

Prk-3762

doi:10.25143/prom-rsu_2010-07_pdk-dts



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Ainārs Stepens

Parkinsonisms efedrona lietotājiem

Parkinsonism in Ephedrone Users

Promocijas darba kopsavilkums

Doctoral Thesis Summary

Specialitāte – neirolģija

Speciality – Neurology

Rīga – 2010 – Riga

Prk - 3762

150410

Rīgas Stradiņa universitāte

Ainārs Stepens

Parkinsonisms efedrona lietotājiem

Promocijas darba kopsavilkums

Specialitāte – neiroloģija

Rīga, 2010

0251002515

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

BIBLIOTĒKA

Padomes sekretāre:

Dr. habil. med., prof. M. Eglīte

Saturs

1. TEKSTĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI.....	5
2. IEVADS	6
3. PĒTĪJUMA NOVITĀTE.....	6
4. DARBA MĒRĶIS, UZDEVUMI UN HIPOTĒZES.....	7
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
5. PĒTĪJUMA MATERIĀLS UN METODES	8
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
6. DATU ANALĪZES METODES	12
7. REZULTĀTI.....	12
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
8.	DISKUSIJA	31
8.1.	NOVĒROTĀ SINDROMA KLĪNISKĀS ĪPATNĪBAS UN ALTERNATĪVĀS DIAGNOZES	31
8.2.	HIPERMANGANĒMIJA ASINĪS UN IZMAIŅAS MR ATTĒLOS	33
8.3.	SINDROMA PATOĢENĒZE	35
9.	SECINĀJUMI	36
10.	PRAKTISKIE IETEIKUMI	37
11.	AR PĒTĪJUMU SAISTĪTĀS PUBLIKĀCIJAS UN UZSTĀŠANĀS	39
12.	PATEICĪBAS	41
13.	ATSAUCES (LITERATŪRAS SARAKSTS)	42

1. Tekstā lietotie saīsinājumi

ADL – Švāba un Inglande 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 – dietilēntriāmīn-pentaacetātskābes (*diethylenetriamine pentaacetic acid*) kalcija-nātrija sāls

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

CNS – centrālā nervu sistēma

GP – bālā lode (*globus pallidus*)

CT – kompjūtertomoģrāfija (*computed tomography*)

CD4 – leikocītu ceturta diferenciācijas 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 šķidrums ietekme uz attēla veidošanos (*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

KMnO₄ – 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 stumbra pedunkulopontīnais 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-kristālrežģa 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.¹⁻³ Slimniekiem ir raksturīga astenizācija un latentu psihisku traucējumu attīstība, toksisks un infekciозs 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 CNS⁴⁻⁸, 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.⁹⁻¹⁴ 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.¹⁵

Tādējādi galvenā šī darba novitāte ir saistāma ar līdz šim neaprauktītu 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 korigētu esošos traucējumus.

Ņemot vērā, ka efedrona lietošanas rezultātā izraisītie kustību traucējumi būtiski ietekmē slimnieku ikdienas aktivitātes un darbaspējas, darba aktualitāti palielina ne vien sociālā un medicīniskā interese par narkotisko vielu lietošanas izraisītajām sekām, bet arī ar to ārstēšanu un darba nespēju saistītās tiešās un netiešās izmaksas, ko nosaka lielais narkotiku lietotāju skaits.¹⁶⁻¹⁹

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. Kustību traucējumi efedrona lietotājiem ir saistīti ar toksisku ekstrapiramidālās sistēmas bojājumu, ko izraisījusi ar mangānu kontaminēta mājas apstākļos pašgatavota surogātmetkatinona – efedrona lietošana.
2. Ekstrapiramidālā sindroma attīstība ir saistīta ar hiper-manganēmiju 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. Kustību traucējumu sindroma komorbiditāte efedrona lietotājiem ir saistīta galvenokārt ar HIV un vīrushepatīta C infekciju, kuru izcelsmē nereti būtisks faktors ir intravenozo narkotiku lietošana.
4. Turpmāka efedrona lietošana var pastiprināt kustību traucējumu sindroma izteiktību. Slimnieku klīniskais stāvoklis neuzlabojas, arī pārtraucot lietot efedronu un/vai uzsākot helatoru terapiju un samazinoties vai pat normalizējoties mangāna koncentrācijai.

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 atstīstīgs 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. Neuroloģiskā izmeklēšana

5.2.1.1. Vispārējā neuroloģiskā izmeklēšana

Visu slimnieku klīnisko neuroloģisko izmeklēšanu veica promocijas darba autors. Atbilstoši vispārpieņemtajam standartam, ar slimniekiem tika pārrunātas esošās sūdzības un ievākta kustību traucējumu, narkotiku lietošanas un citu slimību anamnēze, kas sistemātiski tika fiksēta aprakstoši. Pēc tam tika veikta slimnieku neuroloģiskā izmeklēšana pēc vispāratzītas shēmas²⁰. 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 neuroloģiskajai izmeklēšanai parkinsonismam raksturīgie simptomi (akinēzija, rigiditāte, miera trīce stājas [posturāla] nestabilitāte un gaita, runas un rakstīšanas traucējumi) tika analizēti arī atsevišķi un gradēti četrās kategorijās: 0 – norma, 1 – viegli izteikti, 2 – mēreni izteikti un 3 – izteikti traucējumi.

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)²¹ 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 baļļu 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)²² 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)²³ 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)²⁴. 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.²⁵

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*)²⁶. 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 Higiēnas un arodslimību laboratorijā.

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

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 grieziena 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 uzsvertajā 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 Vilkoksona (*Wilcoxon*) zīmju rangu tests (*the Wilcoxon Signed-Rank test*). Ja pēc abām pazīmēm dati atbilda normālsadalījumam, divu neatkarīgu grupu salīdzināšanai tika lietots neatkarīgu izlašu t-tests (*two-sample t-test*), bet vienas pazīmes salīdzināšanai, slimniekus novērojot atkārtoti, tika izmantots pāru izlašu t-tests (*paired t-test*). Z, T un p vērtības tika noapaļotas līdz trim skaitļiem aiz komata. Rezultāti tika uzskatīti par ticamiem, ja $p \leq 0,05$.

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

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 noliedza un tika raksturoti kā „bijušie” lietotāji.

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

Vairākumam slimnieku (22/28; 79 %) slimība sākās ar gaitas traucējumiem, īpaši – ar grūtībām iet at muguriski un izkāpt no automašīnas, tomēr pieci slimnieki (18 %) kā pirmo simptomu minēja balss tembra izmaiņas un runas spēju pasliktināšanos. Viens slimnieks (Nr. 27), kuram slimības simptomi bija izteikti ļoti vieglā pakāpē, atzīmēja nelielu pirkstu sīko kustību palēnināšanos un epizodiskus krampjus stilbu un plecu joslas muskuļos. Parasti slimība progresēja strauji, un dažu mēnešu līdz gada laikā 27 slimniekiem (96 %) attīstījās dažādas pakāpes gaitas un runas traucējumi.

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 uzsēsties un nokāpt no tā. Pieciem slimniekiem (18 %) bija nozīmīgi runas traucējumi, vienam no tiem (Nr. 5) tie bija tik izteikti, ka viņš spēja sazināties, tikai rādot burtus alfabētā. Četri slimnieki (14 %) atzīmēja epizodiskas rīšanas grūtības, taču salīdzinājumā ar viņu runas traucējumiem tās bija izteiktas vieglā pakāpē un nesagādāja nozīmīgas grūtības norīt ēdienu un/vai dzērienu.

Nevienam no pētījumā iekļautajiem slimniekiem netika novērota kognitīvo funkciju pasliktināšanās.

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 izsaucami nevienam slimniekam.

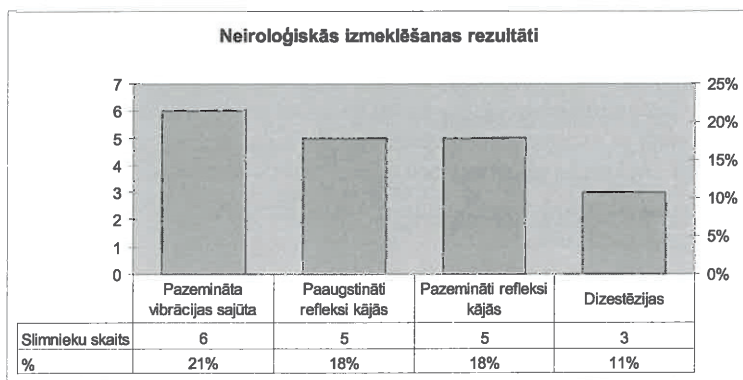
Nevienam slimniekam netika konstatētas parēzes rokās un kājās. Arī klīniski nozīmīgi traucējumi Romberga (*Romberg*) testa laikā vai cerebellāra dismetrija netika novērota nevienam slimniekam.

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 (īkšķa-rādītāja opozīcija) bija nedaudz palēninātas, bet galvenokārt bija atzīmējams kustību amplitūdas

samazinājums. Vēl izteiktāks kustību lēnīgums un amplitūdas samazināšanās tika novērota, modificējot uzdevumu un liekot īkšķa opozīcijas kustību pārmaiņus izdarīt arī ar pārējiem pirkstiem (īkšķa-rādītāja, īkšķa-vidējā pirksta, īkšķa-zeltneša, īkšķa-mazā pirkstiņa un tad apgrieztā secībā atpakaļ).

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

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

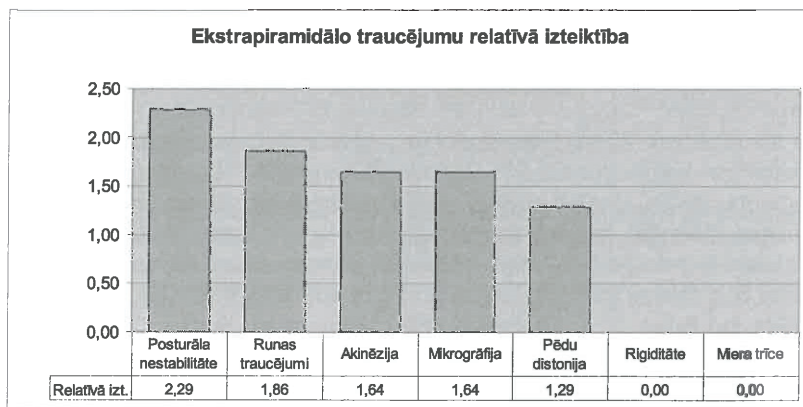
7.2.1.2.5. Runas traucējumi

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

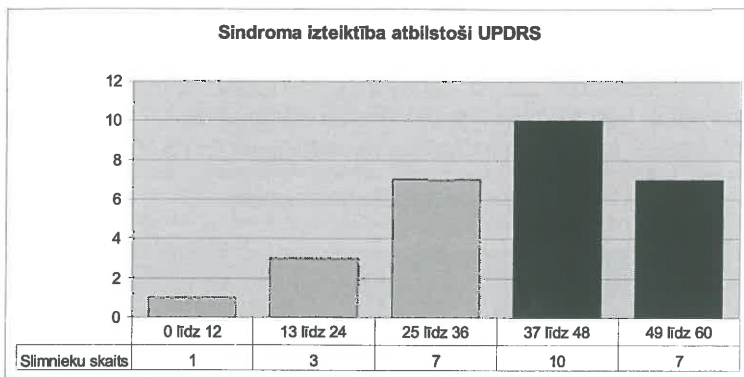
Slimniekiem rakstot tipiska bija pieaugoša mikrogrāfija, t.i., katra vārda katrs nākamais burts bija mazāks par iepriekšējo. Sešiem slimniekiem (21 %) rokraksta izmaiņas bija tik izteiktas, ka tie nemaz nespēja rakstīt vai to rokraksts bija gandrīz pilnībā nesalasāms.

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

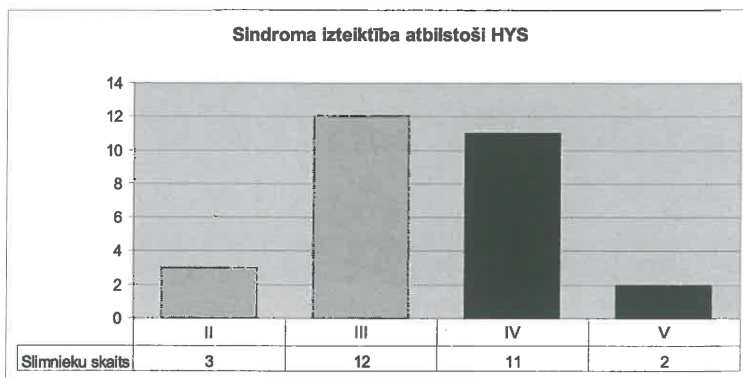


UPDRS II sadaļas "Ikdienas aktivitātes" vidējais balļu skaits bija $14,5 \pm 4,9$ balles (Min 1, Max 24). Lai arī absolūtajos skaitļos šīs sadaļas rezultāti atpalika no III sadaļas rezultātiem, ņemot vērā salīdzinoši mazāko apakšpunktu un tādējādi arī iespējamo balļu skaitu, tieši šīs sadaļas dati visvairāk 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

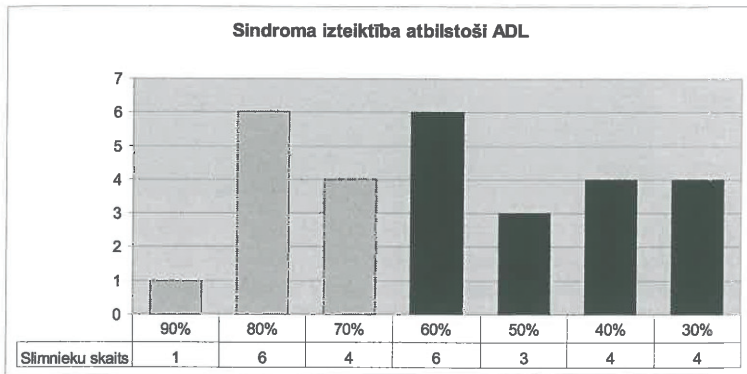
Atbilstoši HYS sindroma izteiktība vidēji bija $3,4 \pm 0,8$ (Min 2, Max 5), kas kopumā raksturojama kā vidēji izteikta vai smaga slimības stadija. Lielākajai daļai slimnieku (23/28, 82 %) traucējumi atbilda HYS III un IV stadijai, kas apraksta abpusējus traucējumus ar mērenu vai nozīmīgu ierobežojumu 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 pāriet (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 ± 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 ≥ 70 %), seši slimnieki (21 %) bija daļēji atkarīgi no citu palīdzības (ADL = 60 %), bet astoņi slimnieki (29 %), kuru ADL bija ≤ 40 %, galvenokārt gaitas traucējumu un posturālas nestabilitātes dēļ praktiski visās ikdienas aktivitātēs bija atkarīgi no citu palīdzības.



