper-manganēmija asinīs un izmaiņas MR attēlos

Aprakstītajiem slimniekiem, īpaši tiem, kuri turpināja aktīvi lietot narkotikas, bija paaugstināta Mn koncentrācija asinīs un MR attēlos T1 uzsvērtajā sekvencē tika novērota hiperintensitāte bazālo gangliju struktūrās, galvenokārt – GP.

Tā kā mangānam piemīt paramagnētiķa īpašības, tas paaugstina signāla intensitāti T1 uzsvertās frekvences attēlos tajās galvas smadzeņu struktūrās, kurās uzkrājas pirmām kārtām GP un STN *pars reticulata*.^{219, 267} Šādas izmaiņas ir raksturīgas Mn neirotoksicitātei^{184, 196, 198} un tika novērotas visiem „aktīvajiem” efedrona lietotājiem. Līdzīgas izmaiņas, tikai mazāk intensīvas, tika novērotas arī slimniekiem, kas efedrona lietošanu bija pārtraukuši vismaz pirms gada vai ilgāk. Tas saskan ar MR novērojumiem, kas veikti Mn ieguvē un apstrādē nodarbinātajiem pēc toksiskā aģenta ekspozīcijas pārtraukšanas.¹⁹⁶ Hiperintensitāte bazālo gangliju struktūrās ir novērota arī slimniekiem ar aknu mazspēju un cirozi^{234, 261}, un tā var būt saistīta ar ekstrapiramidāla rakstura kustību traucējumiem.¹⁹³ Šiem slimniekiem parkinsonisma pazīmes izzuda pēc veiksmīgas aknu transplantācijas.^{205, 206}

Slimniekiem, kuriem kustību traucējumi attīstījās efedrona lietošanas laikā, atšķirībā no PS slimniekiem arī PET izmeklējumā nigrostriatālajos traktos presinaptiski nekādas nozīmīgas izmaiņas netika atklātas.²⁶⁸ Tas liecina par netraucētu dopamīnerģisko pārvadi nigrostriatālajā sistēmā un saskan ar novērojumiem Mn arodslimniekiem un eksperimenta dzīvniekiem, kuriem kustību traucējumi tika izraisīti, intravenozi ievadot MnCl.^{218, 269}

Tajā pašā laikā ne vienmēr tika novērota saistība starp hiperintensitāti bazālo gangliju struktūrās un klīnisko izpausmju izteiktību. Slimniekiem, kuri bija pārtraukuši lietot efedronu, raksturīgās izmaiņas MR attēlos samazinājās vai izzuda pavisam, taču viņu neiroloģiskais stāvoklis neuzlabojās, bet lielākajai daļai dinamikā izvērtēto slimnieku tika novērota pat neliela parkinsonisma, īpaši – akinēzijas un distoniju, izteiktības pastiprināšanās. Tas liecina par paliekošu nervu šūnu bojājumu pat pēc Mn koncentrācijas normalizēšanās, un ir iespējams, ka hipermanganēmija darbojas kā palaidējmehānisms ilgstošam neurodeģeneratīvam procesam, kas var turpināt attīstīties, arī normalizējoties Mn koncentrācijai audos.^{270, 271}

Par permanentu šūnu bojājumu liecina arī šī pētījuma darba grupas veikto funkcionālās MR izmeklējumu dati.²⁷² Veicot MR traktogrāfiju (*diffusion tensor imaging*, DTI) 10 slimniekiem un izmeklējuma rezultātus salīdzinot ar 15 kontroles grupā iekļautajiem veselajiem cilvēkiem, tika novērota raksturīga funkcionējošo traktu samazināšanās, kas skar premotorās garozas zonas labajā puslodē un abpusēji mediāli prefrontālo garozu (*medial prefrontal cortex*, sk. 14. attēlu).

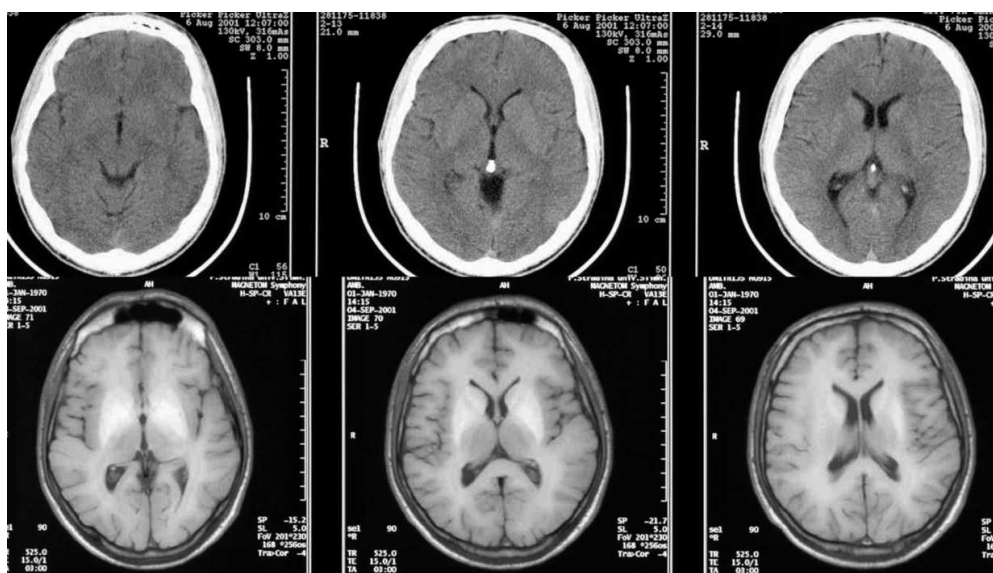
Šīs neuroanatomiskās izmaiņas norāda uz bojājumu galvenokārt prefrontālajās zonās, bet neskar primāros un sekundāros motorās garozas laukus, un tas saskan ar klīniski novēroto, proti, slimniekiem nav piramidālās sistēmas bojājuma pazīmju. Tādējādi funkcionālās

neuroanatomiskās īpatnības apstiprina klīniski novēroto un liecina par augstākā līmeņa kustību kontroles traucējumiem (*higher-level motor programming disorder*), kas, iespējams, saistīti ar prefrontālās garozas kavējošās funkcijas traucējumiem.²⁷³



14. attēls. Izmaiņas MR DTI. Salīdzinājumā ar kontroles grupu slimniekiem konstatēta funkcionālās anizotropijas samazināšanās premotorajā garozā labajā puslodē (A – augšējā rindā) un abpusēji mediāli prefrontālajā garozā (B – apakšējā rindā)

Līdzīgi kā slimniekiem ar Mn intoksikācijas nosacītu arodsaslimšanu,²⁷⁴ arī pētījumā iesaistītajiem slimniekiem raksturīgās izmaiņas bija konstatējamas tikai MR attēlos, bet CT izmeklējumā nekādas izmaiņas netika konstatētas (sk. 15. attēlu).



15. attēls. CT (augšējā rindā) slimniekam Nr. 21 ar efedrona lietošanas izraisītu parkinsonismu neuzrāda nekādas izmaiņas, bet MR T1 uzsvērtajā sekvencē (apakšējā rindā) ir redzama raksturīgā hiperintensitāte GP

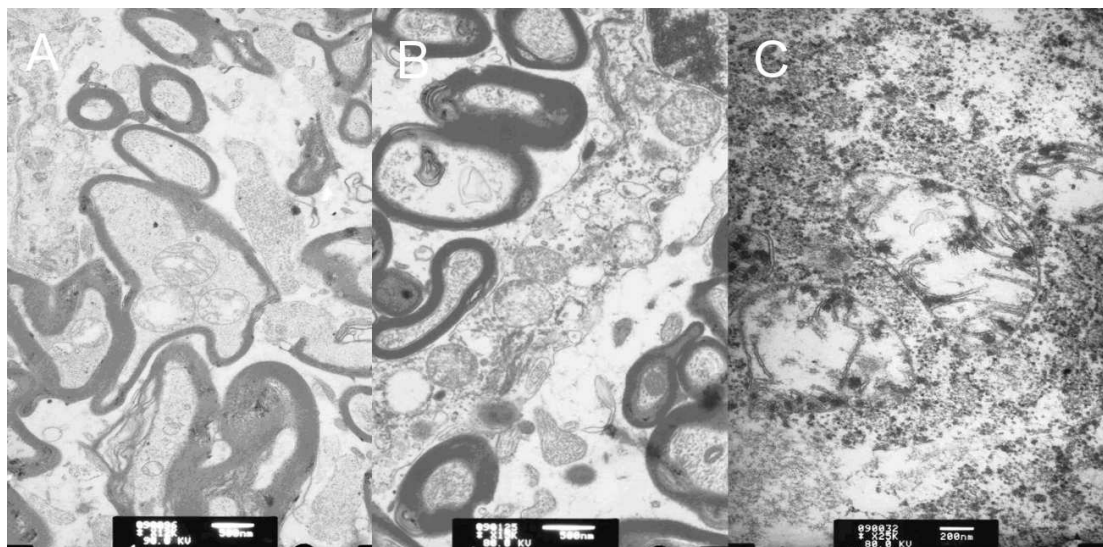
10.3. Sindroma patoģenēze

Mangāna neirotoksicitātes avots acīmredzami bija saistīts ar KMnO_4 izmantošanu metkatinona gatavošanas procesā, kad tas tika izmantots tā stipro oksidējošo īpašību dēļ, lai efedrīnu vai pseidoefedrīnu pārvērstu par metkatinonu (efedronu). Šī reakcija parasti tika veikta mājas apstākļos un atkarībā no pieejamības par substrātu tika izmantoti dažādi efedrīnu vai pseidoefedrīnu saturoši medikamenti. Neīstenojot nekādus nozīmīgus pasākumus, lai attīrītu efedronu no piemaisījumiem, šķīdums, kas saturēja KMnO_4 un etiķskābes piemaisījumus, tika ievadīts intravenozi vairākas reizes diennaktī, parasti – daudzas dienas pēc kārtas.²²³ Tā kā parenterāli ievadītais šķīdums saturēja simtiem reižu lielāku mangāna koncentrāciju²², salīdzinot ar to, kas asinīs nonāk ar uzturu, mangānu no organisma izvadošo mehānismu kapacitāte nebija pietiekama un tas uzkrājās, arī CNS, kur, toksiski iedarbojoties uz bazālo gangliju struktūrām, izraisīja aprakstītos ekstrapiramidālās sistēmas bojājuma simptomus.

