

Rīgas Stradiņa universitāte

Ainārs Stepens

Parkinsonisms efedrona lietotājiem

Promocijas darba kopsavilkums

Specialitāte – neiroloģija

Rīga, 2010

**Darba zinātniskie vadītāji:**

Dr. med., prof. I. Logina, RSU Neuroloģijas un neiroķirurģijas katedra

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

**Oficiālie recenzenti:**

Dr. habil. med., prof. M. Eglīte, RSU Aroda un vides medicīnas katedra

Dr. med., asoc. prof. V. Kuzņecovs, LU Medicīnas fakultāte

Dr. med., asoc. prof. P. Taba, Tartu universitātes Neuroloģijas un neiroķirurģijas katedra

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā

Medicīnas nozares Internās medicīnas disciplīnu promocijas padomes sēde notiks 2010. gada 10. decembrī plkst. 15:00 RSU Hipokrāta auditorijā, Dzirciema ielā 16, Rīgā

**Padomes sekretāre:**

Dr. habil. med., prof. M. Eglīte

## Saturs

<b>1. TEKSTĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI.....</b>	<b>5</b>
<b>2. IEVADS .....</b>	<b>6</b>
<b>3. PĒTĪJUMA NOVITĀTE.....</b>	<b>6</b>
<b>4. DARBA MĒRĶIS, UZDEVUMI UN HIPOTĒZES.....</b>	<b>7</b>
4.1. DARBA MĒRĶIS .....	7
4.2. DARBA UZDEVUMI.....	7
4.3. DARBA HIPOTĒZES.....	8
4.4. PROMOCIJAS DARBA STRUKTŪRA UN AUTORA PERSONISKAIS IEGULDĪJUMS .....	8
4.5. ĒTISKIE ASPEKTI.....	8
<b>5. PĒTĪJUMA MATERIĀLS UN METODES .....</b>	<b>8</b>
5.1. PĒTĪJUMA VISPĀRĒJAIS RAKSTUROJUMS UN TAJĀ IESAISTĪTIE SLIMNIEKI .....	8
5.2. KLĪNISKĀ IZMEKLĒŠANA .....	9
5.2.1. <i>Neiroloģiskā izmeklēšana</i> .....	9
5.2.1.1. Vispārējā neiroloģiskā izmeklēšana.....	9
5.2.1.2. Parkinsonisma klīniskā izmeklēšana.....	9
5.2.1.3. Parkinsonisma novērtēšanas skalas.....	10
5.2.2. <i>Mentālā stāvokļa izmeklēšana</i> .....	10
5.2.3. <i>Slimnieku novērtēšana dinamikā</i> .....	10
5.3. KUSTĪBU TRAUCĒJUMU SINDROMA KOMORBIDITĀTES NOTEIKŠANA.....	11
5.4. LABORATORISKO RAKSTURLIELUMU NOTEIKŠANA.....	11
5.4.1. <i>Asiņu un seruma klīniskie raksturlielumi</i> .....	11
5.4.2. <i>Mangāna raksturlielumu noteikšana asinīs</i> .....	11
5.5. MAGNĒTISKĀ REZONANSE GALVAS SMADZENĒM .....	11
<b>6. DATU ANALĪZES METODES .....</b>	<b>12</b>
<b>7. REZULTĀTI.....</b>	<b>12</b>
7.1. PĒTĪJUMA POPULĀCIJAS VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS UN IESAISTĪTO SLIMNIEKU INDIVIDUĀLAIS APRAKSTS .....	12
7.1.1. <i>Efedrona lietošanas ilgums un pirmo simptomu parādīšanās</i> 12	
7.1.2. <i>Nespēja diagnozes noteikšanas brīdī</i> .....	13
7.2. KLĪNISKĀS IZMEKLĒŠANAS REZULTĀTI .....	13
7.2.1. <i>Neiroloģiskās izmeklēšanas rezultāti</i> .....	13

7.2.1.1.	Vispārējā neiroloģiskā stāvokļa izmaiņas .....	13
7.2.1.2.	Parkinsonisma klīniskais raksturojums .....	14
7.2.1.3.	Parkinsonisma novērtēšanas skalu rezultāti .....	17
7.2.2.	<i>Mentālā stāvokļa novērtēšanas rezultāti</i> .....	19
7.2.3.	<i>Slimnieku stāvokļa izmaiņas pētījuma laikā</i> .....	20
7.2.3.1.	Vispārējā neiroloģiskā stāvokļa izmaiņas dinamikā .....	21
7.2.3.2.	Parkinsonisma dinamika .....	21
7.2.3.3.	Parkinsonisma novērtēšanas skalu izmaiņas dinamikā .....	22
7.2.3.4.	Mentālā stāvokļa novērtēšanas dinamikā rezultāti .....	23
7.3.	KUSTĪBU TRAUCĒJUMU SINDROMA KOMORBIDITĀTE.....	24
7.3.1.	<i>Infekciju slimības</i> .....	24
7.3.2.	<i>Atkarības</i> .....	24
7.3.3.	<i>Psihiskās un neiroloģiskās slimības un galvas traumas</i> .....	24
7.3.4.	<i>Iekšējās slimības</i> .....	24
7.4.	LABORATORISKO RAKSTURLIELUMU REZULTĀTI.....	25
7.4.1.	<i>Asiņu un seruma klīnisko analīžu rezultāti</i> .....	25
7.4.2.	<i>Mangāna koncentrācija asinīs</i> .....	26
7.4.2.1.	Mangāna koncentrācijas asinīs izmaiņas dinamikā.....	26
7.5.	MAGNĒTISKĀS REZONANSES GALVAS SMADZENĒM REZULTĀTI	27
7.5.1.	<i>MR izmaiņas dinamikā</i> .....	29
<b>8.</b>	<b>DISKUSIJA</b> .....	<b>31</b>
8.1.	NOVĒROTĀ SINDROMA KLĪNISKĀS ĪPATNĪBAS UN ALTERNATĪVĀS DIAGNOZES .....	31
8.2.	HĪPERMANGANĒMIJA ASINĪS UN IZMAIŅAS MR ATTĒLOS .....	33
8.3.	SINDROMA PATOĢENĒZE .....	35
<b>9.</b>	<b>SECINĀJUMI</b> .....	<b>36</b>
<b>10.</b>	<b>PRAKTISKIE IETEIKUMI</b> .....	<b>37</b>
<b>11.</b>	<b>AR PĒTĪJUMU SAISTĪTĀS PUBLIKĀCIJAS UN UZSTĀŠANĀS</b> .....	<b>39</b>
<b>12.</b>	<b>PATEICĪBAS</b> .....	<b>41</b>
<b>13.</b>	<b>ATSAUCES (LITERATŪRAS SARAKSTS)</b> .....	<b>42</b>

## 1. Tekstā lietotie saīsinājumi

ADL – Švāba un Inglanda ikdienas aktivitāšu skala (*Schwab and England Activities of daily living scale*)