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

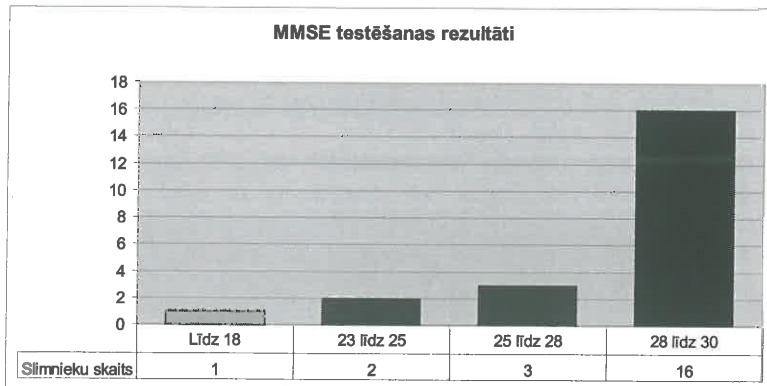
7.2.2. Mentālā stāvokļa novērtēšanas rezultāti

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 zemo izglītības (tikai epizodiski bija mācījusies pamatskolā, lasīja un rakstīja ar nozīmīgām grūtībām) un intelektuālo līmeni kopš bērnības. Nevienam slimniekam netika novēroti traucējumi sadaļās „Orientēšanās”, „Jegaumēšana”, „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 vispārīgi 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 perifēriska tipa parēze labajā kājā, bet pārējiem parēzes rokās un kājās netika konstatētas. Patoloģiskie palmomentālie refleksi nebija izsaucami nevienam slimniekam. Vienam slimniekam (1/18, 6 %) tika novērotas Babinska (*Babinski*) refleksa zīmes, bet pārējiem patoloģiskie refleksi kājās netika konstatēti.

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

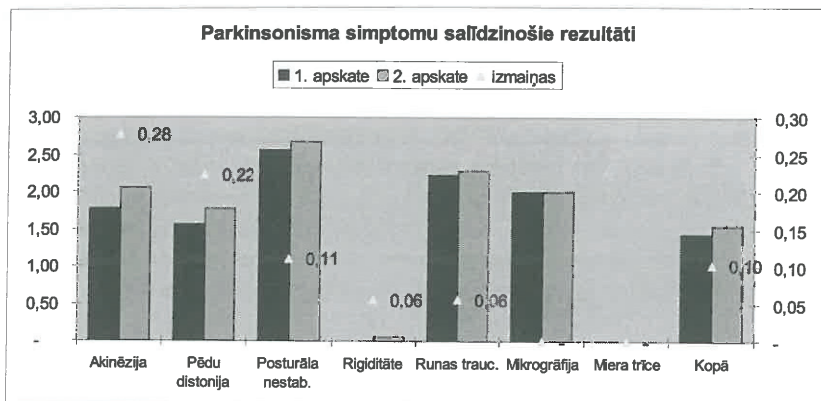
Cīpslu refleksi rokās klīniski nozīmīgi izmainīti nebija nevienam slimniekam, turpretī izmainīti cīpslu refleksi kājās līdzīgi kā iepriekš bija visbiežāk konstatētie patoloģiskie simptomi. Tie tika konstatēti 13 slimniekiem (13/18, 72 %), taču traucējumu izteiktība nebija būtiski mainījusies salīdzinājumā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

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.

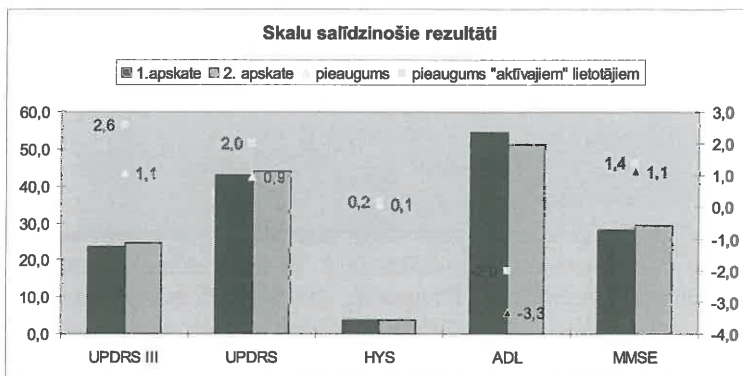
7.2.3.3.1. UPDRS izmaiņas dinamikā

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 nesasniedza statistisku ticamību ($T = -1,097$, $p = 0,28$), liecināja par tendenci sindroma norisei pasliktināties. Slimniekiem, kuri turpināja lietot efedronu arī pēc pirmās apskates, UPDRS vērtējums pieauga vēl vairāk – vidēji par $2,0 \pm 3,8$ ballēm ($Z = 0,817$, $p = 0,414$). Lielāko ietekmi uz pieaugušo ballu skaitu atstāja izmaiņas UPDRS III sadaļā “Kustību izmeklēšana” – ballu skaits uz vienu slimnieku pieauga vidēji par $1,1 \pm 2,7$ ballēm, bet slimniekiem, kuri turpināja lietot efedronu, tas pieauga par $2,6 \pm 2,8$ ballēm ($Z = 1,697$, $p = 0,090$, $p_{vienpusēji} = 0,049$) (sk. 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. Kusību traucējumu sindroma komorbiditāte

Visiem pētījumā iekļautajiem slimniekiem bez efedrona atkarības un kusību 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 klasifikācijai²⁸, 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.

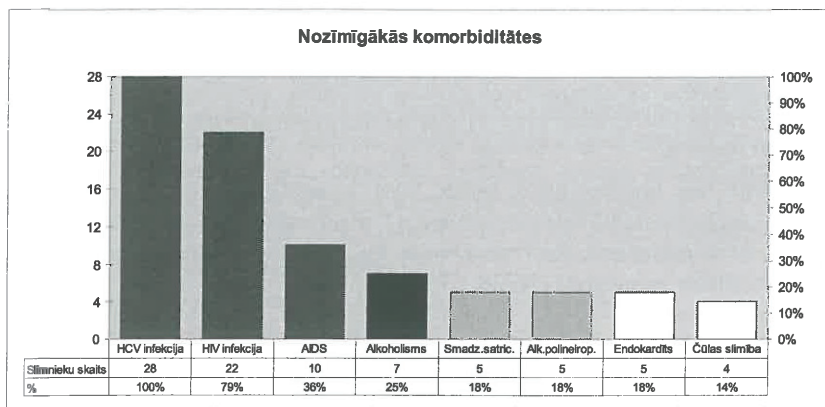
7.3.3. Psihiskās un neiroloģiskās slimības un galvas traumas

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 ievadišanas dēļ raksturīgākās blakusslimības bija HCV un HIV infekcija. Vairāk nekā 15 % slimnieku bija alkohola atkarība, alkohola polineuropātija, 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 mm³, deviņiem (41%) – 200-499 mm³, bet pārējiem 10 (45%) pārsniedza 500 šūnas mm³.

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

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

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

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

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

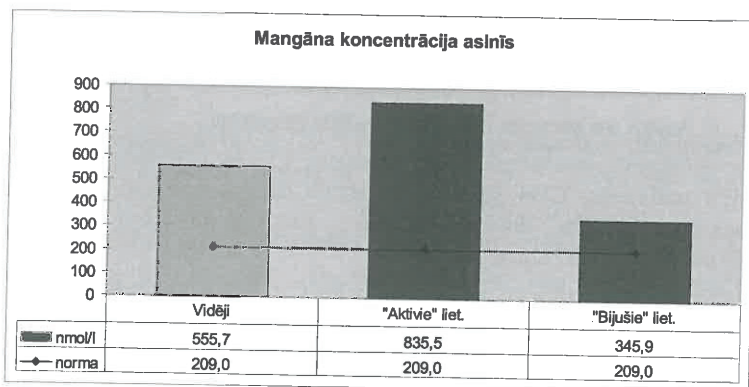
7.4.2. Mangāna koncentrācija asinīs

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 (≤ 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). Nevieni 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

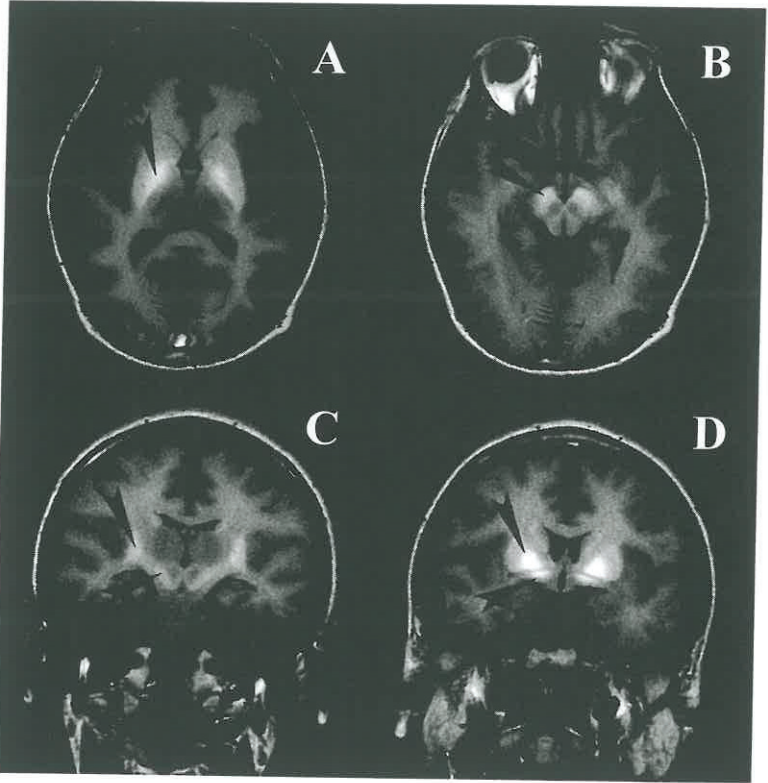
Izmaiņas MR attēlos slimniekiem bija ļoti raksturīgas. Tās tika konstatētas vairāk nekā trim ceturtdaļām slimnieku (24/28, 86 %) un raksturojās ar abpusēju un simetrisku paaugstinātu patoloģiska signāla intensitāti dažādās bazālo gangliju struktūrās T1 uzsvērtās sekvences attēlos. Tikai četriem slimniekiem,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

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

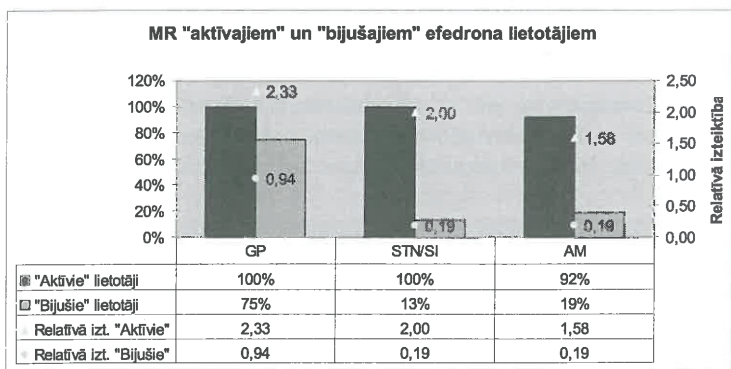
Tāpat 14 slimniekiem vienlaikus ar hiperintensitāti GP struktūrās tā tika novērota arī AM struktūrās. Tā bija relatīvi vājāk izteikta nekā STN/SI struktūrās un trijiem slimniekiem tika raksturota kā izteikta, diviem – kā mēreni izteikta, bet deviņiem – kā viegli izteikta (sk. 1. B attēlu). 12 no tiem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



1. attēls. MR T1-uzsvērtajā sekvencē „aktīvajam” efedrona lietotājam. Slimnieks Nr. 7. A. Aksālā plaknē redzama abpusēja simetriska hiperintensitāte GP struktūrās. B. Aksālā 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 spilgtāk izteiktas un visiem slimniekiem asociējās ar hiperintensitāti STN/SI ($T = 7,491$, $p = 0,000$), bet 11 slimniekiem (11/12, 92 %) arī AM struktūrās ($T = 5,100$, $p = 0,000$). 12 no 16 „bijušajiem” efedrona lietotājiem (12/16, 75 %) tika novērota hiperintensitāte GP struktūrā, tā bija mazāk izteikta un tikai diviem

slimniekiem (2/16, 13 %) asociējās ar izmaiņām STN/SI un AM struktūrās, bet vienam – tikai AM zonā (sk. 11. grafiku).



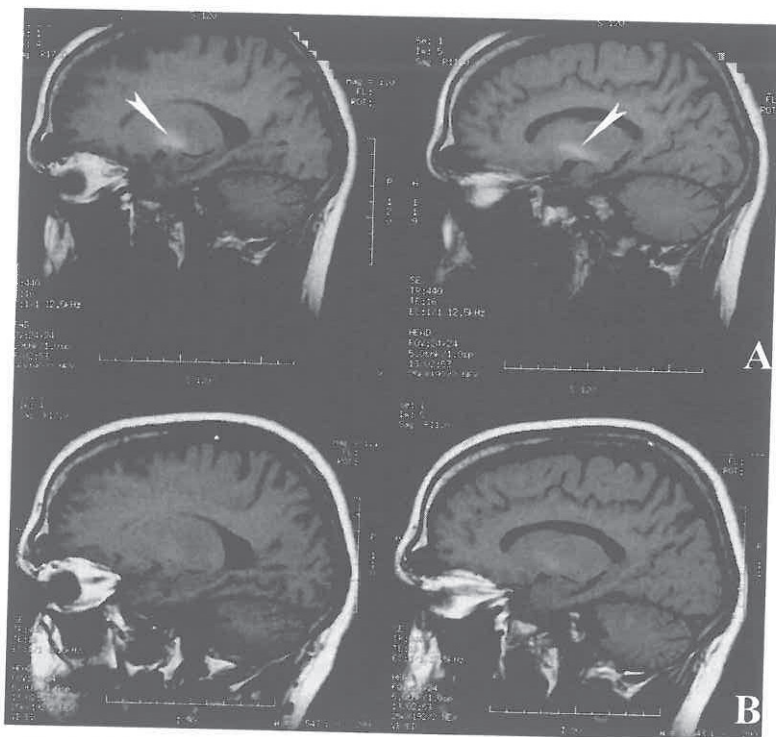
11. grafiks. MR galvas smadzenēm T1 uzsvertajā frekvencē „aktīvajiem” un „bijušajiem” efedrona lietotājiem. Hiperintensitāte GP T1 uzsvertajā frekvencē tika novērota visiem „aktīvajiem” metakatinona lietotājiem. Salīdzinājumā ar „bijušajiem” lietotājiem izmaiņas bija vairākas reizes izteiktākas un daudz 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 uzsvertajā 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 laikā 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.²⁹⁻³² Arī slimniekiem, kas saņēmuši parenterālu barošanu ar augstu Mn saturu³³⁻³⁵, un pacientiem ar aknu cirozi, pie kuras ir traucēta Mn izvide no organisma, tika novēroti kustību traucējumi.³⁶⁻³⁹ Tāpēc, ņemot vērā, ka visi slimnieki bija mājas apstākļos pašgatavota surogātmetkatinona (efedrona) lietotāji, kuri narkotiku pagatavošanas laikā izmantoja KMnO₄, par galveno sindroma norisi izskaidrojošo teoriju tika izvirzīta neirotoksicitāte, kas klīniski raksturojas ar parkinsonismu, kuru izraisījusi Mn toksiska iesarbība. To vēl vairāk pastiprināja fakts, ka neviena Mn neirotoksicitātei alternatīva diagnoze pārliecinoši nevarēja izskaidrot aprakstītos kustību traucējumus.

