

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Maja Vrdoljak

Sekundarni parkinsonizam

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Maja Vrdoljak

Sekundarni parkinsonizam

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb, pod vodstvom doc. dr. sc. Srđane Telarović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

POPIS KRATICA

AIDS - sindrom stečene imunodeficijencije (*eng. AIDS, Acquired Immunodeficiency Syndrome*)

ATP – adenzin trifosfat

CSL – cerebrospinalni likvor

CT – kompjutorizirana tomografija (*eng. CT, computerized tomography*)

CO – Ugljikov monoksid

COI – intoksikacija ugljikovim monoksidom

DAT – dopaminski transporter (*eng. dopamine transporter*)

GABA – gama-aminomaslačna kiselina (*eng. gamma-aminobutyric acid*)

HAART - visokoaktivna antiretrovirusna terapija (*eng. HAART, highly active antiretroviral therapy*)

HIV - virus humane imunodeficijencije (*eng. HIV, Human Immunodeficiency Virus*)

¹²³I-FP-CIT - ¹²³I-N-3-fluoropropyl-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)nortropane

IL2 – interleukin 2

LIP – lijekovima induciran parkinsonizam

MAO-B – monoamin oksidaza B

MPP+ - 1-metil-4-fenilpiridin-ion

MPTP - 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin

MR – magnetna rezonancija

NPH – normotenzivni hidrocefalus (*eng. normal pressure hydrocephalus*)

PEP – postencefalitički parkinsonizam

PET – pozitronska emisijska tomografija (*eng. positron-emission tomography*)

PB – Parkinsonova bolest

SPECT – jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (*eng. single-photon-emission computed tomography*)

SSRI – selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina (*eng. selective serotonin reuptake inhibitor*)

SŽS – središnji živčani sustav

VP – vaskularni parkinsonizam

SADRŽAJ

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod	1
4. Lijekovima inducirani parkinsonizam	2
4.1. Epidemiologija	2
4.2. Etiologija	3
4.2.1. Antipsihotici	4
4.2.2. Gastrointestinalni prokinetički lijekovi.....	5
4.2.3. Ostali lijekovi	5
4.3. Patofiziologija	6
4.4. Klinička slika	8
4.5. Dijagnoza	9
4.6. Liječenje i prevencija	9
5. Vaskularni parkinsonizam	10
5.1. Epidemiologija	11
5.2. Patologija i patofiziologija	11
5.3. Klinička slika	12
5.4. Dijagnoza	13
5.5. Liječenje	13
6. Virusni parkinsonizam	14
6.1. Influenca virus i von Economova bolest	15
6.2. Virus humane imunodeficijencije	17
7. Toksinima inducirani parkinsonizam	18
7.1. Ugljikov monoksid	18
7.2. Mangan	19
7.3. MPTP	20
7.4. Metanol	21
7.5. Cijanid	22
8. Normotenzivni hidrocefalus	23
8.1. Definicija	23
8.2. Klinička slika	24

8.3. Dijagnoza i liječenje	25
9. Metabolički poremećaji	25
9.1. Bolesti štitnjače	25
9.2. Zatajenje bubrega	26
9.3. Zatajenje jetre	26
9.4. Poremećaji metabolizma kalcija	27
10. Zaključak	28
11. Zahvale	29
12. Popis literature	30
13. Životopis	44

1. Sažetak

Naslov rada: Sekundarni parkinsonizam

Autor: Maja Vrdoljak

Ključne riječi: parkinsonizam, sekundarni parkinsonizam, simptomatski parkinsonizam, lijekovima-inducirani parkinsonizam, vaskularni parkinsonizam

Parkinsonizam označava klinički sindrom koji uključuje tremor u mirovanju, rigiditet, bradikineziju, fleksorni stav, gubitak posturalnih refleksa i *freezing* fenomen, a nastaje zbog poremećaja strukture ili funkcije motoričkih puteva bazalnih ganglija. Iako je najčešći uzrok parkinsonizma Parkinsonova bolest (PB), cijeli niz drugih bolesti i patoloških stanja također može biti uzrokom, a zajedničkim imenom nazivaju se sekundarni parkinsonizam.

Lijekovima inducirani parkinsonizam (LIP) najčešći je oblik sekundarnog parkinsonizma. Lijekovi koji najčešće induciraju LIP su tipični antipsihotici, međutim uzrok mogu biti i atipični antipsihotici, gastrointestinalni prokinetički lijekovi, blokatori kalcijevih kanala, antiepileptici te brojni drugi lijekovi.

Parkinsonizam uzrokovan cerebrovaskularnom bolešću (VP, vaskularni parkinsonizam) drugi je najčešći oblik sekundarnog parkinsonizma, s heterogenom kliničkom slikom, patofiziologijom i promjenama na MR-u.

Brojni virusi se povezuju s razvojem parkinsonizma. Tradicionalno virus influence, a danas i HIV, Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus te mnogi drugi DNA i RNA virusi.

Različiti toksini također su poznati po sposobnosti indukcije parkinsonizma, a kao najčešći navode se ugljikov monoksid, mangan, MPTP, metilni alkohol i cijanid.

Zatajenje jetre i bubrega, bolesti štitnjače i paratireoidnih žlijezda mogu se prezentirati kliničkom slikom parkinsonizma te izazvati diferencijalno-dijagnostičke dvojbe prema PB.

Budući da je na temelju kliničke slike teško razlikovati sekundarni parkinsonizam od PB, u praksi dolazi do zabune i bolesnicima se nepotrebno propisuju antiparkinsonici. Stoga je kod bolesnika s parkinsonizmom nužna detaljna anamneza, klinički pregled, laboratorijska i neuroradiološka obrada kako bi se izbjegle dijagnostičke i terapijske zabune.

2. Summary

Title: Secondary parkinsonism

Author: Maja Vrdoljak

Key words: parkinsonism, secondary parkinsonism, symptomatic parkinsonism, drug-induced parkinsonism, vascular parkinsonism

Parkinsonism indicates a clinical syndrome involving tremor at rest, rigidity, bradykinesia, flexed posture, loss of postural reflexes and the freezing phenomenon, caused by the disorder of the structure or function of motor pathways of the basal ganglia. Although the most common cause of parkinsonism is Parkinson disease (PD), a number of other diseases and pathological conditions can also be the cause. These states are jointly called secondary parkinsonism.

Drug-induced parkinsonism (DIP) is the most common form of secondary parkinsonism. Drugs that usually induce DIP are typical antipsychotics. However, atypical antipsychotics, gastrointestinal prokinetic drugs, calcium channel blockers, antiepileptic drugs as well as many other medicaments may also be the cause.

Parkinsonism caused by cerebrovascular disease (vascular parkinsonism) is the second most common form of secondary parkinsonism, with heterogeneous clinical features, pathophysiology and changes in the MRI.

Many viruses are associated with the development of parkinsonism. Traditionally, influenza virus, but recently HIV, Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus, and many other DNA and RNA viruses have been known to cause parkinsonism.

Various toxins are also known for their ability to induce parkinsonism, and the most common are carbon monoxide, manganese, MPTP, methyl alcohol and cyanide.

Liver and kidney failure as well as thyroid and parathyroid glands diseases may present with a clinical picture of parkinsonism and cause a differential diagnostic dilemma to the PD.

Since it is difficult to distinguish secondary parkinsonism from PD based only on clinical symptoms, there is confusion in practice and antiparkinsonic drugs are unnecessarily prescribed to patients. To avoid diagnostic and therapeutic mistakes, detailed medical history and further diagnostic procedures are necessary.

3. Uvod

Prije gotovo 200 godina, davne 1817. godine, James Parkinson opisao je kompleks simptoma koji je danas poznat pod nazivom parkinsonizam, a prezentira se bilo kojom kombinacijom od šest sljedećih karakteristika: tremor u mirovanju, rigiditet, bradikinezija-hipokinezija, fleksorni stav, gubitak posturalnih refleksa i *freezing* fenomen. Za dijagnozu parkinsonizma moraju biti prisutne barem dvije od navedenih šest karakteristika, od čega je barem jedna tremor u mirovanju ili bradikinezija (Fahn & Przedborski 2010).

Diferencijalna dijagnoza parkinsonizma je široka. Generalno, uzroke parkinsonizma možemo podijeliti u četiri skupine: primarni parkinsonizam, sekundarni parkinsonizam, Parkinson-plus sindromi i različite neurodegenerativne bolesti u kojima je parkinsonizam jedna od manifestacija.

Glavni patofiziološki mehanizam razvoja parkinsonizma je smanjena dopaminergička transmisija u bazalnim ganglijima. Najčešće se radi o degeneraciji dopaminergičkih neurona supstancije nigre, kao što je slučaj kod primarnog parkinsonizma. Međutim, mehanizam može biti i blokada dopaminskih receptora u strijatumu i poremećaj ponovne pohrane dopamina, a za neke bolesti mehanizam nastanka simptoma parkinsonizma još uvijek nije dovoljno razjašnjen (Fahn & Przedborski 2010).

Najčešći tip parkinsonizma je primarni parkinsonizam, tj. Parkinsonova bolest (PB) koja je druga najčešća neurodegenerativna bolest, odmah nakon Alzheimerove bolesti (Fahn & Przedborski, 2010). Prema nekim studijama, čak 75% svih uzroka parkinsonizma otpada na PB (Hughes et al. 1992), a zbog preklapanja simptoma, često je nemoguće samo na temelju kliničke slike razlučiti PB od ostalih uzroka parkinsonizma. Stoga su nužne detaljna anamneza i dijagnostička obrada (Chaudhuri & Reddy 2010).