Ir zināms, ka Mn ir nozīmīga loma CNS attīstībā un normālā funkcionēšanā, galvenokārt kā fermentu superoksīdismutāzes un glutamīnsintetāzes kofaktoram, tomēr pārmērīgā daudzumā tam ir toksiska iedarbība.^{275, 276} Kaut arī Mn izraisītā CNS bojājuma patoģenētiskie mehānismi ir visai neskaidri, tomēr ir zināms, ka pēc intravenozas Mn ievades tā pusizvades periods ir četras reizes lielāks (aptuveni 40 dn) nekā pēc ekvivalentas devas slodzes, kas uzņemta perorāli.¹⁸ Tādējādi pēc atkārtotas intravenozas efedrona ievades asinīs veidojās noturīga hipermanganēmija, un tai sekojoša mangāna deponēšanās audos, tostarp CNS bazālo kodolu struktūrās. Šie faktori arī izskaidro novērotās atšķirības Mn koncentrācijā asinīs un izmaiņās MR izmeklējumā starp „aktīvajiem” lietotājiem, kuriem izmaiņas bija vairāk izteiktas, un tiem slimniekiem, kuri efedrona lietošanu bija pārtraukuši. Šobrīd ir aprakstīti divi iespējamie Mn neirotoksicitātes mehānismi: šūnu komponentu oksidācija ar tajā nonākušajiem reducētiem gatavajiem trīsvērtīgā Mn^{3+} kompleksiem un divvērtīgā Mn^{2+} kavējošā ietekme uz Ca^{2+} atkarīgo enerģijas metabolismu (adenozīna trifosfāta [ATF] producēšanu) mitohondrijos.²⁷⁷ Arī šī pētījuma darba grupas novērojumi liecina par mitohondriju strukturālu bojājumu aprakstīto slimnieku bazālo gangliju neironos un glijas šūnās (sk. 16. attēlu).²⁷⁸

Parenterālais narkotiskās vielas ievadīšanas ceļš un stiprā KMnO_4 oksidējošā iedarbība arī patoģenētiski atšķir šo sindromu no agrāk aprakstītajiem Mn neirotoksicitātes gadījumiem,

kas bija saistīti galvenokārt ar Mn oksīdus saturošu Mn daļiņu ieelpošanu un uzsūkšanos caur respiratoro sistēmu.^{191, 279}



16. attēls. Caurstarojošā elektronu mikroskopija. Ultraplānie (60-80 nm) griezumā, kontrastēti ar uranilacetātu un svina citrātu. Stereotaktiska smadzeņu biopsija GP līmenī slimniekam Nr. 5. A. Mitochondriju morfoloģiskās izmaiņas mielinēto nervu šūnu izaugumos (x 12 000). B. Mitochondriālās izmaiņas glijas šūnas izaugumā – kristu paplašināšanās un mitochondriju uzbriešana (x 15 000). C. Mitochondriju kristu paplašināšanās un ieslēgumu klātbūtne (x 25 000)

Nav zināms, vai KMnO_4 stiprā oksidējošā aktivitāte ir papildu faktors, kas izraisa viendabīgo kustību traucējumu sindromu efedrona lietotājiem. Ir iespējams, ka metkatinona iedarbībai raksturīgie psihostimulatoru efekti, īpaši – dopamīnerģisko termināļu stimulēšana, var pastiprināt Mn toksisko iedarbību uz bazālo gangliju struktūrām.²²²

Veiktajā pētījumā tika aprakstīti neiroloģiski traucējumi IVN lietotājiem, kas izpaužas kā permanents ekstrapiramidālās sistēmas bojājuma sindroms un ticami ir saistīts ar Mn neirotoksicitāti, kura saistīta ar sintēzes procesā izmantoto substrātu proporciju un atbilstošu reakcijas apstākļu nenodrošināšana un pārmērīgu neorganiskā Mn nonākšanu asinīs un uzkrāšanās audos, arī CNS.

Pētījuma dati parāda sekas, kādas rada nekontrolēta mājas apstākļos gatavota efedrona lietošana, un raisa diskusiju par plaši pieejamu narkotiku sintēzei izmantotu medikamentu aprites kārtību.

11. Secinājumi

1. Efedrona lietotājiem aprakstītais kustību traucējumu sindroms ir jauns mangāna parkinsonisma paveids un klīniski raksturojas ar dažādiem ekstrapiramidālās sistēmas bojājuma simptomiem, no kuriem raksturīgākie ir posturāla nestabilitāte, dizartrijs un akinēzija.
2. Kustību traucējumu sindroma iemesls ir toksisks ekstrapiramidālās sistēmas bojājums, ko izraisījusi nepilnīgi attīrīta, ar mangānu kontaminēta, mājas apstākļos pašgatavota surogātmetkatinona (efedrona) lietošana. Mangāna avots injicējamajā šķīdumā ir kālija permanganāts, kas tiek izmantots narkotiku gatavošanas procesā, lai efedrīnu vai pseidoefedrīnu pārvērstu par metkatinonu.
3. Aprakstītais sindroms paraklīniski raksturojas ar hipermanganēmiju asinīs un paaugstinātu abpusēju un simetrisku patoloģiska signāla intensitāti T1 uzsvērtajos attēlos, kas atspoguļo mangāna deponēšanos CNS bazālo kodolu struktūrās, galvenokārt *globus pallidus*, retāk – *substantia nigra/substantia innominata* un vidussmadzeņu priekšējo daļu zonās.
4. Paraklīnisko izmeklējumu rezultāti ir saistīti ar efedrona lietošanas intensitāti: gan hipermanganēmija, gan izmaiņas MR attēlos ir izteiktākas „aktīvajiem” lietotājiem.
5. Citas slimības tieši neietekmē aprakstītā kustību traucējumu sindroma norisi, un komorbiditāte ir saistīta galvenokārt ar noteiktajām saslimšanām – HIV un vīrushepatīta C infekciju, kuru izcelsmē būtisks faktors ir intravenozo narkotiku lietošana. Līdzīgi kā vispārējā atkarības slimnieku populācijā, arī efedrona lietotājiem bieži ir novērojams arī alkoholisms un to pavadoša alkohola polineuropātija.
6. Arī pēc efedrona lietošanas pārtraukšanas un tai sekojošas mangāna koncentrācijas samazināšanās vai pat normalizēšanās slimnieku klīniskais stāvoklis neuzlabojas, bet vairumā gadījumu pat nedaudz pasliktinās. Slimniekiem, kuri turpina efedrona lietošanu, kustību traucējumu sindroma izteiktība pieaug vēl vairāk.

12. Praktiskie ieteikumi

1. Mangāna neirotoksicitāte nav kazuistiska slimība, kas skar tikai tā ieguvē un apstrādē iesaistītos arodslimniekus attīstības valstīs, bet gan aktuāla slimība arī mūsu reģionā, kur tā ir saistīta ar intravenozu efedrona lietošanu. Tāpēc mangāna parkinsonisma iespējamība jāapsver visās situācijās, kad slimnieka stāvoklis liecina par abpusēju un simetrisku ekstrapiramidālās sistēmas bojājumu un klīniskajā sindromā prevalē posturāla nestabilitāte, akinēzijas un dizartrijs. Mangāna parkinsonisma iespējamība ir īpaši augsta, ja minētie simptomi skar slimnieku:
 - a. kurš ir gados jauns,
 - b. kuram ir zināma narkotiku lietošana anamnēzē,
 - c. kuram ir vīrushepatīta C infekcija,
 - d. kuram ir HIV/AIDS.
2. Lai korekti noteiktu mangāna parkinsonisma diagnozi, ir nepieciešams veikt MR izmeklējumu galvas smadzenēm. Bilaterāla un simetriska hiperintensitāte T1 uzsvērtajā sekvencē *globus pallidus* un retāk arī *substantia nigra/substantia innominata* un/vai vidussmadzeņu priekšējo daļu zonās ir augsti specifiska un liecina par mangāna akumulēšanos CNS. Tomēr arī normāla MR atradne neizslēdz mangāna parkinsonisma iespējamību, īpaši slimniekiem, kuri efedronu nav lietojuši vismaz vienu gadu. CT izmantošana diagnozes noteikšanai nav lietderīga, tā ir izmantojama vienīgi diferenciāldiagnostiskos nolūkos, ja MR nav pieejama.
3. Mangāna noteikšana asinīs ir vēlama visiem slimniekiem, kuriem ir aizdomas par mangāna neirotoksicitāti, jo hipermanganēmija asinīs ir sindromam augsti specifiska, tomēr metodes plašāku izmantošanu ierobežo tehniski sarežģītais process, un specifiski aprīkotas laboratorijas nepieciešamība. Arī normāla mangāna koncentrācija asinīs neizslēdz mangāna parkinsonisma iespējamību, īpaši slimniekiem, kuri efedronu nav lietojuši vismaz vienu gadu.
4. Mangāna neirotoksicitātei efedrona lietotājiem ir augsta komorbiditāte ar vīrushepatīta C un HIV infekcijām, tāpēc visiem slimniekiem, kuriem ir diagnosticēts mangāna parkinsonisms, ir lietderīgi piedāvāt veikt atbilstošus izmeklējumus.
5. Pašlaik nav zināma neviena efektīva – ne medikamentoza, ne nemedikamentoza – mangāna parkinsonisma ārstēšanas metode, tāpēc slimniekiem jebkādu specifisku medikamentu, arī pretparkinsonisma līdzekļu, nozīmēšana nav lietderīga, izņemot

klīniskos pētījumus. Slimnieku aprūpē ir nozīmīgi ārstēt blakusslimības, ja tādas ir, kā arī piemērot sociālā un psiholoģiskā atbalsta pasākumus.

6. Slimnieki jāinformē par augstu varbūtību, ka slimības gaita vēl vairāk pasliktināsies, ja viņi turpinās lietot efedronu. Tāpat viņiem jāpaskaidro, ka arī pēc efedrona lietošanas pārtraukšanas kustību traucējumi var progresēt, īpaši – pirmo sešu mēnešu laikā pēc pirmo simptomu parādīšanās.
7. Tā kā pētījuma dati parāda smagās sekas, kādas rada nekontrolēta mājas apstākļos gatavota surogātmetkatinona – efedrona lietošana, tas raisa diskusiju par plaši pieejamu narkotiku sintēzei izmantotu medikamentu aprites kārtību. Tāpat šie dati var tikt izmantoti sabiedrības informēšanai par narkotisko vielu lietošanas izraisītajām sekām.

13. Pielikumi

13.1. UPDRS paraugs

Unificētā Parkinsona slimības vērtēšanas skala

I. Mentālais stāvoklis, uzvedība un garastāvoklis			
1.	Intelektuālie traucējumi	2.	Domāšanas traucējumi (demences vai medikamentu intoksikācijas dēļ)
⊙	Nav	⊙	Nav
①	Mērena, pastāvīga aizmāršība ar daļēju notikumu atcerēšanos un bez citiem traucējumiem	①	Izteikta sapņošana
②	Vidēji izteikts atmiņas zudums ar dezorientāciju un mērenām grūtībām kompleksu problēmu risināšanā; viegls, bet pastāvīgi novērojams sadzīves funkciju traucējums, kura dēļ periodiski nepieciešama palīdzība	②	Dažreiz vai bieži halucinācijas vai murgi; kritikas nav, var traucēt ikdienas aktivitātes
③	Smags atmiņas zudums ar dezorientāciju laikā un telpā, izteiktas grūtības problēmu risināšanā	③	Pastāvīgas halucinācijas, murgi vai „ziedoša” psihoze, nav spējīgs rūpēties par sevi
④	Smags atmiņas zudums ar orientācijas saglabāšanos vienīgi personā, nespēja izdarīt spriedumus vai risināt problēmas: nepieciešama regulāra kopšana, pacientu nevar atstāt vienu	④	„Labdabīgas” halucinācijas ar saglabātu kritiku
3.	Depresija	4.	Motivācija/iniciatīva
⊙	Nav vērojama	⊙	Normāla
①	Periodiski vairāk izteiktas skumjas un nomāktība, vainas izjūta, kas nekad neturpinās vairākas dienas vai nedēļas	①	Mazāk spontānitātes nekā parasti, pasīvāks
②	Depresīva stāvokļa ieiļģšana (1 nedēļu un ilgāk)	②	Iniciatīvas trūkums, intereses trūkums par atsevišķām (ne rutīnām ikdienas) darbībām
③	Depresīva stāvokļa ieiļģšana ar veģetatīviem simptomiem (bezmiegs, anoreksija, svara zudums, intereses zudums)	③	Iniciatīvas trūkums, intereses trūkums par rutīnām ikdienas darbībām
④	Depresīva stāvokļa ieiļģšana ar veģetatīviem simptomiem un suicidālām domām vai mēģinājumiem	④	Nomāktība, pilnīgs iniciatīvas trūkums
II. Ikdienas aktivitātes			
5.	Runa	6.	Siekalošanās
⊙	Normāla	⊙	Normāla
①	Nedaudz traucēta, nav grūtības saprast pacienta runāto	①	Var būt vērojams palielināts siekalu daudzums mutē, siekalošanās naktī
②	Mēreni traucēta, dažreiz jālūdz atkārtot teikto	②	Mēreni palielināts siekalu daudzums, minimāla siekalošanās
③	Stipri traucēta, bieži jālūdz atkārtot teikto	③	Izteikti palielināts siekalu daudzums ar siekalošanos
④	Lielākoties nesaprotama	④	Izteikta siekalošanās, slimniekam nepieciešams siekalas pastāvīgi noslaucīt