Pirms simptomu parādīšanās efedrona lietošanas laiks slimniekiem bija atšķirīgs. Tā, piemēram, 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, jādodomā, bija saistīts ar dažādu efedrona lietošanas intensitāti, šķīduma neviendabīgo ķīmisko tīrību, kā arī novēloto klīniskā sindroma atpazīšanu.

Aprakstīto kustību traucējumu sindromu klīniski visvairāk raksturoja posturāla nestabilitāte un gaitas traucējumi, kas bija galvenie ikdienas aktivitātes ierobežojošie faktori. Raksturīgi simptomi bija arī runas traucējumi, akinēzija, mikrogrāfija un pēdu distonija. Kustību traucējumu sindroms efedrona lietotājiem bija izteikti vienveidīgs, atšķirībā no parastī vieglāk noritošā un klīniski daudzveidīgākā sindroma Mn ieguvē un apstrādē nodarbinātajiem.⁴⁰⁻⁴² Tajā pašā laikā slimniekiem netika novērotas idiopātiskajai Parkinsona slimībai (PS) raksturīgas pazīmes. Atšķirībā no parkinsonisma PS gadījumā, bet līdzīgi Mn ieguvē un apstrādē nodarbinātajiem ar slimniekiem 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.^{29, 43, 44}

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

posturāla nestabilitāte, dizartrijs un distonijas, kā arī levodopas medikamentu neefektivitāte, slimniekiem netika konstatēta PSP tik raksturīgā skata parēze un rumpja (aksiāla) rigiditāte.^{45, 46} Tāpat netika konstatētas PSP tipiskās izmaiņas MR attēlos.^{47, 48}

Arī vara un ceruloplazmīna raksturlielumi serumā slimniekiem nebija izmainīti, un nebija Vilsona (*Wilson*) slimībai raksturīgo izmaiņu MR attēlos.^{49, 50}

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 vēlīnās stadijās, kad CD4 šūnu skaits ir ievērojami samazināts. Parkinsonisms ir saistīts ar AIDS demences kompleksu⁵¹ un CNS oportūnistisko infekciju^{52, 53}, retāk tas ir izolēta HIV infekcijas izpausme.⁵⁴ Lai arī 22 slimnieki, tostarp pirmie 15, bija HIV inficēti un deviņiem no tiem atbilstoši *CDC* kritērijiem²⁸ bija AIDS, bet vēl astoņi bija asimptomātiski HIV inficēti ar normālu CD4 šūnu skaitu asinīs, nevienam no viņiem netika konstatēta demence vai fokālas izmaiņas MR un CT izmeklējumos. Pēc tam, kad šis īpatnējais kustību traucējumu sindroms tika konstatēts arī HIV negatīviem slimniekiem, HIV infekcijas primārā nozīme sindroma attīstībā tika izslēgta. HIV negatīvi ir seši no 28 pētījumā iesaistītajiem slimniekiem (21 %).

Lai gan ar HCV bija inficējušies visi pētījumā iesaistītie slimnieki, nav zināms, ka tas izraisītu CNS bojājumu ar ekstrapiramidāliem traucējumiem. Arī aknu mazspēja un ciroze, kas palielina respiratoras ģenēzes Mn neirotoksicitātes iespējamību ar slimniekiem⁵⁵ un var būt saistīta ar ekstrapiramidāla rakstura kustību traucējumiem^{36, 56}, 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,⁵⁷ 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 terapijā⁵⁸, diviem „aktīvajiem” efedrona lietotājiem, kuriem simptomi turpināja progresēt (Nr. 10 un 24), saskaņā ar lietošanas instrukciju⁵⁹ 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 arodslimniekiem.⁴³ Vēl sešiem slimniekiem ārstēšanā tika pielietots amantadīns. Tā lietošana neizraisīja ne pozitīvu, ne negatīvu efektu un tāpēc tika atcelta. Arī amantadīna atcelšana nesaistījās ar kādām izmaiņām klīniskā sindroma norisē.

Medikamentozās terapijas neefektivitātes dēļ pašlaik tiek meklēti risinājumi, lai uzlabotu klīniskā sindroma norisi, izmantojot nemedikamentozās ārstēšanas metodes. Saskaņā ar šī pētījuma darba grupas secinājumiem⁶⁰, šobrīd pirmām kārtām ir apsverama dziļā smadzeņu stimulācija (*deep brain stimulation*, DBS) smadzeņu stumbra pedunkulopontīnajā kodolā (*pedunculopontine nucleus*, PPN). PPN DBS līdz šim ir uzrādījusi pozitīvus rezultātus akinēzijas, posturālas nestabilitātes un kritienu mazināšanai parkinsonisma gadījumā.^{61, 62}

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 uzsvertajā sekvencē tika novērota hiperintensitāte bazālo gangliju struktūrās, galvenokārt – GP.

Tā kā mangānam piemīt paramagnētiska īpašības, tas paaugstina signāla intensitāti T1 uzsvertās frekvences attēlos tajās galvas smadzeņu struktūrās, kurās uzkrājas pirmām kārtām GP un STN *pars reticulata*.^{63, 64} Šādas

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

Slimniekiem, kuriem kustību traucējumi attīstījās efedrona lietošanas laikā, atšķirībā no PS slimniekiem arī PET izmeklējumā nigrostriatālajos traktos presinaptiski nekādas nozīmīgas izmaiņas netika atklātas.⁶⁷ 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.^{68, 69}

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 hipermanganēmija darbojas kā palaidējmehānisms ilgstošam neurodeģeneratīvam procesam, kas var turpināt attīstīties, arī normalizējoties Mn koncentrācijai audos.^{70, 71}

Par permanentu šūnu bojājumu liecina arī šī pētījuma darba grupas veikto funkcionālās MR izmeklējumu dati.⁷² 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.⁷³

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

8.3. Sindroma patoģenēze

Mangāna neirotoksicitātes avots acīmredzami bija saistīts ar KMnO_4 izmantošanu metkatinona gatavošanas procesā, kad tas tika izmantots tā stipro oksidējošo īpašību dēļ, lai efedrīnu vai pseidoefedrīnu pārvērstu par metkatinonu (efedronu). Šī reakcija parasti tika veikta mājas apstākļos un atkarībā no pieejamības par substrātu tika izmantoti dažādi efedrīnu vai pseidoefedrīnu saturoši medikamenti. Neīstenojot nekādus nozīmīgus pasākumus, lai attīrītu efedronu no piemaisījumiem, šķīdums, kas saturēja KMnO_4 un etiķskābes piemaisījumus, tika ievadīts intravenozi vairākas reizes diennaktī, parasti – daudzas dienas pēc kārtas.⁷⁵ Tā kā parenterāli ievadītais šķīdums saturēja simtiem reižu lielāku mangāna koncentrāciju¹³, 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.^{76, 77} Kaut arī Mn izraisīta 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.⁹ Tādējādi pēc atkārtotas intravenozas efedrona ievades asinīs veidojās noturīga hipermanganēmija, un tai sekojoša mangāna deponēšanās audos, tostarp CNS bazālo kodolu struktūrās. Šie faktori arī izskaidro novērotās atšķirības Mn koncentrācijā asinīs un izmaiņās MR izmeklējumā starp „aktīvajiem” lietotājiem, kuriem izmaiņas bija vairāk izteiktas, un tiem slimniekiem, kuri efedrona lietošanu bija pārtraukuši.

Šobrīd ir aprakstīti divi iespējamie Mn neirotoksicitātes mehānismi: šūnu komponentu oksidācija ar tajā nonākušajiem reducētiem gatavajiem trīsvērtīgā Mn^{3+} kompleksiem un divvērtīgā Mn^{2+} kavējošā ietekme uz Ca^{2+} atkarīgo enerģijas metabolismu (adenozīna trifosfāta [ATF] producēšanu) mitohondrijos.⁷⁸ Arī šī pētījuma darba grupas novērojumi liecina par mitohondriju strukturālu bojājumu aprakstīto slimnieku bazālo gangliju neironos un glijas šūnās.⁷⁹

Parenterālais narkotiskās vielas ievadīšanas ceļš un stiprā KMnO_4 oksidējošā iedarbība arī patoģenētiski atšķir šo sindromu no agrāk aprakstītajiem Mn neirotoksicitātes gadījumiem, kas bija saistīti galvenokārt ar Mn oksīdus saturošu Mn daļiņu ieelpošanu un uzsūkšanos caur respiratoro sistēmu.^{80, 81}

Nav zināms, vai KMnO_4 stiprā oksidējošā aktivitāte ir papildu faktors, kas izraisa viendabīgo kustību traucējumu sindromu efedrona lietotājiem. Ir iespējams, ka metkatinona iedarbībai raksturīgie psihostimulatoru efekti, īpaši – dopamīnerģisko termināļu stimulēšana,⁸² 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 hiper-manganēmiju 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 intravenozu narkotiku lietošana. Līdzīgi kā vispārējā atkarības slimnieku populācijā, arī efedrona lietotājiem bieži ir novērojams arī alkoholisms un to pavadoša alkohola polineiro-pātija.
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 neirotoksicitāti, jo hipermanganēmija asinīs ir sindromam augsti specifiska, tomēr metodes plašāku izmantošanu ierobežo tehniski sarežģītais process, un specifiski aprīkotas laboratorijas nepieciešamība. Arī normāla mangāna koncentrācija asinīs neizslēdz mangāna parkinsonisma iespējamību, īpaši slimniekiem, kuri efedronu nav lietojuši vismaz vienu gadu.
4. Mangāna neirotoksicitātei efedrona lietotājiem ir augsta komorbiditāte ar vīrushepatīta C un HIV infekcijām, tāpēc visiem slimniekiem, kuriem ir diagnosticēts mangāna parkinsonisms, ir lietderīgi piedāvāt veikt atbilstošus izmeklējumus.
5. Pašlaik nav zināma neviena efektīva – ne medikamentoza, ne nemedikamentoza – mangāna parkinsonisma ārstēšanas metode, tāpēc slimniekiem jebkādu specifisku medikamentu, arī pretparkinsonisma līdzekļu, nozīmēšana nav lietderīga, izņemot klīniskos pētījumus. Slimnieku aprūpē ir nozīmīgi ārstēt blakusslimības, ja tādas ir, kā arī piemērot sociālā un psiholoģiskā atbalsta pasākumus.
6. Slimnieki jāinformē par augstu varbūtību, ka slimības gaita vēl vairāk pasliktināsies, ja viņi turpinās lietot efedronu. Tāpat viņiem jāpaskaidro, ka arī pēc efedrona lietošanas pārtraukšanas kustību traucējumi var progresēt, īpaši – pirmo sešu mēnešu laikā pēc pirmo simptomu parādīšanās.
7. Tā kā pētījuma dati parāda smagās sekas, kādas rada nekontrolēta mājas apstākļos gatavota surogātmetkatinona – efedrona lietošana, tas raisa diskusiju par plaši pieejamu narkotiku sintēzei izmantotu medikamentu aprites kārtību. Tāpat šie dati var tikt izmantoti sabiedrības informēšanai par narkotisko vielu lietošanas izraisītajām sekām.

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

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

12. Pateicības

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

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

Daudzas ieceres paliktu nerealizētas bez RSU zinātņu prorektores prof. Ivetas Ozolantas, zinātniskās sekretāres dr. med. Ingūnas 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. *Changeng 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. Savoiardo 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 CaNa2EDTA. *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 pedunculopontine 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 pedunculopontine 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, Platkajis A, Boudrias MH, Johansen-Berg H, Donaghy M. Forebrain white matter abnormalities in the manganese-induced extrapyramidal syndrome in Methcathinone abusers. FMRIB, Oxford, Nov 6, 2009. Personal Communication
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 methcathinone. *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.

Riga Stradins University

Ainārs Stepens

Parkinsonism in Ephedrone Users

Doctoral Thesis Summary

Speciality – Neurology

Riga, 2010

Scientific advisors:

Prof. Ināra Logina, Department of Neurology and Neurosurgery, Riga Stradins University

Assoc. prof. Viesturs Liguts, Department of Anaesthesiology and Reanimatology, Riga Stradins University

Official reviewers:

Prof. Maija Eglīte, Department of Occupational Medicine and Environmental Health, Riga Stradins University

Assoc. prof. Vladimirs Kuzņecovs, Faculty of Medicine, University of Latvia

Assoc. prof. Pille Taba, Department of Neurology and Neurosurgery, University of Tartu

The session of the Doctorate Council of Internal medicine disciplines takes place on December 10, 2010 at 15:00 at Hippocrates auditorium of Riga Stradins University, Dzirciema street 16, Riga

Council Secretary:

Prof. Maija Eglīte

Contents

1.	TABLE OF ABBREVIATIONS	5
2.	INTRODUCTION.....	6
3.	RESEARCH NOVELTY.....	6
4.	AIM OF THE STUDY, OBJECTIVES OF THE STUDY AND HYPOTHESES	7
4.1.	AIM OF THE STUDY	7
4.2.	OBJECTIVES OF THE STUDY.....	7
4.3.	STUDY HYPOTHESES	8
4.4.	STRUCTURE OF DOCTORAL THESIS AND PERSONAL CONTRIBUTION OF AUTHOR.....	8
4.5.	ETHICAL ASPECTS.....	9
5.	MATERIALS AND METHODS.....	9
5.1.	GENERAL DESCRIPTION AND PATIENTS ENROLLED	9
5.2.	CLINICAL EXAMINATION	9
5.2.1.	<i>Neurologic examination</i>	9
5.2.1.1.	General neurologic examination.....	9
5.2.1.2.	Clinical examination of parkinsonism	10
5.2.1.3.	Parkinsonism rating scales.....	10
5.2.2.	<i>Mental state evaluation</i>	10
5.2.3.	<i>Follow-up assessment</i>	11
5.3.	MOTOR DISORDER CO-MORBIDITY IDENTIFICATION	11
5.4.	LABORATORY TESTING.....	11
5.4.1.	<i>Blood and serum parameters</i>	11
5.4.2.	<i>Blood manganese level detection</i>	11
5.5.	MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE BRAIN	12
6.	STATISTIC METHODOLOGY	12
7.	RESULTS	13
7.1.	STUDY POPULATION GENERAL DESCRIPTION AND INDIVIDUAL DESCRIPTION OF PATIENTS	13
7.1.1.	<i>Timing of ephedrone use and onset of first neurologic symptoms</i>	13
7.1.2.	<i>Disability at the time of diagnosis</i>	13
7.2.	RESULTS OF CLINICAL EXAMINATION	14
7.2.1.	<i>Neurologic examination</i>	14
7.2.1.1.	General neurologic profile changes	14