Sekundarni parkinsonizam uključuje brojne bolesti i stanja u koja spadaju: vaskularna oštećenja, toksini (ugljikov monoksid, mangan, živa, cijanid, pesticidi, MPTP), metabolički poremećaji, tumori mozga, stanja nakon preboljenog encefalitisa te lijekovima inducirani parkinsonizam (LIP) (Brinar i suradnici 2009; Molho & Factor 2000). Bitno ih je isključiti kod obrade pacijenata s parkinsonizmom jer se često radi o reverzibilnim stanjima, s drugačijim liječenjem i prognozom u odnosu na PB.

4. Lijekovima inducirani parkinsonizam

Lijekovima inducirani parkinsonizam najčešći je uzrok sekundarnog parkinsonizma (López-Sendón et al. 2012). Drugi je najčešći uzrok parkinsonizma općenito, odmah nakon PB (Shin & Chung 2012), i najčešći lijekovima uzrokovan poremećaj pokreta (Halliday et al. 2002).

Prvi izvještaji o LIP-u pojavili su se 50-ih godina prošlog stoljeća kod pacijenata koji su bili liječeni klorpromazinom, lijekom iz skupine tipičnih antipsihotika. Od tada, prevalencija LIP-a stalno raste, prvenstveno zbog starenja populacije i polifarmakoterapije (López-Sendón et al. 2012). LIP je najčešće uzrokovan lipofilnim lijekovima koji blokiraju dopaminske D2 receptore u mozgu, odnosno uzrokuju presinaptičku depleciju dopamina ili djeluju kao lažni neurotransmitori. Drugi mogući mehanizmi su disfunkcija respiratornog lanca u mitohondrijima, pretjerana aktivnost GABA-ergičkog (*eng. gamma-aminobutyric acid*) ili kolinomimetičkog sustava, a za mnoge lijekove točan mehanizam još nije u potpunosti jasan (Susatia & Fernandez 2009). Lijekovi koji najčešće uzrokuju LIP su tipični antipsihotici, međutim uzrok mogu biti i atipični antipsihotici, gastrointestinalni prokinetički lijekovi, blokatori kalcijevih kanala, antiepileptici te brojni drugi lijekovi (Shin & Chung 2012).

Klinički se LIP ponekad teško razlikuje od PB (Hirose 2006), stoga u praksi dolazi do pogreške i pacijentima se nepotrebno propisuju antiparkinsonici, iako bi najčešće i samo ukidanje spornog lijeka dovelo do povlačenja simptoma. Osim kod dijagnostike, liječnici također trebaju biti oprezni kod uvođenja lijekova koji potencijalno mogu uzrokovati LIP, posebno kod bolesnika s već prisutnim ekstrapiramidnim poremećajem ili predispozicijom za njegov razvoj, zbog velikog utjecaja na kvalitetu svakidašnjeg života pacijenata, odnosno značajnog funkcionalnog pogoršanja koje ponekad zahtijeva i hospitalizaciju (Shin & Chung 2012).

4.1. Epidemiologija

Brojne studije navode različite podatke o prevalenciji i incidenciji LIP-a, što proizlazi iz razlika u ispitivanoj populaciji i metodologiji (npr. kriteriji za dijagnozu LIP-

a i trajanje studije). Osim toga, točne podatke je teško dobiti jer se LIP često ne prepoznaje ili netočno dijagnosticira kao PB (Shin & Chung 2012). Navodi se da na LIP otpada 20% slučajeva parkinsonizma (Bower et al. 1999), a 6,8% pacijenata s dijagnozom PB kasnije se reklasificira kao LIP (Esper & Factor 2008). Navode se također različite prevalencije LIP-a među pacijentima koji uzimaju antipsihotike, od 15% (Ayd 1961) sve do 60% (Korczyn & Goldberg 1976), što opet ovisi o dijagnostičkim kriterijima, ispitivanoj populaciji, kao i o različitim vrstama i dozama antipsihotika.

Iako se LIP može pojaviti u svakom životnom razdoblju, posljednje studije su pokazale da prevalencija raste s dobi, što se pripisuje smanjenju koncentracije dopamina i propadanju stanica supstancije nigre (Volkow et al. 1996). Osim starije dobi, rizični faktori su ženski spol (pretpostavlja se da estrogeni smanjuju ekspresiju dopaminskih receptora) (Bedard et al. 1977), upotreba potentnih antipsihotika i nasljedna predispozicija (Metzer et al. 1989).

4.2. Etiologija

LIP se najčešće povezuje s uzimanjem tipičnih antipsihotika. Međutim, cijeli niz lijekova različitih skupina može biti uzrokom LIP-a (Tablica 1).

Tablica 1. Najčešći lijekovi koji uzrokuju LIP. Prema: Shin & Chung 2012

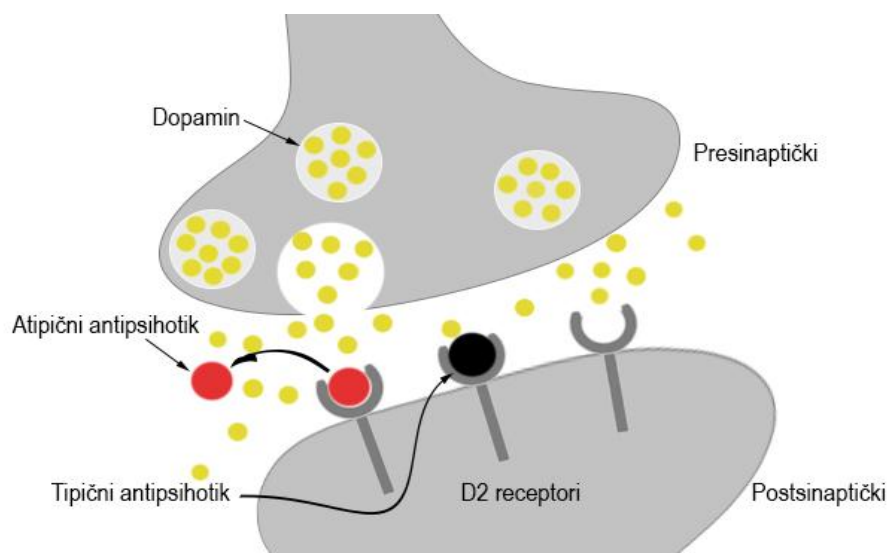
Lijekovi koji često uzrokuju parkinsonizam	
Tipični antipsihotici	klorpromazin, proklorperazin, perfenazin, fluzenazin, prometazin, haloperidol, pimozid, sulpirid
Atipični antipsihotici	risperidon, olanzapin, ziprasidon, aripiprazol
Lijekovi koji smanjuju količinu dopamina	rezerpin
Antiemetici	metoklopramid, levosulpirid, kleboprid
Blokatori kalcijevih kanala	flunarizin, cinarizin
Lijekovi koji rjeđe uzrokuju parkinsonizam	
Atipični antipsihotici	klozapin, kvetiapin
Stabilizatori raspoloženja	litij
Antidepresivi	SSRI*: citalopram, fluoksetin, sertralin, praoksetin
Antiepileptici	valproat, fenitoin
Antiemetici	domperidon, itoprid

* selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina

4.2.1. Antipsihotici

Povijest LIP-a započela je paralelno s uvođenjem antipsihotika klorpromazina, 50-ih godina prošlog stoljeća. Naime, nedugo nakon početka njegove primjene uočeni su kod pacijenata simptomi parkinsonizma (Hall et al. 1956). Ubrzo je postala jasna povezanost između tzv. tipičnih antipsihotika (klorpromazin, promazin, haloperidol, perfenazin, flufenazin, pimozid) i pojave ekstrapiramidnih simptoma, ne samo parkinsonizma, nego i akutne distonije, akatizije i tardivne diskinezije (Shin & Chung 2012). Tipični antipsihotici su potentni blokatori dopaminskih receptora, a sposobnost smanjenja psihotičnih simptoma prvenstveno ovisi o afinitetu prema D2 receptorima. Brojna su istraživanja, koristeći pozitronsku emisijsku tomografiju (*eng. PET, positron-emission tomography*), pokazala da zauzetost dopaminskih receptora tijesno korelira s pojavom parkinsonizma, odnosno da antipsihotici s većim postotkom zauzetosti D2 receptora češće imaju kao nuspojavu ekstrapiramidne simptome (Farde et al. 1992).

Antipsihotici novijih generacija, tzv. atipični antipsihotici (olanzapin, risperidon, aripiprazol, kvetiapin, ziprasidon, klozapin) mogu inducirati parkinsonizam i ostale ekstrapiramidne simptome, ali mnogo rjeđe u odnosu na tipične antipsihotike (posebno klozapin i kvetiapin) (Vasilyjeva et al. 2013). Više je razloga tomu. Tipični antipsihotici vežu se za dopaminske receptore velikim afinitetom i kroz dulje vremensko razdoblje, za razliku od atipičnih koji imaju manji afinitet za D2 receptore i zauzimaju ih kraće vrijeme (tzv. „*fast off*“ teorija) (Casey 2004) (Slika 1). Osim toga, atipični antipsihotici u terapijskim dozama zauzimaju 38% - 63% D2 receptora, dok tipični zauzimaju 70% - 89%. Budući da se simptomi parkinsonizma rijetko pojavljuju ako nije zauzeto barem 80% D2 receptora u strijatumu, razlike u pojavnosti ekstrapiramidnih simptoma kod ovih dviju skupina lijekova su logične (Hirose 2006).