AIDS – iegūtā imūndeficīta sindroms (*acquired immunodeficiency syndrome*)

AM – smadzeņu kājiņu priekšējās daļas (*anterior midbrain*)

CaNaDTPA – dietilēntriāminpentaacetātskābes (*diethylenetriamine pentaacetic acid*) kalcija-nātrijs sāls

CDC – ASV Slimību kontroles un profilakses centrs (*Centers for Disease Control and Prevention*)

CNS – centrālā nervu sistēma

GP – bālā lode (*globus pallidus*)

CT – kompjūtertomoģrafija (*computed tomography*)

CD4 – leukocītu ceturta diferenciacijas kopa (*cluster of differentiation 4*) – glikoproteīns, kas iesaistīts T šūnu mijiedarbībā ar antigēnu prezentējošo šūnu

DBS – dziļā smadzeņu stimulēšana (*deep brain stimulation*)

FDA – ASV Pārtikas un zāļu aģentūra (*Food and Drug Administration*)

FLAIR – MR sekvenca, kad tiek novājināta šķidruma ietekme uz attēla veidošanas (*fluid attenuated inversion recovery*)

HCV – Vīrushepatīts C

HIV – cilvēka imūndeficīta vīruss (*human immunodeficiency virus*)

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

IVN – intravenozās narkotikas

izt. – izteiktība

KMnO<sub>4</sub> – kālija permanganāts

LIC – Valsts aģentūra „Latvijas Infektoloģijas centrs”

Max – lielākais aritmētiskais

Min – mazākais aritmētiskais

MMSE – minimentālā stāvokļa novērtēšanas skala (*Mini-Mental State Examination*)

Mn – mangāns

MR – magnētiskā rezonanse

PET – pozitronu emisijas tomogrāfija

PPN – smadzeņu stubra pedunkulopontinālais kodols (*pedunculopontine nucleus*)

PS – Parkinsona slimība (*Parkinson's disease*)

PSP – progresējošā supranukleārā paralīze

RAKUS – SIA „Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīca”

RSU – Rīgas Stradiņa universitāte

SD – standartnovirze (*standard deviation*)

SI – nenosauktā viela (*substantia innominata*)

STN – melnā viela (*substantia nigra*)

T1 – spina-kristāltrežģa relaksācijas laiks (*spin-lattice relaxation time*) – laika konstante MR izmeklējumā

T2 – spina-spina relaksācijas laiks (*spin-spin relaxation time*) – laika konstante MR izmeklējumā

UPDRS – Unificētā Parkinsona slimības vērtēšanas skala (*Unified Parkinson's disease rating scale*)

## 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, neiroinfekcijas, dažādas toksiskas vielas un dažu grupu medikamentu lietošana.

Šajā darbā ir apskatīts ekstrapiramidālās sistēmas bojājuma sindroms narkomāniem, kas radies 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 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.<sup>1-3</sup> 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 CNS<sup>4-8</sup>, 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.<sup>9-14</sup> 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 surrogātmetkatinona lietošanu saistītiem kustību traucējumu gadījumiem Turcijā – slimniekiem, kas nav izceļotāji no bijušās PSRS teritorijas.<sup>15</sup>

Tādējādi galvenā šī darba novitāte ir saistāma ar līdz šim neaprakstītu 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 darbības, 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.<sup>16-19</sup>

## **4. Darba mērķis, uzdevumi un hipotēzes**

### **4.1. Darba mērķis**

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

### **4.2. 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.

### **4.3. Darba hipotēzes**

1. Kusību 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 uzsvertajos attēlos.
3. Kusību 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 kusību traucējumu sindroma izteiktību. Slimnieku klīniskais stāvoklis neuzlabojas, arī pārtraucot lietot efedronu un/vai uzsākot helatoru terapiju un samazinoties vai pat normalizējoties mangāna koncentrācijai.

### **4.4. 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.

### **4.5. 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.

## **5. Pētījuma materiāls un metodes**

### **5.1. 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.

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.

## **5.2. Klīniskā izmeklēšana**

### **5.2.1. Neiroloģiskā izmeklēšana**

#### **5.2.1.1. Vispārējā neiroloģiskā izmeklēšana**

Visu slimnieku klīnisko neiroloģisko 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 neiroloģiskā izmeklēšana pēc vispāratzītas shēmas<sup>20</sup>. 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 nenozīmīgi.

#### **5.2.1.2. Parkinsonisma klīniskā izmeklēšana**

Līdztekus vispārējai slimnieku neiroloģiskajai 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.

### **5.2.1.3. 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.

#### **5.2.1.3.1. UPDRS**

Unificētā Parkinsona slimības vērtēšanas skala (UPDRS)<sup>21</sup> 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.

#### **5.2.1.3.2. HYS**

Hoena (*Hoehn*) un Jāra (*Yahr*) skala (HYS)<sup>22</sup> ir sešu punktu skala, kas vispārīgi apraksta slimības attīstības stadiju. Tā ietver sešas pakāpes no 0 līdz 5.

#### **5.2.1.3.3. ADL**

Švāba (*Schwab*) un Inglenda (*England*) ikdienas aktivitāšu skala (ADL)<sup>23</sup> ir 11 punktu skala, kas raksturo slimnieka pašaprūpes spējas un ikdienas aktivitātes procentuāli no 100 % līdz 0 %.

### **5.2.2. Mentālā stāvokļa izmeklēšana**

Slimnieku kognitīvās funkcijas traucējumu izvērtēšanai tika izmantota Minimentālā stāvokļa novērtēšanas skala (*Mini-mental State Examination*, MMSE)<sup>24</sup>. 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.<sup>25</sup>

### **5.2.3. Slimnieku novērtēšana dinamikā**

18 no 28 pētījuma dalībniekiem (64 %) bija iespējams izvērtēt atkārtoti.

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.

### **5.3. *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*)<sup>26</sup>. 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.

### **5.4. *Laboratorisko raksturlielumu noteikšana***

#### **5.4.1. *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, albumīns un protrombīns. Visi raksturlielumi tika noteikti LIC sertificētā laboratorijā.

#### **5.4.2. *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 Higijēnas un arodslimību laboratorijā.

Visus mērījumus veica laboratorijas speciālists. Mangāna augšējā pieļaujamā norma asinīs tika noteikta 209 nmol/l (198±11).<sup>27</sup>

### **5.5. *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 griezienu biezumu 5 mm un intervālu 1,5 mm.

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 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).

## 6. 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 Vilksona (*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.

## 7. Rezultāti

### 7.1. 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.

#### 7.1.1. 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 nolieca 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.

Vairākumam slimnieku (22/28; 79 %) slimība sākās ar gaitas traucējumiem, īpaši – ar grūtībām iet atmuguriski 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 joslās muskuļos. Parasti slimība progresēja strauji, un dažu mēnešu līdz gada laikā 27 slimniekiem (96 %) attīstījās dažādas pakāpes gaitas un runas traucējumi.

### **7.1.2. 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 uzsēties 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.

