

# Toksiline parkinsonism psühhostimulanti süstivatel noortel narkomaanidel

Katrin Sikk<sup>1,2</sup>, Sulev Haldre<sup>1</sup>, Sten-Magnus Aquilonius<sup>3</sup>, Pille Taba<sup>1</sup>

Eesti Arst 2013;  
92(6):320–324

Saabunud toimetusse:  
28.01.2013  
Avaldamiseks vastu võetud:  
29.04.2013  
Avaldatud internetis:  
28.05.2013

<sup>1</sup>TÜ närvikliinik,  
<sup>2</sup>Põhja-Eesti  
Regionaalhaigla,  
<sup>3</sup>Uppsala Ülikool

Kirjavahetajaautor:  
Katrin Sikk  
katrin.sikk@  
regionaalhaigla.ee

Võtmesõnad:  
efedroon, metkatinoon,  
manganism, narkomaania,  
toksiiline parkinsonism

Ülevaates on kirjeldatud toksilist parkinsonistlikku sündroomi patsientidel, kes süstivad Sudafedist (pseudofedriinist) valmistatud lahust, mis lisaks psühhostimulanti efedroonile (metkatinoon) sisaldab kõrvalproduktina suures hulgas mangaani. Peamisteks sümptomiteks on tasakaalu-, kõnnaku- ja kõnehäired, jäsemete düstooniad ning bradükineesia. Toksiilise ekstrapüramidaalse sündroomi kliiniline pilt sarnaneb manganismiga, mida on varem kirjeldatud mangaani kroonilise inhalatsiooni tagajärjel tööstustöölistel. Efedrooni sisaldava isevalmistatud segu tarvitamine on oluline parkinsonistliku sündroomi tekkepõhjus noortel narkomaanidel.

Parkinsonistlik sündroom on kõige sagedamini põhjustatud Parkinsoni tõvest, kuid eriti nooremate patsientide puhul tuleb mõelda võimalikele sekundaarsetele või atüüpilistele sündroomidele. Parkinsoni tõve standarditud levimus Eestis oli Tartu populatsiooniuringu andmetel 152 juhtu 100 000 inimese kohta, sealjuures alla 40aastaste hulgas Parkinsoni tõve juhtusid ei olnud (1). Parkinsonistlike sündroomide sekundaarseteks tekkepõhjusteks võivad olla aju koldelised kahjustused, vaskulaarsed haigused, infektsioonid ja toksiinid (2).

Mangaanimürgistusega seotud parkinsonismi kirjeldati esimest korda juba 1837. aastal mangaanikaevanduse töölistel (3). Kirjanduses kõige rohkem rõhutatud mangaanismi põhjuseks ongi mangaanikaevanduses töötamine (4) ja ka keevituselektroodide kasutamine (5). Inhaleerituna jõuab kesknärvisüsteemi ainult väike kogus mangaani, mistõttu neurotoksilisus on küllaltki harv ja tekib pikaajase ekspositsiooni järel või kaasuva maksapuudulikkuse korral (6). On mõned näited sümptomite arengu kohta täielikul parenteraalsel toitmisel olnud patsientidel (7).

Alates 1990. aastate lõpust on Eesti neuroloogide poole pöördunud parkinsonistliku sündroomiga noori patsiente. Esimeste haigete pöördumisel oli keeruline tuvastada haiguse tekkepõhjust, kuid hiljem selgus, et need patsiendid olid eelnevalt teatud aja jooksul intravenoosselt manustanud n-õ

kodumeetodil valmistatud psühhostimulanti, mille valmistamiseks oli kasutatud pseudofedriini, kaaliumpermanganaati, äädikat ja keeva vett. Eestis 2007. aastal Tallinna ning Ida-Virumaa süstivate narkomaanide seas korraldatud uuringu andmetel oli 700 küsitletu hulgas kirjeldatud viisil efedroonisegu tarvitamist tunnistanud isikuid 11% (n = 76), küsitluse ajal oli efedroon peamiseks narkootikumiks vähem kui 1%-l süstijatest (n = 6) (8). Uusküla jt hinnangu kohaselt on Eestis ca 13 800 süstivat narkomaani (9). Seega neid isikuid, kes süstivad peamise narkootikumina efedrooni, võiks Eestis olla umbes sadakond, kuid varasemaid kasutajaid on tunduvalt rohkem.