Slika 1. „Fast off“ teorija

4.2.2. Gastrointestinalni prokinetički lijekovi

Gastrointestinalni prokinetički lijekovi često su propisivani te se primjenjuju kod liječenja brojnih gastrointestinalnih poteškoća, uključujući mučninu, povraćanje, nadutost, gastroezofagealni refluks i usporeno pražnjenje želuca (Grimes et al. 1982). Mnogi od njih (metoklopramid, levosulpirid, kleboprid, itoprid) mogu biti uzrokom parkinsonizma. Naime, njihov osnovni mehanizam djelovanja je blokiranje D2 receptora u probavnom sustavu, a djelovanjem na iste receptore u središnjem živčanom sustavu, nastaju ekstrapiramidni simptomi (Tonini et al. 2004).

Iz ove skupine lijekova, metoklopramid je taj koji se najčešće povezuje s poremećajima pokreta, kako s parkinsonizmom, tako još češće s tardivnom diskinezijom (Miller & Jankovic 1989). Sve donedavno nije se prepoznala povezanost levosulpirida i parkinsonizma. Međutim, istraživanja su pokazala da uzrokuje parkinsonizam čak češće nego metoklopramid (Shin et al. 2009).

4.2.3. Ostali lijekovi

LIP može biti uzrokovan i primjenom brojnih drugih lijekova, poput blokatora kalcijevih kanala, antiepileptika, litija i ciklosporina, a točan mehanizam nastanka

parkinsonizma kod upotrebe ovih lijekova još nije do kraja razjašnjen (Shin & Chung 2012).

Blokatori kalcijevih kanala, cinarizin i flunarizin, strukturno su slični antipsihoticima. Stoga se pretpostavlja da djeluju direktno na dopaminsku transmisiju u središnjem živčanom sustavu (SŽS), a vjerojatno inhibiraju i ulazak kalcija u aksone neurona supstancije nigre. Studije s jednofotonskom emisijskom kompjutoriziranom tomografijom (*eng. SPECT, single-photon-emission computed tomography*) su pokazale da cinarizin i flunarizin smanjuju vezanje dopamina na D2 receptore na 14% - 63%. Starija životna dob i dugotrajno uzimanje ovih lijekova rizični su faktori za razvoj LIP-a (Brücke et al. 1995).

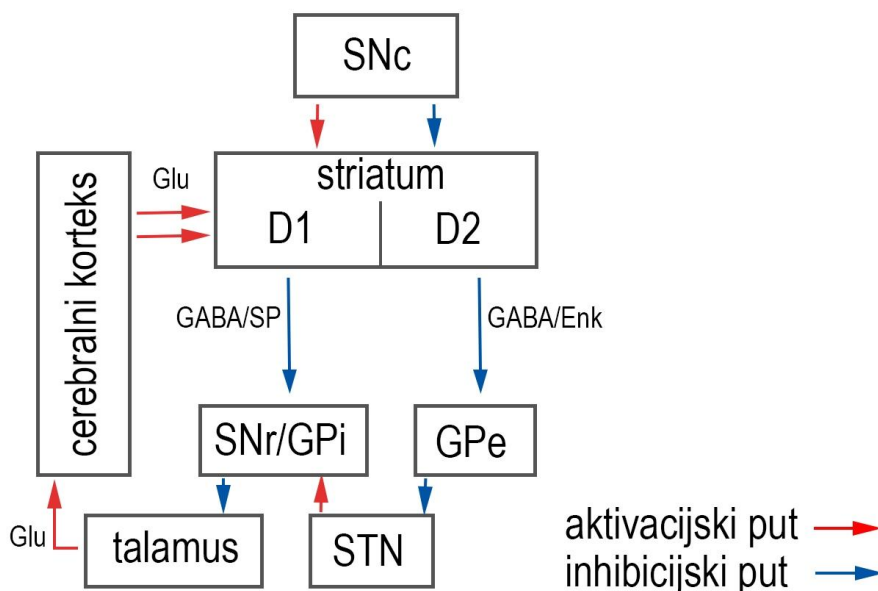
Valproat je antikonvulzivni lijek koji djeluje na GABA-ergičku transmisiju u SŽS-u. Najčešća nuspojava od strane SŽS-a je tremor, koji se pojavljuje ovisno o dozi lijeka, uglavnom je posturalni, u mirovanju ili aktivnosti, a evidentiran je kod više od četvrtine pacijenata, i to unutar mjesec dana od uvođenja terapije. Parkinsonizam je rjeđa nuspojava i prema nekim studijama, pojavljuje se kod 5% pacijenata, s bradikinezijom i rigiditetom kao dominantnim simptomima (Onofrj et al. 1998).

Ciklosporin je imunosupresiv koji inhibira transkripciju interleukina 2 (IL-2) u pomagačkim T limfocitima te se koristi u prevenciji odbacivanja solidnih organa nakon transplantacije i liječenju brojnih autoimunskih bolesti. U posljednje vrijeme, opisani su slučajevi ciklosporinom induciranog parkinsonizma, koji se pojavio uz terapijske koncentracije lijeka u plazmi. Mogući mehanizmi su direktan utjecaj ciklosporina na neurotransmisiju u SŽS-u i reverzibilna, lijekom uzrokovana mikroangiopatija (Lima et al. 2009).

4.3. Patofiziologija

Glavni patofiziološki mehanizam nastanka parkinsonizma je smanjenje količine dopamina u nigrostrijatalnom putu. Za razliku od PB gdje dolazi do propadanja dopaminergičkih neurona supstancije nigre, kod LIP-a neuroni su očuvani, a poremećena je sinaptička transmisija dopamina (zbog blokade postsinaptičkih D2 receptora ili deplecije dopamina u presinaptičkim završecima) (Booij et al. 2001). U oba slučaja dolazi do promjene tzv. direktnog i indirektnog puta u mozgu koji povezuju cerebralni korteks, bazalne ganglije i talamus. Naime, neuroni kompaktnog dijela supstancije nigre (*lat. SNc, substantia nigra, pars compacta*)

sintetiziraju dopamin i oblikuju nigrostrijatalnu projekciju, a na neurone strijatuma djeluju preko D1 i D2 receptora. D1 receptore imaju strijatalni neuroni koji sintetiziraju GABA i tvar P te se projiciraju u interni dio globusa palidusa (*lat. GPi, globus pallidus, pars interna*) i retikularni dio supstancije nigre (*lat. SNr, supstantia nigra, pars reticulata*) koji su dio izravnog puta. S druge strane, D2 receptore imaju strijatalni neuroni koji sintetiziraju GABA i enkefalin i projiciraju se u eksterni dio globusa palidusa (*lat. GPe, globus pallidus, pars externa*) koji je dio neizravnog puta. Izravni put disinhibicijom talamusa i moždane kore facilitira pokrete, a neizravni put pojačavajući inhibiciju talamusa ima suprotno djelovanje. Dopaminska nigrostrijatalna projekcija modulira aktivnost izravnog i neizravnog puta. Djelujući preko D1 receptora povećava aktivnost izravnog puta, a preko D2 smanjuje aktivnost neizravnog puta, odnosno u oba slučaja dovodi do facilitacije pokreta. Stoga su razumljive posljedice propadanja dopaminergičkih neurona SNc kod PB – pojačana aktivnost neizravnog i smanjena aktivnost izravnog puta i posljedično inhibicija pokreta. Slično tomu, kod blokade D2 receptora kod LIP-a pojačava se aktivnost neizravnog puta (Judaš & Kostović 1997) (Slika 2).



Slika 2. Osnovni motorički putevi bazalnih ganglija

Osim ovog glavnog mehanizma izazivanja LIP-a djelovanjem na dopaminergičku transmisiju, neki lijekovi imaju i druge, još nedovoljno razjašnjenje mehanizme (utjecaj na respiratorni lanac u mitohondrijima, povećana aktivnost GABA-ergičkog sustava i sl.) (Susatia & Fernandez 2009).

4.4. Klinička slika

Glavne karakteristike LIP-a su bradikinezija i rigiditet, iako ni posturalna nestabilnost i tremor nisu rijetki. Stoga su česte dijagnostičke zabune s PB (Hardie & Lees 1988). Međutim, neke značajke simptoma mogu pomoći u razlikovanju LIP-a i PB. Tremor se češće pojavljuje kod PB i uglavnom se radi o tremoru u mirovanju koji je asimetričan i „poput brojanja novca“. Kod LIP-a, najčešće je uz tremor u mirovanju istovremeno prisutna i akcijska komponenta, koja se kod nekih pacijenata pojavljuje i samostalno, što nije uobičajeno za PB. Osim toga, kod LIP-a je tremor najčešće simetričan i zahvaća gornje udove češće nego donje (Hassin-Baer et al. 2001), premda su neka istraživanja pokazala da u ranim fazama LIP-a tremor može biti i asimetričan (Arblaster et al. 1993), što otežava diferencijalnu dijagnozu prema PB.

Najznačajnije kliničke razlike LIP-a i PB prikazane su u tablici (Tablica 2).