## **7.2. Klīniskās izmeklēšanas rezultāti**

### **7.2.1. Neuroloģiskās izmeklēšanas rezultāti**

#### **7.2.1.1. 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.

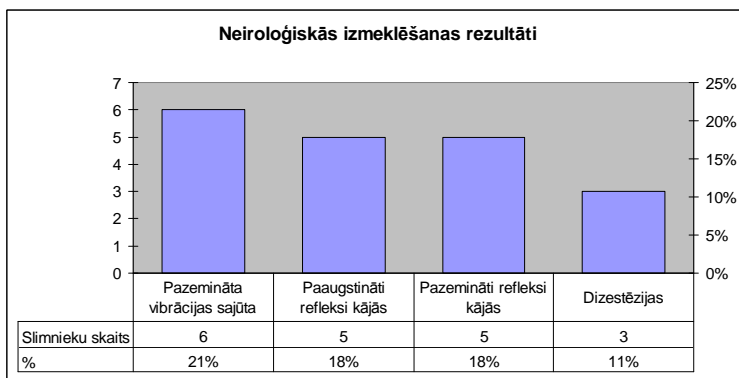
Nevienam slimniekam netika konstatētas parēzes rokās un kājās. Arī klīniski nozīmīgi traucējumi Romberga (*Romberg*) testa laikā vai cerebellāra dismetrija netika novērota nevienam slimniekam.

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 neiroloģiskās izmeklēšanas rezultāti ir atspoguļoti 1. grafikā.



**1. 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.

## 7.2.1.2. Parkinsonisma klīniskais raksturojums

### 7.2.1.2.1. 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 (Irkšķa-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 apgriezta secībā atpakaļ).

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

#### **7.2.1.2.2. Rigiditāte**

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

#### **7.2.1.2.3. Miera trīce**

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

#### **7.2.1.2.4. 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 hipohiokinēziju. 21 slimniekam (75 %), bija raksturīgas distonijas pēdās. Ejot uz priekšu, pēdas bija nedaudz vērstas uz iekšpusi un slimnieki balstījās uz pēdu ārmaļām. Sperot katru nākamo soli, slimnieki it kā krita uz priekšu, vienlaikus pēdas viegli rotējot uz iekšpusi. Slimnieku gaitai bija raksturīgas propulsijas, t.i., ejot soli kļuva aizvien īsāki, un, ja nebija kur atbalstīties, slimnieks krita. Mēģinot pagriezties, lai saglabātu līdzsvaru, 24 slimnieki (86 %) lika vienu soli sāpus. 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.

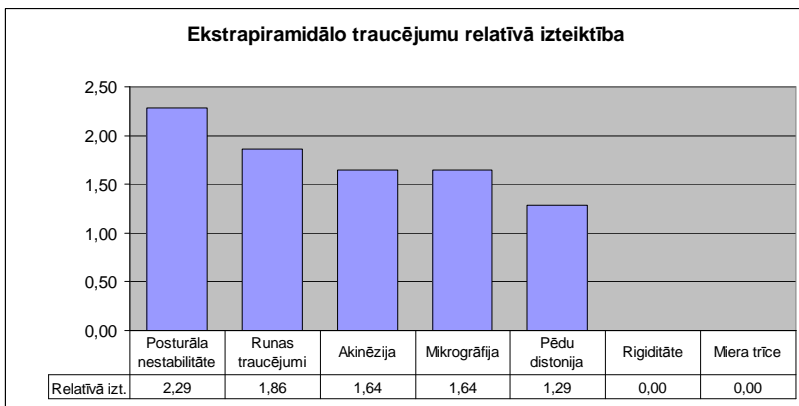
### 7.2.1.2.5. Runas traucējumi

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.

### 7.2.1.2.6. 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.



**Grafiks Nr. 2. 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**



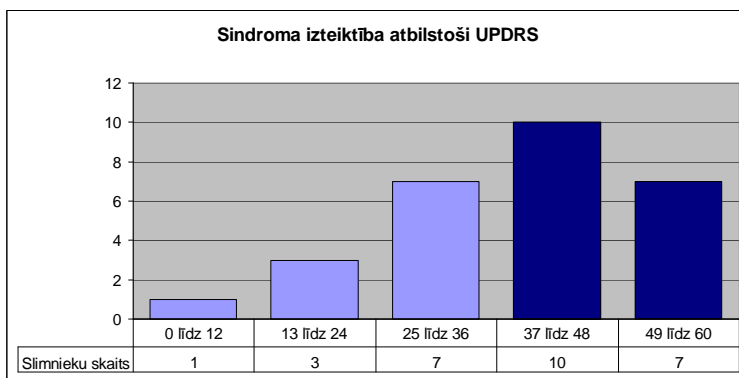
Slimniekiem rakstot tipiska bija pieaugoša mikrogrāfija, t.i., katra vārda katrs nākamais burts bija mazāks par iepriekšējo. Sešiem slimniekiem (21 %) rokraksta izmaiņas bija tik izteiktas, ka tie nemaz nespēja rakstīt vai to rokraksts bija gandrīz pilnībā nesalasāms.

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

### 7.2.1.3. Parkinsonisma novērtēšanas skalu rezultāti

#### 7.2.1.3.1. 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.



**3. 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**

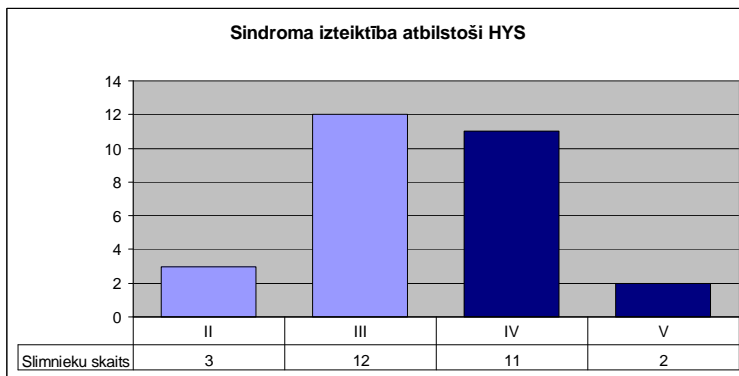
UPDRS I sadaļas “Mentālais stāvoklis, uzvedība un garstāvoklis” vidējais baļļu skaits bija  $3,2 \pm 2,1$  balles (Min 0, Max 9), un tas vismazāk ietekmēja kopējo UPDRS vērtējumu. Visbiežāk slimnieki uzrādīja vieglas līdz mērenas pakāpes traucējumus punktos, kas apraksta depresīvu garstāvokli un motivācijas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

UPDRS II sadaļas “Ikdienas aktivitātes” vidējais balļu skaits bija  $14,5 \pm 4,9$  balles (Min 1, Max 24). Lai arī absolūtajos skaitļos šīs sadaļas rezultāti atpauka no III sadaļas rezultātiem, ņemot vērā salīdzinoši mazāko apakšpunktu un tādējādi arī iespējamo balļu skaitu, tieši šīs sadaļas dati visvairāk atspoguļo traucējumu izteiktību. Visbiežāk uzrādītie traucējumi bija punktos, kas apraksta runas, rakstīšanas, gaitas izmaiņas un krišanu.