Efedrooni sisaldava isevalmistatud narkootilise segu kasutamisest tingitud ekstrapüramidaalset sündroomi kirjeldati Venemaal juba enam kui 25 aastat tagasi (10). Rahvusvahelises kirjanduses ilmusid esimesed viited efedroonisegu tarvitamise kui ühe võimaliku parkinsonismi tekkepõhjuste kohta alles 2007. aastal (11). Edaspidi on avaldatud mitmeid uurimusi ja haigusjuhtude kirjeldusi, peamiselt Ida-Euroopa riikide ja Türgi kohta, kuid üksikjuhtusid ka lääneriikides esinemise kohta (vt tabel 1).

## NARKOOTILISE SEGU SÜNTEES JA KEEMILINE ANALÜÜS

Narkomaanide kasutataval isevalmistatud segul on mitmeid tänavanimetusi: „mulka“, „murtsovka“, „cat“, „jeff“, ka „Vene kokteil“.

**Tabel 1.** Toksiline parkinsonism efedrooni kasutajatel: uurimused ja haigusjuhtude kirjeldused (tärniga tähistatud patsientide päritolumaad, kui see erineb publitseerijast).

Publikatsioon	Uuritavate arv	Vanus (aastat)	Kliiniline leid	Ravi	Kulg, ravitulemus
Bie 2007, Kanada (Aserbaidžaan*) (15)	1	36	Kõnnaku- ja tasakaaluhäire, hüpofoonia, hüpomiimia, bradükineesia, väsimus	Pramipeksool, selegiliin, levodopa	Muutuset
Sanotsky 2007, Ukraina (13)	6	23–45	Kõne- ja kõnnakuhäire, bradükineesia, bradüfreenia, depressioon	EDTA, tserebrolüsiin, amantadiin, levodopa	Kerge kuni mõõdukas paranemine 4 uuritul, muutuset 2 uuritul
Meral 2007, Türgi (31)	2	21; 32	Bradükineesia, hüpomiimia, kõne- ja kõnnakuhäired	Preparaate pole märgitud	Muutuset
Stepens 2008, Läti (14)	23	37,5 ± 6,5	Kõnnaku-, tasakaalu- ja kõnehäire (hüpofoonia)	Levodopa, EDTA	Ilma olulise paranemiseta 2–6 aasta pärast
Selikhova 2008, Ukraina (18)	13	18–46 (29,9)	Tasakaaluhäire, kõnehäire, hüpomiimia, bradükineesia, düstooniad, meeleoluhäire	Levodopa, amantadiin, EDTA	Raske neuroloogiline defitsiit; osal vähene paranemine, mõnel juhul seisundi halvenemine
Colosimo 2009, Itaalia (Ukraina*) (28)	1	28	Kõne- ja kõnnakuhäire, rigiidsus, düstooniad, bradükineesia, posturaalne treemor, bradüfreenia, väsimus	Levodopa, dopamiini agonistid, antikolinergilised preparaadid	Muutuset 3 aasta jooksul
Yildirim 2009, Türgi (29)	1	29	Kõnnaku- ja tasakaaluhäire, bradükineesia, meeleoluhäire	Piracetam, karbamasepiin, fluoksetiin, levodopa	Seisundi süvenev halvenemine
Varlibas 2009, Türgi (16)	3	15–19	Posturaalne häire, jäsemete düstooniad, treemor, bradükineesia, düsfoonia, düsartria	EDTA, PAS, levodopa	Muutuset
Iqbal 2012, Iirimaa (Ida-Euroopa*) (32)	1	30	Kõnnakuhäire, hüpofoonia, hüpomiimia, bradükineesia	levodopa	Muutuset 2 aasta jooksul
Koksal 2012, Türgi (33)	7	19–31	Kõnnakuhäire, bradükineesia, düstooniad	levodopa	Muutuset