7.	Rīšana	8.	Rakstīšana
①	Normāla	①	Normāls
②	Reta aizrīšanās	②	Nedaudz palēnināta rakstīšana, mazi burti
③	Mēreni bieža aizrīšanās	③	Vidēji palēnināta rakstīšana vai mazi burti, visi vārdi salasāmi
④	Nepieciešams mīksts uzturs	④	Ievērojami traucēts, ne visi vārdi salasāmi
⑤	Nepieciešama nazogastrālā zonde vai barošana caur gastrostomu	⑤	Lielākā daļa vārdu nesalasāmi
9.	Pārtikas produktu griešana un galda piederumu lietošana	10.	Ķērbšanās
①	Normāla	①	Normāla
②	Lēnāka un neveiklāka, palīdzība nav nepieciešama	②	Nedaudz lēnāka un neveiklāka, bet palīdzība nav nepieciešama
③	Var sagriezt lielāko daļu produktu, lai arī neveikli un lēni, dažreiz nepieciešama palīdzība	③	Dažreiz nepieciešama palīdzība, aizpogājot apģērbu vai ievēkot rokas piedurknēs
④	Pats nevar sagriezt produktus, bet lēnām ēd	④	Vajadzīga ievērojama palīdzība, tomēr dažas funkcijas var veikt pats
⑤	Pacients jābaro	⑤	Pilnīgi atkarīgs no palīdzības
11.	Higiēna	12.	Pagriešanās gultā un gultas veļas sakārtošana
①	Normāla	①	Normāla
②	Higiēnas pasākumus veic nedaudz lēnāk un neveiklāk, bet palīdzība nav nepieciešama	②	Nedaudz lēnāka un neveiklāka, bet palīdzība nav nepieciešama
③	Nepieciešama palīdzība, ejot vannā vai dušā, vai arī ļoti lēna higiēnas pasākumu veikšana	③	Pats var pagriezties un sakārtot gultas veļu, bet ļoti lēni
④	Nepieciešama palīdzība, lai aizietu līdz vannas istabai, nomazgātos, iztīrītu zobus, saņemtu matus	④	Var mēģināt, tomēr nevar pilnībā pagriezties un sakārtot gultas veļu
⑤	Foleja kateters vai citi medicīniskie palīg līdzekļi	⑤	Pilnīgi atkarīgs no palīdzības
13.	Krišana (neatkarīgi no „sastingšanas”)	14.	„Sastingšana” staigājot
①	Nav vērojama	①	Nav vērojama
②	Reta krišana	②	Reta „sastingšana” staigājot
③	Dažreiz krīt, tomēr ne biežāk kā reizi dienā	③	Dažreiz „sastingst” staigājot
④	Vidēji krīt reizi dienā	④	Bieža „sastingšana”, dažreiz krīt „sastingšanas” dēļ
⑤	Krīt biežāk nekā reizi dienā	⑤	Bieži krīt „sastingšanas” dēļ

15.	Staigāšana	16.	Trīce						
①	Normāla	①	Nav						
②	Nedaudz apgrūtināta; var nevēzēt rokas staigājot vai vilkt kājas	②	Viegla, izpaužas reti						
③	Vidēji apgrūtināta, tomēr nav nepieciešama palīdzība	③	Vidēji izteikta, pacients izjūt kā apgrūtinājumu						
④	Izteikti apgrūtināta staigāšana, nepieciešama palīdzība	④	Izteikta, traucē daudzas funkcijas						
⑤	Nevar staigāt pat ar palīdzību	⑤	Smaga, traucē lielāko daļu funkciju						
17.	Sensorie traucējumi, kas saistīti ar parkinsonismu								
①	Nevēro								
②	Dažreiz nejutība, tirpšana vai vieglas sāpes								
③	Bieži nejutība, tirpšana vai vieglas sāpes								
④	Biežas sāpju izjūtas								
⑤	Mokošas sāpes								
III. Kustību izmeklēšana									
18.	Runa	19.	Sejas izteiksme						
①	Normāla	①	Normāla						
②	Neliels izteiksmes zudums, diktācijas traucējumi un/vai samazināts runas skaļums	②	Minimāla hipomīmija, var būt normāla vai „pokera” sejas izteiksme						
③	Monotona, neskaidrāka, tomēr saprotama runa: mērenas pakāpes traucējumi	③	Neizteikta, bet nepārprotama hipomīmija						
④	Izteikti runas traucējumi, runa grūti saprotama	④	Mērena hipomīmija, dažreiz vērojama lūpu pavēršanās						
⑤	Nesaprotama	⑤	Maskveida vai nekustīga seja ar smagu vai pilnīgu sejas izteiksmes trūkumu, lūpas pavērtas par ½ cm vai vairāk						
20.	Miera trīce				21.	Roku posturālā vai darbības trīce			
	R	K							
G	L	K	L	K	L	K			
①	①	①	①	①	①	①	Nav		
②	②	②	②	②	②	②	Nav		
③	③	③	③	③	③	③	Viegla trīce, reti		
④	④	④	④	④	④	④	Viegla, parādās pie darbības		
⑤	⑤	⑤	⑤	⑤	⑤	⑤	Mērenas amplitūdas pastāvīga trīce vai vidējas amplitūdas un intermitējoša trīce		
⑥	⑥	⑥	⑥	⑥	⑥	⑥	Vidējas amplitūdas, parādās pie darbības		
⑦	⑦	⑦	⑦	⑦	⑦	⑦	Vidējas amplitūdas trīce gandrīz pastāvīgi		
⑧	⑧	⑧	⑧	⑧	⑧	⑧	Mērenas amplitūdas, parādās pie darbības un posturāli		
⑨	⑨	⑨	⑨	⑨	⑨	⑨	Ievērojamas amplitūdas trīce gandrīz pastāvīgi		
⑩	⑩	⑩	⑩	⑩	⑩	⑩	Izteiktas amplitūdas, traucē ēšanu		

22.						Rigiditāte (tiek vērtēta, izdarot lielo locītavu pasīvas kustības, pacientam brīvi sēžot, ņemot vērā zobrata fenomenu)	23.		Pirkstu kustības (pacients savieno īkšķi ar rādītāja pirkstu iespējami ātrā tempā un ar lielāko iespējamo amplitūdu, katru roku atsevišķi)
	R			K					
G	L	K	L	K			L	K	
①	①	①	①	①	Nav		①	①	Normāli
①	①	①	①	①	Viegla vai nosakāma tikai tad, kad tiek aktivēta ar spoguļa vai citām kustībām		①	①	Mērena kustību palēnināšanās un/vai amplitūdas samazināšanās
②	②	②	②	②	Mērena vai vidēja		②	②	Mēreni traucētas kustība; ātra un ievērojama noguršana; atsevišķos gadījumos kustību arests
③	③	③	③	③	Ievērojama, tomēr viegli sasniedzams pilns kustību apjoms		③	③	Smagi traucējumi; bieži kustību sākuma novilcināšanās vai kustību „arests”, turpinot uzdevumu
④	④	④	④	④	Smaga, pilns kustību apjoms panākams ar grūtībām		④	④	Uzdevumu praktiski nevar izpildīt
24.						Plaukstu kustības (pacients aizver un atver plaukstu ātrā tempā ar maksimālo amplitūdu, katru roku atsevišķi)	25.		Ātras alternējošas plaukstu kustības (plaukstu pronācija – supinācija kustības vertikālā vai horizontālā virzienā, izdarot kustības ar maksimālo iespējamo amplitūdu, abas plaukstu vienlaikus)
	L			K					
①	①			①			①	①	Normālas
①	①			①			①	①	Mērena palēnināšanās un/vai amplitūdas samazināšanās
②	②			②			②	②	Vidēji izteikti traucējumi, vērojams agrīns muskuļu nogurums, var būt atsevišķi pārtraukumi kustību izpildē (arests)
③	③			③			③	③	Smagi traucējumi, bieža kustību novilcināšanās vai kustību „arests”, turpinot uzdevumu
④	④			④			④	④	Uzdevumu praktiski nevar izpildīt
26.						Kāju veiklība (pacients ar kājas papēdi veic ātrus uzstienus pa grīdu, paceļot visu kāju, kustības amplitūda apm. 10 cm)	27.		Piecelšanās no krēsla (pacients mēģina piecelties no koka vai metāla krēsla ar taisnu atzveltni, rokas turot sakrustotas uz krūtīm)
	L			K					
①	①			①			①	①	Normāla
①	①			①			①	①	Mērena palēnināšanās un/vai amplitūdas samazināšanās
②	②			②			②	②	Vidēji izteikti traucējumi, vērojams agrīns muskuļu nogurums, var būt atsevišķi pārtraukumi kustību izpildē (arests)
③	③			③			③	③	Smagi traucējumi, bieži kustību novilcināšanās vai kustību „arests”, turpinot uzdevumu
④	④			④			④	④	Uzdevumu praktiski nevar izpildīt
④	④			④			④	④	Lēni vai nepieciešami vairāki mēģinājumi
②	②			②			②	②	Pieceļas, atbalstoties uz krēsla roku balstiem
③	③			③			③	③	Tendence uz atpakaļkrišanu, mēģinājumi piecelties vairāk nekā vienu reizi, var piecelties bez palīdzības
④	④			④			④	④	Nespēj piecelties bez palīdzības