Tablica 2. Kliničke razlike između PB i LIP. Prema: Susatia & Fernandez 2009

Karakteristika	Parkinsonova bolest	Lijekovima induciran parkinsonizam
Dob	učestalost raste s dobi	Učestalost raste s dobi
Spol	muškarci >žene (1.5:1)	Žene >muškarci (2:1)
Nastup simptoma	postupan (mjeseci, godine), uglavnom unilateralno	akutan ili subakutan, uglavnom bilateralno
Tremor	dominantan simptom kod 80% pacijenata	pojavljuje se kod 40% pacijenata
Frekvencija tremora	3 - 5 Hz	4 - 7 Hz
Bradikinezija	izražena	još izraženija
Rigiditet	izražen	još izraženiji
Poremećaji hoda	izraženi	blago izraženi
Promjene stava tijela	izražene	blago izražene

Simptomi LIP-a obično se pojavljuju unutar prva tri mjeseca od početka uzimanja lijeka (kod 90% pacijenata, od toga u prvom mjesecu kod 60%). Većina pacijenata, njih 60% - 70% u potpunosti se oporavi unutar sedam tjedana od prestanka uzimanja lijeka, iako oporavak može potrajati i do 18 mjeseci (Susatia & Fernandez 2009; Hassin-Baer et al. 2001). U 10% - 50% pacijenata čak dolazi i do daljnjeg pogoršanja simptoma, unatoč prestanku uzimanja lijeka. Smatra se da su u tim slučajevima lijekovi potaknuli pojavu parkinsonizma kod pacijenata koji su vjerojatno već imali pretklinički stadij PB (Shin & Chung 2012).

4.5. Dijagnoza

Dijagnoza LIP-a temelji se na kliničkim dijagnostičkim kriterijima i neuroradiološkim pretragama. Klinički kriteriji su: 1) prisutnost simptoma parkinsonizma, 2) nepostojanje simptoma parkinsonizma prije uzimanja lijeka i 3) pojava parkinsonizma tijekom uzimanja lijeka (Shin & Chung 2012).

Budući da je ponekad teško razlučiti LIP od PB samo na temelju kliničke slike, neuroradiološke metode mogu biti od velike pomoći. Često se koristi SPECT s radioligandom ^{123}I -FP-CIT (eng. ^{123}I -N-3-fluoropropyl-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)nortropine). Naime, navedeni spoj veže se na dopaminske transportere (eng. *DAT*, *dopamine transporter*) koji su smješteni presinaptički na dopaminergičkim neuronima i „vraćaju“ dopamin iz sinapse koja povezuje supstanciju nigru i strijatum. Kod PB SPECT pokazuje značajno smanjenje gustoće dopaminskih transportera zbog propadanja neurona supstancije nigre, dok je kod LIP-a u više od 90% slučajeva nalaz uredan jer lijekovi koji uzrokuju parkinsonizam blokiraju postsinaptičke D2 receptore, a za dopaminske transportere imaju mali afinitet. Značajno je da je nalaz SPECT-a patološki i kod pacijenata kojima se simptomi nisu povukli nakon prestanka uzimanja lijeka, odnosno kod onih za koje se smatra da su imali pretkliničku PB (Diaz-Corrales et al. 2010).

4.6. Liječenje i prevencija

Pristup liječenju LIP-a je individualan, odnosno ovisi o primarnoj bolesti. Ako se radi o pacijentima koji su na trajnoj terapiji antipsihoticima, razumljivo je da se pokušava najprije sa smanjenjem doze lijeka ili uvođenjem nekog drugog, manje

potentnog, svakako uz konzultaciju psihijatra (Hirose 2006). Ako se radi o lijekovima koji se propisuju za jednostavne gastrointestinalne poremećaje, glavobolju, nesanicu i sl., najbolje bi bilo lijek prestati uzimati.

Treba općenito biti pažljiv kod propisivanja lijekova koji potencijalno mogu uzrokovati parkinsonizam, osobito kod starijih ljudi koje treba pomno pratiti (Shin & Chung 2012).

5. Vaskularni parkinsonizam

Parkinsonizam uzrokovan cerebrovaskularnom bolešću (VP, vaskularni parkinsonizam) je, uz lijekovima induciran parkinsonizam, najčešći oblik sekundarnog parkinsonizma (Thanvi et al. 2005).

Ideja o povezanosti ovih dvaju entiteta seže još u prvu polovicu 20. stoljeća, točnije u 1929. godinu, kad je MacDonald Critchley opisao sindrom kod starijih ljudi s hipertenzijom i arteriosklerozom koji su se prezentirali kliničkom slikom nalik na PB, ali s dominantnom zahvaćenošću donjih udova i odsutnim tremorom. Stoga je uveo pojam „arteriosklerotski parkinsonizam“ (Rektor et al. 2006) i definirao 5 podtipova: 1) klasični „čisti“ parkinsonizam s rigiditetom, hipomimijom i poremećajima hoda, 2) parkinsonizam s pridruženim simptomima pseudobulbarne paralize, 3) parkinsonizam s demencijom i inkontinencijom, 4) parkinsonizam sa znakovima zahvaćenosti piramidnog puta i 5) parkinsonizam s cerebelarnom ataksijom (Fujimoto 2006; Rektor et al. 2006). Prema Critchleyu, u podlozi arteriosklerotskog parkinsonizma nalaze se multiple vaskularne lezije u bazalnim ganglijima ili mezencefalonu, uključujući hemoragije, lakunarne infarkte, gliozu i perivaskularna krvarenja (Rektor et al. 2006; Thanvi et al. 2005).

Ovakav koncept naišao je na brojne kritike (Parkes et al. 1974), što zbog preširoke kliničke slike koju je pojam uključivao, što zbog činjenice da se pronađene neuroanatomske patološke promjene ne mogu pripisati samo arteriosklerozi (Rektor et al. 2006). Osim toga, bilo je i pitanje radi li se o izdvojenom kliničkom entitetu, budući da se brojne vaskularne promjene mogu pronaći i kod oboljelih od PB (Thanvi et al. 2005).

Unatoč brojnim kontroverzijama, posljednje kliničke studije pokazale su da je VP zaseban entitet, s heterogenom kliničkom slikom, patofiziologijom i promjenama na MR-u (Demirkiran et al. 2001) te ga je važno razlikovati od PB zbog različite brzine progresije, pristupa u liječenju, različite prognoze, kao i potencijalnih mogućnosti za sekundarnu prevenciju (Thanvi et al. 2005).

5.1. Epidemiologija

Zbog kliničke heterogenosti i još uvijek nedovoljno definiranih dijagnostičkih kriterija, teško je točno procijeniti prevalenciju VP-a (Sibon et al. 2004). Epidemiološke studije, koristeći kliničke dijagnostičke kriterije, procijenile su da VP čini 3% svih slučajeva parkinsonizma u Europi (de Rijk et al. 2007) i 1,4% u SAD-u (Rajput et al. 1984). Međutim, u posljednjim istraživanjima taj se udio penje do čak 12% (Baldereschi et al. 2000).

Ako se promatraju slučajevi kojima se dijagnoza temeljila ne samo na kliničkim, nego na radiološkim ili patohistološkim nalazima, onda VP ima udio 3-6% među svim slučajevima parkinsonizma (Foltynie et al. 2002).

Incidencija i prevalencija VP-a rastu s dobi, s tim da su oboljeli u prosjeku stariji od bolesnika s PB. Bolest je češća kod muškaraca nego kod žena (Winikates & Jankovic 1999).

Budući da je u podlozi VP-a vaskularna bolest, rizični faktori odgovaraju onima kod cerebrovaskularne bolesti i uključuju na prvom mjestu hipertenziju i srčanu bolest, zatim dijabetes, hiperlipidemiju i pušenje (Winikates & Jankovic 1999).

VP također je povezan s antifosfolipidnim sindromom, odnosno antikardiolipinskim protutijelima (Huang et al. 2002).

5.2. Patologija i patofiziologija

Lezije koje uzrokuju VP mogu biti smještene bilo gdje u motoričkim putovima bazalnih ganglija (Sibon et al. 2004) (Slika 2). Tri su osnovna patološka stanja koja vode razvoju kliničke slike: 1) multipli lakunarni infarkti, kod kojih se parkinsonizam pojavljuje s dodatnim znakovima zahvaćenosti piramidnog puta, pseudobulbarnom paralizom ili kognitivnim oštećenjima, 2) Binswangerova bolest (subkortikalna leukoencefalopatija) koja nastaje zbog oštećenja bijele tvari i klinički se prezentira

demencijom i poremećajima hoda, i 3) rijetko, infarkt bazalnih ganglija koji se klinički ne može razlikovati od PB (Thanvi et al. 2005).

5.3. Klinička slika

Klinička slika je heterogena i varira s obzirom na vaskularnu patologiju koja je u podlozi (Thanvi et al. 2005) te se ne može izdvojiti jedan znak koji je specifičan za VP. Međutim, određena obilježja mogu pomoću u razlikovanju VP od PB.

Za razliku od PB gdje simptomi počinju unilateralno te ponekad prođu i godine prije nego zahvate drugu stranu, kod VP već su u početku bilateralni, s dominantnom zahvaćenošću donjih ekstremiteta. Stoga se često kao sinonim za VP koristi naziv „*lower body*“ parkinsonizam (FitzGerald & Jankovic 1989).

Posturalna nestabilnost izražena je već u ranim stadijima bolesti, a anteropulzija koja je tipična za PB ne nalazi se u pacijenata s VP (Fujimoto 2006).

Klasični tremor „poput brojanja novca“, frekvencije 4-5 Hz, karakterističan za PB, rijetko se nađe kod VP. Češći je posturalni tremor ili tremor u mirovanju („*non-rolling type*“) koji se pojavljuju kod 20% pacijenata.

Povišeni mišićni tonus je kod VP „miješanog tipa“, odnosno kombinacija je rigidnosti (ali bez „fenomena zupčanika“) i spastičnosti (Thanvi et al. 2005), što ukazuje na istovremenu patologiju ekstrapiramidnog i piramidnog puta.

Poremećaji hoda jedna su od glavnih karakteristika VP-a i inicijalni su simptom kod 90% pacijenata (FitzGerald & Jankovic 1989). Tipičan je hod na širokoj osnovi, izražene su poteškoće u započinjanju hoda i pri okretanju, a koraci su sitni i usporeni („*marche à petits pas*“). Obično su održane sukretne ruku pri hodu (Sibon et al. 2004).