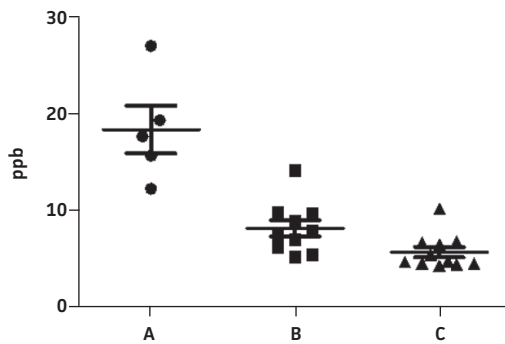
Psühhostimulanti valmistatakse pseudoefedriini sisaldavast nohuravimist (näiteks käsimüügiravim Sudafed), lisades koos keeva veega tugevat oksüdanti kaaliumpermanganaati ja äädikat. Reaktsiooni tulemusel tekib pseudoefedriinist efedroon ehk metkatinon – psühhostimulant, mille toime on sarnane metamfetamiiniga, kuid sel on väiksem stimuleeriv mõju. Toksilise kõrvalproduktina sisaldab valmis narkootiline segu mangaani. Komponentide vahekord segu valmistamisel erineb mõnevõrra patsienditi, mistõttu ka mangaani ja efedrooni sisaldus võib varieeruda.

Sünteesitud efedrooni sisaldavat narkootilist segu on kvalitatiivselt analüüsitud elektropihustus-ionisatsiooni-mass-spektromeetriga. Reaktsiooni tulemusel oksüdeerus efedrooniks 44% pseudoefedriinist. Mangaani (Mn 54,9) sisaldust lõpplahuses mõõdeti induktiivsusega plasma aatomemissioon-spektromeetriga. Segu sisaldas mangaani 595 ppm ehk 0,6 g/l (11).

## UURITAVATE ANDMED JA KLIINILINE PILT

Eestis 2006.–2012. aastani korraldatud uuringus osales kokku 38 patsienti, neist

31 meest ja 7 naist, kelle keskmine vanus oli 33 aastat (vahemikus 18–58 aastat). Vanus efedrooni tarvitamise alustamisel oli keskmiselt 25 aastat (vahemikus 14 kuni 41 aastat). Kõige parema ülevaate võimalikust mangaani üldekspositsioonist andis efedrooni kasutamise kestus, mis oli keskmiselt 4,6 ± 3,9 aastat (0,25 kuni 13), seejuures tekkisid esimesed kaebused 2,8 ± 3,1 aastat (mõned kuud kuni 12 aastat) pärast tarvitamise alustamist. Korrelatsiooni neuroloogilise sündroomi raskuse ja süstimise kestuse ning koguste vahel ei olnud. Sageli jätkati efedrooni süstimist vaatamata neuroloogiliste nähtude tekkele. Uuringus osalejatest pooled (n = 20) olid aktiivsed efedrooni kasutajad, 18 patsienti oli süstimise lõpetanud vähemalt üks aasta varem (12). Põhiliselt olid patsiendid pärit Ida-Virumaalt (n = 29, 76%), väiksem osa Tallinnast ja Harjumaalt (n = 7, 18%), kaks oli Tartust. Peamiselt olid efedroonitarvitajate hulgas vene rahvuse esindajad, enamus patsiente olid põhiharidusega või alla selle (n = 25; 66%). 95% olid töötud, 70%-le oli vormistatud invaliidsuspension. Abielus oli 10 patsienti, nendest 8 juhul olid uuritavateks mõlemad partnerid. Sotsiaalajas