28.	Stāja	29.	Gaita
⓪	Normāla, taisna stāja	⓪	Normāla
①	Ne gluži taisna stāja, mazliet sakumpis, var būt normāla vecākam pacientam	①	Iet lēni, var šļūkāt maziem soliņiem, tomēr nav propulsijas
②	Mēreni sakumpis, redzams stājas defekts, var nedaudz noliekties uz vienu pusi	②	Staigā ar grūtībām, bet palīdzība nav vajadzīga vai vajadzīga minimāli, var būt neliela propulsija vai sīki soliņi
③	Izteikti sakumpusi mugura, nepārprotami patoloģiski izmainīta stāja, var būt noliekšanās uz vienu pusi	③	Smagi gaitas traucējumi, nepieciešama palīdzība
④	Izteikta fleksija ar ievērojamu stājas defektu	④	Nevar pastaigāt, pat ar palīdzību
30.	Ķermeņa stabilitāte (atbildes reakcija uz pacienta pēkšņu plecu pavilkšanu atpakaļ, pacientam esot sagatavotam, stāvus pozīcijā, ar atvērtām acīm un nedaudz atvirzītām kājām)	31.	Ķermeņa bradikinēzija un hipokinēzija (vispārējā kustību palēnināšanās, novilcināšanās, samazināta roku vērēšana, mazas amplitūdas kustības, samazināts kustību skaits)
⓪	Normāla	⓪	Nav
①	Retropulsija, bet izlīdzina stāju bez palīdzības	①	Nedaudz palēninātas kustības, piešķirot tām nesteidzīgu raksturu, dažiem pacientiem var būt normas variants, iespējams, samazināta kustību amplitūda
②	Nav atbildes reakcijas uz ķermeņa stāvokļa maiņu, var nokrist, ja pētnieks pacientu neatbalsta	②	Mērenas pakāpes kustību palēninājums un to skaita samazināšanās, redzamas novirzes no normas, vai arī samazināta kustību amplitūda
③	Ļoti nestabils, tendence spontāni zaudēt līdzsvara stāvokli	③	Vidēji izteikts kustību palēninājums, kustību skaita vai amplitūdas samazināšanās
④	Nevar nostāvēt bez palīdzības	④	Ievērojams kustību palēninājums, kustību skaita vai amplitūdas samazināšanās

13.2. HYS paraugs

Hoena un Jāra skala Parkinsona slimības stadijas noteikšanai (*Hoehn and Yahr Staging of Parkinson's Disease*)

	Stadija	Apraksts
<input type="checkbox"/>	0	Nav slimību pazīmju
<input type="checkbox"/>	1	Unilaterāli traucējumi Traucējumi izteikti vieglā pakāpē Simptomi rada neērtības, bet nerada nespēju Parasti trīce vienā no locekļiem Piederīgie atzīmē izmaiņas stājā, kustībās un/vai mīmikā
<input type="checkbox"/>	2	Bilaterāli traucējumi Stājas un gaitas traucējumi Minimāla nespēja
<input type="checkbox"/>	3	Nozīmīga kustību palēnināšanās Agrīni līdzsvara traucējumi stāvēt un staigājot Traucējumi kopumā raksturojami kā vidēji smagi Mērena nespēja. Slimnieks ir neatkarīgs lielākajā daļā fizisko aktivitāšu
<input type="checkbox"/>	4	Smagi funkciju traucējumi Slimnieks ierobežotā apjomā spējīgs stāvēt vai staigāt bez palīdzības Nozīmīga rigiditāte un bradikinēzija Nav spējīgs dzīvot viens pats Trīce, iespējams, mazāk izteikta nekā iepriekš
<input type="checkbox"/>	5	Pilnīga nespēja Nevar stāvēt vai pāriet Kaheksija Nepieciešama pastāvīga aprūpe un kopšana

13.3. ADL paraugs

Švāba un Inglanda ikdienas aktivitāšu skala (*Schwab and England* attēls
Activities of Daily Living Scale)

		Apraksts
<input type="checkbox"/>	100 %	Pilnīgi patstāvīgs. Var veikt visus darbus bez kustību palēnināšanās, grūtībām vai funkciju traucējumiem. Pilnīgi normālas funkcijas, nejut nekādas grūtības.
<input type="checkbox"/>	90 %	Pilnīgi patstāvīgs. Var veikt visus darbus ar nelielu kustību palēnināšanos, grūtībām vai funkciju traucējumiem. Darbības var aizņemt divreiz ilgāku laiku. Sāk just grūtības.
<input type="checkbox"/>	80 %	Pilnīgi patstāvīgs lielākajā daļā funkciju. Darbības aizņem divreiz ilgāku laiku. Izjūt grūtības un kustību palēnināšanos.
<input type="checkbox"/>	70 %	Pilnīgi patstāvīgs. Vairāk grūtību, izpildot dažas ikdienišķas funkcijas. Darbības aizņem trīs līdz četras reizes ilgāku laiku. Daudzi pavada lielāko dienas daļu, veicot pašaprūpi.
<input type="checkbox"/>	60 %	Zināma atkarība. Var veikt lielāko daļu ikdienišķo funkciju, tomēr dažas ļoti lēni un ar lielām grūtībām. Iespējamās kļūdas, dažas funkcijas nevar veikt.
<input type="checkbox"/>	50 %	Vairāk atkarīgs. Grūti veikt jebkuru funkciju. Viens pats veic aptuveni pusi ikdienas pienākumu.
<input type="checkbox"/>	40 %	Stipri atkarīgs. Grūti veikt jebkuru funkciju. Viens pats veic tikai dažus ikdienas pienākumus.
<input type="checkbox"/>	30 %	Ar grūtībām dažreiz iesāk vai izdara kaut ko viens pats. Nepieciešama ievērojama palīdzība. Daļēji invalīds.
<input type="checkbox"/>	20 %	Neko nevar izdarīt viens pats, var daļēji palīdzēt apkopšanas procedūrās. Smags invalīds.
<input type="checkbox"/>	10 %	Pilnīgi atkarīgs, bezpalīdzīgs, pilnīgs invalīds.
<input type="checkbox"/>	0 %	Veģetatīvās funkcijas kā rīšana, urīnpūslis un zarnu darbība nefunkcionē, pilnībā saistīts pie gultas.

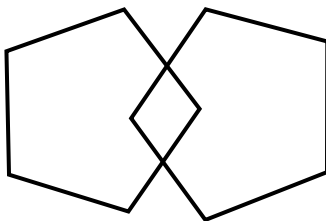
13.4. MMSE paraugs

Mentālā statusa īsā pārbaude

Vārds, uzvārds _____ Vecums _____
Datums _____, _____, _____ Izglītība _____

1. **5 () Orientācija laikā.** *Kāds pašlaik ir gads (1), gadalaiks (1), mēnesis (1), datums (1), nedēļas diena (1).*
2. **5 () Orientācija vietā.** *Kur mēs šobrīd atrodamies? Valsts (1), pilsēta (1), rajons (1), konkrēta slimnīca (1), stāvs slimnīcā (1).*
3. **3 () Atmiņa (fiksācija).** *Klausieties uzmanīgi! Nosaukšu jums trīs vārdus (ar 1 sekundes intervālu). Jums būs tie jāatkārto. **Autobuss – zirgs – roze.** Lūdzu, atkārtojiet:
_____ (1), _____ (1), _____ (1).*
4. **5 () Uzmanība un rēķināšana.** *Lūdzu atņemiet no 100 skaitli 7, no atlikušās summas atkal atņemiet skaitli 7, līdz teikšu, ka ir pietiekami. Tātad, cik būs 100 - 7: _____ (1), _____ (1), _____ (1), _____ (1), _____ (1).*
5. **3 () Atmiņa (īstermiņa).** *Lūdzu, atkārtojiet iepriekš teiktos trīs vārdus:
_____ (1), _____ (1), _____ (1).*
6. **2 () Nosaukšana.** *Pareizi nosauciet parādītos priekšmetus. Rāda pildspalvu (1) un pulksteni (1).*
7. **1 () Atkārtošana.** *Lūdzu, atkārtojiet šādu frāzi: “**33. artilērijas brigāde**”*
8. **3 () Saprašana.** *Izpildiet uzdevumu! Paņemiet ar labo roku papīra lapu (1), pārlokiet uz pusēm (1), nolieciet to uz grīdas (1)!*
9. **1 () Lasīšana.** *Izlasiet un izpildiet izlasīto! **Aizveriet acis!***
10. **1 () Rakstīšana.** *Uzrakstiet īsu teikumu par to, kāds šodien ir laiks!*

11. **1 () Zīmēšana.** *Lūdzu, uzzīmējiet šādu attēlu!*



Kopējais punktu skaits _____

Maksimāli 30, kognitīvi traucējumi – mazāk par 24.

Folstein, M., Folstein, S. & McHugh, P. (1975) Mini mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, **12**, 189-198

14. Ar pētījumu saistītās publikācijas un uzstāšanās

- Stepens A., Stagg CJ., Platkājis A., Boudrias MH., Johansen-Berg H., Donaghy M. White matter abnormalities in Methcathinone abusers with an extrapyramidal syndrome. *Brain* 2010. First published online: October 29, 2010
- Stepens A. Ephedrone and Manganese Toxicity in Drug Addicts. The 10th Baltic Congress in Laboratory Medicine. Tallin, Sept 16-18, 2010. Conference presentation. Abstract book p. 34
- Stepens A., Platkājis A. Smadzeņu baltās vielas pārmaiņas slimniekiem ar metkatinona izraisītu parkinsonismu. RSU zinātniskā konference, Rīga, 2010. Konferences referāts. Tēzes 128. lpp.
- Skuja S., Groma V., Saulite L., Stepens A., Liguts V. Ultrastructural Study of the Human Basal Ganglia in Intravenous Drug Users Exposed to Methcathinone. *Baltic Morphology* 2009. Kaunas, Aug 27-28. Conference presentation. Abstract book p. 25-26
- Stepens A. Parkinsonisms metkatinona (efedrona) lietotājiem. Latvijas Toksikologu biedrības sēde. 21.05.2009
- Stepens A., Platkājis A. MR traktogrāfijas īpatnības slimniekiem ar metkatinona izraisītu parkinsonismu. RSU zinātniskā konference, Rīga, 2009. Stenda referāts. Tēzes 89. lpp.
- Stepens A. Clinical and MRI features in Methcathinone Drug Addicts. FMRIB Group Meeting, Oxford, 21.01.2009. Keynote lecture.
- Stepens A. Ephedrone and Manganese Toxicity in Drug Addicts: The Latvian Experience: Infection or Manganese Toxicity? The Ephedrone Epidemic – A New Cause of Chronic Manganism. Tartu, Sept 26, 2008. Conference presentation. Abstract book p. 18-19
- Stepens A. Parkinsonisms metkatinona (efedrona) lietotājiem. Latvijas Neurologu biedrības plenārsēde. 24.09.2008.
- Stepens A. Parkinsonisms metkatinona (efedrona) lietotājiem. Latvijas Narkologu biedrības sēde. 29.08.2008
- Liguts V., Stepens A. Efedrona lietotāju saindēšanās ar mangānu. *Cito!* 2008-2 (30/31):14
- Stepens A., Logina I., Liguts V., Aldiņš P., Ekšteina I., Platkājis A., Mārtiņšone I., Tērauds E., Rozentāle B., Donaghy M. A Parkinsonian syndrome in Ephedrone abusers: the role of manganese. *N Engl J Med* 2008;358:1009-17