7.2.1.2.	Parkinsonism clinical profile	15
7.2.1.3.	Parkinsonism rating scale results	17
7.2.2.	<i>Mental state assessment results</i>	20
7.2.3.	<i>Patients' condition changes throughout the study</i>	21
7.2.3.1.	General neurologic profile at follow-up.....	21
7.2.3.2.	Parkinsonism symptoms at follow-up.....	22
7.2.3.3.	Parkinsonism rating scale results at follow-up.....	23
7.2.3.4.	Mental state evaluation at follow-up.....	24
7.3.	SYNDROME CO-MORBIDITY	24
7.3.1.	<i>Infectious diseases</i>	24
7.3.2.	<i>Addictions</i>	25
7.3.3.	<i>Psychic diseases, neurologic diseases and head injury</i>	25
7.3.4.	<i>Internal diseases</i>	25
7.4.	LABORATORY TEST RESULTS	26
7.4.1.	<i>Blood and serum test results</i>	26
7.4.2.	<i>Blood manganese concentration</i>	26
7.4.2.1.	Changes of blood Mn concentration at follow-up.....	27
7.5.	BRAIN MRI RESULTS	27
7.5.1.	<i>Changes of MRI at follow-up</i>	29
8.	DISCUSSION	31
8.1.	STUDY SYNDROME CLINICAL FEATURES AND ALTERNATIVE DIAGNOSES	31
8.2.	HYPERMANGANEMIA AND MRI CHANGES	34
8.3.	SYNDROME PATHOGENESIS	35
9.	CONCLUSIONS	37
10.	PRACTICAL GUIDANCE.....	37
11.	PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS	39
12.	ACKNOWLEDGEMENTS	41
13.	REFERENCE LIST	42

1. Table of abbreviations

ADL – Schwab and England
Activities of Daily Living Scale

AIDS – acquired
immunodeficiency syndrome

AM – anterior midbrain

CaNaDTPA – diethylenetriamine
pentaacetic acid

CDC – Centers for Disease
Control and Prevention

CNS – central nervous system

GP – globus pallidus

CT – computed tomography

DBS – deep brain stimulation

FLAIR – fluid attenuated
inversion recovery

HCV – hepatitis C virus

HIV – human immunodeficiency
virus

HYS – Hoehn and Yahr Staging
of Parkinson's disease

ICD-10 – International
Classification of Diseases (10th
edition)

ICL – Infectology Center of
Latvia

IVD – intravenous drug

KMnO₄ – potassium
permanganate

L-dopa – levodopa

Max – arithmetic mean of the
maximal values

Min – arithmetic mean of the
minimum values

MMSE – Mini-Mental State
Examination

Mn – manganese

MRI – magnetic resonance
imaging

PET – positron emission
tomography

PPN – pedunclopontine nucleus

PD – Parkinson's disease

pts – patients

RECUH – Riga East Clinical
University Hospital

RelatExpr – relative
expressiveness

RSU – Riga Stradins University

SD – standard deviation

SI – substantia innominata

SN – nucleus subthalamicus

STN – substantia nigra

sy – symptom

T1 – spin-lattice relaxation time

T2 – spin-spin relaxation time

UPDRS – Unified Parkinson's
Disease Rating Scale

2. Introduction

Parkinsonism is an akinetic type of motor disorder syndrome caused by injury of the extrapyramidal system which clinically manifests as loss of movement (oligo- and bradykinesia) and it is accompanied in different stages of the disease by tremor, muscle rigidity, balance, vegetative and psychical disorders.

Extrapyramidal disorder is a relevant group of neurological syndromes and the most common cause for it in physician's daily life is Parkinson's disease (PD). PD is a degenerative central nervous system (CNS) disorder, predominantly seen in persons over 50 years of age and being the cause of serious functional restrictions and economical effects.

However damage of the extrapyramidal system is caused not only by degenerative CNS disorders but also a range of different pathological conditions triggered by CNS injury, cerebrovascular diseases, neuroinfections, various toxic substances and use of certain groups of medication.

This material overviews extrapyramidal system damage syndrome in drug addicts, which occurred after homemade ephedrine or pseudoephedrine based narcotic substance – ephedrone (methcathinone) intravenous injection. Clinically this syndrome considerably differs from motor disorder seen in PD. Even though initially it was associated with neurological complications caused by HIV/AIDS due to fact that first participants of the study were HIV-positive, however, recognition of the syndrome in HIV-negative patients and subsequent thorough examination suggested that this syndrome has to be classified as parkinsonism, caused by toxic effects of manganese (Mn). Moreover the clinically depicted extrapyramidal motor disorder in ephedrone users resembles the syndrome, which is described in workers of manganese mining and manufacturing industry.

3. Research novelty

Up to now the consequences of systematic use of narcotic substances belonging to stimulant-group were mainly related to direct and indirect drug effects, for the most part on CNS, liver and immune system.¹⁻³ Patients portray a characteristic astenisation and development of underlying psychic diseases, toxic and infectious damage of the liver as well as hepatitis C infection and HIV/AIDS. There are less frequent reports concerning cardiovascular disorders like heart failure or stroke. Although it is well known that stimulant-group narcotic substances have a toxic impact on CNS dopamine receptors⁴⁻⁸, permanent motor disorder in drug abusers are

reported on rather rare occasions. Up to year 2003, when the syndrome research in Latvia was initiated, no reports on motor disorder in ephedrone users had been published and up to this moment only separate reports, focusing mainly on motor disorder cases in particular drug abusers from the former USSR territory, have emerged⁹⁻¹⁴, however owing to the freedom of migration and internet resources containing easily accessible information on drug production process, the first reports on several cases of motor disorder in ephedrone abusers in Turkey emerged in year 2009 including patients, who had not left the territory of the former USSR.¹⁵

Thus the key novelty of this study concerns depicted motor disorder research among intravenous drug addict (IVD) population, which has not been depicted yet, resulting in knowledge which would be ground for understanding extrapyramidal syndrome clinical specific features and pathogenetic mechanisms, thus building a base for developing methods that would potentially correct the existing disorder.

Taking into consideration that motor disorder caused by ephedrone use have a considerable effect on patients activities of daily life and capacity for work, the importance of the issue of the study is increased not only by social and medical interest concerning consequences caused by use of narcotic substances, but also the direct and indirect expenses for their treatment and disability, which is determined by the enormous number of drug abusers.¹⁶⁻¹⁹

4. Aim of the study, objectives of the study and hypotheses

4.1. Aim of the study

To research specific features, pathogenesis and course of motor disorder syndrome in intravenous drug – ephedrone (methcathinone) users.

4.2. Objectives of the study

1. Perform motor disorder syndrome clinical and neurological assessment in ephedrone users in a structural and detailed manner.
2. Assess association of motor disorder syndrome with paraclinic examination data: blood manganese concentration and changes in magnetic resonance imaging of the brain.
3. Assess comorbidity in ephedrone users with motor disorder syndrome.

4. Assess the course and prognosis of motor disorder syndrome in ephedrone users during follow-up evaluation of the patients.
5. Work out practical guidance for parkinsonism, which has developed in ephedrone users, early diagnostics, treatment and evaluation of prognosis.

4.3. Study hypotheses

1. Movement disorder in ephedrone abusers is related to toxic extrapyramidal system damage caused by use of homemade methcathinone (ephedrone), which has been contaminated with manganese.
2. The development of extrapyramidal syndrome is related to hypermanganemia and subsequent deposition of manganese in tissue, i.e., CNS basal nuclei, which is detected by magnetic resonance imaging as pathological intensity signal in corresponding brain structures on T1-weighted images.
3. Comorbidity in ephedrone users with motor disorder syndrome is for the most part related to intravenous drug abuse determined diseases – HIV and hepatitis C infection.
4. Further ephedrone abuse may worsen intensity of motor disorder syndrome. Despite the discontinuation of ephedrone use and/or chelation therapy implementation and manganese level depletion or even success in achieving normal manganese levels, the clinical condition of patients does not improve.

4.4. Structure of doctoral thesis and personal contribution of author

Doctoral thesis is written in Latvian language. It has a classical structure, consisting of introduction, literature review, description of materials and methods used, results, discussion, conclusions and list of references – a total of 142 pages. Appendix consists of analytical illustrative material of 16 figures, 15 tables, 16 charts, as well as four samples of assessment scales used.

Reference list comprises of 279 publication titles.

The author has independently carried out clinical evaluation of all the patients enrolled in the study, filled in specifically developed and particularly study adjusted questionnaire schemes and single-handedly performed processing of acquired results and interpretation of clinical data.

4.5. Ethical aspects

Prior to enrollment in the study patients were acquainted with the written information form concerning the study and signed informed consent in order to take part in the study. Positive approval of the study was provided by the Ethics Committee of Riga Stradins University.

5. Materials and methods

5.1. General description and patients enrolled

In cooperation with several RSU clinics and University of Oxford scientists, a prospective and descriptive study was carried out in order to establish specific characteristics of motor disorder in intravenous drug users. During the time period of year 2003 till year 2009, 28 intravenous ephedrone users were enrolled in the study, including 23 men and 5 women of 23 to 47 years of age, who had developed characteristic motor disorder syndrome with gait, speech and handwriting impairment.

Patients were acquainted with a written information form about the study and signed informed consent in order to take part in the study. Positive approval of the study was provided by the Ethics Committee of Riga Stradins University.

12 patients (43 %) who admitted having used ephedrone during the previous year were identified as "active" users, but 16 patients (57 %) were identified as „former" users. They reported cessation of ephedrone use for at least a year.

Patient examination took place in close coordination between several RSU clinics: clinical examination and laboratory tests were carried out at ICL, brain MRI imaging was performed in RECUH „Gailezers", and blood manganese levels spectrometric analysis – at Institute of Occupational Safety and Environmental health Laboratory of Hygiene and occupational diseases.

5.2. Clinical examination

5.2.1. Neurologic examination

5.2.1.1. General neurologic examination

Patient clinical neurologic examination was performed by study author. According to general standards inquiry concerning patients' current complaints and motor disorder, drug use and history of other diseases was obtained and recorded systematically and in a descriptive manner. Patient

neurological examination was performed according to generally accepted scheme²⁰. All the disorders according to assessor's experience were graded in four classes: 0 – normal, 1 – slightly marked, 2 – moderately marked and 3 – marked disorder. Moderately marked and marked disorders were characterized as clinically significant, but slightly marked – as clinically insignificant impairments.

5.2.1.2. Clinical examination of parkinsonism

Apart from general patient neurological examination the following characteristic symptoms of parkinsonism: akinesia, rigidity, tremor at rest, postural instability and gait, speech and handwriting impairment were evaluated and graded in four classes: 0 – normal, 1 – slightly marked, 2 – moderately marked and 3 – marked disturbance.

5.2.1.3. Parkinsonism rating scales

In order to systemize the severity of disturbances established, broad range PD objective rating scales were used:

5.2.1.3.1. UPDRS

Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).²¹ UPDRS consists of 31 sections, describing main PD symptoms and difficulties of activities of daily life in a well structured manner. Every section consists of 5 possible answers (0 to 4), where 0 identifies normal condition, but 4 - maximal possible disorder. Total value of score ranges from 0 to 176, the greater the score, the more marked the degree of disturbance.

5.2.1.3.2. HYS

Hoehn and Yahr scale (HYS).²² HYS is a six section scale describing the stage of the disease in general. It consists of six stages from 0 to 5, where 0 indicates condition when no signs of disease are traceable.

5.2.1.3.3. ADL

Schwab and England Activities of Daily Living Scale (ADL).²³ This is an eleven section scale describing the level of patient's independency concerning activities of daily living in percentage scale ranging from 100 % to 0 %.

5.2.2. Mental state evaluation

In order to examine patients cognitive function impairment, Mini-mental State Examination (MMSE) scale is used.²⁴ It comprises of 11 subdivisions, which are combined in five sections. Maximal score possible is 30. Score below 24 indicates cognitive impairment; score below 20 indicates dementia or needs differentiation from acute consciousness disorder, schizophrenia or marked depression.²⁵

5.2.3. Follow-up assessment

Of 28 study participants re-examination was possible in 18 (64 %) patients. Follow-up assessment included systematic general neurological and parkinsonism evaluation according to scheme previously described, i.e., including parkinsonism rating scales and MMSE. For a wholesome perception of the development of symptoms patient examination video data – recorded during the first visit and following examinations – were compared.

5.3. Motor disorder co-morbidity identification

Information concerning co-morbidity was attained by structural evaluation of patient's questionnaire (history) data, primary medical documentation (case history and out-patient care data), clinical examination, magnetic resonance and laboratory test results from both – first visit examination as well as follow-up evaluation.

Diseases were divided in five groups applying International Classification of Diseases, ICD-10.²⁶ According to this gradation only diseases evaluated as clinically significant were classified, i.e., their effects caused or had caused long-term influence on patient's health, and/or activities of daily life or could be potentially associated with motor disorder. Clinically insignificant conditions and diseases were not recorded.

5.4. Laboratory testing

5.4.1. Blood and serum parameters

Performing clinical analysis of patient blood and serum samples, the following parameters were evaluated: anti-HIV and anti-HCV antibodies, CD4 counts, copper serum levels, ceruloplasmin, alanine transaminase (ALAT), alkaline phosphatase, albumin and prothrombin. All the parameters were measured at ICL certificated laboratory,

5.4.2. Blood manganese level detection

Patient venous blood samples were collected in tubes containing lithium-heparinate and immediately frozen and stored in -18°C temperature till analysis. Blood manganese concentration was measured at RSU Institute of Occupational Safety and Environmental health Laboratory of Hygiene and occupational diseases.

All the measurements were performed by single specialist. The recognized upper limit of normal for manganese was 209 nmol/l (198±11).²⁷

5.5. Magnetic resonance imaging of the brain

Brain MRI was performed using GE 1.0 T Signa Horizon LX High-speed system applying head reel according to standard evaluation protocol with slice thickness of 5 mm and interval of 1,5 mm. Images were analyzed by one particular neuroradiologist, who was aware of the clinical syndrome, but uninformed about whether images were from „active” or „former” ephedrone users.

In addition to general patient MRI description, pathological signal hyperintensity on T1- weighted sequence was analyzed separately as well and graded in four categories: 0 -normal, 1 – mildly hyperintense (agrees with signal intensity in capsula interna), 2 – moderately hyperintense (signal intensity between 1 and 3) and 3 – severely hyperintense (signal intensity agrees with fat tissue signal intensity).

6. Statistic methodology

Descriptive statistical methods were applied for describing the groups. Measures of central tendency: arithmetic means, arithmetic mean of the maximum and minimum values were calculated depending on the variable. Dispersion results were measured to fall within one standard deviation (SD). Parameter relative expressiveness was calculated dividing sum of parameter values with parameter frequency (number of cases).

Prior to selection of method for data analysis it was determined whether the test statistic follows a normal distribution, applying measures of asymmetry (skewness) and excess (kurtosis). If either of these parameters denied a normal distribution, non-parametric Wilcoxon Signed-Rank test was applied. If both parameters indicated normal distribution, two-sample t-test was applied to determine the equality of two population means, but for single variable determination among patients upon repeated evaluation paired t-test was applied. Z, T and p values were rounded to three decimal places. Results were interpreted as statistically significant when $p \leq 0,05$.

All of the calculations were performed using computerized NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2001 and PASS (Power Analysis and Sample Size) 2002 version.

7. Results

7.1. Study population general description and individual description of patients

15 patient were identified at Infectology Center of Latvia (ICL) Departments of HIV/AIDS as all of the patients were HIV-positive and initially this syndrome was related to the neurological findings of HIV/AIDS. 13 patients were identified afterwards; six of them were HIV-negative. Two of the HIV-negative patients were forwarded to ICL general profile neurological departments, one searched for help at ICL concerning HCV infection, but two more patients were informed about the opportunity to take part in the study by previously enrolled patients.