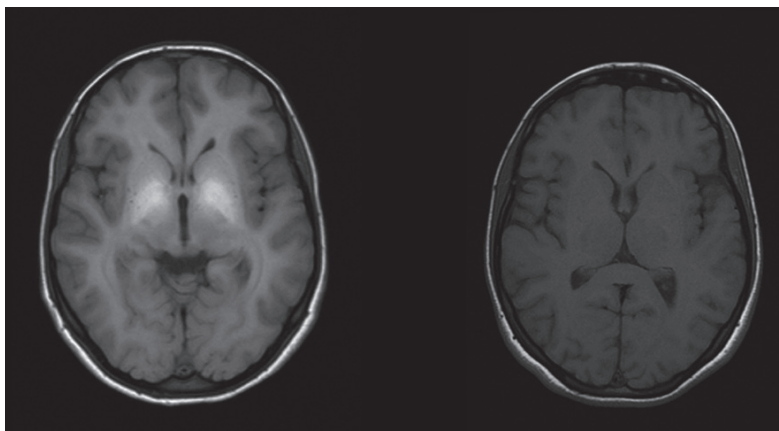


**Joonis 1.** Mangaanikontsentratsioon veres: A – samal päeval efedrooni süstinud aktiivsed tarvitajad; B – samal päeval efedrooni mittesüstinud aktiivsed tarvitajad; C – endised tarvitajad.

elas 32% patsientidest, kaks olid vanglas ja ühel kindel elukoht puudus. Ligikaudu pooled efedroonitarvitajad elasid üksi (46%), neljandik vanema(te)ga ja neljandik koos abikaasaga, viiendikul kuulus(id) perekonda ka laps(ed).

Efedrooni süstimise tõttu tekkinud neuroloogiliste nähtude tekkimise aeg ja kliiniline fenomenoloogia on väga erinev: sümptomid võivad tekkida juba mõne kuu jooksul (13), aga mõnel juhul kujuneda välja alles aastatega. Progresseerumise kiirus on erinev: mõned patsiendid jäävad voodihaigeks kiiresti ja mõned võivad säilitada liikumisvõime (14).

Tavaliselt on esmassümptomiteks kõnnakuhäire, posturaalne häire koos retropulsiooniga, hüpomiimia, jäsemete düstooniad, düsartria, hüpofoonia ja sümmeetriline bradükineesia (vt tabel 1). Esineda võivad ka rigiidsus, tardumised kõnnakul, posturaalne ja aktsioonitremor ning mikrograafia.



**Joonis 2.** MRT-uuringu aksiaalsed ülevõtted: T1-signaali hüperintensiivsus *pallidum*'is aktiivsel efedrooni kasutajal ja 2 aastat pärast kasutamise lõppu.

Üksikjuhtudel on kirjeldatud ka häireid silmaliigutustel (15), oromandibulaarseid düskineesiaid, blefarospasmi (16) või müokloonuseid (17).

## LABORATOORSED JA RADIOLOOGILISED UURINGUD

Krooniline ekspositsioon põhjustab mangaani kuhjumise kudedes, kuid nii vere mangaanisalduse suurenemine kui ka radioloogilised muutused on nähtavad ainult aktiivse kasutamise ajal.

Eesti uuritavatel oli aktiivsete süstijate plasma mangaanikontsentratsioon ( $11,5 \pm 6,2$  ppb) oluliselt suurem kui endistel tarvitajatel ( $5,6 \pm 1,8$  ppb;  $p = 0,006$ ). Kasutajatest samal päeval efedrooni süstinute mangaani verekontsentratsioon oli omakorda oluliselt suurem (vt joonis 1). Mangaanikontsentratsioon karvades ( $2,9 \pm 3,8$  ppm) oli efedrooni aktiivsetel kasutajatel oluliselt suurem kui kontrollrühma isikutel ( $0,82 \pm 1,02$  ppm;  $p = 0,02$ ), kuid endiste tarvitajate ja kontrollrühma vahel erinevust ei olnud (12).