Često su kod VP pridruženi i drugi znakovi, poput pseudobulbarne paralize (disartrija, disfonija, disfagija, emocionalna labilnost), zahvaćenosti piramidnog puta, inkontinencije i kognitivnih poremećaja (Thanvi et al. 2005).

S obzirom na brzinu progresije simptoma, postoje dva oblika VP-a: 1) VP s akutnim nastupom, vjerojatno povezan s infarktima bazalnih ganglija, i 2) VP s postupnim razvojem kliničke slike, vjerojatno uzrokovan difuznom ishemijskom bijele tvari (Winikates & Jankovic 1999).

5.4. Dijagnoza

Budući da je VP heterogeni entitet i može se prezentirati različitim simptomima koji se ponekad ne mogu klinički razlučiti od PB, dijagnoza se ne može sa sigurnošću donijeti samo na temelju kliničke slike (Lorberboym et al. 2004). S druge strane, premda su vaskularne lezije u bazalnim ganglijima i bijeloj tvari mozga koje se nađu na MR-u ili CT-u indikativne za VP (Winikates & Jankovic 1999), ne znače nužno uzročno-posljedičnu povezanost, a mogu biti i slučajan nalaz kod oboljelih od PB (Plotkin et al. 2005). Stoga se dijagnoza VP-a temelji na kombinaciji kliničke slike i radioloških slikovnih nalaza (Sibon et al. 2004). Winikates i Jankovic predložili su bodovnu skalu za dijagnozu VP-a koja uključuje kliničke i radiološke pokazatelje (Winikates & Jankovic 1999) (Tablica 4).

Tablica 4. Bodovna skala za dijagnozu vaskularnog parkinsonizma.

Prema: Winikates & Jankovic 1999

Nalaz	Broj bodova
Patohistološka ili angiografska potvrda difuzne vaskularne bolesti	2
Pojava parkinsonizma unutar 1 mjesec nakon cerebrovaskularnog infarkta	1
≥2 cerebrovaskularnih infarkta u anamnezi	1
≥2 vaskularnih rizičnih čimbenika* u anamnezi	1
Neuroradiološka potvrda vaskularne bolesti u ≥2 vaskularnih područja	1
Vaskularni parkinsonizam = parkinsonizam + ≥2 bodova	

* hipertenzija, pušenje, dijabetes, hiperlipidemija, bolest srca (koronarna arterijska bolest, fibrilacija atrija, kongestivno zatajenje srca, valvularna bolest, aritmije) i drugi rizični faktori za cerebrovaskularni infarkt (obiteljska anamneza, periferna vaskularna bolest)

5.5. Liječenje

Budući da je VP uzrokovan cerebrovaskularnom bolešću, kontrola rizičnih faktora, odnosno primarna i sekundarna prevencija cerebrovaskularne bolesti imaju bitnu ulogu. To uključuje liječenje hipertenzije i dijabetesa, prestanak pušenja,

adekvatno uzimanje antiagregacijske terapije, terapiju hiperlipidemije itd. (Thanvi et al. 2005).

Odgovor na terapiju levodopom je uglavnom slab, što i nije iznenađujuće jer VP nije uzrokovan lezijama koje su striktno ograničene na bazalne ganglije. Međutim, posljednja istraživanja pokazala su da dio pacijenata dobro odgovara na dopaminergičku terapiju, a posebno oni kod kojih su lezije smještene u ili blizu nigrostrijatalnog puta (Zijlmans et al. 2004). Stoga bi svi pacijenti sa suspektnim VP trebali dobivati levodopu u adekvatnoj dozi dovoljno dugo vremena, prije nego se zaključi da nema odgovora na terapiju (Fujimoto 2006).

6. Virusni parkinsonizam

Danas se zna da brojni virusi mogu ući u SŽS, odnosno da su neurotropni, te mogu uzrokovati akutni encefalitis čija posljedica, među ostalim, može biti i parkinsonizam, bilo prolazni, bilo trajni. Jedan od najkontroverznijih primjera virusnog parkinsonizma je onaj koji se pojavio kao kronična komplikacija tzv. letargičnog encefalitisa, također zvanog von Economova bolest. Iako se letargični encefalitis očitovao paralelno s pandemijom gripe 1917. godine, ni danas nakon brojnih istraživanja ne možemo sa sigurnošću tvrditi da postoji povezanost između virusa influence i von Economove bolesti, odnosno postencefalitičkog parkinsonizma (PEP) kao njegove posljedice (Jang et al. 2008; Chaudhuri & Reddy 2010).

Osim virusa influence, i brojni drugi virusi se povezuju s nastankom parkinsonizma. Međutim, postoji nekoliko bitnih razlika između ovih dviju skupina. Parkinsonizam koji slijedi von Economovu bolest tipično se pojavljuje s latencijom od nekoliko mjeseci do nekoliko godina, dok kod ostalih virusa slijedi odmah nakon akutne bolesti te ima blažu kliničku sliku i prolaznog je karaktera (Hirose 2000; Casals et al. 1998).

Virusi koji se povezuju s razvojem parkinsonizma prikazani su u tablici (Tablica 3).

Tablica 3. Virusi povezani s razvojem parkinsonizma. Prema: Jang et al. 2008

Virus	Porodica	Vrsta
DNA	Herpesviridae	Herpes simplex virus Epstein-Barr virus Cytomegalovirus Varicella zoster virus
RNA	Orthomyxoviridae	Influenza virus tip A
	Paramyxoviridae	Morbili virus
	Picornaviridae	Coxsackiae virus Echo virus Polio virus
	Retroviridae	Virus humane imunodeficijencije (HIV)
	Flaviviridae	Virus Zapadnog Nila Virus japanskog encefalitisa B St. Louis virus

6.1. Influenca virus i von Economova bolest

Letargični encefalitis (von Economova bolest) je neuropsihijatrijski poremećaj koji se prvi put pojavio 1915. godine u Bukureštu (Casals et al. 1998) i ubrzo poprimio epidemijske razmjere, šireći se sve do Rusije i Sjeverne Amerike. Epidemija je trajala do 1927. godine te je zabilježeno više od 65 000 slučajeva bolesti. Letalitet je u akutnoj fazi iznosio oko 30%, a gotovo 50% preživjelih razvilo je perzistentni ili rekurentni neuropsihijatrijski poremećaj koji je najčešće uključivao i parkinsonizam (Mortimer 2009). Prve opise bolesti dao je von Economo 1917. godine u svom djelu „*Die Encephalitis Lethargica*“. Opisao je simptome kod sedam pacijenata u dobi od 14 do 32 godine koji su se liječili u psihijatrijskoj klinici u Beču. Zajedničko svim pacijentima bila je somnolencija koja je kasnije kod nekih progredirala do stupora ili kome, zatim ptoza i delirij. Česta je bila i pojava tremora i rigiditeta gornjih ekstremiteta. Svaki od pacijenata koje je opisao von Economo imao je zahvaćen barem jedan kranijalni živac, od čega je bila najčešća pareza okulomotorijusa. Dijagnostički važna bila je odsutnost abnormalnosti piramidnog sustava (Jang et al. 2008; Foley 2009). Patohistološki nalaz mozga kod umrlih bio je tipičan i uključivao je akutnu upalu sive tvari, meningealna krvarenja, jaku zahvaćenost SN i moždanog debla, bez prisutnosti Lewyjevih tjelešaca, limfocitnu infiltraciju bazalnih ganglija te minornu zahvaćenost cerebralnog korteksa i malog mozga (Foley 2009).

Postencefalitički parkinsonizam je progresivna neurodegenerativna bolest koja se može razviti čak i godinama nakon von Economove bolesti. Klinički je obilježena bradikinezijom, rigiditetom, akinezijom, posturalnom nestabilnošću, tremorom u mirovanju, parezom okulomotorijusa, s isprva dobrim odgovorom na levodopu, ali u konačnici progresivnim propadanjem motoričkih i autonomnih funkcija. PEP je taupatija karakterizirana neurodegeneracijom u subkortikalnim strukturama, a posebno u moždanom deblu, te pojavom neurofibrilarnih nakupina koje sadržavaju hiperfosforilirani tau protein. Glavna patohistološka razlika prema PB je odsutnost Lewyjevih tjelešaca, koji su osnovno obilježje PB (Jellinger 2009).

Povezanost von Economove bolesti i posljedičnog PEP-a s pandemijom influence predmet je diskusije još i danas. Provedena su brojna istraživanja s ciljem izolacije uzročnika iz mozga pacijenata i detekcije specifičnih protutijela, ali su rezultati najčešće bili negativni. Sam von Economo tvrdio je da je letargični encefalitis bolest *sui generis* te da je povezanost s virusom influence sasvim slučajna. Argumenti kojima je potkrijepio svoju tvrdnju bili su: 1) prvi slučajevi letargičnog encefalitisa pojavili su se već 1915. godine, a pandemija gripe počela je tek 1917.; 2) gripa je zarazna bolest, za razliku od letargičnog encefalitisa; 3) patohistološka slika PEP-a tipično uključuje lezije mezencefalona, a kod rijetkih slučajeva postinfluenca - encefalopatije prisutan je difuzni edem mozga (Casals et al. 1998). Međutim, u posljednje vrijeme neka su istraživanja ipak pokazala da bi virus influence mogao biti uzročni agens letargičnog encefalitisa. Naime, u cerebrospinalnom likvoru nekih pacijenata pronađene su oligoklonalne IgG trake u akutnoj fazi bolesti (Casals et al. 1998). Također je pokazano da su pojedini tipovi influenza A virusa neurotropni (Jang et al. 2008) te su imunohistološkim testovima detektirani njihovi antigeni u mozgu pacijenata oboljelih od von Economove bolesti. Osim toga, kod brojnih pacijenata, unatoč odsutnosti virusa u tkivu mozga, uočena je jaka indukcija citokinskog odgovora i proliferacija mikroglije. Pretpostavlja se da virus influence može uzrokovati takav jaki imunološki odgovor koji može perzistirati dugi niz godina nakon infekcije s posljedičnom „citokinskom olujom“ i indukcijom stanične smrti (Jang et al. 2008).