7.1.1. Timing of ephedrone use and onset of first neurologic symptoms

12 patients (43 %) enrolled in the study admitted having used ephedrone during the period of last year and were referred to as „active” users, but 16 patients (57 %) denied having used ephedrone during the last year and they were referred to as „former” users.

Summarizing case history it was found that symptoms developed on average $6,4 \pm 5,3$ (Max 20; Min 0) years after initiation of ephedrone use.

In majority (22/28; 79 %) of patients the onset of morbidity set in with gait disturbances, experiencing particular difficulties when moving backwards or getting out of car, however five (18 %) patients noted voice tone alterations as the first symptom accompanied by speech impairment. One patient (Nr. 27) with slightly marked disease symptoms reported finger movement slowness and episodic cramps affecting shin and shoulder muscles. Usually disorder was of rapid progression and in the period of few months to a year 27 (96 %) patients developed both gait and speech impairment of different grades.

7.1.2. Disability at the time of diagnosis

At the point of setting diagnosis 13 (46 %) patients had marked motor disorder – falling at least once a day –including a patient (Nr. 3) who moved in a wheelchair. One of the patients (Nr. 22) was able to cycle, however noted significant difficulties in getting on and off the bicycle. Five patients (18 %) experienced speech impairment and in one of them (Nr. 5) impairment was severely marked allowing him to communicate exclusively by pointing out letters in the alphabet. Four patients (14 %) noted temporary swallowing difficulties, however compared to speech impairment difficulties to swallow were slightly marked and did not cause significant difficulties when swallowing food and/or drink.

None of the participants reported a decline in intellectual function.

7.2. Results of clinical examination

7.2.1. Neurologic examination

7.2.1.1. General neurologic profile changes

During general neurological examination pathological alterations were reported by 27 patients (96 %), however only in 13 patients (46 %) they were classified as moderately marked or marked. In rest of the patients findings were clinically insignificant.

Visual fields, eye-ball and voluntary facial movements were normal in all of the patients. Voluntary and reflex palatal movements were normal. No palmomental reflexes were present in any patient.

None of the patients presented with upper or lower extremity paresis. No clinically significant disturbance completing Romberg test or cerebellar dysmetria was found in any patient.

Upper extremity tendon reflexes were not clinically significantly altered in any patient, whereas alteration of tendon reflexes of the lower extremity were the most frequently found pathological symptom – present in 18 patients (64 %): eight patients (29 %) presented with hyporeflexia, including clinically significant in five cases, all of these patients shared a history of alcohol abuse, but ten patients (36 %) presented with hyperreflexia, including five clinically significant cases and associated with foot dystonia. Babinski reflex was not found in any patient.

Various sensation impairments were present in 14 patients (50 %), however only six of them were evaluated as clinically significant: “sock” dysesthesia was found in three patients, all of them had a history of alcohol abuse, but clinically significant vibration sensation diminishing was found in six patients, four of them had a history of alcohol abuse. Clinically significant neurological examination findings are given in Chart 1.

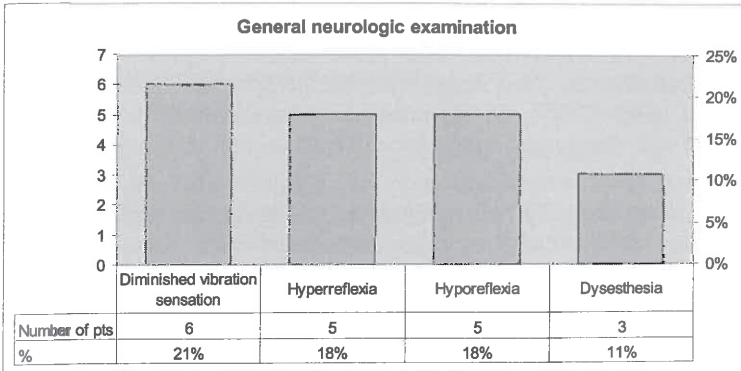


Chart 1. Clinically significant neurologic examination findings

7.2.1.2. Parkinsonism clinical profile

7.2.1.2.1. *Akinesia*

Akinesia predominantly moderately (16/28, 57 %) or slightly marked (11/28, 39 %), was the most common parkinsonism symptom present.

25 patients (89 %) had a characteristic hypomimic facial expression and generally slowed movement and speech.

All of the patients had a slightly slowed finger movements (thumb – pointing finger opposition), but the major symptom was decrease in amplitude. More severe slowness of movements and decrease of amplitude was present when modification of test was performed and patient was asked to complete the test opposing thumb to other fingers as well (thumb – pointer, thumb – middle finger, thumb – ring finger, thumb – pinky and repeating the sequence in reverse order).

20 patients (71 %) presented with alternating hand movements with characteristic slight slowness of movements and a tendency of involving shoulder joint in abduction – adduction movements.

7.2.1.2.2. *Rigidity*

None of the patients demonstrated rigidity and associated “cogwheel” phenomenon.

7.2.1.2.3. *Tremor at rest*

No tremor at rest was present in any patient, however three patients (11 %) presented with slight postural tremor.

7.2.1.2.4. Postural impairment and gait

Postural and gait impairment was most strikingly present with the extrapyramidal disorder. Gait impairment was present in 27 patients (96 %) and in most cases (24/28, 86 %) impairment was marked or moderately marked and was the major cause for difficulties concerning activities of daily living.

Only one patient (Nr. 27) had retained normal ability to walk, but three more patients (11 %) had slight gait impairment.

22 patients (79 %) presented with a forward tilt of the trunk from the hips on standing but did not have a hunched shoulder posture characteristic with PD.

23 patients (82 %) held their arms slightly abducted from the sides when walking, with reduction or loss of arm swinging. 21 patients (75 %) presented with foot dystonia. When moving forward patients tended to walk on the balls of the feet seemingly falling forward into the next stride, and sometimes with inversion of the ankle. Patient gait presented with propulsions, i.e., when walking stride had a tendency to shorten with every step, if there was no support, falling was inevitable. When attempting to turn, 24 patients (86 %) took a corrective step sideways to preserve balance. 22 patients (79 %) sat down from a standing position by deliberately placing themselves in front of the seat and gently flexing their knees until they fell backward. The most severe disturbance was evident with moving backwards. 13 patients (46 %) had lost the ability to move backwards, but nine (32 %) fell backwards after the first few steps. Only five (18 %) patients were able to move backwards, using short and uncertain steps. Patient using a wheelchair (Nr. 3) had difficulties moving in reverse, although he was able to forward the wheelchair without significant difficulties.

7.2.1.2.5. Speech impairment

26 (93 %) patients developed speech impairment of different severity. Six patients (21 %) experienced insignificant speech disturbance which was mainly present as diminished speech volume.

14 patients (50 %) presented with moderate severity speech disturbance, but six patients (21 %) demonstrated significant speech disorder. In one of them (Nr. 5) disturbance had resulted in muteness and patient was only able to communicate by pointing out letters in the alphabet.

Speech impairment did not agree with typical pseudobulbar or cerebellar dysarthria, it however took a form of ability of delivering individual sounds, but patients were unable to link them together in a word.

Characteristic was the patients' inability of enunciating a sequence of consonants, for example, „p”, „b”, „m” or „l”, „g”, „k”, even when each individual consonant sounded accurately.

7.2.1.2.6. *Handwriting impairment*

Handwriting impairments were evident in 23 patients (82 %). Six patients (21 %) had slight handwriting disturbance which mainly presented as slow writing and/or micrographia. 11 patients (39 %) experienced moderately marked writing disturbance, when slow handwriting and moderate micrographia was accompanied by frequent use of block letters or written letters each drawn separately.

When writing, patients presented typical progressive micrographia, i.e., the following letter of each word became tinier than the previous. In six patients (21 %) handwriting disturbance severity had caused loss of ability to write or their handwriting was practically illegible.

The following Chart summarizes most characteristic extrapyramidal disturbances in study patients by frequency and relative severity (Chart nr 2).

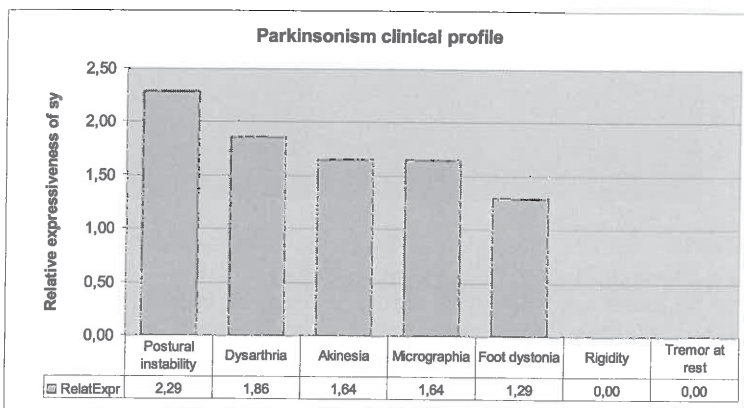


Chart 2. Relative expressiveness of extrapyramidal disturbances

7.2.1.3. *Parkinsonism rating scale results*

7.2.1.3.1. *UPDRS*

Syndrome severity score according to UPDRS was on average $38,8 \pm 12,9$ (Min 5, Max 59) which, taking into account that none of the patients

presented with disorder according to maximum score in the rigidity and rest tremor domain (UPDRS section Nr. 16, 20, 22, maximal score ranging from 0 to 44), is interpreted as moderately marked or marked movement disorder syndrome. In only four patients (14 %) UPDRS score was less than 24, corresponding to slightly marked disturbance.

UPDRS I domain "Mentation, behaviour and mood" demonstrated average score of $3,2 \pm 2,1$ (Min 0, Max 9) and it had the least effect on total UPDRS evaluation. The most frequent presentation was that of slight to moderate severity disturbance in domains measuring depressive mood and loss of motivation/initiation.

UPDRS II domain "Activities of daily living" demonstrated average score of $14,5 \pm 4,9$ (Min 1, Max 24). Although the absolute score of this domain was below III domain results, taking into consideration the relatively lowest point, this is the domain which represents the severity of disturbances. The most frequently evident impairment was related to domain measuring speech, handwriting, gait changes and falling.

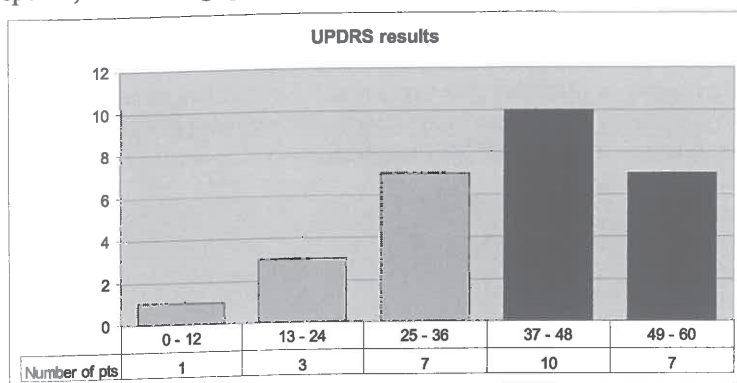


Chart 3. Patients' distribution regarding UPDRS total score

UPDRS III domain "Movement assessment" results made up more than half of the total UPDRS score and was on average $21,0 \pm 8,6$ (Min 2, Max 34). The most frequently evident impairments were related to sections measuring speech and agility disorder, facial expression, posture, gait and postural stability. Since patients did not present with disturbance in sections measuring rigidity and rest tremor, this information was the least helpful for reflecting the severity of disorders.

7.2.1.3.2. HYS

According to HYS, syndrome severity was on average $3,4 \pm 0,8$ (Min 2, Max 5), which is generally characterized as moderately to severe disease stage. Most of the patients (23/28, 82 %) presented with disorder corresponding to HYS stage III and IV, indicating bilateral disturbance with moderate or significant effect on activities of daily living. Three patients (11 %) presented with disturbances of severity corresponding to stage II – activities of daily living difficulties were insignificant, but two patients (7 %) experienced significant disturbance, being unable to walk without assistance (HYS stage V).

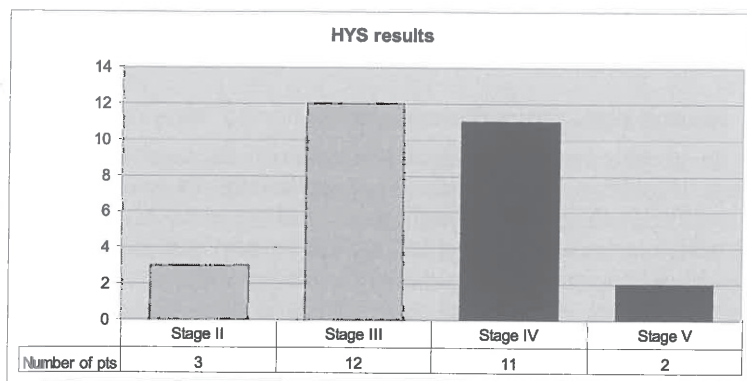


Chart 4. Patients' distribution regarding HYS

7.2.1.3.3. ADL

According to ADL, difficulties of daily living score was on average 59 ± 18 % (Max 90; Min 30), which suggests that the overall self care-level involves difficulties concerning all the daily activities when up to half of daily chores need to be assisted. 11 patients (39 %) were independent (ADL ≥ 70 %), six patients (21 %) presented with some dependency and need for slight assistance ADL =60 %), but eight patients (29 %) with ADL score of ≤ 40 % were practically totally dependent mainly due to gait disturbance and postural instability.

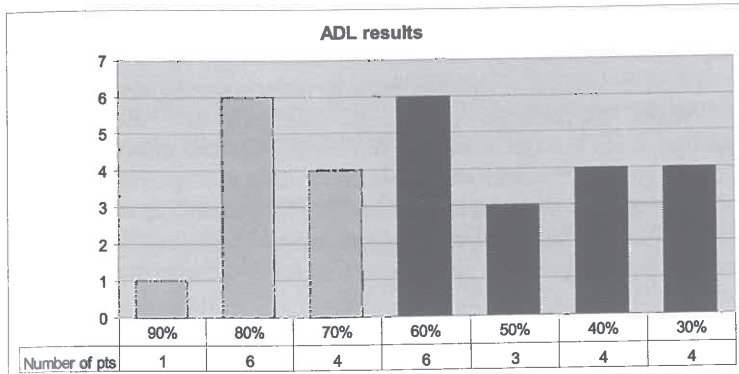


Chart 5. Patients' distribution regarding ADL

7.2.2. Mental state assessment results

None of the patients enrolled in the study presented with cognitive function worsening. 22 patients were assessed applying MMSE. Only one of them presented with cognitive deficit symptoms. According to MMSE, cognitive function score was on average $27,5 \pm 2,6$ (Min 18, Max 30) and indicating normal performance. One of the patients (Nr.15) had a MMSE score of 18 resulting from poor educational background (incomplete elementary education, significant reading and writing difficulties) and diminished intellectual level since childhood. No patient demonstrated disturbance in categories „Orientation”, „Registration”, „Recall”. A few of the patients presented with inaccuracy when performing serial sevens from category „Attention and calculation”, but patients with writing disturbance demonstrated inaccuracy while writing a sentence and drawing figures shown from category „Language”. Although six remainder patients did not undergo MMSE, no significant disturbance in these patients was found during UPDRS evaluation in sections „Intellectual impairment” and “Thought disorder”.