- Stepens A., Platkājis A., Logina I., Liguts V., Aldiņš P., Ekšteina I., Mārtiņšone I., Tērauds E. Neuroanatomijas funkcionālās īpatnības slimniekam ar efedrona izraisītu parkinsonismu. RSU zinātniskā konference, Rīga, 2008. Stenda referāts. Tēzes 122. lpp.
- Stepens A. A Discintive extrapiramydal syndrome in Ephedrone abuser. Weill Cornell Seminars in Neurology. Salzburg, July 8-14, 2007. Conference presentation
- Stepens A., Logina I., Liguts V., Platkājis A., Aldiņš P., Ekšteina I., Mārtiņšone I. Kustību traucējumu īpatnības efedrona lietotājiem. RSU zinātniskā konference, Rīga, 2007. Stenda referāts. Tēzes 126. lpp
- Godļevska M., Eniņa G., Logina I., Stepens A. HIV asociētās neiroloģiskās komplikācijas. Doctus, 2006; 9: 4-9
- Stepens A., Logina I., Liguts V., Platkājis A., Aldiņš P., Ekšteina I., Mārtiņšone I. Ekstrapiramidāls sindroms narkomāmiem. RSU zinātniskā konference, Rīga, 2006. Konferences referāts. Tēzes 67. lpp
- Stepens A., Logina I., Liguts V., Platkājis A., Aldiņš P., Ekšteina I., Mārtiņšone I., Donaghy M. Extrapiramydal syndrome among drug users. 5th Baltic Congress of Neurology. Riga, June 1-3, 2006. Poster presentation. Abstract book p.31
- Stepens A., Liguts V., Platkājis A., Aldiņš P., Ekšteina I. Poisoning With Manganese Among Ephedrone Abusers. Proc. Latvian. Acad. Sci., Section B, Vol. 59 (2005), No. 5, 223-224
- Stepens A., Liguts V., Platkajis A. Poisoning with manganese among efedrone abusers. 1st International Baltic Congress of Anaesthesiology and Intensive Care; 3rd Joint Congress of Anaesthesiology, Reanimatology, Intensive Care, Emergency and Disaster Medicine In Latvia. Riga, Dec 8-10, 2005. Poster presentation. Abstract book p.153
- Liguts V., Stepens A., Platkajis A. Ephedrone and poisoning with Manganese. Annual conference of Baltic Association of Poison Centers and Clinical Toxicologists. Vilnius, Nov 18-19, 2004. Conference presentation
- Logina I., Stepens A. HIV/AIDS neiroloģiskās izpausmes. Latvijas Neurologu asociācijas sēde. 29.09.2004
- Logina I., Stepens A., Aldins P. Neurological consequences in HIV infected patients in Latvia. 3rd Baltic region conference Together against AIDS. Riga, Sept 11-13, 2003. Poster presentation. Abstract book p.40

15. Pateicības

No sirds pateicos mana zinātniskā darba vadītājiem prof. Inārai Loginai un asoc. prof. Viesturam Ligutam par pētnieciskās darbības koordinēšanu, vispusīgu atbalstu darba tapšanā un nenovērtējami noderīgajiem zinātniskajiem padomiem.

Pētījums netiktu realizēts bez pētnieku komandas saliedētas darbības. Tāpēc liels paldies par nesavtīgu darbu infektologiem dr. Paulam Aldiņam un Ilzei Ekšteina, radiologam asoc. prof. Ardim Platkājim, psihiatram dr. Elmāram Tēraudam un Msc. chem. Inesei Mārtiņšonei, kā arī visu iesaistīto struktūrvienību – RSU Neuroloģijas, Infektoloģijas, Radioloģijas un Psihiatrijas katedru, Darba drošības un vides veselības institūta, Valsts aģentūras “Latvijas Infektoloģijas centrs” un Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas klīnikas „Gaiļezers” vadītājiem.

Daudzas ieceres paliktu nerealizētas bez RSU zinātņu prorektores prof. Ivetas Ozolantas, zinātniskās sekretāres dr. med. Ingunas Kreiles un prof. Jāņa Vētras atbalsta.

Neapstāties pie sasniegtā un meklēt aizvien jaunus izaicinājumus pētniecībā aicināja prof. Valerija Groma un Anatomijas un antropoloģijas institūta Starpkatedru elektronmikroskopijas laboratorijas kolektīvs.

Neiroķirurgs dr. Raimonds Bricis uzņēmās sarežģīto invazīvo manipulāciju veikšanu.

Nenovērtējamu ieguldījumu darba tapšanā ieguldīja arī Karaliskās Ārstu biedrības loceklis dr. Maikls Donahī (*Michael Donaghy*) no Oksfordas Universitātes. Bez viņa pieredzes pētījumam nebūtu atbilstoša starptautiskā skanējuma, un viņam jāpateicas par atbalstu tālākās sadarbības attīstīšanā ar Oksfordas Universitātes Funkcionālās neiroķirurgijas un Funkcionālās magnētiskās rezonanses nodaļām.

Paldies prof. Uldim Teibem par sniegtajiem padomiem, veicot datu statistisko apstrādi.

Zinātniskās aktivitātes daudz laika atņēma ģimenei. Tāpēc jo īpašs paldies manai sievai Ivetai, kura spēja uzņemties daudz vairāk ikdienas rūpju, nekā tas viņai pienāktos.

Darbs tapis ar Eiropas Sociālā fonda projekta “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” finansiālu atbalstu.



16. Atsauces (literatūras saraksts)

1. World Drug Report 2009. 1-306. 2009. United Nations. Office on Drugs and Crime.
2. Stirna A. Alkoholisma, narkomānijas un smēķēšanas izplatība un sekas Latvijā. 14 (2005) ed. 2006.
3. Economic And Social Consequences Of Drug Abuse And Illicit Trafficking. 1-60. 1995. United Nations International Drug Control Programme.
4. Death related to drug abuse. 1993. WHO, Programme on Substance Abuse.
5. Cercone JA. Alcohol-related problems as an obstacle to the development of human capital: issues and policy options. World Bank technical paper No 210 1994.
6. Purviņš I. Zāļu līdzekļi un farmakomānija. Praktiskā farmakoloģija. Rīga: MIC; 1994 p. 507-514.
7. About UNODC. <http://www.unodc.org/unodc> . 2009. Electronic Citation
8. Costa AM. Preface. World Drug Report 2009. United Nations. Office on Drugs and Crime; 2009 p. 1-4.
9. Organized Crime and its Threat to Security. Tackling a disturbing consequence of drug control. 1-16. 2009. United Nations. Office on Drugs and Crime.
10. Pelne A. Narkotikas un to lietošanas sekas. Rīga: Narkoloģijas centrs; 2000.
11. Alkohola, narkotisko un psihotropo vielu, un tabakas radītā kaitējuma samazināšana. Sabiedrības veselības stratēģijas ieviešanas rīcības programma 2004.-2010. gadam. Latvijas Republikas Ministru kabineta 2004. gada 9. marta rīkojums Nr. 150 2004.
12. Nonmedical Stimulant Use, Other Drug Use, Delinquent Behaviors, and Depression among Adolescents. The NSDUH Report. 2-28-2008. Office of Applied Studies, Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
13. Baggott M, Mendelson J, Jones R. More about parkinsonism after taking ecstasy. N Engl J Med 1999; 341(18):1400-1401.
14. Mintzer S, Hickenbottom S, Gilman S. Parkinsonism after taking ecstasy. N Engl J Med 1999; 340(18):1443.
15. Ricaurte GA, Yuan J, Hatzidimitriou G, Cord BJ, McCann UD. Severe dopaminergic neurotoxicity in primates after a common recreational dose regimen of MDMA ("ecstasy"). Science 2002; 297(5590):2260-2263.
16. Rothman RB, Baumann MH. Balance between dopamine and serotonin release modulates behavioral effects of amphetamine-type drugs. Ann N Y Acad Sci 2006; 1074:245-260.
17. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM, Telang F. Dopamine in drug abuse and addiction: results of imaging studies and treatment implications. Arch Neurol 2007; 64(11):1575-1579.
18. Levin OS. ["Ephedron" encephalopathy]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova 2005; 105(7):12-20.
19. de Bie RM, Gladstone RM, Strafella AP, Ko JH, Lang AE. Manganese-induced Parkinsonism associated with methcathinone (Ephedrone) abuse. Arch Neurol 2007; 64(6):886-889.
20. Meral H, Kutukcu Y, Atmaca B, Ozer F, Hamamcioglu K. Parkinsonism caused by chronic usage of intravenous potassium permanganate. Neurologist 2007; 13(2):92-94.
21. Sanotsky Y, Lesyk R, Fedoryshyn L, Komnatska I, Matviyenko Y, Fahn S. Manganic encephalopathy due to "ephedrone" abuse. Mov Disord 2007; 22(9):1337-1343.

22. Sikk K, Taba P, Haldre S et al. Irreversible motor impairment in young addicts--ephedrone, manganism or both? *Acta Neurol Scand* 2007; 115(6):385-389.
23. Colosimo C, Guidi M. Parkinsonism due to ephedrone neurotoxicity: a case report. *Eur J Neurol* 2009; 16(6):e114-e115.
24. Varlibas F, Delipoyraz I, Yuksel G, Filiz G, Tireli H, Gecim NO. Neurotoxicity following chronic intravenous use of "Russian cocktail". *Clin Toxicol (Phila)* 2009; 47(2):157-160.
25. Chen JJ. Pharmacoeconomics of Parkinson's Disease: Focus on Monoamine Oxidase Type B Inhibitors. *Medscape Neurology & Neurosurgery* 2008;1-16.
26. Vilks A. Jauni pētījumi narkomānijas jomā Rīgā. *ECAD Newsletter* 2008; 2(108):1-4.
27. Fletcher N. The Acinetic Rigid Disorders. In: Donaghy M, editor. *Brain's Diseases of the Nervous System*. Eleventh ed. 2001 p. 1023-1047.
28. Veins A., Golubevs V., Bērziņš J. *Parkinsonisms*. Rīga: 1981.
29. Maria G.Cersosimo, William C.Koller. The diagnosis of manganese-induced parkinsonism. *NeuroToxicology* 2006; 27 (2006):340-346.
30. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of parkinsonism: incidence, classification, and mortality. *Ann Neurol* 1984; 16(3):278-282.
31. Rajput AH, Birdi S. Epidemiology of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 1997; 3(4):175-186.
32. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14(2): 223-236.
33. Parkinson's disease. *Neurological disorders: public health challenges*. World Health Organization; 2006 p. 140-150.
34. Parkinson's disease Diagnosis and management in primary and secondary care. National Institute for Health and Clinical Excellence clinical guideline 35; 2006.
35. Worldwide Epidemiological data of Parkinson's disease.
<http://www.who.int/msa/mnh/ems/ratesold/parkins.htm> . 2009. Electronic Citation
36. de Rijk MC, Launer LJ, Berger K et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 2000; 54(11 Suppl 5):S21-S23.
37. Koller WC, Busenbark K, Miner K. The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. *Essential Tremor Study Group. Ann Neurol* 1994; 35(6):717-723.
38. Twelves D, Perkins KS, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18(1):19-31.
39. Lucking CB, Durr A, Bonifati V et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med* 2000; 342(21):1560-1567.
40. Dodel RC, Singer M, Kohne-Volland R et al. The economic impact of Parkinson's disease. An estimation based on a 3-month prospective analysis. *Pharmacoeconomics* 1998; 14(3):299-312.
41. Hagell P, Nordling S, Reimer J, Grabowski M, Persson U. Resource use and costs in a Swedish cohort of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17(6):1213-1220.