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.

#### 7.2.1.3.2. HYS

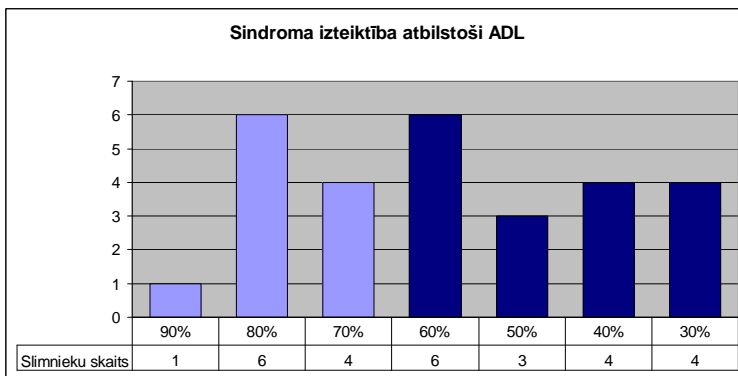
Atbilstoši HYS sindroma izteiktība vidēji bija  $3,4 \pm 0,8$  (Min 2, Max 5), kas kopumā raksturojama kā vidēji izteikta vai smaga slimības stadija. Lielākajai daļai slimnieku (23/28, 82 %) traucējumi atbilda HYS III un IV stadijai, kas apraksta abpusējus traucējumus ar mērenu vai nozīmīgu ierobežojumu 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 paiet (HYS V pakāpe).



4. 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

### 7.2.1.3.3. ADL

Atbilstoši ADL, ikdienas aktivitāšu ierobežojums vidēji bija  $59 \pm 18$  % (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  $\leq 40$  %, galvenokārt gaitas traucējumu un posturālas nestabilitātes dēļ praktiski visās ikdienas aktivitātēs bija atkarīgi no citu palīdzības.



**5. 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**

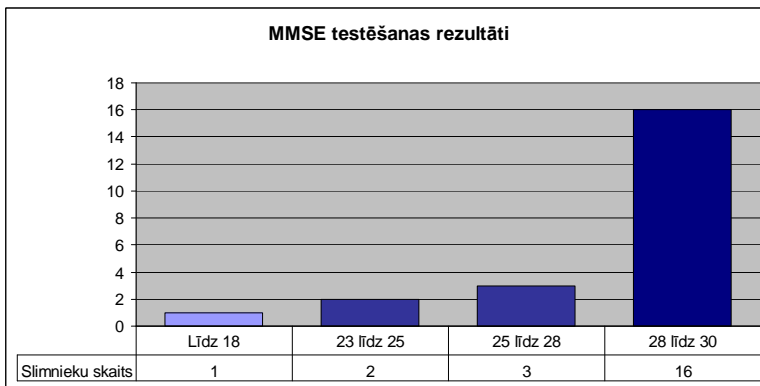
### 7.2.2. Mentālā stāvokļa novērtēšanas rezultāti

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. Neviens 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”.



**6. 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

### 7.2.3. Slimnieku stāvokļa izmaiņas pētījuma laikā

18 no 28 pētījuma dalībniekiem (64 %) bija iespējams izvērtēt atkārtoti. Izvērtēšana dinamiskā 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 %). 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.

### 7.2.3.1. 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 perifēriskā 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.

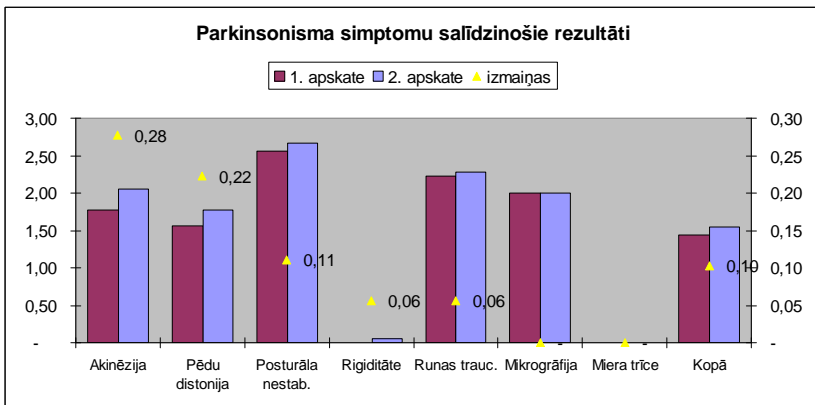
Cīpslu refleksi rokās klīniski nozīmīgi izmainīti nebija nevienam slimniekam, turpretī izmainīti cīpslu refleksi kājās līdzīgi kā iepriekš bija visbiežāk konstatētie patoloģiskie simptomi. Tie tika konstatēti 13 slimniekiem (13/18, 72 %), taču traucējumu izteiktība nebija būtiski mainījies salīdzinājumā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

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  $Z = 0,709$ ,  $p = 0,478$ ).

### 7.2.3.2. 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 7. grafikā.



**7. 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

### 7.2.3.3. Parkinsonisma novērtēšanas skalu izmaiņas dinamikā

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

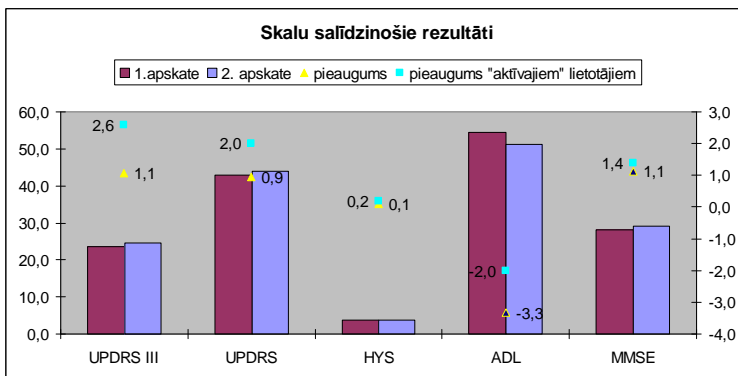
#### 7.2.3.3.1. UPDRS izmaiņas dinamikā

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 nerasniedza 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. 8. grafiku).

#### 7.2.3.3.1. 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. 8. grafiku).



**8. 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

#### 7.2.3.3.2. 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. 8. grafiku).

#### 7.2.3.4. 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. 8. grafiku).

### **7.3. *Kustību traucējumu sindroma komorbiditāte***

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

#### **7.3.1. *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 klasifikācijai<sup>28</sup>, 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 %).