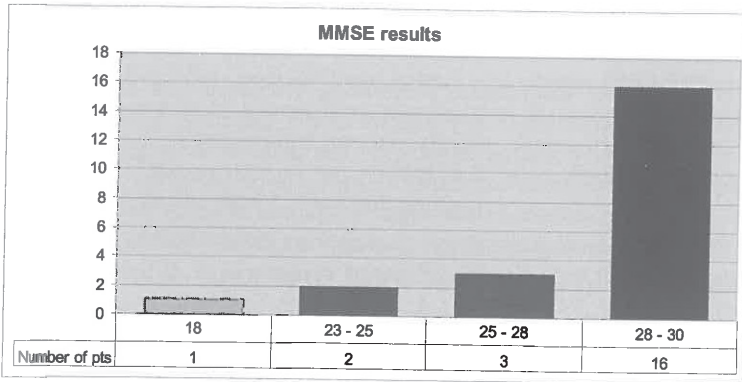


Chart 6. Patients' distribution regarding MMSE

7.2.3. Patients' condition changes throughout the study

Of 28 study patients repeated examination was applicable to 18 patients (64 %). Follow-up evaluation was possible for those patients, who searched for help at ICL repeatedly, usually based on need for HIV infection or hepatitis control or treatment. Thus patients were examined during different periods of time following initial evaluation (on average $31,5 \pm 14,8$ months, Min 3, Max 59) and paraclinic examination data reevaluation was not possible in all of the patients. Repeated brain MRI was performed in nine patients (9/18, 50 %), but Mn blood concentration was analyzed in 17 patients (17/18, 94 %). Examination finding results are given in respective chapter.

Of nine patients recorded as „active” ephedrone users during the initial evaluation four patients (4/9, 44 %) reported cessation of ephedrone use, but five patients admitted further ephedrone use. Nine patients having denied ephedrone use for at least a year during the first visit denied having resumed drug abuse upon repeated examination.

7.2.3.1. General neurologic profile at follow-up

Overall, significant changes in patients' general neurological status were not detected ($Z=0,765$, $p=0,444$). None of the patients presented with changes of the visual field, eyeball movements and voluntary facial movements - matching initial examination findings. Voluntary and reflex palatal movements were normal in all patients. One patient (Nr. 18) had developed a periferic type paresis of the right lower extremity associated with traumatic *n.peroneus* damage, no other patient presented with paresis of the extremities. There were no notable palmomental reflexes in any patient.

One patient (1/18, 6 %) presented with Babinski reflex, but no other pathologic reflexes were detected in the lower extremity in any patient.

Clinically significant disturbance performing Romberg test or cerebellar dysmetria was not detected in any patient. Upper extremity tendon reflexes were not significantly altered in any of the patients, whereas abnormal tendon reflexes of the lower extremity – similar to previous findings – were the most commonly detected pathologic symptoms in study patients. Even though they were demonstrated by 13 patients (13/18, 72 %), severity of disturbance had not significantly changed compared to initial evaluation (patellar reflex $T=-0,369$, $p=0,717$; Achilles reflex $T=0,000$, $p=1,000$).

Various types of sensation impairment were detected in 10 patients (10/18, 56 %). Even though one of the patients demonstrated serious worsening in superficial sensation (Nr. 18, traumatic *n.peroneus* damage), and one more patient had a significant worsening of vibration sensation (Nr. 14, alcoholic polyneuropathy), compared with initial evaluation, overall, significant abnormalities were not observed (pain sensation $Z=1,005$, $p=0,315$; vibration sensation $Z=0,709$, $p=0,478$).

7.2.3.2. Parkinsonism symptoms at follow-up

Despite the lack of reported considerable change in motor disorder, in most of the patients (12/18, 67 %) worsening of parkinsonism symptoms by one scoring point was estimated in at least one group of symptoms and this alteration was evaluated to be statistically credible ($Z=3,153$, $p=0,002$).

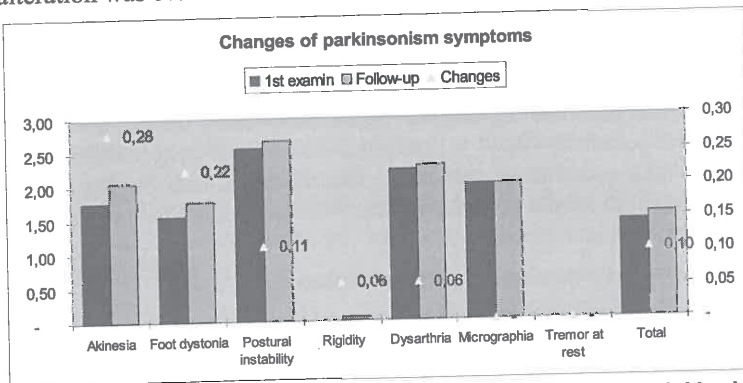


Chart 7. Parkinsonism symptoms at follow-up. Significant progression of akinesia and foot dystonia was observed

Presentation of parkinsonism symptom worsening was more common (4/5, 80 %) in patients who continued ephedrone use after initial evaluation. The

most common finding was increase of akinesia ($Z=2,236$, $p=0,025$) and foot dystonia ($Z=2,000$, $p=0,046$), less common – worsening of postural instability ($T=-1,000$, $p=0,331$) and speech impairment ($Z=0,577$, $p=0,564$), but no worsening of handwriting was notable in any patient. One of the patients (Nr. 5) demonstrated traces of rigidity, which had not been detected during initial assessment in any patient. Likewise, during first evaluation, rest tremor was not found in any patient.

7.2.3.3. Parkinsonism rating scale results at follow-up

UPDRS, HYS and ADL scale results were repeatedly evaluated in all 18 patients where follow-up examination was applicable.

7.2.3.3.1. UPDRS results at follow-up

Severity score of the syndrome according to repeated UPDRS was on average $43,9 \pm 10,3$ (Min 29, Max 60), which was on average by $0,9 \pm 3,7$ more per patient compared to initial evaluation result and despite failing to reach statistically credible result ($T=-1,097$, $p=0,28$), it still supports tendency of syndrome coarse worsening. In patients who carried on ephedrone use following initial evaluation, UPDRS score had a more dramatic increase – on average by $2,0 \pm 3,8$ ($Z=0,817$, $p=0,414$).

The greatest effect on increase of score had changes in UPDRS III domain “Motor examination” – score per patient had an average increase of $1,1 \pm 2,7$, but in patients who continued ephedrone use the increase was by $2,6 \pm 2,8$ ($Z=1,697$, $p=0,090$, $p_{\text{unilateral}}=0,049$) (Chart 8).

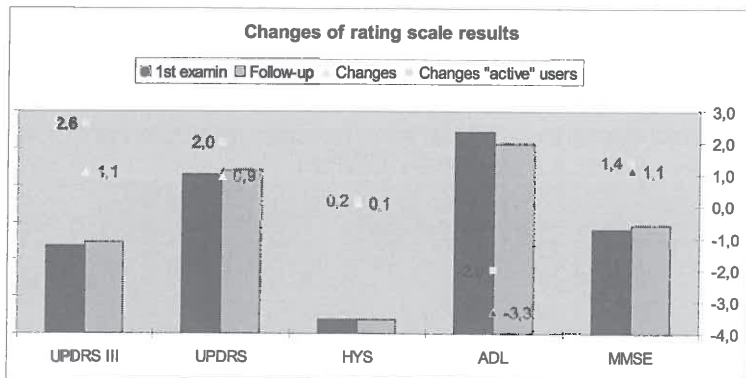


Chart 8. Rating scales at follow up. UPDRS and HYS showed tendency of syndrome coarse worsening but results did not reach statistical significance

7.2.3.3.2. HYS results at follow-up

Severity of parkinsonism according to repeated HYS was on average $3,8 \pm 0,7$ (Min 3, Max 5), which exceeded primary evaluation results by an average of $0,1 \pm 0,5$ and indicated increase in parkinsonism severity ($T=-1,000$, $p=0,331$). Patients who continued ephedrone use following initial evaluation had a greater increase in HYS score – on average by $0,2 \pm 0,4$ ($Z=1,000$, $p=0,317$) (Chart 8).

7.2.3.3.3. ADL scale results at follow-up

According to repeated ADL difficulties of activities of daily living score was on average $51,1 \pm 16,4$ % (Max 80; Min 30), which unlike UPDRS and HYS score indicated a decrease in severity of daily activity difficulties by average of $3,3 \pm 8,4$ % ($T=1,683$, $p=0,111$) and was interpreted as improvement of patient adaption to completion of activities of daily living. Even though in patients who continued using ephedrone after first evaluation there was an increase in scores for activity of daily living, it was less marked and according to ADL was increased on average by $2,0 \pm 8,4$ % ($Z=0,577$, $p=0,564$) (Chart 8).

7.2.3.4. Mental state evaluation at follow-up

Upon repeated evaluation MMSE was performed in all 18 patients, but comparative evaluation was only possible in 11 patients as seven patients did not undergo MMSE during initial examination. According to MMSE cognitive function score was on average $29,1 \pm 1,5$ (Min 25, Max 30), which indicates normal performance. Comparing the results, repeated score exceeded the result of initial examination on average by $1,1 \pm 0,9$ and did not indicate worsening of the cognitive function ($Z=2,743$, $p=0,006$). Similar tendency was detected in patients who continued ephedrone use following initial evaluation – MMSE score increased by an average of $1,4 \pm 0,5$ ($Z=1,890$, $p=0,059$, $p_{\text{unilateral}}=0,029$) (Chart 8).

7.3. Syndrome co-morbidity

All of the patients enrolled in the study beside ephedrone addiction and motor disturbance syndrome suffered from other co-morbidities as well.

7.3.1. Infectious diseases

All patients were positive for hepatitis C virus (HCV), and had acquired it by IVD use, however none of them demonstrated either clinical or paraclinical signs of liver cirrhosis.

Of 28 patients enrolled in the study 22 (79 %) were HIV-positive. According to CDC classification²⁸ ten of the patients (45 % of HIV-positive

patients) had AIDS, but eight patients (36 %) were asymptomatic HIV-positive patients with normal CD4 counts. The most common HIV-associated symptomatic conditions were diagnosed to be lung tuberculosis (6/22, 27 %), cryptococcal meningitis (3/22, 14 %) and specific pneumonia (3/22, 14 %).

Some of the patients also had a history of pyelonephritis (1/28, 4 %), lambliaiasis (1/28, 4 %) and hepatitis A virus infection (1/28, 4 %).

7.3.2. Addictions

Beside ephedrone addiction eight patients (8/28, 29 %) were recognized to have other substance addiction. Seven patients (7/28, 25 %) were noted to suffer from alcohol overconsumption and one (1/28, 4 %) – from opiate addiction.

7.3.3. Psychic diseases, neurologic diseases and head injury

Five patients (5/28, 18 %) had a history of concussion of the brain. Five patients (5/28, 18 %) were found to have alcoholic polyneuropathy and one (1/28, 4 %) was diagnosed with *n. peroneus* traumatic damage.

Persistent depressive condition was recorded in one patient (1/28, 4 %).

7.3.4. Internal diseases

History of clinically significant non-infectious internal diseases was recorded in nine patients (9/28, 32 %). Five patients (5/28, 18 %) had a history of septic endocarditis in association with IVD use and four patients (4/28, 14 %) – duodenal ulcer.

One patient had a history of ileus with subsequent surgical treatment given in section „Other diseases”. The most significant comorbidities are given in Chart 9.

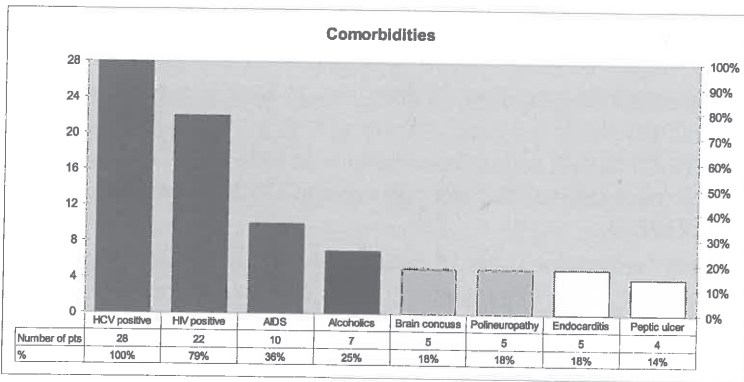


Chart 9. The most significant co-morbidities. Other diseases were rare (< 5 %)

7.4. Laboratory test results

7.4.1. Blood and serum test results

Of 28 patients enrolled in the study 22 (79 %) were positive for anti-HIV antibodies. In three of them (14 %) CD4 cell count per mm³ was lower than 200, in nine (41 %) – it was between 200 and 499, and for the rest 10 (45 %) – 500 or more.

All patients were positive for hepatitis C virus (HCV) being infected via IVD use.

Hepatic alanine transaminase (ALAT) serum levels were detected in 27 patients and were mildly elevated (< 135 U/l, reference interval 0 – 45) in 14 (52 %) patients and moderately elevated (229 U/l) – in one patient. Alkaline phosphatase levels were slightly elevated (Max 439 U/l, reference interval 64 – 306) in two patients (2/27, 7 %).

Serum albumin level was mildly lowered (Min 24,9 g/l, reference interval 38 – 51) in two patients and measured in 27 (7 %) patients.

Prothrombin level was measured in 21 patients and was normal.

Ceruloplazmine serum levels were normal in all the patients, but copper concentration was mildly elevated in six patients (Max 31,5 µmol/l, reference 24,4).

7.4.2. Blood manganese concentration

Elevated Mn blood concentration in patients was a particularly characteristic feature – it was detected in 26 patients (93 %) and was on average $555,7 \pm 466,0$ nmol/l (Min 114,1, Max 2101,7), which is a significant rise above the reference interval (≤ 209 nmol/l).

Identifying Mn blood concentration, a significant difference was established ($T=3,042$, $p=0,005$) between „active” ephedrone users (12/28, 43 %) and patients who reported cessation of drug use at least a year ago (16/28, 57 %).

Eleven (11/12, 92 %) of „active” ephedrone users’ Mn blood concentrations exceeded reference interval and were on average $835,5 \pm 624,7$ nmol/l (Min 200,9, Max 2101,7).

Of 16 „former” ephedrone users 15 patients (94 %) had elevated Mn blood concentrations but it was comparatively more than two times lower than in „active” users and was on average $345,9 \pm 147,4$ nmol/l (Min 114,1, Max 726,7).

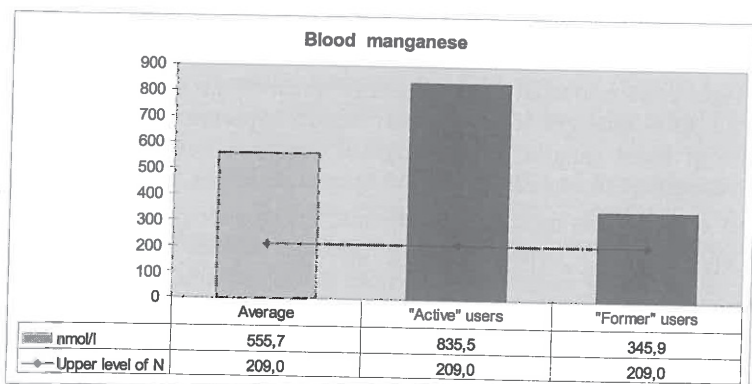


Chart 10. Mn blood concentrations. Significant difference was established between „active” users and patients who reported cessation of drug use for a year at least

7.4.2.1. Changes of blood Mn concentration at follow-up

Of 18 patients who were examined repeatedly Mn blood concentration was determined in 17 patients (94 %). Follow-up evaluation revealed significant difference in Mn blood concentration between patients who were active to continue ephedrone use and those who had stopped drug use ($T=2,683$, $p=0,017$).