Eesti patsientidel võeti vereanalüüsid viirusmarkerite määramiseks ( $n = 28$ ). Selgus, et kõik neist olid nakatunud C-hepatiidiga ja 64% B-hepatiidiga (HbsAg ja/või anti-HBc marker positiivsed), 57% uuritavatest olid nakatunud HIVga. Ühelgi uuritaval ei esinenud väljendunud transaminaaside aktiivsuse tõusu ega maksatsirroosi kliinilisi sümptomeid (12).

Magnetresonantstomograafilisel (MRT) uuringul tuli aktiivsetel efedroonitarvitajatel T1-sekvenssis nähtavale sümmeetriline hüperintensiivsus *pallidum*'is, *substantia nigra*'s, ajuveejuha ümbruse hallaines ja ajujalakestes, vähem *putamen*'is, *nucleus caudatus*'es, *nucleus dentatus*'es ja valgeaines (14, 18). Enamikul endistel tarvitajatel oli signaalintensiivsus normaliseerunud (vt joonis 2). Difusiooni-MRT näitas efedroonitarvitajatel laialdast valgeaine muutust, mis oli kõige enam väljendunud prefrontaalses korteksis (19). Dopamiini transportijate (DAT) üksikfootonemissioon-kompuutertomograafilise (SPECT) uuringu alusel ei esinenud efedrooni intoksikatsiooni puhul presünaptilist dopaminergilist kahjustust (18, 20). Ka mangaanimürgistusega seotud parkinsonismi korral töölistel või kroonilise maksahaigusega patsientidel on DAT-tase *striatum*'is normis (21, 22). Parkinsoni tõve korral on DAT-tase asümmeetrilisel

alanenud ja D2-retseptorite tase *striatum*'is normis (23). Atüüpilise parkinsonismi puhul on enamasti *striatum*'i D2-retseptorites märkaine kogunemine alanenud (24, 25). Efedroonitarvitajatel tuli postsünaptilisel IBZM (123I-iodobensamiid) SPECT-uuringul nähtavale normaalne sümmeetriline märkaine kogunemine *striatum*'ite projektsioonis D2-retseptorites. Võimalik, et kahjustatud on hoopis dopamiini vabaneamine, nagu on näidatud kroonilise mangaanimürgistusega ahvidel (26).

Positronemissioontomograafiline uuring 2-desoksü-fluoro-D-glükoosiga (FDG-PET) viitas laialdasele, kuid mittespetsiifilisele aju metabolismi aeglustumisele peamiselt basaaltuumades, talamustes ja ümbritsevas valgeaines (20). Pole võimalik järeldada, kas need muutused on tingitud mangaani või efedrooni mõjust. Püsivat *striatum*'i metabolismi aeglustumist on täheldatud ka metamfetamiini endistel tarvitajatel (27).

## RAVI JA PROGNOOS

Antiparkinsonistlik ravi levodopa ja dopamiini agonistidega ei ole efedroonisegu kasutataval narkomaanidel tekkinud toksilise sündroomi puhul olnud efektiivne (15, 28). On kirjeldatud subjektiivset paranemist amantadiiniga ja düstooniatega vähenemist antikolinergiliste ravimitega (18), samas on kirjeldatud efekt olnud lühiajaline ja teised uuringud seda ei kinnita (28). Metallimürgistuste puhul kasutatav kelateeriv ravim kaltsiumdinaatriumedetaat ( $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ ) vähendas veres mangaanisaldust, kuid ei mõjutanud sümptomaatikat (14, 16), või toimus vähene paranemine, mis oli tõenäoliselt seotud abstinentsiga (13, 18). Para-aminosalitsüülhape (PAS), samuti kelateerivate omadustega ravim, ei ole olnud tõhus (16). Eesti uuritavate puhul ei ole kelateerivat ravi kasutatud, kuna see pole näidustatud – efedrooni endised tarvitajad olid süstimise lõpetanud juba aastaid varem ja aktiivsed tarvitajad jätkasid süstimist vaatamata nõustamisele.