42. Schenkman M, Wei ZC, Cutson TM, Whetten-Goldstein K. Longitudinal evaluation of economic and physical impact of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2001; 8(1):41-50.
43. Findley L, Auja M, Bain PG et al. Direct economic impact of Parkinson's disease: a research survey in the United Kingdom. *Mov Disord* 2003; 18(10):1139-1145.
44. Sobocki P, Millers A, Priede Z. Galvas smadzeņu slimību izmaksas Latvijā. *Medicine* 2006; Apr: 33-35.
45. Activa® Therapy European Reimbursement Master File. 2004. Medtronic.
46. Tedroff J. [How can PET scan be used in Parkinson disease?]. *Nord Med* 1998; 113(2):48, 52.
47. Lucking CB, Brice A. Alpha-synuclein and Parkinson's disease. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57(13-14):1894-1908.
48. Perl DP, Olanow CW. The neuropathology of manganese-induced Parkinsonism. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007; 66(8):675-682.
49. Cooper AA, Gitler AD, Cashikar A et al. Alpha-synuclein blocks ER-Golgi traffic and Rab1 rescues neuron loss in Parkinson's models. *Science* 2006; 313(5785):324-328.
50. Gitler AD, Bevis BJ, Shorter J et al. The Parkinson's disease protein alpha-synuclein disrupts cellular Rab homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(1):145-150.
51. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(4):368-376.
52. Ziemssen T, Reichmann H. Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13(6):323-332.
53. Ebersbach G, Baas H, Csoti I, Mungersdorf M, Deuschl G. Scales in Parkinson's disease. *J Neurol* 2006; 253 Suppl 4:IV32-IV35.
54. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord* 2007; 22(1):41-47.
55. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17(5):867-876.
56. Jankovic J, Kapadia AS. Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2001; 58(10):1611-1615.
57. Lang AE. The progression of Parkinson disease: a hypothesis. *Neurology* 2007; 68(12):948-952.
58. Post B, Merkus MP, de Haan RJ, Speelman JD. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord* 2007; 22(13):1839-1851.
59. Vingerhoets FJ, Schulzer M, Calne DB, Snow BJ. Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Ann Neurol* 1997; 41(1):58-64.
60. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993; 50(2):140-148.
61. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, Baker AB. Parkinson's disease. Clinical analysis of 100 patients. *Neurology* 1973; 23(8):783-790.
62. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonisma - a prospective study. *Can J Neurol Sci* 1991; 18(3):275-278.

63. Ashour R, Jankovic J. Joint and skeletal deformities in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2006; 21(11):1856-1863.
64. Askmark H, Eeg-Olofsson K, Johansson A, Nilsson P, Olsson Y, Aquilonius S. Parkinsonism and neck extensor myopathy: a new syndrome or coincidental findings? *Arch Neurol* 2001; 58(2):232-237.
65. Azher SN, Jankovic J. Camptocormia: pathogenesis, classification, and response to therapy. *Neurology* 2005; 65(3):355-359.
66. Djaldetti R, Melamed E. Camptocormia in Parkinson's disease: new insights. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(11):1205.
67. Winkler AS, Reuter I, Harwood G, Chaudhuri KR. The frequency and significance of 'striatal toe' in parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2002; 9(2):97-101.
68. Williams DR, Watt HC, Lees AJ. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(4):468-473.
69. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Hauser RA. Nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2006; 6(12):1811-1822.
70. Pursiainen V, Haapaniemi TH, Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Myllyla VV. Sweating in Parkinsonian patients with wearing-off. *Mov Disord* 2007; 22(6):828-832.
71. Senard JM, Rai S, Lapeyre-Mestre M et al. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63(5):584-589.
72. Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, Bloem BR, Lees A, Quinn N. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18(12):1459-1463.
73. Allcock LM, Ulliyart K, Kenny RA, Burn DJ. Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(10):1470-1471.
74. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001; 56(6):730-736.
75. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005; 20(2):190-199.
76. Aarsland D, Bronnick K, Ehrt U et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(1):36-42.
77. Miyasaki JM, Al HK, Lang AE, Voon V. Punding prevalence in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22(8):1179-1181.
78. Palmiter RD. Is dopamine a physiologically relevant mediator of feeding behavior? *Trends Neurosci* 2007; 30(8):375-381.
79. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006; 63(7):969-973.
80. Gjerstad MD, Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease? *Neurology* 2006; 67(5):853-858.

81. Ondo WG, Dat VK, Khan H, Atassi F, Kwak C, Jankovic J. Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57(8):1392-1396.
82. Borek LL, Kohn R, Friedman JH. Phenomenology of dreams in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22(2):198-202.
83. Gagnon JF, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol* 2006; 5(5):424-432.
84. Plazzi G, Corsini R, Provini F et al. REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology* 1997; 48(4):1094-1097.
85. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 1996; 46(2):388-393.
86. Boeve BF, Silber MH, Saper CB et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007; 130(Pt 11):2770-2788.
87. Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(5):476-479.
88. Comella CL, Goetz CG. Akathisia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994; 9(5):545-549.
89. Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, Sprecher E, Melamed E, Yarnitsky D. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2004; 62(12):2171-2175.
90. Ford B, Louis ED, Greene P, Fahn S. Oral and genital pain syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996; 11(4):421-426.
91. Lee PH, Yeo SH, Kim HJ, Youm HY. Correlation between cardiac 123I-MIBG and odor identification in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord* 2006; 21(11):1975-1977.
92. Stamey W, Davidson A, Jankovic J. Shoulder pain: a presenting symptom of Parkinson disease. *J Clin Rheumatol* 2008; 14(4):253-254.
93. Stern MB, Doty RL, Dotti M et al. Olfactory function in Parkinson's disease subtypes. *Neurology* 1994; 44(2):266-268.
94. Tinazzi M, Del VC, Fincati E et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(7):822-825.
95. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters EC, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 56(2):173-181.
96. Dodel RC, Eggert KM, Singer MS, Eichhorn TE, Pogarell O, Oertel WH. Costs of drug treatment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13(2):249-254.
97. Ohye C, Fodstad H. Prof. Hiro Narabayashi. In memoriam. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001; 76(3-4):125-128.
98. Ohye C, Fodstad H. Forty years with Professor Narabayashi. *Neurosurgery* 2004; 55(1):222-226.
99. Gildenberg PL. Evolution of neuromodulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 2005; 83(2-3):71-79.
100. FDA Approves Implanted Brain Stimulator To Control Tremors. 1997. Food And Drug Administration.

101. Leo RJ. Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(10):449-454.
102. Arblaster LA, Lakie M, Mutch WJ, Semple M. A study of the early signs of drug induced parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56(3):301-303.
103. Schaumburg HH. Human Neurotoxic Disease. In: Spencer PS, Schaumburg HH, editors. *Experimental and Clinical Neurotoxicology*. Oxford University Press; 2000 p. 55-82.
104. Metzger WS, Newton JE, Steele RW et al. HLA antigens in drug-induced parkinsonism. *Mov Disord* 1989; 4(2):121-128.
105. Durif F, Vidailhet M, Assal F, Roche C, Bonnet AM, Agid Y. Low-dose clozapine improves dyskinesias in Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48(3):658-662.
106. Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, Beasley CM, Jr., Potvin JH, Kiesler GM. Extrapyramidal symptoms and tolerability of olanzapine versus haloperidol in the acute treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(5):205-211.
107. Howard RS, Lees AJ. Encephalitis lethargica. A report of four recent cases. *Brain* 1987; 110 (Pt 1):19-33.
108. Dale RC, Church AJ, Surtees RA et al. Encephalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity. *Brain* 2004; 127(Pt 1):21-33.
109. Blunt SB, Lane RJ, Turjanski N, Perkin GD. Clinical features and management of two cases of encephalitis lethargica. *Mov Disord* 1997; 12(3):354-359.
110. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(3): 181-184.
111. Winikates J, Jankovic J. Clinical correlates of vascular parkinsonism. *Arch Neurol* 1999; 56(1): 98-102.
112. Tolosa ES, Santamaria J. Parkinsonism and basal ganglia infarcts. *Neurology* 1984; 34(11): 1516-1518.
113. Friedman A, Kang UJ, Tatemichi TK, Burke RE. A case of parkinsonism following striatal lacunar infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49(9):1087-1088.
114. Pantoni L, Moretti M, Inzitari D. The first Italian report on "Binswanger's disease". *Ital J Neurol Sci* 1996; 17(5):367-370.
115. Thanvi B, Lo N, Robinson T. Vascular parkinsonism--an important cause of parkinsonism in older people. *Age Ageing* 2005; 34(2):114-119.
116. Thompson PD, Marsden CD. Gait disorder of subcortical arteriosclerotic encephalopathy: Binswanger's disease. *Mov Disord* 1987; 2(1):1-8.
117. Jellinger KA. Parkinsonism and persistent vegetative state after head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(7):1082-1083.
118. Goodwin L. Dementia pugilistica. *J Insur Med* 2006; 38(4):300-302.
119. Grahmann H, Ule G. [Diagnosis of chronic cerebral symptoms in boxers (dementia pugilistica & traumatic encephalopathy of boxers)]. *Psychiatr Neurol (Basel)* 1957; 134(3-4):261-283.

120. Goetz CG, Stebbins GT. Effects of head trauma from motor vehicle accidents on Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1991; 29(2):191-193.
121. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996; 46(5):1470.
122. Gilman S, Low P, Quinn N et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. American Autonomic Society and American Academy of Neurology. *Clin Auton Res* 1998; 8(6):359-362.
123. Mathias CJ. Autonomic disorders and their recognition. *N Engl J Med* 1997; 336(10):721-724.
124. Kaufmann H. Multiple system atrophy. *Curr Opin Neurol* 1998; 11(4):351-355.
125. Papp MI, Kahn JE, Lantos PL. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci* 1989; 94(1-3):79-100.
126. Spillantini MG, Goedert M. The alpha-synucleinopathies: Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 920:16-27.
127. Colosimo C, Albanese A, Hughes AJ, de B, V, Lees AJ. Some specific clinical features differentiate multiple system atrophy (striatonigral variety) from Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1995; 52(3):294-298.
128. Ben-Shlomo Y, Wenning GK, Tison F, Quinn NP. Survival of patients with pathologically proven multiple system atrophy: a meta-analysis. *Neurology* 1997; 48(2):384-393.
129. Wenning GK, Ben SY, Magalhaes M, Daniel SE, Quinn NP. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain* 1994; 117 (Pt 4):835-845.
130. Testa D, Filippini G, Farinotti M, Palazzini E, Caraceni T. Survival in multiple system atrophy: a study of prognostic factors in 59 cases. *J Neurol* 1996; 243(5):401-404.
131. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330(9):585-591.
132. Bensimon G, Ludolph A, Agid Y, Vidailhet M, Payan C, Leigh PN. Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: the NNIPPS study. *Brain* 2009; 132(Pt 1):156-171.
133. Diguët E, Fernagut PO, Scherfler C, Wenning G, Tison F. Effects of riluzole on combined MPTP + 3-nitropropionic acid-induced mild to moderate striatonigral degeneration in mice. *J Neural Transm* 2005; 112(5):613-631.
134. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD001447.
135. Wright RA, Kaufmann HC, Perera R et al. A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology* 1998; 51(1):120-124.
136. O'Sullivan JD, Hughes AJ. Apomorphine-induced penile erections in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13(3):536-539.
137. Richardson JC, Steele J, Olszewski J. Supranuclear Ophthalmoplegia, Pseudobulbar Palsy, Nuchal Dystonia And Dementia. A Clinical Report On Eight Cases Of "Heterogenous System Degeneration". *Trans Am Neurol Assoc* 1963; 88:25-29.

138. Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 2009; 8(3):270-279.
139. Dickson DW, Rademakers R, Hutton ML. Progressive supranuclear palsy: pathology and genetics. *Brain Pathol* 2007; 17(1):74-82.
140. Tabaton M, Rolleri M, Masturzo P et al. Apolipoprotein E epsilon 4 allele frequency is not increased in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1995; 45(9):1764-1765.
141. Golbe LI, Davis PH, Schoenberg BS, Duvoisin RC. Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1988; 38(7):1031-1034.
142. Maher ER, Lees AJ. The clinical features and natural history of the Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology* 1986; 36(7):1005-1008.
143. Kristensen MO. Progressive supranuclear palsy--20 years later. *Acta Neurol Scand* 1985; 71(3):177-189.
144. Litvan I, Mangone CA, McKee A et al. Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60(6):615-620.
145. Lees AJ. The Steele-Richardson-Olszewski syndrome (Progressive supranuclear palsy). In: Marsden CD, Fahn S, editors. *Movement Disorders*. London: Butterworths; 1987 p. 272-287.
146. Drayer BP, Olanow W, Burger P, Johnson GA, Herfkens R, Riederer S. Parkinson plus syndrome: diagnosis using high field MR imaging of brain iron. *Radiology* 1986; 159(2):493-498.
147. Paviour DC, Price SL, Stevens JM, Lees AJ, Fox NC. Quantitative MRI measurement of superior cerebellar peduncle in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2005; 64(4):675-679.
148. Savoirdo M, Girotti F, Strada L, Ciceri E. Magnetic resonance imaging in progressive supranuclear palsy and other parkinsonian disorders. *J Neural Transm Suppl* 1994; 42:93-110.
149. Stern MB, Braffman BH, Skolnick BE, Hurtig HI, Grossman RI. Magnetic resonance imaging in Parkinson's disease and parkinsonian syndromes. *Neurology* 1989; 39(11):1524-1526.
150. Schott JM. A neurological MRI menagerie. *Pract Neurol* 2007; 7(3):186-190.
151. Wszolek ZK, Slowinski J, Imamura A, Tsuboi Y, Broderick DF. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2006; 66(5):781.
152. Graber JJ, Staudinger R. Teaching NeuroImages: "Penguin" or "hummingbird" sign and midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2009; 72(17):e81.
153. Eggenberger ER, Vanek ZF. Progressive Supranuclear Palsy. <http://emedicine.medscape.com/article/1151430>. 2007. Electronic Citation
154. Newman GC. Treatment of progressive supranuclear palsy with tricyclic antidepressants. *Neurology* 1985; 35(8):1189-1193.
155. Litvan I, Phipps M, Pharr VL, Hallett M, Grafman J, Salazar A. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in patients with progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2001; 57(3):467-473.
156. Spencer PS. Biological Principles of Chemical Neurotoxicity. In: Spencer PS, Schaumburg HH, editors. *Experimental and Clinical Neurotoxicology*. Oxford University Press; 2000 p. 41-50.

157. Aaserud O, Gjerstad L, Nakstad P et al. Neurological examination, computerized tomography, cerebral blood flow and neuropsychological examination in workers with long-term exposure to carbon disulfide. *Toxicology* 1988; 49(2-3):277-282.
158. Peters HA, Levine RL, Matthews CG, Chapman LJ. Extrapyramidal and other neurologic manifestations associated with carbon disulfide fumigant exposure. *Arch Neurol* 1988; 45(5):537-540.
159. Beauchamp RO, Jr., Bus JS, Popp JA, Boreiko CJ, Goldberg L. A critical review of the literature on carbon disulfide toxicity. *Crit Rev Toxicol* 1983; 11(3):169-278.
160. Gottfried MR, Graham DG, Morgan M, Casey HW, Bus JS. The morphology of carbon disulfide neurotoxicity. *Neurotoxicology* 1985; 6(4):89-96.
161. Neiman J, Lang AE, Fornazzari L, Carlen PL. Movement disorders in alcoholism: a review. *Neurology* 1990; 40(5):741-746.
162. Cohen G. Alkaloid products in the metabolism of alcohol and biogenic amines. *Biochem Pharmacol* 1976; 25(10):1123-1128.
163. Melchior C, Collins MA. The route and significance of endogenous synthesis of alkaloids in animals. *Crit Rev Toxicol* 1982; 9(4):313-356.
164. Yoshida M, Ogawa M, Suzuki K, Nagatsu T. Parkinsonism produced by tetrahydroisoquinoline (TIQ) or the analogues. *Adv Neurol* 1993; 60:207-211.
165. Caparros-Lefebvre D, Elbaz A. Possible relation of atypical parkinsonism in the French West Indies with consumption of tropical plants: a case-control study. Caribbean Parkinsonism Study Group. *Lancet* 1999; 354(9175):281-286.
166. Ziering A, Lee J. Piperidine derivatives; 1,3-dialkyl-4-aryl-4-acyloxypiperidines. *J Org Chem* 1947; 12(6):911-914.
167. Intoxications of the Nervous System. Part II. In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 1994 p. 369.
168. Fahn S. The Case of the Frozen Addicts: How the Solution of an Extraordinary Medical Mystery Spawned a Revolution in the Understanding and Treatment of Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 1996; 335(26):2002-2003.
169. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983; 219(4587):979-980.
170. Chiba K, Trevor A, Castagnoli N, Jr. Metabolism of the neurotoxic tertiary amine, MPTP, by brain monoamine oxidase. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 120(2):574-578.
171. Wu EY, Langston JW, Di Monte DA. Toxicity of the 1-methyl-4-phenyl-2,3-dihydropyridinium and 1-methyl-4-phenylpyridinium species in primary cultures of mouse astrocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 262(1):225-230.
172. Burns RS, LeWitt PA, Ebert MH, Pakkenberg H, Kopin IJ. The clinical syndrome of striatal dopamine deficiency. Parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *N Engl J Med* 1985; 312(22):1418-1421.
173. Burns RS, Chiueh CC, Markey SP, Ebert MH, Jacobowitz DM, Kopin IJ. A primate model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia

- nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983; 80(14):4546-4550.
174. Langston JW, Forno LS, Rebert CS, Irwin I. Selective nigral toxicity after systemic administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the squirrel monkey. *Brain Res* 1984; 292(2):390-394.
 175. Hermle L, Spitzer M, Borchardt D, Kovar KA, Gouzoulis E. Psychological effects of MDE in normal subjects. Are entactogens a new class of psychoactive agents? *Neuropsychopharmacology* 1993; 8(2):171-176.
 176. Shulgin AT. The background and chemistry of MDMA. *J Psychoactive Drugs* 1986; 18(4):291-304.
 177. McDowell DM, Kleber HD. MDMA: Its History and Pharmacology. *Psychiat Ann* 1994; 24(3):127-130.
 178. Convention on Psychotropic Substances. 1-28. 1971. United Nations.
 179. World Drug Report 2008. Executive Summary. 1-18. 2008. United Nations. Office on Drugs and Crime.
 180. Liester MB, Grob CS, Bravo GL, Walsh RN. Phenomenology and sequelae of 3,4-methylenedioxymethamphetamine use. *J Nerv Ment Dis* 1992; 180(6):345-352.
 181. Frey K, Kilbourn M, Robinson T. Reduced striatal vesicular monoamine transporters after neurotoxic but not after behaviorally-sensitizing doses of methamphetamine. *Eur J Pharmacol* 1997; 334(2-3):273-279.
 182. Seiden LS, Ricaurte GA. Neurotoxicity of metamphetamine and related drugs. In: Meltzer HY, editor. *Psychopharmacology - the third generation of progress*. New York: Raven; 1987 p. 359-366.
 183. McCann UD, Wong DF, Yokoi F, Villemagne V, Dannals RF, Ricaurte GA. Reduced striatal dopamine transporter density in abstinent methamphetamine and methcathinone users: evidence from positron emission tomography studies with [¹¹C]WIN-35,428. *J Neurosci* 1998; 18(20):8417-8422.
 184. Jankovic J. Searching for a relationship between manganese and welding and Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 64(12):2021-2028.
 185. Mangāns. In: Avcins A, Žavoronkovs A, Rišs M, Stročkova L, editors. *Cilvēka mikroelementozes*. 1991 p. 167-188.
 186. Bertinet DB, Tinivella M, Balzola FA et al. Brain manganese deposition and blood levels in patients undergoing home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24(4):223-227.
 187. Eglīte M. Ķīmisko vielu izraisītā arodpatoloģija. In: Eglīte M, editor. *Darba medicīna*. Rīga: 2000 p. 136-352.
 188. Eriksson H, Tedroff J, Thuomas KA. Manganese induced brain lesions in *Macaca fascicularis* as revealed by positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Arch Toxicol* 1992;(66):403-407.
 189. Takeda A. Manganese action in brain function. *Brain Res Brain Res Rev* 2003; 41(1):79-87.
 190. Crossgrove J, Zheng W. Manganese toxicity upon overexposure. *NMR Biomed* 2004; 17(8):544-553.
 191. Barceloux DG. Manganese. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37(2):293-307.
 192. Bowler RM, Nakagawa S, Drezgic M et al. Sequelae of fume exposure in confined space welding: a neurological and neuropsychological case series. *Neurotoxicology* 2007; 28(2):298-311.

193. Burkhard PR, Delavelle J, Du PR, Spahr L. Chronic parkinsonism associated with cirrhosis: a distinct subset of acquired hepatocerebral degeneration. *Arch Neurol* 2003; 60(4):521-528.
194. Cersosimo MG, Koller WC. The diagnosis of manganese-induced parkinsonism. *Neurotoxicology* 2006; 27(3):340-346.
195. Huang CC, Chu NS, Lu CS et al. Chronic manganese intoxication. *Arch Neurol* 1989; 46(10):1104-1106.
196. Josephs KA, Ahlskog JE, Klos KJ et al. Neurologic manifestations in welders with pallidal MRI T1 hyperintensity. *Neurology* 2005; 64(12):2033-2039.
197. Schaumburg HH, Herskovitz S, Cassano VA. Occupational manganese neurotoxicity provoked by hepatitis C. *Neurology* 2006; 67(2):322-323.
198. Olanow CW. Manganese-induced parkinsonism and Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1012:209-223.
199. Couper J. On the effects of black oxide of manganese which inhaled into the lungs. *Br Ann Med Pharm* 1837; 1:41-42.
200. Cook DG, Fahn S, Brait KA. Chronic manganese intoxication. *Arch Neurol* 1974; 30(1):59-64.
201. Hine CH, Pasi A. Manganese intoxication. *West J Med* 1975; 123(2):101-107.
202. Bowler RM, Gysens S, Diamond E, Nakagawa S, Drezgic M, Roels HA. Manganese exposure: neuropsychological and neurological symptoms and effects in welders. *Neurotoxicology* 2006; 27(3):315-326.
203. Ejima A, Imamura T, Nakamura S, Saito H, Matsumoto K, Momono S. Manganese intoxication during total parenteral nutrition. *Lancet* 1992; 339(8790):426.
204. Holzgraefe M, Poser W, Kijewski H, Beuche W. Chronic enteral poisoning caused by potassium permanganate: a case report. *J Toxicol Clin Toxicol* 1986; 24(3):235-244.
205. Pujol A, Pujol J, Graus F et al. Hyperintense globus pallidus on T1-weighted MRI in cirrhotic patients is associated with severity of liver failure. *Neurology* 1993; 43(1):65-69.
206. Shulman LM, Minagar A, Weiner WJ. Reversal of parkinsonism following liver transplantation. *Neurology* 2003; 60(3):519.
207. Calne DB, Chu NS, Huang CC, Lu CS, Olanow W. Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences. *Neurology* 1994; 44(9):1583-1586.
208. Huang CC, Chu NS, Lu CS, Calne DB. Cock gait in manganese intoxication. *Mov Disord* 1997; 12(5):807-808.
209. Huang CC, Lu CS, Chu NS et al. Progression after chronic manganese exposure. *Neurology* 1993; 43(8):1479-1483.
210. Huang CC, Chu NS, Lu CS, Chen RS, Schulzer M, Calne DB. The natural history of neurological manganism over 18 years. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13(3):143-145.
211. Koller WC, Lyons KE, Truly W. Effect of levodopa treatment for parkinsonism in welders: A double-blind study. *Neurology* 2004; 62(5):730-733.
212. Penalver R. Diagnosis and treatment of manganese intoxication; report of a case. *AMA Arch Ind Health* 1957; 16(1):64-66.
213. Nash RA. Metals in medicine. *Altern Ther Health Med* 2005; 11(4):18-25.