6.2. Virus humane imunodeficijencije

Virus humane imunodeficijencije (*eng. HIV, Human Immunodeficiency Virus*) je retrovirus koji uzrokuje sindrom stečene imunodeficijencije (*eng. AIDS, Acquired Immunodeficiency Syndrome*). HIV prvenstveno inficira CD4+ T-limfocite te posljedično dovodi do sloma imunološkog sustava i pojave oportunističkih infekcija (Jang et al. 2008). Osim T-limfocita, HIV može inficirati i SŽS (astrocite i mikrogliju, ali i same neurone) te uzrokovati brojne neurološke poremećaje koji se zajedničkim imenom nazivaju HIV-demencija ili AIDS-demencija kompleks (Koutsilieris et al. 2002). Među neurološkim poremećajima značajno mjesto zauzimaju poremećaji pokreta koji se očituju kod 5% - 50% pacijenata s razvijenim AIDS-om (Cardoso et al. 2002) te mogu biti prva manifestacija bolesti (Tse et al. 2004). Zabilježeni su različiti poremećaji pokreta kod tih bolesnika, počevši od distonije, koreje, mioklonusa, tikova, do brojnih ekstrapiramidnih manifestacija (Cardoso et al. 2002; Mattos et al. 2002). Najčešći u ovoj skupini je parkinsonizam koji čini 50% poremećaja pokreta u oboljelih od AIDS-a (Mattos et al. 2002; Bhidayasiri & Tarsy 2012), a nastaje zbog tropizma HIV-a za bazalne ganglije s posljedičnom degeneracijom dopaminskih neurona (Berger & Arendt 2000; Nath et al. 2000). Brojna istraživanja jasno su pokazala smanjenu gustoću neurona SN u oboljelih od AIDS-a (Itoh et al. 2000).

Klinička slika parkinsonizma u ovih pacijenata razlikuje se od one u PB te uključuje bilateralan početak simptoma, brzu progresiju, abnormalne pokrete očiju, uz čestu odsutnost tremora u mirovanju (Bhidayasiri & Tarsy 2012).

Poremećaji pokreta se osim u sklopu HIV-demencije, mogu razviti i kao posljedica uzimanja antidopaminergičkih lijekova te zbog oportunističkih infekcija mozga (posebno toksoplazmoze) koje dovode do oštećenja motoričkih putova bazalnih ganglija (Cardoso et al. 2002; Mattos et al. 2002).

Liječenje poremećaja pokreta u oboljelih od AIDS-a uključuje prepoznavanje i adekvatnu terapiju oportunističkih infekcija, visokoaktivnu antiretrovirusnu terapiju (*eng. HAART, highly active antiretroviral therapy*) te simptomatsko liječenje koje se često ne pokazuje uspješnim kod parkinsonizma (Cardoso et al. 2002). Međutim, studije su pokazale da je HAART jako učinkovit kako u prevenciji, tako i u kontroli poremećaja pokreta u pacijenata s AIDS-om (Cardoso et al. 2002; Rosso et al. 2009).

7. Toksinima inducirani parkinsonizam

7.1. Ugljikov monoksid

Ugljikov monoksid (CO) je plin bez boje i mirisa, a nastaje kao produkt nepotpunog sagorijevanja ugljikovodika. Intoksikacija s CO (*eng. COI, carbon monoxide intoxication*) jedno je od najčešćih otrovanja u modernom svijetu (Rissanen et al. 2010).

Postoje dva osnovna patofiziološka mehanizma nastanka COI: 1) CO ima oko 250 puta veći afinitet za hem od kisika te dovodi do tkivne hipoksije smanjujući kapacitet krvi za prenošenje kisika, 2) CO inhibira elektronski transport u respiratornom lancu mitohondrija i aktivira polimorfonukleare što dovodi do lipidne peroksidacije u mozgu, a klinički se očituje odgođenim simptomima COI (Lo et al. 2007).

Simptomi akutnog COI uključuju izraženu glavobolju, slabost, mučninu, konfuznost, metaboličku acidozu, aritmije, a u konačnici otrovanje može dovesti do kome ili smrti. Osobe koje prežive akutni COI mogu razviti CO-encefalopatiju koja se očituje simptomima parkinsonizma, distonijom ili nekim drugim motoričkim poremećajima, zatim kognitivnim oštećenjima, gubitkom pamćenja ili promjenama osobnosti (Rissanen et al. 2010).

Poremećaji pokreta uzrokovani COI nisu rijetki i uglavnom se pojavljuju s latencijom, odnosno dio su CO-encefalopatije. Najčešći među ovim poremećajima je parkinsonizam koji se pojavljuje prosječno četiri tjedna nakon akutnog COI (Choi & Cheon 1999; Choi 2002). U kliničkoj slici parkinsonizma nalaze se poremećaji hoda (hod sitnim koracima, hipokinezija), posturalna nestabilnost, retropulzija, rigiditet, lice poput maske, a česta je i urinarna inkontinencija i kognitivni poremećaji. Povremeno su vidljivi i cerebelarni znakovi poput intencijskog tremora, ali tremor u mirovanju se ne pojavljuje. Prognoza je dobra i većina pacijenata spontano se oporavi unutar 6 mjeseci, dok se terapija levodopom nije pokazala uspješnom (Choi 2002).

CO može uzrokovati brojne patološke promjene u mozgu vidljive na CT-u ili MR-u. Najčešća je nekroza globusa palidusa koja je vidljiva već u akutnoj fazi (O'Donnell P et al. 2000), dok se oštećenja drugih bazalnih ganglija mnogo rjeđe susreću. Zanimljivo je da nekroza globusa palidusa nije nužno povezana s razvojem

parkinsonizma i *vice versa* (Lo et al. 2007). Demijelinizacija cerebralne bijele tvari koja se ne nađe u akutnoj fazi, nego kod odgođene CO-encefalopatije, smatra se neposrednim uzrokom simptoma koji se pojavljuju s latencijom, među ostalim, parkinsonizma i kognitivnih oštećenja. Demijelinizacijske lezije su bilateralne, difuzne te najviše zahvaćaju periventrikularnu bijelu tvar i centrum semiovale (Kim et al. 2003).

7.2. Mangan

Mangan (Mn) je esencijalni element prisutan u ljudskom tijelu u tragovima. Ima važnu ulogu kao kofaktor u mnogim enzimskim reakcijama, ali u velikim količinama može uzrokovati ireverzibilno oštećenje SŽS-a, zvano manganizam, koje se očituje cijelim nizom simptoma (Lee 2000).

Unos putem hrane glavni je put ulaska mangana u ljudsko tijelo jer se nalazi u brojnim prehrambenim namirnicama, i u takvim uvjetima simptomi manganizma se ne pojavljuju. Međutim, mangan je element prisutan u velikim količinama u Zemljinoj kori te se upotrebljava u različite svrhe, stoga su određena zanimanja poput rudarstva (Myers et al. 2003) i zavarivanja (Racette et al. 2001) povezana s velikom izloženošću ovom elementu i posljedično većim rizikom razvoja manganizma. Osim toga, veći rizik za akumulaciju mangana postoji kod ljudi s kroničnim zatajenjem jetre (Rose et al. 1999) i onih na totalnoj parenteralnoj prehrani (Fitzgerald et al. 1999).

Još je uvijek nedovoljno istraženo u kojoj mjeri i koliko dugo treba trajati izloženost manganu da bi došlo do pojave simptoma od strane SŽS-a, a također se čini da je korelacija između koncentracije mangana u serumu i razvoja manganizma slaba, budući da je kod brojnih oboljelih koncentracija unutar referentnih vrijednosti (Cersosimo & Koller 2006).

Neurotoksičnost mangana jasno je povezana s oštećenjem bazalnih ganglija, prvenstveno globusa palidusa, pa stoga ni ne čudi da je jedna od kliničkih manifestacija manganizma parkinsonizam. Iako do akumulacije mangana dolazi najprije u GABA-ergičkim projekcijama globusa palidusa, smatra se također da je oštećena i neurotransmisija glutamata u korteksu i strijatumu, kao i transmisija dopamina (Fitsanakis et al. 2006). Točan mehanizam neurotoksičnosti nije još sasvim poznat, a smatra se da oksidativni stres ima glavnu ulogu.

Klinička slika manganizma može se očitovati brojnim simptomima koji se mogu podijeliti u četiri skupine: 1) opći simptomi (glavobolja, grčevi u mišićima, umor); 2) promjene ponašanja i kognitivni poremećaji (smanjena koncentracija, agitacija, emocionalna nestabilnost); 3) parkinsonizam i 4) distonija (Pal et al. 1999).

Manganom induciran parkinsonizam uključuje različite simptome poput bradikinezije, tremora, rigiditeta, poremećaja hoda i posture (Calne et al. 1999), a određene specifičnosti omogućuju razlikovanje od PB: tremor je kod manganizma češće akcijski nego u mirovanju, simptomi počinju bilateralno, a hod može imati specifične karakteristike (npr. „pijetlov hod“). Osim toga, kognitivni poremećaji i poremećaji ponašanja uglavnom se pojavljuju prije simptoma parkinsonizma, a bolesnici su mlađi nego kod PB. Također, najčešće nema poboljšanja simptoma na primjenu levodope (Cersosimo & Koller 2006).