Efedroonisegu tarvitamise lõpetamisel on haiguse prognoos individuaalne. Kuigi on kirjeldatud mõõdukat paranemist (13, 17), progresseerub haigus paljudel juhtudel vaatamata ekspositsiooni lõppemisele (18, 28, 29). Eestis on korraldatud siiani suurim jätku-uuring efedroonitarvitajatel. Ei aktiivsetel ega endistel tarvitajatel ei taandunud

leid ja osa skaalade alusel seisund halvenes. Endised efedroonitarvitajad olid süstimise lõpetanud juba keskmiselt neli aastat enne esimest hindamist, kuid vaatamata sellele nende haigus ikkagi veel süvenes (12). Seega võib pikaajaline mangaaniintoksikatsioon vallandada kroonilise neurodegeneratiivse protsessi.

## KOKKUVÕTE

Efedroonisegu tarvitajatel tekib parkinsonistlik sündroom, mis sarnaneb klassikalise mangaaniintoksikatsiooniga. Süstitavas segus on mangaanisaldus suur, uuritavad on eksponeeritud soovituslikust mangaaninormist (30) ligi 2000 korda suurematele väärtustele. Enim väljendunud sümptomid on sümmeetriline bradükineesia, düstooniad, varased kõnnaku-, posturaalsed ja kõnehäired. Idiopaatilisest Parkinsoni tõvest erineb kliiniline pilt eelkõige enamasti rahutreemori ja rigiidsuse harva esinemise ja levodopa raviefekti puudumise tõttu. Enamikul efedroonitarvitajatel kujuneb füüsiline puue, mis segab igapäevaeluga toimetulekut ja halvendab elukvaliteeti (12). Puudub seos efedrooni kasutamise kestuse ja haiguse kliinilise raskuse vahel ehk ka siis, kui narkootikumi tarvitada väga lühikese perioodi jooksul, võib tarvitamise järel tekkida raske motoorne defitsiit. Kahjustus on pöörduv ja haiguse progresseerumise tendents esineb ka tarvitamise lõpetamise järel. Individuaalsel tasemel on efedrooni tarvitamist raske kindlaks teha. Veres on mangaani metabolism kiire ja plasmaväärtused normaliseeruvad enamasti ruttu. Juuksekarvades püsib suur mangaanikontsentratsioon kauem, kuid esineb suur normiväärtuste variaablus. MRT T1-signaali intensiivsuse suurenemine *pallidum*'is viitab mangaaniekspositsioonile, normileid ei välista varasemat kokkupuudet. MRT T1-signaali hüperintensiivsuse püsimine aastaid pärast efedrooni tarvitamise lõppu võib viidata narkootikumi jätkuvale tarvitamisele, kui ei kaasne teisi mangaani ladestumist soodustavaid tegureid, näiteks maksapuudulikkust. Pre- ja postsünaptilises dopaminergilistes retseptorites olulist defekti ei ole. Isevalmistatud psühhostimulant efedroon on siiani narkomaanide hulgas kasutusel, mistõttu noortel inimestel tekkinud parkinsonismi korral tuleb arvestada toksilise sündroomi võimalusega.