#### **7.3.2. *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.

#### **7.3.3. *Psihiskās un neiroloģiskās slimības un galvas traumas***

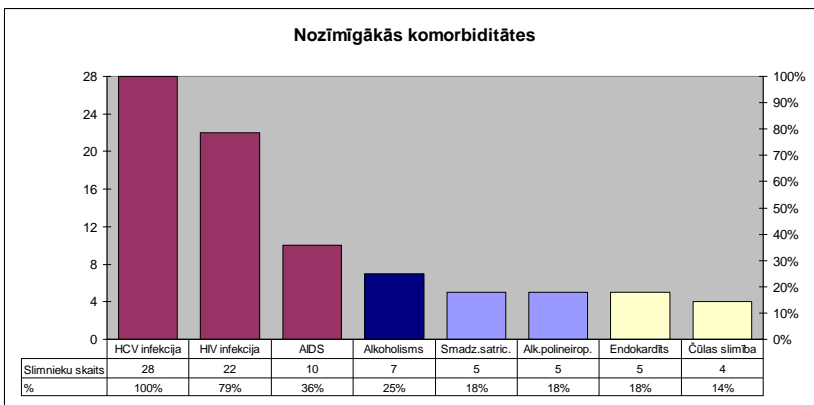
Pieciem slimniekiem (5/28, 18 %) anamnēzē bija galvas smadzeņu satricinājums, pieciem (5/28, 18 %) tika konstatēta alkohola polineuropātija, vienam (1/28, 4 %) – *n.peroneus* traumatisks bojājums un vienam (1/28, 4 %) – ieildzis depresīvs stāvoklis.

#### **7.3.4. *Iekšķīgās slimības***

Klīniski nozīmīgas neinfekciozās iekšķīgās 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 9. grafikā.





**9. grafiks.** Kustību traucējumu sindroma nozīmīgākās komorbiditātes efedrona lietotājiem. IVN ievadīšanas dēļ raksturīgākās blakusslimības bija HCV un HIV infekcija. Vairāk nekā 15 % slimnieku bija alkohola atkarība, alkohola polineiropātija, pārciests septisks endokardīts vai/un galvas trauma. 14 % slimnieku bija divpadsmitpirkstu zarnas čūla. Citas komorbiditātes bija reti sastopamas (< 5 %)

#### **7.4. Laboratorisko raksturlielumu rezultāti**

##### **7.4.1. 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 mm<sup>3</sup>, deviņiem (41%) – 200-499 mm<sup>3</sup>, bet pārējiem 10 (45%) pārsniedza 500 šūnas mm<sup>3</sup>.

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 (Cu) koncentrācija bija nedaudz paaugstināta sešiem slimniekiem (Max 31,5 μmol/l, norma 24,4).

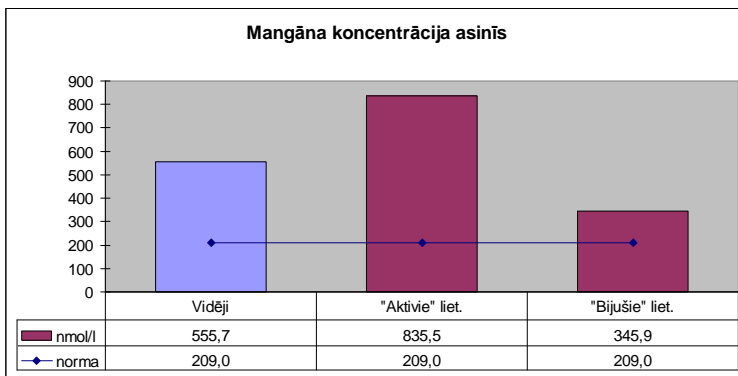
### 7.4.2. Mangāna koncentrācija asinīs

Paaugstināta Mn koncentrācija asinīs slimniekiem bija ļoti raksturīga. Tā tika konstatēta 26 slimniekiem (93 %) un vidēji sasniedza  $555,7 \pm 466,0$  nmol/l (Min 114,1, Max 2101,7), kas nozīmīgi pārsniedz pieļaujamo normu ( $\leq 209$  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  $835,5 \pm 624,7$  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  $345,9 \pm 147,4$  nmol/l (Min 114,1, Max 726,7). Šie dati atspoguļoti 10. grafikā.



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

#### 7.4.2.1. 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 ± 637,9 nmol/l) un sasniedza 388,4 ± 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 ± 663,8 nmol/l) un sasniedza 1259,3 ± 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 ± 136,8 nmol/l) un sasniedza 242,4 ± 79,5 nmol/l (Min 115,0, Max 319,0), kas tikai nedaudz pārsniedza pieļaujamo normu.

### 7.5. Magnētiskās rezonanses galvas smadzenēm rezultāti

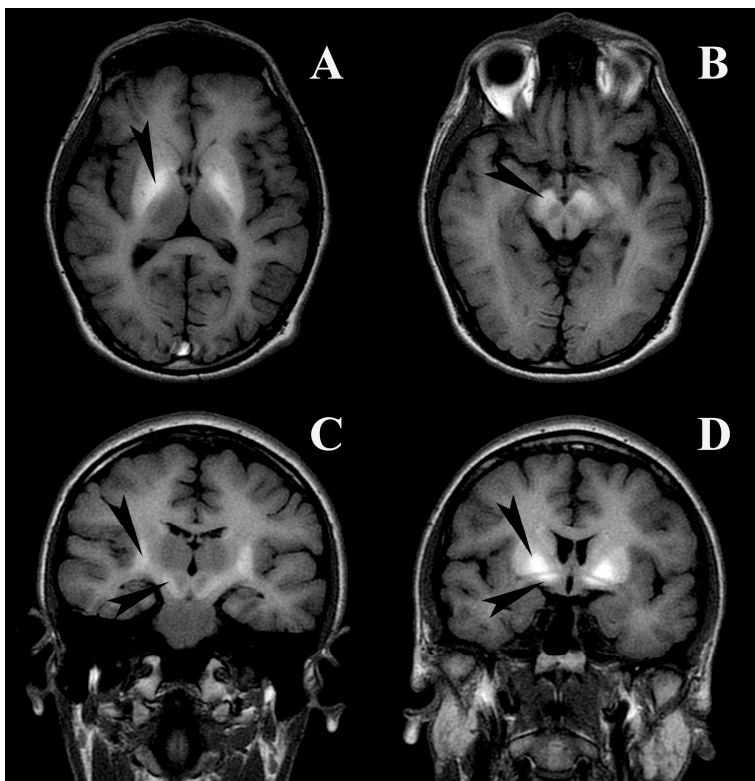
Izmaiņas MR attēlos slimniekiem bija ļoti raksturīgas. Tās tika konstatētas vairāk nekā trim ceturtdaļām slimnieku (24/28, 86 %) un raksturojās ar abpusēju un simetrisku paaugstinātu patoloģiska signāla intensitāti dažādās bazālās gangliju struktūrās T1 uzsvērtās sekvences attēlos. Tikai četriem slimniekiem, 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. 1. A, C, D attēlu).

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. 1. B, C, D attēlu). 12 no tiem (12/14, 86 %) tika novērota arī hiperintensitāte AM struktūrās.