Osim kliničke slike, u diferencijalnoj dijagnozi manganizma prema PB pomaže i MR koji pokazuje promjene u globusu palidusu ili strijatumu kod manganizma (Olanow 2004). Te promjene se povlače 2-6 mjeseci nakon prestanka izloženosti manganu, za razliku od neuroloških posljedica koje su trajne i imaju tendenciju pogoršavanja (Cersosimo & Koller 2006).

7.3. MPTP

Iako mnogi toksini koji oštećuju bazalne ganglije dovode do razvoja neuroloških poremećaja koji uključuju i simptome parkinsonizma, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) je specifičan jer je njegov neurotoksični efekt ograničen na SN, odnosno uzrokuje selektivnu smrt dopaminskih neurona te se stoga razvija klinička slika „čistog“ parkinsonizma (Ballard et al. 1985).

Toksičnost MPTP-a prvi put je uočena 40-ih godina 20. stoljeća kod ovisnika o drogama. Naime, MPTP je nusprodukt kod proizvodnje desmetilprodina (MPPP), sintetske droge koja je derivat opioida petidina. Kod tih ovisnika ubrzo nakon ingestije MPPP-a onečišćenog MPTP-om razvila bi se klinička slika parkinsonizma (Sian et al. 1999).

MPTP je liposolubilna te lako prolazi krvno-moždanu barijeru i ulazi u stanice. Ključni korak njegove neurotoksičnosti odvija se u astrocitima i serotoninergičkim neuronima koji obiluju enzimom monoamin oksidazom-B (MAO-B). Naime, MPTP sam po sebi nije toksičan, ali djelovanjem MAO-B nastaje 1-metil-4-fenilpiridin-ion

(MPP+) koji ulazi u međustaničnu tekućinu i zatim putem dopaminskih transportera u živčane završetke dopaminergičkih neurona (Brooks et al. 1989; Hare et al. 2013).

Točan mehanizam koji dovodi do smrti neurona još se istražuje. Međutim, zasad je poznato da MPP+ ulazi u mitohondrije i blokira I. kompleks respiratornog lanca, čime se obustavlja proizvodnja adenozin trifosfata (ATP), glavnog energetskog supstrata stanica (Sayre 1989; Singer & Ramsay 1990).

Važnost MPTP-a danas ogleda se u činjenici da služi kao jedan od najboljih modela za proučavanje PB i funkcije bazalnih ganglija na eksperimentalnim životinjama, kao i za proučavanje mehanizama koji dovode do smrti neurona (Luquin et al. 1991).

7.4. Metanol

Metanol je visoko toksičan alkohol prisutan u brojnim komercijalnim proizvodima: tekućinama za pranje stakala, bojama za printanje, lakovima, razrjeđivačima i odstranjivačima boja. Također je široko upotrebljavan kao antifriz, a često se nađe i u jeftinim alkoholnim pićima kao zamjena za etanol (Mangaraj et al. 2014).

Gotovo svi slučajevi otrovanja metanolom rezultat su ingestije, a rijetko kad inhalacije ili transdermalne apsorpcije. Nakon ingestije, apsorpcija metanola je brza i vršne koncentracije u plazmi postižu se već nakon 30-60 minuta (Barceloux et al. 2002).

Metanol sam po sebi nije štetan, ali transformacijom u jetri nastaju metaboliti koji imaju toksični učinak. Najprije djelovanjem alkohol-dehidrogenaze nastaje formaldehid koji ima kratko poluvrijeme eliminacije, od 1 – 2 minute te se stoga ne nakuplja u plazmi. Međutim, u sljedećem koraku iz formaldehida nastaje mravlja kiselina koja je odgovorna za glavne simptome kod otrovanja metanolom. U normalnim uvjetima, ona se dalje metabolizira do ugljikovog dioksida i vode, ali kod unosa velikih količina metanola, nakuplja se i dovodi do razvoja metaboličke acidoze, a istodobno ima direktno citotoksično djelovanje jer inhibira mitohondrijsku citokrom C oksidazu (Barceloux et al. 2002).

Otrovanje metanolom tipično se očituje mučninom, povraćanjem, bolovima u abdomenu te blagim simptomima od strane SŽS-a (glavobolja, vrtoglavica). Nakon latentnog perioda od 12 do 24 sata, razvija se metabolička acidoza, poremećaji vida

s mogućom progresijom do sljepoće do te poremećaji SŽS-a poput konvulzija, kome i na kraju smrti (Mangaraj et al. 2014; Barceloux et al. 2002)

U bolesnika koji prežive akutnu intoksikaciju ostaju trajne posljedice u vidu optičke atrofije/sljepoće, parkinsonizma s bradikinezijom, rigiditetom i tremorom u mirovanju, zatim distonije, demencije i aksonalne polineuropatije (McLean et al. 1980).

Iako se parkinsonizam obično razvija kao odgođena posljedica otrovanja metanolom, zabilježeni su i slučajevi akutnog nastupa simptoma, već nakon nekoliko dana nakon otrovanja (Reddy et al. 2007).

Na CT i MR nalazima pacijenata koji prežive dulje od 24 sata nalazi se karakterističan uzorak lezija: bilateralna hemoragična ili ne-hemoragična nekroza putamena, kao i difuzne nekroze subkortikalne cerebralne bijele tvari (Phang et al. 1988; Rubinstein et al. 1995; Sefidbakht et al. 2007). Iako je nekroza putamena obično stalna, zabilježeni su i slučajevi značajne regresije lezija i poboljšanja ekstrapiramidnih simptoma (Hantson et al. 1997). Ono što još uvijek ostaje nerazjašnjeno jest zašto metanol uzrokuje ovakav tipičan obrazac neuroradioloških promjena, a zasad se čini da se to ne može objasniti jednim patofiziološkim mehanizmom (Reddy et al. 2007).

7.5. Cijanid

Još od vremena Starog Egipta, biljke koje sadržavaju derivate cijanida (npr. gorki bademi, koštice bresaka, lovor višnja, kasava) korištene su kao letalni otrovi (Smith 1952). U Prvom i Drugom svjetskom ratu upotrebljavani su različiti spojevi cijanida kao kemijsko oružje, a danas su vjerojatno najviše poznati kao sredstva za izvršenje suicida (Baskin et al. 2008).

Glavni izvor otrovanja cijanidom su biljke. Naime, preko 2000 različitih vrsta biljaka, jestivih i nejestivih, sadržava spojeve cijanida. Osim toga, nalaze se i u cigaretnom dimu, industrijskim onečišćenjima, a problem su i u medicini jer nastaju kao nusprodukt tijekom metaboliziranja nekih lijekova (npr. nitroprusid) (Way 1984).

U malim koncentracijama, cijanid se uspješno eliminira iz organizma (Baskin et al. 2008).

Glavni mehanizam djelovanja cijanida je inhibicija citokrom c oksidaze, zadnjeg kompleksa u mitohondrijskom lancu transporta elektrona, čime se prekida stvaranje ATP-a, odnosno aerobni metabolizam stanice (Way et al. 1988).

Cijanid je toksin brzog djelovanja, sa strmom krivuljom doza-učinak. Letalne doze su 300 mg i više, odnosno koncentracija u plazmi >2,7 mg/L. Budući da cijanid dovodi do tkivne hipoksije, simptomi se prvenstveno očituju od strane onih sustava koji trebaju najviše energije, a to su mozak i srce. Osim toga, mogu se pojaviti i poremećaji funkcije respiratornog, endokrinog, autonomnog živčanog i drugih sustava. Tipično je da se razvija metabolička acidoza s brzim nastupom kome (Baskin et al. 2008).

Kod pacijenata koji prežive akutnu intoksikaciju velikim dozama cijanida razvijaju se patološke promjene SŽS-a, s predilekcijom za bazalne ganglije, senzomotorni korteks i Purkinjeove stanice malog mozga. Posljedično, glavne kliničke manifestacije su parkinsonizam (Uitti et al. 1985; Messing & Storch 1988; Rosenberg et al. 1989; Feldman & Feldman 1990) i distonija (Grandas et al. 1989).

Za razliku od akutne intoksikacije cijanidom koja je fatalna bez adekvatnog liječenja, kronična intoksikacija ne dovodi do ovakvih posljedica. Glavni izvor kronične intoksikacije je hrana koja sadrži značajne količine cijanida, što se povezuje s razvojem poremećaja perifernog živčanog (Baskin et al. 2008).

8. Normotenzivni hidrocefalus

8.1. Definicija

Godine 1965. Hakim i Adams opisali su pacijente s kroničnim hidrocefalusom koji se očitovao psihomotornom usporenošću, poremećajima hoda i inkontinencijom urina te dobrim terapijskim odgovorom na postavljanje ventrikulo-atrijskog shunta. Ono što je bilo zanimljivo jest da je tlak cerebrospinalnog likvora (CSL) kod tih pacijenata bio normalan, manji od 20 cm H₂O (Hakim & Adams 1965).

Patofiziološki mehanizam koji je u podlozi ovog stanja, danas poznatog kao normotenzivni hidrocefalus (*eng. NPH, normal pressure hydrocephalus*), je insuficijencija apsorpcije CSL-a u venski sustav s posljedičnim pritiskom na

periventrikularnu bijelu tvar i krvne žile te rastezanjem aksona i deformacijom moždanog parenhima. NPH je često idiopatski, ali se može razviti i kao posljedica cerebralnog krvarenja, traume, meningitisa ili bilo kojeg drugog stanja koje rezultira smanjenjem apsorpcije CSL-a (Fife 2003).