214. Herrero HE, Discalzi G, Dassi P, Jarre L, Pira E. Manganese intoxication: the cause of an inexplicable epileptic syndrome in a 3 year old child. *Neurotoxicology* 2003; 24(4-5):633-639.
215. Ono K, Komai K, Yamada M. Myoclonic involuntary movement associated with chronic manganese poisoning. *J Neurol Sci* 2002; 199(1-2):93-96.
216. Discalzi G, Pira E, Herrero HE, Valentini C, Turbiglio M, Meliga F. Occupational Mn parkinsonism: magnetic resonance imaging and clinical patterns following CaNa₂-EDTA chelation. *Neurotoxicology* 2000; 21(5):863-866.
217. Herrero HE, Discalzi G, Valentini C et al. Follow-up of patients affected by manganese-induced Parkinsonism after treatment with CaNa₂EDTA. *Neurotoxicology* 2006; 27(3):333-339.
218. Olanow CW, Good PF, Shinotoh H et al. Manganese intoxication in the rhesus monkey: a clinical, imaging, pathologic, and biochemical study. *Neurology* 1996; 46(2):492-498.
219. Kim Y. High signal intensities on T1-weighted MRI as a biomarker of exposure to manganese. *Ind Health* 2004; 42(2):111-115.
220. Kim Y, Kim KS, Yang JS et al. Increase in signal intensities on T1-weighted magnetic resonance images in asymptomatic manganese-exposed workers. *Neurotoxicology* 1999; 20(6):901-907.
221. Zingel KY, Dovensky W, Crossman A, Allen A. "Ephedrone: 2-Methylamino-1-Phenylpropane-1-One (Jeff)". *Journal of Forensic Sciences* 1991; 36(3):915-920.
222. Gygi MP, Fleckenstein AE, Gibb JW, Hanson GR. Role of endogenous dopamine in the neurochemical deficits induced by methcathinone. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283(3):1350-1355.
223. Doc Nr 94N-0173. 1994. Food and Drug Administration.
224. Cox G, Rampes H. Adverse effects of khat: a review. *Adv Psychiatr Treat* 2003;(9):456-463.
225. Viral Hepatitis and Injection Drug Users. 2-7. 2002. Centers for Disease Control and Prevention.
226. The global burden of disease: 2004 update. 1-146. 2008. World Health Organization.
227. Jog MS, Lang AE. Chronic acquired hepatocerebral degeneration: case reports and new insights. *Mov Disord* 1995; 10(6):714-722.
228. Victor M, Adams RD, Cole M. The acquired (non-Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine (Baltimore)* 1965; 44(5):345-396.
229. Weissenborn K, Kolbe H. The basal ganglia and portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998; 13(4):261-272.
230. Toghiani PJ, Johnston AW, Smith JF. Choreoathetosis in porto-systemic encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1967; 30(4):358-363.
231. Tarter RE, Hays AL, Sandford SS, Van Thiel DH. Cerebral morphological abnormalities associated with non-alcoholic cirrhosis. *Lancet* 1986; 2(8512):893-895.
232. Inoue E, Hori S, Narumi Y et al. Portal-systemic encephalopathy: presence of basal ganglia lesions with high signal intensity on MR images. *Radiology* 1991; 179(2):551-555.
233. Brunberg JA, Kanal E, Hirsch W, Van Thiel DH. Chronic acquired hepatic failure: MR imaging of the brain at 1.5 T. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12(5):909-914.
234. Klos KJ, Ahlskog JE, Josephs KA, Fealey RD, Cowl CT, Kumar N. Neurologic spectrum of chronic liver failure and basal ganglia T1 hyperintensity on magnetic resonance imaging: probable manganese neurotoxicity. *Arch Neurol* 2005; 62(9):1385-1390.

235. Hepatitis C Virus and HIV Coinfection. 1-2. 2002. Centers for Disease Control and Prevention. Report.
236. Tse W, Cersosimo MG, Gracies JM, Morgello S, Olanow CW, Koller W. Movement disorders and AIDS: a review. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10(6):323-334.
237. Koutsilieris E, Sopper S, Scheller C, ter M, V, Riederer P. Parkinsonism in HIV dementia. *J Neural Transm* 2002; 109(5-6):767-775.
238. Bouffard JP, Mena H, Ripple M, Troncoso J. Mesencephalic cryptococcal abscesses presenting with parkinsonism as an initial manifestation of AIDS. *Mov Disord* 2003; 18(11):1354-1357.
239. Mirsattari SM, Power C, Nath A. Parkinsonism with HIV infection. *Mov Disord* 1998; 13(4): 684-689.
240. Donaghy M. *Neurology*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
241. Fahn S, Marsden CD, Calne DB. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information 1987.
242. Goetz CG, Poewe W, Rascol O et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 2004; 19(9):1020-1028.
243. Jankovic J, McDermott M, Carter J et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology* 1990; 40(10):1529-1534.
244. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17(5): 427-442.
245. Gillingham FJ, Donaldson MC. *Third Symposium of Parkinson's Disease*. Edinburgh: E & S Livingstone 1969.
246. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3):189-198.
247. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA* 1993; 269(18):2386-2391.
248. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. Version for 2007.* <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online>. 2007. World Health Organization. Electronic Citation
249. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41(RR-17):1-19.
250. Van Loon JC. Selected methods for trace metal analysis: biological and environmental samples. In: Elving PJ, Winefordner V, editors. *Chemical Analysis*. New York: John Wiley & Sons; 1986 p. 176-215.
251. Bader M, Dietz MC, Ihrig A, Triebig G. Biomonitoring of manganese in blood, urine and axillary hair following low-dose exposure during the manufacture of dry cell batteries. *Int Arch Occup Environ Health* 1999; 72(8):521-527.
252. Wu A. *Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests*. 4th ed. 2006.
253. Huang CC, Chu NS, Shih TS, Wu TN. Occupational neurotoxic diseases in Taiwan: a review of the outbreaks and clinical features. *Changeng Yi Xue Za Zhi* 1997; 20(2):71-78.

254. Ejima A, Imamura T, Nakamura S, Saito H, Matsumoto K, Momono S. Manganese intoxication during total parenteral nutrition. *Lancet* 1992; 339(8790):426.
255. Fell JM, Reynolds AP, Meadows N et al. Manganese toxicity in children receiving long-term parenteral nutrition. *Lancet* 1996; 347(9010):1218-1221.
256. Mirowitz SA, Westrich TJ. Basal ganglial signal intensity alterations: reversal after discontinuation of parenteral manganese administration. *Radiology* 1992; 185(2):535-536.
257. Krieger D, Krieger S, Jansen O, Gass P, Theilmann L, Lichtnecker H. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet* 1995; 346(8970):270-274.
258. Racette BA, Gee-Minnich L, Moerlein SM, Mink JW, Videen TO, Perlmutter JS. Welding-related parkinsonism: clinical features, treatment, and pathophysiology. *Neurology* 2001; 56(1):8-13.
259. Kim TJ, Kim IO, Kim WS et al. MR imaging of the brain in Wilson disease of childhood: findings before and after treatment with clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27(6):1373-1378.
260. Thuomas KA, Aquilonius SM, Bergstrom K, Westermark K. Magnetic resonance imaging of the brain in Wilson's disease. *Neuroradiology* 1993; 35(2):134-141.
261. Rose C, Butterworth RF, Zayed J et al. Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction. *Gastroenterology* 1999; 117(3):640-644.
262. Volkow ND. Drug abuse and mental illness: progress in understanding comorbidity. *Am J Psychiatry* 2001; 158(8):1181-1183.
263. Ditripentat-Heyl® (DTPA). Instructions for Use. 2000.
264. Stepens A, Donaghy M, Aziz T, Stein J, Gregory R. Possibilities of functional neurosurgery in the movement disorder of manganese/ephedrone poisoning. *JRH, Oxford*, Sept 11, 2007. Personal Communication
265. Pereira EA, Muthusamy KA, De PN, Joint CA, Aziz TZ. Deep brain stimulation of the pedunclopontine nucleus in Parkinson's disease. Preliminary experience at Oxford. *Br J Neurosurg* 2008; 22 Suppl 1:S41-S44.
266. Moro E, Hamani C, Poon YY et al. Unilateral pedunclopontine stimulation improves falls in Parkinson's disease. *Brain* 2009.
267. Kim Y. Neuroimaging in manganism. *Neurotoxicology* 2006; 27(3):369-372.
268. Sikk K, Taba P, Haldre S et al. Clinical, neuroimaging and neurophysiological features in addicts with manganese-ephedrone exposure. *Acta Neurol Scand* 2010; 121(4):237-243.
269. Wolters EC, Huang CC, Clark C et al. Positron emission tomography in manganese intoxication. *Ann Neurol* 1989; 26(5):647-651.
270. Barbeau A. Manganese and extrapyramidal disorders (a critical review and tribute to Dr. George C. Cotzias). *Neurotoxicology* 1984; 5(1):13-35.
271. Cotzias GC, Horiuchi K, Fuenzalida S, Mena I. Chronic manganese poisoning. Clearance of tissue manganese concentrations with persistence of the neurological picture. *Neurology* 1968; 18(4): 376-382.
272. Stepens A., Platkājis A. Smadzeņu baltās vielas pārmaiņas slimniekiem ar metkatinona izraisītu parkinsonismu. RSU zinātniskā konference, Rīga, 2010;128.

273. Stepens A, Stagg CJ, Platkajis A, Boudrias MH, Johansen-Berg H, Donaghy M. Forebrain white matter abnormalities in the manganese-induced extrapyramidal syndrome in Methcathinone abusers. FMRIB, Oxford, Nov 6, 2009. Personal Communication
274. Arjona A, Mata M, Bonet M. Diagnosis of chronic manganese intoxication by magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 1997; 336(13):964-965.
275. Archibald FS, Tyree C. Manganese poisoning and the attack of trivalent manganese upon catecholamines. *Arch Biochem Biophys* 1987; 256(2):638-650.
276. Lee JW. Manganese intoxication. *Arch Neurol* 2000; 57(4):597-599.
277. Gunter TE, Gavin CE, Aschner M, Gunter KK. Speciation of manganese in cells and mitochondria: a search for the proximal cause of manganese neurotoxicity. *Neurotoxicology* 2006; 27(5):765-776.
278. Skuja S, Groma V, Saulite L, Stepens A, Liguts V. Ultrastructural study of the human basal ganglia in intravenous drug users exposed to metcathinone. *Baltic Morphology Kaunas, Lithuania*, 27-28 Aug 2009; 25-26.
279. McMillan G. Is electric arc welding linked to manganism or Parkinson's disease? *Toxicol Rev* 2005; 24(4):237-257.