<sup>1</sup> Department of Neurology and Neurosurgery, University of Tartu, Tartu, Estonia

<sup>2</sup> Department of Neurology, North Estonian Medical Centre, Tallinn, Estonia

<sup>3</sup> Department of Neuroscience, Neurology, Uppsala University, Uppsala, Sweden

Correspondence to:  
Katrin Sikk  
katrin.sikk@  
regionaalhaigla.ee

Keywords:  
drug addiction, ephedrone,  
methcathinone, manganism,  
toxic parkinsonism

## SUMMARY

### Toxic parkinsonism in young addicts due to psychostimulant abuse

Katrin Sikk<sup>1,2</sup>, Sulev Haldre<sup>1</sup>, Sten-Magnus Aquilonius<sup>3</sup>, Pille Taba<sup>1</sup>

This review describes the parkinsonian syndrome in injecting drug users who have used a home-made psychostimulant mixture consisting of pseudoephedrine and potassium permanganate. In the oxidation reaction, pseudoephedrine was converted to ephedrone (methcathinone). As a toxic by-product of the synthesis, the final mixture contained a high concentration of manganese. Between 2006 and 2012, we examined 38 patients with a mean age of 33 years. The main motor symptoms were postural instability, gait disorder and speech impairment, limb dystonia and bradykinesia. The clinical symptomatology resembled classic manganese intoxication. The syndrome was irreversible after cessation of exposure and a trend of worsening was evident. Magnetic resonance imaging showed increased signal intensity in the globus pallidus and substantia nigra. Molecular neuroimaging revealed preservation of dopaminergic neurons. There was no response to antiparkinsonian treatments. Ephedrone abuse is an important cause of parkinsonism in young drug users injecting the psychostimulant ephedrone.

## KIRJANDUS/ REFERENCES

1. Taba P, Asser T. Prevalence of Parkinson's disease in Estonia. *Acta Neurol Scand* 2002;106:276–81.
2. Cersosimo MG, Koller WC. The diagnosis of manganese-induced parkinsonism. *Neurotoxicology* 2006;27:340–6.
3. Couper. On the effects of black oxide of manganese when inhaled into the lungs. *Br Ann Med Pharm* 1837;1:41–2.
4. Mena J, Marin O, Fuenzalida S, Cotzias GC. Chronic manganese poisoning. Clinical picture and manganese turnover. *Neurology* 1967;17:128–36.
5. Koller WC, Lyons KE, Truly W. Effect of levodopa treatment for parkinsonism in welders: A double-blind study. *Neurology* 2004;62:730–3.
6. Jankovic J. Searching for a relationship between manganese and welding and Parkinson's disease. *Neurology* 2005;64:2021–8.
7. Ejima A, Imamura T, Nakamura S, Saito H, Matsumoto K, Momono S. Manganese intoxication during total parenteral nutrition. *Lancet* 1992;339:426.
8. Lõhmus L, Rüütel K, Loit H, Talu A, Uusküla A. HIV-nakkuse ning teiste infektsioonide ja riskikäitumise levimus süstivate

narkomaanide seas Tallinnas ja Kohtla-Järvel. *Tervise Arengu Instituut, Tartu Ülikooli Tervishoiu Instituut* 2008.