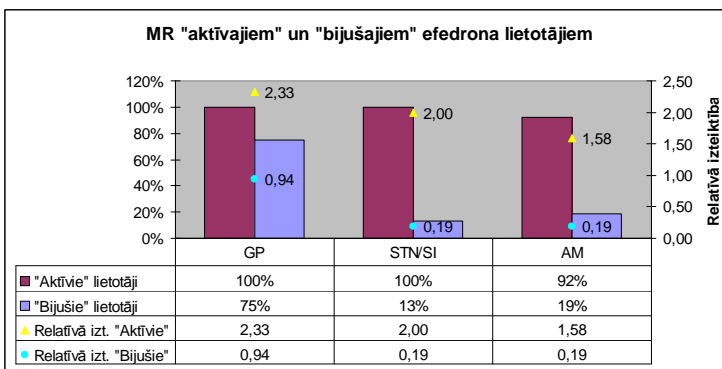
Tāpat 14 slimniekiem vienlaikus ar hiperintensitāti GP struktūrās tā tika novērota arī AM struktūrās. Tā bija relatīvi vājāk izteikta nekā STN/SI struktūrās un trijiem slimniekiem tika raksturota kā izteikta, diviem – kā mēreni izteikta, bet deviņiem – kā viegli izteikta (sk. 1. B attēlu). 12 no tiem (12/14, 86 %) tika novērota arī hiperintensitāte STN/SI struktūrās.



**1. 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**

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 spīgtāk 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. 11. grafiku).



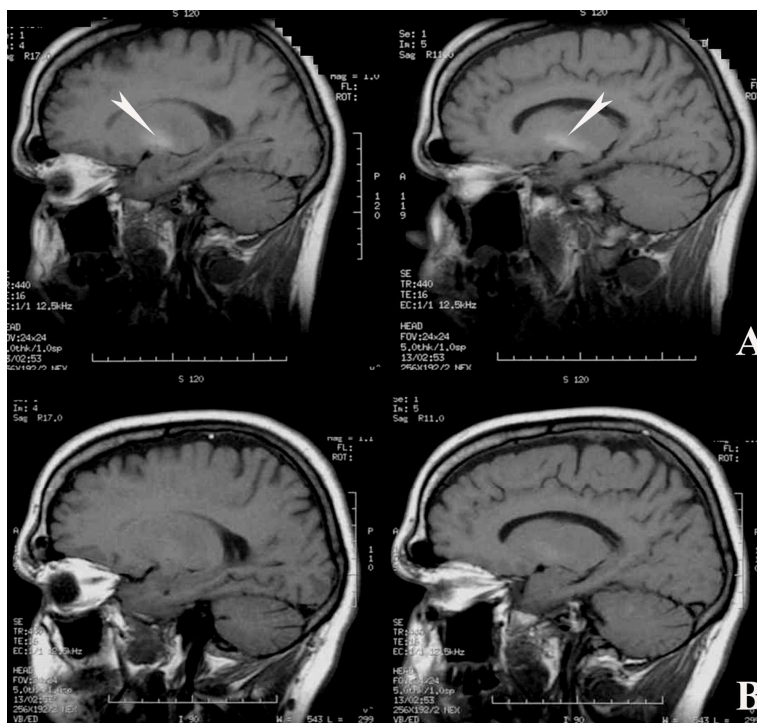
**11. grafiks.** MR galvas smadzenēm T1 uzsvērtajā frekvencē „aktīvajiem” un „bijušajiem” efedrona lietotājiem. Hiperintensitāte GP T1 uzsvērtajā frekvencē tika novērota visiem „aktīvajiem” metakatinona lietotājiem. Salīdzinājumā ar „bijušajiem” lietotājiem izmaiņas bija vairākas reizes izteiktākas un 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*)

### 7.5.1. 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 ± 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. 2. 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.



2. attēls. Atkārtoti MR izmeklējumi T1 uzsvertajā 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

## 8. Diskusija

### 8.1. *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.<sup>29-32</sup> Arī slimniekiem, kas saņēmuši parenterālu barošanu ar augstu Mn saturu<sup>33-35</sup>, un pacientiem ar aknu cirozi, pie kuras ir traucēta Mn izvade no organisma, tika novēroti kustību traucējumi.<sup>36-39</sup> Tāpēc, ņemot vērā, ka visi slimnieki bija mājas apstākļos pašgatavota surogātmetkatinona (efedrona) lietotāji, kuri narkotiku pagatavošanas laikā izmantoja KMnO<sub>4</sub>, par galveno sindroma norisi izskaidrojošo teoriju tika izvirzīta neitoksicitāte, kas klīniski raksturojas ar parkinsonismu, kuru izraisījusi Mn toksiska iesarbība. To vēl vairāk pastiprināja fakts, ka neviena Mn neitoksicitātei alternatīva diagnoze pārliecinoši nevarēja izskaidrot aprakstītos kustību traucējumus.

Pirms simptomu parādīšanās efedrona lietošanas laiks slimniekiem bija atšķirīgs. Tā, piemēram, slimniecei 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, jādoma, 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 vienveidīgs, atšķirībā no parasti vieglāk noritošā un klīniski daudzveidīgākā sindroma Mn ieguvē un apstrādē nodarbinātajiem.<sup>40-42</sup> 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.<sup>29, 43, 44</sup>

Lai arī pie progresējošās supranukleārās paralīzes (PSP, Stīla-Ričardsona-Oļševska sindroms [*Steele-Richardson-Olszewski Syndrome*]) ir raksturīga

posturāla nestabilitāte, dizarrija un distonijas, kā arī levodopas medikamentu neefektivitāte, slimniekiem netika konstatēta PSP tik raksturīgā skata parēze un rumpja (aksiāla) rigiditāte.<sup>45, 46</sup> Tāpat netika konstatētas PSP tipiskās izmaiņas MR attēlos.<sup>47, 48</sup>

Arī vara un ceruloplazmīna raksturlielumi serumā slimniekiem nebija izmainīti, un nebija Vilsona (*Wilson*) slimībai raksturīgo izmaiņu MR attēlos.<sup>49, 50</sup>

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 kompleksu<sup>51</sup> un CNS oportūnistisko infekciju<sup>52, 53</sup>, retāk tas ir izolēta HIV infekcijas izpausme.<sup>54</sup> Lai arī 22 slimnieki, tostarp pirmie 15, bija HIV inficēti un deviņiem no tiem atbilstoši *CDC* kritērijiem<sup>28</sup> bija AIDS, bet vēl astoņi bija asimptomātiski HIV inficētie 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 arodslimniekiem<sup>55</sup> un var būt saistīta ar ekstrapiramidāla rakstura kustību traucējumiem<sup>36, 56</sup>, 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,<sup>57</sup> arī efedrona lietotājiem bieži tika novērota tieksme uz alkoholismu un to pavadoša alkohola polineuropātija.