In patients who denied having used ephedrone after the first examination, Mn blood concentrations had significantly decreased (on average by $545,1 \pm 637,9$ nmol/l) and reached a level of $388,4 \pm 95,4$ nmol/l (Min 311,0, Max 520,6), whereas in patients who continued ephedrone use, Mn blood concentration continued to rise (on average by $301,9 \pm 663,8$ nmol/l) and reached a level of $1259,3 \pm 1300,7$ nmol/l (Min 241,0, Max 3289,3). Of patients examined repeatedly and who had already been recorded as „former” ephedrone users during the first evaluation, none had resumed drug use and Mn blood concentration in these patients continued to reduce (on average by $127,1 \pm 136,8$ nmol/l) reaching a level of $242,4 \pm 79,5$ nmol/l (Min 115,0, Max 319,0), which was only slightly above the reference interval.

7.5. Brain MRI results

MRI imaging changes in study patients were particularly characteristic – they were detected in majority of patients (24/28, 86 %) and manifested as bilateral and symmetric signal hyperintensity (pathologic) in various structures of basal ganglia on T1-weighted sequence images. Only four

patients who had not been using ephedrone for two years and more demonstrated no changes in either basal ganglia or other structures and their MRI images were evaluated as normal. In the rest of the patients no other significant focal changes were detected beside hyperintensity in various structures of basal ganglia on T1-weighted sequence images, as well as other imaging sequences (T2- weighted sequence, FLAIR).

The most common and marked characteristic changes were observed in the globus pallidus (GP) – hyperintensity of different degrees was observed in 24 patients including severe hyperintensity in six patients, moderate – in seven, and mildly marked hyperintensity in 11 patients (Figure 1 A, C, D).

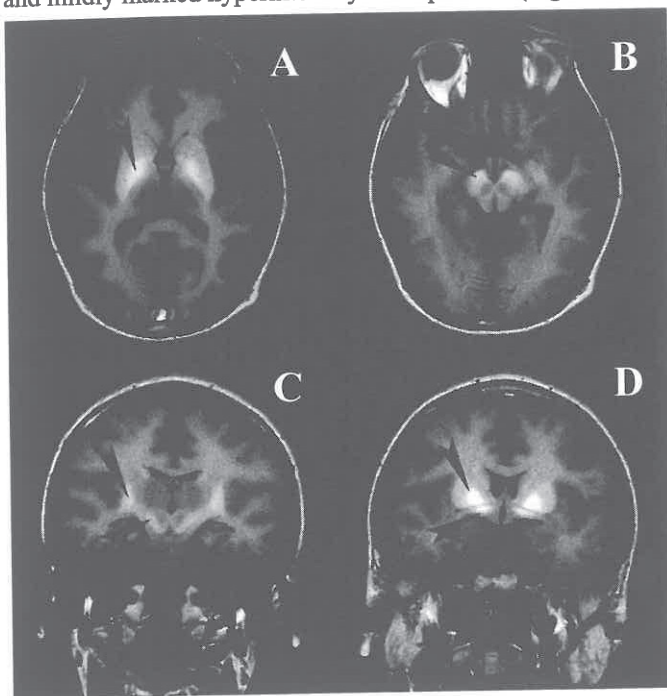


Figure 1. T1-weighted MRIs from Patient 7, an “Active” ephedrone user. Bilateral and symmetric signal hyperintensity in structures of *globus pallidus* (GP), *substantia nigra* (STN)/*substantia innominata* (SI) and *anterior midbrain* (AM)

Although 16 patients presented not only with signal hyperintensity in GP structures but in the substantia nigra (STN)/substantia innominata (SI) and/or anterior midbrain (AM) areas as well, it was not found to be more intense than hyperintensity of the GP.

Fourteen patients demonstrated concurrent hyperintensity of GP structures and STN/SI – which was described as severe in three patients, moderate – in seven patients and mildly marked – in four patients (Figure 1 B, C, D). Twelve patients (12/14, 86 %) demonstrated a concurrent hyperintensity of the AM.

14 patients had hyperintensity of both GP and AM structures, which was relatively less severe than the intensity of STN/SI structures and in three patients it was described as severe, in two – moderate, but in nine patients – mildly marked (Figure 1 B). 12 of the previously described patents (12/14, 86 %) demonstrated a concurrent hyperintensity of STN/SI structures.

There was a significant difference between brain MRI results in patients who were „active” ephedrone users and patients who reported cessation of ephedrone use at least a year ago (T=9,216, p=0,000). Changes of GP were observed in all the „active” ephedrone users (T=5,181, p=0,000). Compared to „former” users, changes were more severe and in all patients associated with hyperintensity of STN/SI (T=7,491, p=0,000) and 92 % (11/12, 92 %) and AM structures (T=5,100, p=0,000). Whereas of 16 „former” ephedrone users hyperintensity of GP structures were observed in 12 patients (12/16, 75 %), it was less marked and only in two patients (2/16, 13 %) associated with changes of STN/SI and AM structures, but in one patient – exclusively in AM.

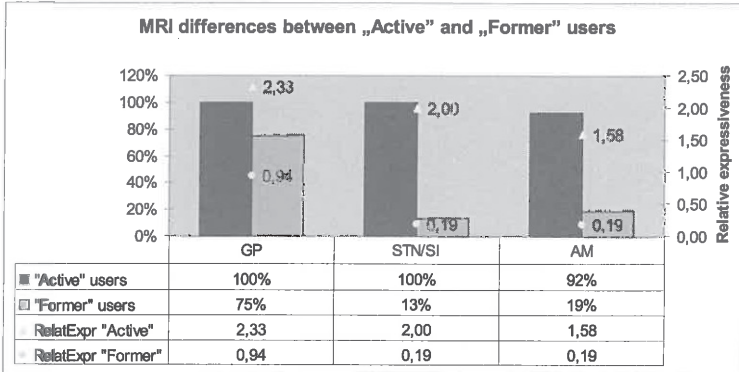


Chart 11. Comparison of T1-weighted MRI between „Active” and „Former” users. „Active” showed significantly more severe hyperintensity in all locations

7.5.1. Changes of MRI at follow-up

Of 18 patients examined repeatedly, data from follow-up MRI of the brain could be evaluated in nine patients (9/18, 50 %) on average of $33,2 \pm 19,1$

months after initial examination. Of four patients who had been recorded as „former” ephedrone users and also in the further course of the study had refrained from drug use, two patients demonstrated decrease of the hyperintensity on T1-weighted sequence of GP, but hyperintensity of STN/SI and AM structures had disappeared. One patient (Nr. 3) did not demonstrate any changes from the very beginning of evaluation but another patient (Nr. 17) still retained a mild hyperintensity of GP. Of five patients initially recorded as „active” ephedrone users, two patients (Nr. 10 and 13) continued drug use and their MRI showed similar pathologic hyperintensity to the initial findings of GP, as well as STN/SI and AM. Three more patients denied having continued ephedrone use and in two of them (Nr. 7 and 22) pathologic signal intensity of all the basal ganglia structures had disappeared, but in the third patient (Nr. 1) intensity had become more severe in GP as well as STN/SI and AM.

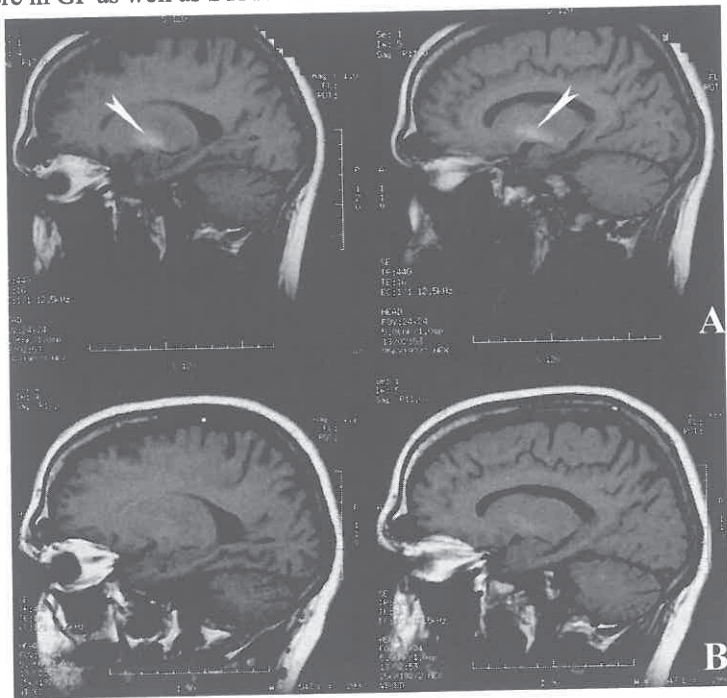


Figure 2. Sequential T1-weighted MRIs from Patient 6 as an active methcathinone user, and 14 months after cessation of use. Globus pallidus hyperintensity faded after cessation of ephedrone

In 10 patients there was a possibility of comparing MRI images with examination results from other clinical facilities in order to identify the

etiology of motor disorder prior to investigation within this study. Similar to follow-up observation results, in those four patients who had continued ephedrone use, the initially demonstrated hyperintensity had increased or there was no considerable change. Whereas of six patients who had refrained from ephedrone use, in five patients the initially determined hyperintensity of the basal ganglia either diminished or disappeared over time (Figure 2) and only in one patient (Nr. 17), who continued active ephedrone abuse for a short time after the first outpatient care MRI evaluation, hyperintensity of GP and STN/SI had increased.

8. Discussion

8.1. *Study syndrome clinical features and alternative diagnoses*

Key clinical manifestations indicate the syndrome described in 28 IVD ephedrone users to be related to extrapyramidal system damage. The possible toxic effects of Mn were supported by similar motor disorder described in workers of the manganese mining and manufacturing industry.²⁹⁻³² Patients having received parenteral nutrition high in Mn³³⁻³⁵ as well as patients with hepatic cirrhosis causing Mn excretion disturbance presented with motor disorder.³⁶⁻³⁹ Therefore taking into consideration that all patients enrolled in the study were users of homemade methcathinone (ephedrone), who in the course of drug preparation utilized KMnO₄, the basic theory forwarded was neurotoxicity which accounts for the course of the syndrome, clinically manifesting as parkinsonism caused by the toxic effects of Mn. Furthermore this was approved by the fact that none of the alternative diagnoses agreeing with Mn neurotoxicity provided persuasive explanation for motor disorder described.

Prior to onset of symptoms patients had been using ephedrone for a wide variation of time. Thus in patient Nr. 28 gait disturbance set in already 4 months after the first ephedrone injection, whereas patient Nr. 10 presented with gait disorder 20 years after regular ephedrone abuse. The dramatic difference in duration of ephedrone use before manifestation of the first symptoms is considered to be related to different severity of ephedrone use, diverse chemical contamination of the solution as well as delayed identification of the syndrome.

The major clinical manifestations of the motor disorder syndrome described in this study were postural instability and gait disturbances which were the principal factors causing difficulties of activities of daily living. The next

most common group of symptoms was speech impairment, akinesia, micrographia and foot dystonia.

Motor disorder syndrome in ephedrone users was markedly uniform unlike syndrome found in workers of the manganese mining and manufacturing industry which usually has a less severe course and is clinically more diverse.⁴⁰⁻⁴² At the same time disease was lacking symptoms characteristic with idiopathic Parkinson's disease (PD). Unlike typical PD patients, but like welders and workers in the manganese metal industry suffering from occupational disease, study patients did not present with tremor at rest, they were noted to have a characteristic walk on the balls of the feet and had a particular difficulty to walk and experienced frequent falling with backward movement.

Symmetry of parkinsonism symptoms, specific type of speech impairment and unresponsiveness to treatment with L-dopa were also the features that marked the difference between the study syndrome and PD.^{29, 43, 44}

Although progressive supranuclear palsy (PSP, Steele-Richardson-Olszewski syndrome) is characterized by postural instability, dysarthria and dystonia as well as inefficiency of L-dopa medications, study patients were not detected to suffer from ophthalmoplegia and axial rigidity – cardinal manifestations of PSP.^{45, 46} No MRI changes typical with PSP were detected either.^{47, 48}

Copper and ceruloplasmin serum measurements were normal in study patients and no changes characteristic of Wilson's disease were traceable on MRI.^{49, 50}

Since the study syndrome initially prior to its identification in HIV-negative patients was related to manifestations of HIV/AIDS and all patients enrolled in the study were HCV-positive it was essential to analyze the causes and connections accounting for the high incidence of blood-borne infections among IVD users.

Extrapyramidal motor disorder with parkinsonism is common in HIV-positive patients, usually at the late stages of the disease when CD4 counts are markedly lowered and is related with AIDS dementia complex⁵¹, CNS opportunistic infection^{52, 53}, or less commonly as an isolated HIV manifestation.⁵⁴ Even though 22 patients, including 15 HIV-positive patients and nine of who according to CDC classification²⁸ had AIDS, eight patients were asymptomatic HIV-positive patients with normal CD4 counts, no dementia or focal MRI and CT changes were detected in any of them. After the distinctive motor disorder syndrome was identified in HIV-negative patients as well, the primary role of HIV infection in the

progression of syndrome was ruled out. Of 28 patients described six (21 %) are HIV-negative.

Despite the fact that all of the patients enrolled in the study were HCV-positive, it has not been established that it is the cause of CNS damage with extrapyramidal disorder. Liver failure and cirrhosis which increases possible Mn neurotoxicity of respiratory genesis in case of occupational disease⁵⁵ and might be associated with extrapyramidal type of motor disorder^{36, 56}, were not found in study patients either. None of the patients enrolled in the study presented with clinically significant jaundice or portal hypertension symptoms. 14 patients (50 %) underwent ultrasonographic abdominal examination, which provided no evidence concerning portal hypertension; liver biopsy was performed in two more patients in order to attain a more exact view of the course of hepatitis, revealing chronic active hepatitis with no signs of liver cirrhosis.

Similar to general population of addicted patients ephedrone users were found to be alcohol abusers and presented with concurrent alcohol polyneuropathy.⁵⁷

Medication administered in eight patients proved to be inefficient. As there have been several cases of successful chelation therapy in patients with occupation determined Mn parkinsonism⁵⁸, administration of CaNaDTPA was initiated in two „active” ephedrone users presenting with symptom progression (Nr. 10 and 24), according to instructions for use.⁵⁹ Due to poor compliance patient Nr. 10 received three doses of medication in a period of six days (one dose contained 1g of CaNaDTPA). Despite considerable decrease in Mn blood concentrations (by 28 %) no clinical improvement or worsening of the syndrome was observed. Patient Nr. 24 was administered with ten medication doses in a period of fifteen days. There was an insignificant decrease in blood Mn concentration (by 0,5 %) and no clinical improvement or worsening was detected in this patient either.