9. Uusküla A, Abel K, Rajaleid K, Rüütel K, Talu A. Estimating injection drug use prevalence using state wide administrative data sources: Estonia, 2004 *Addict Res Theory* 2007;15:411–24.
10. Lukacher G, Vrublevskii AG, Laskova NB, Rokhlina ML, Marsakova GD. [Ephedrine addiction]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1987;87:751–7.
11. Sikk K, Taba P, Haldre S, et al. Irreversible motor impairment in young addicts – ephedrone, manganism or both? *Acta Neurol Scand* 2007;115:385–9.
12. Sikk K, Haldre S, Aquilonius SM, et al. Manganese-induced parkinsonism in methcathinone abusers: bio-markers of exposure and follow-up. *Eur J Neurol* 2013; doi: 10.1111/ene.12088. [Epub ahead of print].
13. Sanotsky Y, Lesyk R, Fedoryshyn L, Komnatska I, Matviyenko Y, Fahn S. Manganic encephalopathy due to “ephedrone” abuse. *Mov Disord* 2007;22:1337–43.
14. Stepens A, Logina I, Liguts V, et al. A Parkinsonian syndrome in methcathinone users and the role of manganese. *N Engl J Med* 2008;358:1009–17.
15. de Bie RM, Gladstone RM, Strafalda AP, Ko JH, Lang AE. Manganese-induced Parkinsonism associated with methcathinone (Ephedrone) abuse. *Arch Neurol* 2007;64:886–9.
16. Varlibas F, Delipoyraz I, Yuksel G, Filiz G, Tireli H, Gecim NO. Neurotoxicity following chronic intravenous use of “Russian cocktail”. *Clin Toxicol (Phila)* 2009;47:157–60.
17. Levin OS. [“Ephedron” encephalopathy]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2005;105:12–20.
18. Selikhova M, Fedoryshyn L, Matviyenko Y, et al. Parkinsonism and dystonia caused by the illicit use of ephedrone – a longitudinal study. *Mov Disord* 2008;23:2224–31.
19. Stepens A, Stagg CJ, Platkaš A, Boudrias MH, Johansen-Berg H, Donaghy M. White matter abnormalities in methcathinone abusers with an extrapyramidal syndrome. *Brain* 2010;133:3676–84.
20. Sikk K, Taba P, Haldre S, et al. Clinical, neuroimaging and neurophysiological features in addicts with manganese-ephedrone exposure. *Acta Neurol Scand* 2010;121:237–43.
21. Huang CC. Parkinsonism induced by chronic manganese intoxication – an experience in Taiwan. *Chang Gung Med J* 2007;30:385–95.
22. Kim J, Kim JM, Kim YK, et al. Dopamine transporter SPECT of a liver cirrhotic with atypical parkinsonism. *Ind Health* 2007;45:497–500.
23. Kagi G, Bhatia KP, Tolosa E. The role of DAT-SPECT in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:5–12.
24. Vlaar AM, de Nijs T, Kessels AG, et al. Diagnostic value of 123I-ioflupane and 123I-iodobenzamide SPECT scans in 248 patients with parkinsonian syndromes. *Eur Neurol* 2008;59:258–66.
25. Koch W, Hamann C, Radau PE, Tatsch K. Does combined imaging of the pre- and postsynaptic dopaminergic system increase the diagnostic accuracy in the differential diagnosis of parkinsonism? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1265–73.
26. Guilarte TR, Burton NC, McGlothan JL, et al. Impairment of nigrostriatal dopamine neurotransmission by manganese is mediated by pre-synaptic mechanism(s): implications to manganese-induced parkinsonism. *J Neurochem* 2008;107:1236–47.
27. Wang GJ, Volkow ND, Chang L, et al. Partial recovery of brain metabolism in methamphetamine abusers after protracted abstinence. *Am J Psychiatry* 2004;161:242–8.
28. Colosimo C, Guidi M. Parkinsonism due to ephedrone neurotoxicity: a case report. *Eur J Neurol* 2009;16:e114–5.
29. Yildirim EA, Essizoglu A, Koksak A, Dogu B, Baybas S, Gokalp P. [Chronic manganese intoxication due to methcathinone (ephedron) abuse: a case report]. *Turk Psikiyatri Derg* 2009;20:294–8.
30. Bertinet DB, Tinivella M, Balzola FA, et al. Brain manganese deposition and blood levels in patients undergoing home parenteral nutrition. *JPENJ Parenter Enteral Nutr* 2000;24:223–7.
31. Meral H, Kutukcu Y, Atmaca B, Ozer F, Hamamcioglu K. Parkinsonism caused by chronic usage of intravenous potassium permanganate. *Neurologist* 2007;13:92–4.
32. Iqbal M, Monaghan T, Redmond J. Manganese toxicity with ephedrone abuse manifesting as parkinsonism: a case report. *J Med Case Rep* 2012;6:52.
33. Koksak A, Baybas S, Sozmen V, et al. Chronic manganese toxicity due to substance abuse in Turkish patients. *Neurol India* 2012;60:224–7.