Astoņiem slimniekiem tika pielietota medikamentoza terapija, kas visos gadījumos diemžēl izrādījās neefektīva. Zinot par vairākiem veiksmīgiem helatoru terapijas rezultātiem arodnosacīta Mn parkinsonisma terapijā<sup>58</sup>, diviem „aktīvajiem” efedrona lietotājiem, kuriem simptomi turpināja progresēt (Nr. 10 un 24), saskaņā ar lietošanas instrukciju<sup>59</sup> 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 nedeļa 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 ar slimniekiem.<sup>43</sup> Vēl sešiem slimniekiem ārstēšanā tika pielietots amantadīns. Tā lietošana neizraisīja ne pozitīvu, ne negatīvu efektu un tāpēc tika atcelta. Arī amantadīna atcelšana nesaisījās 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 secinājumiem<sup>60</sup>, šobrīd pirmām kārtām ir apsverama dziļā smadzeņu stimulācija (*deep brain stimulation*, DBS) smadzeņu stumbra pedunkulopontinajā kodolā (*pedunculopontine nucleus*, PPN). PPN DBS līdz šim ir uzrādījusi pozitīvus rezultātus akinēzijas, posturālas nestabilitātes un kritienu mazināšanai parkinsonisma gadījumā.<sup>61, 62</sup>

## **8.2. 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 paramagnētiska īpašība, tas paaugstina signāla intensitāti T1 uzsvērtās frekvences attēlos tajās galvas smadzeņu struktūrās, kurās uzkrājas pirmām kārtām GP un STN *pars reticulata*.<sup>63, 64</sup> Šādas

izmaiņas ir raksturīgas Mn neirotoksicitātei<sup>40, 41, 44</sup> 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.<sup>41</sup> Hiperintensitāte bazālo gangliju struktūrās ir novērota arī slimniekiem ar aknu mazspēju un cirozi<sup>56, 65</sup>, un tā var būt saistīta ar ekstrapiramidāla rakstura kustību traucējumiem.<sup>36</sup> Šiem slimniekiem parkinsonisma pazīmes izzuda pēc veiksmīgas aknu transplantācijas.<sup>39, 66</sup>

Slimniekiem, kuriem kustību traucējumi attīstījās efedrona lietošanas laikā, atšķirībā no PS slimniekiem arī PET izmeklējumā nigrostriatālajos traktos presinaptiski nekādas nozīmīgas izmaiņas netika atklātas.<sup>67</sup> Tas liecina par netraucētu dopamīnerģisko pārvadi nigrostriatālajā sistēmā un saskan ar novērojumiem Mn arodslimniekiem un eksperimenta dzīvniekiem, kuriem kustību traucējumi tika izraisīti, intravenozi ievadot Mn hlorīdu.<sup>68, 69</sup>

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 dinamiskā 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 hiper-manganēmija darbojas kā palaidējmehānisms ilgstošam neurodeģeneratīvam procesam, kas var turpināt attīstīties, arī normalizējoties Mn koncentrācijai audos.<sup>70, 71</sup>

Par permanentu šūnu bojājumu liecina arī šī pētījuma darba grupas veikto funkcionālās MR izmeklējumu dati.<sup>72</sup> 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*).

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.<sup>73</sup>

Līdzīgi kā slimniekiem ar Mn intoksikācijas nosacītu arodsaslimšanu,<sup>74</sup> arī pētījumā iesaistītajiem slimniekiem raksturīgās izmaiņas bija konstatējamās tikai MR attēlos, bet CT izmeklējumā nekādas izmaiņas netika konstatētas.

### 8.3. *Sindroma patoģenēze*

Mangāna neirotoksicitātes avots acīmredzami bija saistīts ar  $\text{KMnO}_4$  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  $\text{KMnO}_4$  un etiķskābes piemaisījumus, tika ievadīts intravenozi vairākas reizes diennaktī, parasti – daudzas dienas pēc kārtas.<sup>75</sup> Tā kā parenterāli ievadītais šķīdums saturēja simtiem reizu lielāku mangāna koncentrāciju<sup>13</sup>, 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.<sup>76, 77</sup> 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.<sup>9</sup> 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 izmaiņas 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  $\text{Mn}^{3+}$  kompleksiem un divvērtīgā  $\text{Mn}^{2+}$  kavējošā ietekme uz  $\text{Ca}^{2+}$  atkarīgo enerģijas metabolismu (adenozīna trifosfāta [ATF] producēšanu) mitohondrijos.<sup>78</sup> Arī šī pētījuma darba grupas novērojumi liecina par mitohondriju strukturālu bojājumu aprakstīto slimnieku bazālo gangliju neironos un glijas šūnās.<sup>79</sup>

Parenterālais narkotiskās vielas ievadīšanas ceļš un stiprā  $\text{KMnO}_4$  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.<sup>80, 81</sup>

Nav zināms, vai  $\text{KMnO}_4$  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,<sup>82</sup> var pastiprināt Mn toksisko iedarbību uz bazālo gangliju struktūrām.

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.

## 9. 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 hiper-manganēmija, 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.

## 10. 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 neitrotoksicitāti, 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 neitrotoksicitātei efedrona lietotājiem ir augsta komorbidityte 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.

## 11. 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 10<sup>th</sup> 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 neuroloģiskās 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. Extrapyramidal 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. 1<sup>st</sup> International Baltic Congress of Anaesthesiology and Intensive Care; 3<sup>rd</sup> 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. Vilnus, Nov 18-19, 2004. Conference presentation
- Logina I., Stepens A. HIV/AIDS neuroloģiskās izpausmes. Latvijas Neirologu asociācijas sēde. 29.09.2004
- Logina I., Stepens A., Aldins P. Neurological consequences in HIV infected patients in Latvia. 3<sup>rd</sup> Baltic region conference Together against AIDS. Riga, Sept 11-13, 2003. Poster presentation. Abstract book p.40



## 12. Pateicības

No sirds pateicos mana zinātniskā darba vadītājiem prof. Inārai Loginai un asoc. prof. Viesturam Ligitam 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 Ekšteinaī, radiologam asoc. prof. Ardim Platkājim, psihiatram dr. Elmāram Tēraudam un Msc. chem. Inesei Mārtiņšonei, kā arī visu iesaistīto struktūrvienību – RSU Neiroloģijas, Infektoloģijas, Radioloģijas un Psihiatrijas katedru, Darba drošības un vides veselības institūta, Valsts aģentūras “Latvijas Infektoloģijas centrs” un Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas klīniskās „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.