Prior to patient enrolment in the study several of them were diagnosed with PD and appropriate therapy consisting of various medications was administered. Two patients received therapy based on L-dopa medications which had no effect in the form of improving the course of the disease and was discontinued. Therapy cancellation had no effect on patients' condition - neither positive, nor negative. Inefficiency of L-dopa as a form of study syndrome treatment comprises with research results concerning its inefficiency in case of Mn parkinsonism in occupational patients.⁴³ Six more patients were treated with amantadine causing no effect - neither

positive, nor negative and medication was therefore cancelled. Amantadine cancellation triggered no changes in the course of the syndrome.

Inefficiency of conservative therapy demanded solutions for improving the course of clinical syndrome by means of surgical intervention methods. Complying with the conclusion of our working group⁶⁰, the method of choice is considered to be deep brain stimulation (DBS) of the brain stem pedunculopontine nucleus (PPN). DBS of PPN has been presenting with positive results in diminishing akinesia, postural instability and frequency of falling in parkinsonism patients.^{61, 62}

8.2. *Hypermanganemia and MRI changes*

Patients described in this study especially those who continued active use of drugs demonstrated elevated Mn blood concentration and hyperintensity of basal ganglia structures – mainly GP – on MRI T1-weighted sequence.

Since manganese is a paramagnet it increases signal intensity on T1-weighted frequency images in those brain structures where metal has been deposited; these primary are GP and STN pars reticulata.^{63, 64} These are characteristic changes of Mn neurotoxicity^{40, 41, 44} and were detected in all the „active” ephedrone users. Similar changes but of less intensity were observed in patients who had refrained from ephedrone use for a year or more. This complies with MRI findings in manganese metal industry workers after cancellation of exposition to the toxic agent.⁴¹ Hyperintensity of the basal ganglia has been reported in patients with liver failure and cirrhosis as well^{56, 65} and these conditions can be associated with extrapyramidal type of motor disorder.³⁶ Parkinsonism symptoms in these patients faded after successful liver transplantation.^{39, 66}

Unlike with Parkinson's disease, patients who developed motor disorder during the period of ephedrone use presented with no significant nigrostriatal tract changes on PET examination.⁶⁷ This approves an undamaged dopaminergic transmission in nigrostriatal system and agrees with the observation in manganese occupational patients and experimental animals where motor disorder was induced by intravenous MnCl injection.^{68, 69}

At the same time there was not always an association found between hyperintensity of the basal ganglia structure and clinical manifestation severity. Despite fading or even disappearance of intensity of characteristic MRI changes in patients who had refrained from ephedrone use, their neurological condition showed no improvement; on the contrary – the majority of patients undergoing follow-up evaluation demonstrated a slight increase in the severity of parkinsonism, especially akinesia and dystonia.

This indicates permanent nerve cell damage even when Mn concentration has become normal and it is possible that hypermanganemia acts as trigger mechanism for persistent neurodegenerative process which may progress parallel to resuming normal Mn tissue concentration.^{70, 71}

Functional study MRI results also suggest permanent cell damage.⁷² 10 patients undergoing MRI DTI (diffusion tensor imaging) compared to 15 patients from the control group demonstrated a characteristic decrease in functional tracts involving premotor cortex areas of the right lobe and bilateral medial prefrontal cortex.

These neuroanatomical changes suggest damage mainly of the prefrontal areas without involvement of the primary and secondary motor cortex fields agreeing with the clinical observation that patients demonstrated no pyramidal system damage.

Thus the functional neuroanatomical features confirm clinical observations and suggest a higher-level motor programming disorder which is possibly related to prefrontal cortex inhibitory function disturbances.⁷³

Like in patients with Mn intoxication determined occupational disease⁷⁴, the most distinctive changes in study patients were found on MRI, as for CT imaging – no changes were traced.

8.3. Syndrome pathogenesis

The source of manganese neurotoxicity was obviously associated with the use of KMnO_4 in the process of ephedrone preparation due to its strong oxidizing properties in order to convert ephedrine or pseudoephedrine into methcathinone. This reaction was usually performed at home and depending on availability, different medications containing ephedrine or pseudoephedrine were utilized as substrates and without any considerable precautions in order to purify ephedrone from contaminants, solution containing KMnO_4 and acetic acid was intravenously injected several times a day commonly for a long time.⁷⁵ Since the solution administered via parenteral route contained hundreds of times greater manganese concentration¹⁴ compared to normal concentration with diet intake, capacity of mechanism responsible for manganese excretion was obviously insufficient and manganese deposition occurred, including CNS where the toxic effects on the basal ganglia caused the extrapyramidal system damage symptoms described in the study.

Mn is known to have an essential role in CNS development and normal function, mainly in the form of co-factor for superoxididismutase and glutaminsintetase, however in excessive concentrations Mn demonstrates

toxic effects.^{76, 77} Even though the pathogenetic mechanism of Mn caused CNS damage is unclear, after intravenous injection Mn half-life period exceeds this equivalent four times (approximately 40 days) compared to oral dose load.¹¹ Thus a repeated intravenous ephedrone administration results in permanent hypermanganemia and subsequent manganese deposit in the tissue, including CNS basal ganglia. These factors explain the observed differences in Mn blood concentrations and MRI changes between „active” users with mores intense changes and patients who reported cessation of ephedrone use.

Currently two main Mn neurotoxicity mechanisms have been described: cell component oxidation with ready to reduce trivalent Mn^{3+} complexes and inhibitory effect of bivalent Mn^{2+} on Ca^{2+} dependent energy metabolism (adenosine tri-phosphate [ATP] production) in mitochondria.⁷⁸ Study observations support theory of mitochondrial structure damage in study patients basal ganglia neurons and glial cells.⁷⁹

Parenteral drug injection route and strong oxidizing action of $KMnO_4$ also share a part in distinction of study syndrome from formerly described Mn neurotoxicity cases, when the predominant mechanism was that of inhalation and absorption of Mn particles containing Mn oxides via respiratory system.^{80, 81}

It is not known whether $KMnO_4$ powerful oxidizing activity is an additional factor causing uniform motor disorder syndrome in ephedrone users. It is possible that the characteristic psychostimulating effects of methcathinone, especially stimulation of dopaminergic terminals can promote Mn toxic effect on basal ganglia structures.⁸²

Study described a neurological disorder in IVD users presenting with permanent extrapyramidal system damage syndrome which is credibly associated with Mn neurotoxicity which in turn is related to substrate proportions used in synthesis and failure to provide appropriate reaction conditions and excessive non-organic Mn blood concentration and subsequent deposit in the tissue, including CNS.

Study findings demonstrate consequences of uncontrolled homemade methcathinone (ephedrone) use and invites discussion of circulation regulations of widely available medications used for drug synthesis.

9. Conclusions

1. Motor disorder syndrome observed in ephedrone users is classified as a new type of manganese parkinsonism and is clinically characterized with extrapyramidal system damage symptoms of which the most distinctive are postural instability, dysarthria and akinesia.
2. Motor disorder syndrome cause is the toxic extrapyramidal system damage induced by manganese-contaminated homemade ephedrone use. The source of manganese in the injection solution is potassium permanganate used for drug synthesis to convert ephedrine or pseudoephedrine into methcathinone.
3. The study syndrome paraclinic features are hypermanganemia and hyperintense bilateral symmetric signal on T1-weighted images indicating CNS basal ganglia manganese deposits mainly affecting the globus pallidus, as well as substantia nigra/substantia innominata and anterior midbrain.
4. Paraclinic examination results correlate with severity of ephedrone use: both hypermanganemia and MRI changes are more intense in „active” users.
5. Other diseases have no direct effect on the course of motor disorder syndrome observed and co-morbidity is predominantly associated with intravenous drug use determined diseases – HIV and hepatitis C infection. Similar to general addicted patient population ephedrone users commonly demonstrate chronic alcohol overconsumption and concurrent alcoholic polyneuropathy.
6. Despite reported cessation of ephedrone use and subsequent manganese concentration decrease or even recovery of normal levels, no clinical improvement in patients is noted moreover – in some of the cases clinical worsening is observed. In patients who continue ephedrone use motor disorder syndrome severity increases.

10. Practical guidance

1. Manganese neurotoxicity is not solely a casuistic disease found in occupational patients of metal industry in the developing countries, but is an issue in Eastern Europe in association with ephedrone use among intravenous drug abusers. Therefore manganese parkinsonism has to be ruled out in any situation dealing with a patient presenting with bilateral and symmetric extrapyramidal damage and the clinical

syndrome of predominant postural instability, akinesia and dysarthria. Diagnose of manganese parkinsonism is particularly probable if patient meets the following criteria:

- a. young age,
 - b. history of drug abuse,
 - c. HCV-positive,
 - d. HIV-positive/has AIDS.
2. To set the proper diagnose of manganese parkinsonism, brain MRI is required. Bilateral symmetric hyperintensity of globus pallidus and less commonly also of substantia nigra /substantia innominata and/or anterior midbrain on T1-weighted sequence is highly specific and indicates manganese CNS deposit. Still it must be noted that normal MRI findings do not rule out manganese parkinsonism especially in patients who report cessation of ephedrone use for at least a year. CT is not a useful diagnostic examination and it can only be used as means of differential diagnostics when MRI is not available.
 3. Blood manganese concentration detection is recommended in all cases when manganese neurotoxicity is suspected as hypermanganemia is a highly specific feature of the syndrome but the use of this method is limited due to requirement for a specially equipped laboratory. Normal blood manganese concentrations do not exclude manganese parkinsonism diagnose, especially in patients reporting cessation of ephedrone use for at least a year.
 4. Manganese neurotoxicity in ephedrone users demonstrates high hepatitis C virus and HIV infection comorbidity which is why it is suggested that recommendations to all patients diagnosed with manganese parkinsonism should be given to undergo corresponding examination.
 5. Currently no effective conservative or surgical manganese parkinsonism treatment method is established, therefore administration of specific medication, including anti-parkinsonism preparations, apart from clinical trials, is not useful. Essential part of patient care is treatment of any existing comorbidities as well as adjusting social and psychological support arrangements.
 6. Patients need to be informed that there is a high probability that the course of disease may continue worsening should they choose to continue ephedrone use. Also it must be explained to patient that despite cessation of ephedrone use motor disorder may progress, especially during the first six months after the onset of first symptoms.

7. Since study results suggest severe consequences of uncontrolled homemade ephedrone use, discussion arises concerning circulation regulation of wide medication availability, which are utilized for drug synthesis. The results also may serve for informing society about consequences of narcotic substance use.

11. Presentations and publications

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

- Liguts V., Stepens A. Efedrona lietotāju saindēšanās ar mangānu. Cito 2008-2 (30/31):14
- Stepens A., Logina I., Liguts V., Aldiņš P., Ekšteina I., Platkājis A., Mārtiņšone I., Tērauds E., Rozentāle B., Donaghy M. A Parkinsonian syndrome in Ephedrone abusers: the role of manganese. *N Engl J Med* 2008;358:1009-17
- Stepens A., Platkājis A., Logina I., Liguts V., Aldiņš P., Ekšteina I., Mārtiņšone I., Tērauds E. Neuroanatomijas funkcionālās īpatnības slimniekam ar efedrona izraisītu parkinsonismu. RSU zinātniskā konference, Rīga, 2008. Stenda referāts. Tēzes 122. lpp.
- Stepens A. A Discintive extrapiramydal syndrome in Ephedrone abuser. Weill Cornell Seminars in Neurology. Salzburg, July 8-14, 2007. Conference presentation
- Stepens A., Logina I., Liguts V., Platkājis A., Aldiņš P., Ekšteina I., Mārtiņšone I. Kustību traucējumu īpatnības efedrona lietotājiem. RSU zinātniskā konference, Rīga, 2007. Stenda referāts. Tēzes 126. lpp
- Godļevska M., Eniņa G., Logina I., Stepens A. HIV asociētās neirolōģiskās 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. Extrapyrarnidal syndrome among drug users. 5th Baltic Congress of Neurology. Riga, June 1-3, 2006. Poster presentation. Abstract book p.31
- Stepens A., Liguts V., Platkājis A., Aldiņš P., Ekšteina I. Poisoning With Manganese Among Ephedrone Abusers. *Proc. Latvian. Acad. Sci., Section B*, Vol. 59 (2005), No. 5, 223-224
- Stepens A., Liguts V., Platkajis A. Poisoning with manganese among efedrone abusers. 1st International Baltic Congress of Anaesthesiology and Intensive Care; 3rd Joint Congress of Anaesthesiology, Reanimatology, Intensive Care, Emergency and Disaster Medicine In Latvia. Riga, Dec 8-10, 2005. Poster presentation. Abstract book p.153
- Liguts V., Stepens A., Platkajis A. Ephedrone and poisoning with Manganese. Annual conference of Baltic Association of Poison Centers and Clinical Toxicologists. Vilnus, Nov 18-19, 2004. Conference presentation

- Logina I., Stepens A. HIV/AIDS neiroloģiskās izpausmes. Latvijas Neirologu asociācijas sēde. 29.09.2004
- Logina I., Stepens A., Aldins P. Neurological consequences in HIV infected patients in Latvia. 3rd Baltic region conference Together against AIDS. Riga, Sept 11-13, 2003. Poster presentation. Abstract book p.40

12. Acknowledgements

I express my heart-felt appreciation for comprehensive support and priceless pieces of advice as well as for supervising this study to Prof. Ināra Logina and Assoc. prof. Viesturs Liguts.

This study would not have been possible without the well-coordinated research team work therefore I am much obliged for unselfish work to infectologists Dr. Pauls Aldiņš and Ilze Ekšteina, radiologist Assoc. prof. Ardis Platkājis, psychiatrist Dr. Elmārs Tērauds and Msc. chem. Inese Mārtiņšone, as well as heads of all the structural units involved – RSU Departments of Neurology and Neurosurgery, Infectology, Radiology, Psychiatry, as well as Institute of Occupational Safety and Environmental health, State Agency “Infectology Center of Latvia” and RECUH “Clinical Hospital “Gailezers””.

Numerous ideas would not have been accomplished without the support of RSU prorector on Science Prof. Iveta Ozolanta, scientific secretary Dr. med. Ingrīda Kreile and Prof. Jānis Vētra.

I am much obliged for support in meeting new scientific challenges to Prof. Valerija Groma and AAISEL Laboratory of Electron Microscopy staff.

I thank neurosurgeon Dr. Raimonds Bričis for completion of complicated invasive manipulations.

Priceless contribution to this study was made by Dr. Michael Donaghy, FRCP, University of Oxford. Without his experience this study would not have aroused appropriate international resonance and because of his support ground for further cooperation with University of Oxford Departments of Functional Neurosurgery and Functional Magnetic Resonance has been established.

A warm thank you goes to my wife Iveta for understanding, patience and profound support.

Study has been carried out with the financial support of Europe Social Fund project "Support to research activity of doctoral students and young researchers at Riga Stradins University".



13. Reference list

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. Varlības 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. *Changgeng 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. Savoiardo 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, Troncso 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 CaNa₂EDTA. *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 9, 2007. Personal Communication
61. Pereira EA, Muthusamy KA, De PN, Joint CA, Aziz TZ. Deep brain stimulation of the pedunculopontine 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 pedunculopontine 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 methcathinone. *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.