### 13. Atsauces (literatūras saraksts)

1. 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.
2. Pelne A. Narkotikas un to lietošanas sekas. Rīga: Narkoloģijas centrs; 2000.
3. Purviņš I. Zāļu līdzekļi un farmakomānija. Praktiskā farmakoloģija. Rīga: MIC; 1994 p. 507-514.
4. Baggott M, Mendelson J, Jones R. More about parkinsonism after taking ecstasy. *N Engl J Med* 1999; 341(18):1400-1401.
5. Mintzer S, Hickenbottom S, Gilman S. Parkinsonism after taking ecstasy. *N Engl J Med* 1999; 340(18):1443.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Levin OS. ["Ephedron" encephalopathy]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2005; 105(7):12-20.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Colosimo C, Guidi M. Parkinsonism due to ephedrone neurotoxicity: a case report. *Eur J Neurol* 2009; 16(6):e114-e115.
15. 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.
16. World Drug Report 2009. 1-306. 2009. United Nations. Office on Drugs and Crime.
17. Chen JJ. Pharmacoeconomics of Parkinson's Disease: Focus on Monoamine Oxidase Type B Inhibitors. *Medscape Neurology & Neurosurgery* 2008;1-16.
18. Vilks A. Jauni pētījumi narkomānijas jomā Rīgā. *ECAD Newsletter* 2008; 2(108):1-4.
19. Stirna A. Alkoholisma, narkomānijas un smēķēšanas izplatība un sekas Latvijā. 14 (2005) ed. 2006.
20. Donaghy M. *Neurology*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
21. Fahn S, Marsden CD, Calne DB. Recent developments in Parkinson's disease. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information 1987.

22. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17(5):427-442.
23. Gillingham FJ, Donaldson MC. Third Symposium of Parkinson's Disease. Edinburgh: E & S Livingstone 1969.
24. 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.
25. 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.
26. 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
27. Wu A. Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests. 4th ed. 2006.
28. 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.
29. Calne DB, Chu NS, Huang CC, Lu CS, Olanow W. Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences. *Neurology* 1994; 44(9):1583-1586.
30. 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.
31. Huang CC, Chu NS, Lu CS et al. Chronic manganese intoxication. *Arch Neurol* 1989; 46(10):1104-1106.
32. Huang CC, Chu NS, Shih TS, Wu TN. Occupational neurotoxic diseases in Taiwan: a review of the outbreaks and clinical features. *Changgen Yi Xue Za Zhi* 1997; 20(2):71-78.
33. Ejima A, Imamura T, Nakamura S, Saito H, Matsumoto K, Momono S. Manganese intoxication during total parenteral nutrition. *Lancet* 1992; 339(8790):426.
34. Fell JM, Reynolds AP, Meadows N et al. Manganese toxicity in children receiving long-term parenteral nutrition. *Lancet* 1996; 347(9010):1218-1221.
35. Mirowitz SA, Westrich TJ. Basal ganglial signal intensity alterations: reversal after discontinuation of parenteral manganese administration. *Radiology* 1992; 185(2):535-536.
36. 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.
37. Jog MS, Lang AE. Chronic acquired hepatocerebral degeneration: case reports and new insights. *Mov Disord* 1995; 10(6):714-722.
38. Krieger D, Krieger S, Jansen O, Gass P, Theilmann L, Lichtnecker H. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet* 1995; 346(8970):270-274.
39. 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.

40. Jankovic J. Searching for a relationship between manganese and welding and Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 64(12):2021-2028.
41. Josephs KA, Ahlskog JE, Klos KJ et al. Neurologic manifestations in welders with pallidal MRI T1 hyperintensity. *Neurology* 2005; 64(12):2033-2039.
42. 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.
43. Koller WC, Lyons KE, Truly W. Effect of levodopa treatment for parkinsonism in welders: A double-blind study. *Neurology* 2004; 62(5):730-733.
44. Olanow CW. Manganese-induced parkinsonism and Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1012:209-223.
45. Lees AJ. The Steele-Richardson-Olszewski syndrome (Progressive supranuclear palsy). In: Marsden CD, Fahn S, editors. *Movement Disorders*. London: Butterworths; 1987 p. 272-287.
46. 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.
47. Savoiaro 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.
48. Wszolek ZK, Slowinski J, Imamura A, Tsuboi Y, Broderick DF. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2006; 66(5):781.
49. 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.
50. Thuomas KA, Aquilonius SM, Bergstrom K, Westermark K. Magnetic resonance imaging of the brain in Wilson's disease. *Neuroradiology* 1993; 35(2):134-141.
51. Koutsilieri E, Sopper S, Scheller C, ter M, V, Riederer P. Parkinsonism in HIV dementia. *J Neural Transm* 2002; 109(5-6):767-775.
52. 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.
53. 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.
54. Mirsattari SM, Power C, Nath A. Parkinsonism with HIV infection. *Mov Disord* 1998; 13(4):684-689.
55. Schaumburg HH, Herskovitz S, Cassano VA. Occupational manganese neurotoxicity provoked by hepatitis C. *Neurology* 2006; 67(2):322-323.
56. 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.
57. Volkow ND. Drug abuse and mental illness: progress in understanding comorbidity. *Am J Psychiatry* 2001; 158(8):1181-1183.

58. Herrero HE, Discalzi G, Valentini C et al. Follow-up of patients affected by manganese-induced Parkinsonism after treatment with CaNa<sub>2</sub>EDTA. *Neurotoxicology* 2006; 27(3):333-339.
59. Ditripentat-Heyl® (DTPA). Instructions for Use. 2000.
60. 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
61. 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.
62. Moro E, Hamani C, Poon YY et al. Unilateral pedunclopontine stimulation improves falls in Parkinson's disease. *Brain* 2009.
63. Kim Y. High signal intensities on T1-weighted MRI as a biomarker of exposure to manganese. *Ind Health* 2004; 42(2):111-115.
64. Kim Y. Neuroimaging in manganism. *Neurotoxicology* 2006; 27(3):369-372.
65. 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.
66. Shulman LM, Minagar A, Weiner WJ. Reversal of parkinsonism following liver transplantation. *Neurology* 2003; 60(3):519.
67. 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.
68. 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.
69. Wolters EC, Huang CC, Clark C et al. Positron emission tomography in manganese intoxication. *Ann Neurol* 1989; 26(5):647-651.
70. Barbeau A. Manganese and extrapyramidal disorders (a critical review and tribute to Dr. George C. Cotzias). *Neurotoxicology* 1984; 5(1):13-35.
71. 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.
72. Stepens A, Platkājis A. Smadzeņu baltās vielas pārmaiņas slimniekiem ar metkatinona izraisītu parkinsonismu. RSU zinātniskā konference, Rīga, 2010;128.
73. Stepens A, Stagg CJ, Platkājis 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
74. Arjona A, Mata M, Bonet M. Diagnosis of chronic manganese intoxication by magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 1997; 336(13):964-965.
75. Doc Nr 94N-0173. 1994. Food and Drug Administration
76. Archibald FS, Tyree C. Manganese poisoning and the attack of trivalent manganese upon catecholamines. *Arch Biochem Biophys* 1987; 256(2):638-650.
77. Lee JW. Manganese intoxication. *Arch Neurol* 2000; 57(4):597-599.

78. 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.
79. 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.
80. Barceloux DG. Manganese. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37(2):293-307.
81. McMillan G. Is electric arc welding linked to manganism or Parkinson's disease? *Toxicol Rev* 2005; 24(4):237-257.
82. 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.