8.2. Klinička slika

Klinička slika NPH sastoji se od klasičnog trijasa koji uključuje poremećaje hoda, demenciju i inkontinenciju urina. Međutim, sva tri elementa ne moraju uvijek biti prisutna, što značajno otežava dijagnozu (Fife 2003).

Poremećaji hoda su najčešći i često prvi znak u pacijenata s NPH (Fisher 1982). Tipično se kroz nekoliko mjeseci ili godina razvija hod na širokoj osnovi čija je brzina smanjena, prvenstveno zbog reducirane duljine koraka, a visina koraka je također smanjena (Stolze et al. 2000). Postoje i broje sličnosti s PB, što otežava diferencijalnu dijagnozu: kratki koraci, rigiditet donjih ekstremiteta, fleksorna postura i gubitak posturalnih refleksa (Stolze et al. 2001). Međutim, za razliku od PB, u pacijenata s NPH rijetko je prisutan fenomen zupčanika, tremor se ne pojavljuje, a izostaje i pozitivan odgovor na levodopu (Fife 2003). Pojava poremećaja hoda ima prediktivnu vrijednost za ishod liječenja postavljanjem shunta: ako su poremećaji hoda dominantni simptom NPH, veća je vjerojatnost pozitivnog odgovora (Graff-Radford & Godersky 1986).

NPH je uzrokuje manje od 1% svih demencija. Unatoč tomu, mora se uzeti u obzir kod dijagnostičke obrade pacijenata s demencijom zbog mogućnosti poboljšanja postavljanjem shunta, premda taj dio tipičnog trijasa u NPH najslabije odgovara na liječenje (Malm et al. 1995). Simptomi koji su najizraženiji kod pacijenata su usporenost mišljenja, promjene osobnosti, povučенost iz socijalnih kontakata, gubitak pamćenja i smanjenje sposobnosti za izvođenje mehaničkih aktivnosti (Fife 2003).

Urinarna inkontinencija tipično se pojavljuje kao kasni znak NPH (Meier 1999). Prisutna je kod otprilike polovice pacijenata i obično se poboljšava ili u potpunosti povlači nakon postavljanja shunta (Ahlberg et al. 1988).

8.3. Dijagnoza i liječenje

Dijagnoza NPH postavlja se na temelju kliničke slike i radioloških slikovnih nalaza. MR ili CT su ključni su za dijagnozu jer je klinička slika varijabilna, s diferencijalno dijagnostičkim dvojbama prema brojnim drugim neurološkim bolestima. Tipično se na MR-u ili CT-u nađe uvećanje ventrikularnog sustava mozga disproporcionalno stupnju kortikalne atrofije.

Jedini široko prihvaćen način liječenja NPH je postavljanje shunta kojim se odvodi CSL, a najčešće se postavlja ventrikuloperitonealni shunt. Moguće su brojne komplikacije takvog liječenja: okluzija katetera, infekcije, hiperdrenaža s posljedičnim glavoboljama zbog niskog tlaka CSL, zatim stvaranje subduralnih higroma i krvarenja (Fife 2003).

9. Metabolički poremećaji

Brojni poremećaji metabolizma mogu se očitovati kliničkom slikom parkinsonizma.

9.1. Bolesti štitnjače

Klinička slika hipotireoidizma u mnogočemu nalikuje onoj kod parkinsonizma jer uključuje rigiditet, umor, reduciranu facijalnu ekspresiju, depresiju, usporenost kretanja i govora. Međutim, lako se može razlučiti od drugih oblika parkinsonizma na temelju laboratorijskih nalaza tireoidne disfunkcije. Problem se pojavljuje kod pacijenata koji već imaju dijagnosticiranu PB i kod kojih se naknadno razvije i hipotireoidizam. U tim slučajevima, bolest ostaje neprepoznata jer se simptomi tumače kao pogoršanje PB. Zato je bitno u bolesnika s PB kojima se klinička slika pogoršava i ne odgovara na terapiju posumnjati na bolest štitnjače (García-Moreno & Chacón 2002).

Hipertireoidizam može također imitirati neke simptome parkinsonizma, stoga se u pacijenata s PB kod kojih dolazi do pojačavanja tremora ili neobjašnjivog

gubitka tjelesne mase treba napraviti laboratorijska obrada da se isključi bolest štitnjače (Kim et al. 2005).

9.2. Zatajenje bubrega

U pacijenata s terminalnom fazom kroničnog zatajenja bubrega, pogotovo onih s konkomitantnim dijabetesom, može se razviti parkinsonizam. Tipično se akutno ili subakutno pojavljuju bradikinezija i poremećaji hoda, a uz to su prisutni i dodatni klinički nalazi: disartrija, disfagija, ataksija i letargija. Na CT i MR nalazima karakteristične su bilateralne simetrične lezije bazalnih ganglija s vazogenim edemom koje se spontano povlače obično nakon nekoliko tjedana. Neurološki simptomi su također reverzibilni, ali se poboljšavaju sporije u odnosu na lezije (Lee et al. 2006; Lee et al. 2007; Li et al. 2008).

9.3. Zatajenje jetre

Stečena hepatolentikularna degeneracija je sindrom koji se razvija u pacijenata s kroničnim zatajenjem jetre, a karakteriziran je ekstrapiramidnim simptomima uključujući hipokineziju, distoniju i rigiditet (Butterworth 2013). Simptomi se brzo razvijaju i obično ne odgovaraju na uobičajeno liječenje hepatične encefalopatije (Tryc 2013). Sindrom se razvija u 4% (Tryc 2013) do 20% (Burkhard et al 2003) pacijenata s cirozom jetre.

Opisane su različiti klinički fenotipi: izolirani parkinsonizam, ataksija udova s drugim neurološkim znakovima poput tremora, distonije ili kognitivnih oštećenja (ataksija-plus) te kognitivna oštećenja s psihijatrijskim simptomima (Klos et al. 2005).

Uzrok pojave ekstrapiramidnih simptoma pripisuje se odlaganju mangana u bazalne ganglije, što uzrokuje disfunkciju dopaminergičkog neurotransmitorskog sustava (Butterworth 2013). Naime, poznato je da mangan ima afinitet za SN i GP, a kod većine pacijenata nađene su povišene koncentracije tog elementa koje koreliraju s bilateralnim lezijama bazalnih ganglija vidljivima na MR nalazima tih pacijenata (Burkhard et al 2003). SPECT studije su pokazale da su kod stečene hepatolentikularne degeneracije oštećeni presinaptički dopaminski transporter, kao i postsinaptički D2 receptori (Tryc 2013).

U brojnim slučajevima, terapija levodopom ili dopaminskim agonistom bromokriptinom ima povoljan učinak na smanjenje simptoma, kao i transplantacija jetre. Međutim, oštećenje bazalnih ganglija je ponekad ireverzibilno pa i nakon transplantacije ostaju rezidualni ekstrapiramidni simptomi (Butterworth 2013).

9.4. Poremećaji metabolizma kalcija

Intrakranijalno nakupljanje kalcija može biti fiziološko te u potpunosti asimptomatsko i slučajno pronađeno na MR ili CT nalazima. Uzrok patološkim intrakranijalnim kalcifikacijama, smještenima prvenstveno u bazalnim ganglijima, su metabolički poremećaji, infekcije ili nasljedne bolesti (npr. tuberozna skleroza), a očituju se simptomima parkinsonizma. Najčešći među ovim uzrocima su hipoparatiroidizam i pseudohipoparatiroidizam (Verulashvili et al. 2006).

Hipoparatiroidizam s posljedičnim parkinsonizmom može se razviti kao kasna komplikacija tireoidektomije, a simptomi parkinsonizma često su rezistentni na terapiju levodopom (Klawans et al. 1976; Uncini et al. 1985). Zanimljivo je da uz razvijeni hipoparatiroidizam i parkinsonizam kalcifikacije bazalnih ganglija nisu uvijek prisutne (Rubenstein & Brust 1974). Korekcijom hipoparatiroidizma kod nekih pacijenata dolazi do poboljšanja simptoma parkinsonizma (Klawans et al. 1976; Rubenstein & Brust 1974), dok s druge strane, kod nekih korekcija nema značajnijeg učinka (Uncini et al. 1985).

Pseudohipoparatiroidizam je karakteriziran rezistencijom ciljnih organa na paratiroidni hormon. Parkinsonizam se pojavljuje u 4% - 12% pacijenata, a kao i kod hipoparatiroidizma, kalcifikacije bazalnih ganglija nisu uvijek prisutne (Evans & Donley 1988). Korekcija koncentracije kalcija dovodi do značajnog poboljšanja simptoma (Pearson et al. 1981).

10. Zaključak

Sekundarni parkinsonizam označava brojne bolesti i patološka stanja koja se očituju kliničkom slikom parkinsonizma (tremor u mirovanju, rigiditet, bradikinezija, fleksorni stav, gubitak posturalnih refleksa, *freezing* fenomen), a u kliničkoj praksi predstavljaju diferencijalno dijagnostičku dvojbu prema PB kao najčešćem uzroku parkinsonizma. U tu skupinu spadaju vaskularna oštećenja, brojni toksini, metabolički poremećaji, tumori mozga, stanja nakon preboljenog encefalitisa te lijekovi.

Premda neke osobitosti kliničke slike mogu upućivati na sekundarni parkinsonizam (akutna ili subakutna pojava simptoma, blag ili odsutan tremor u mirovanju, simetričnost simptoma, rana pojava poremećaja hoda), teško je samo na temelju njih razlučiti radi li se o PB ili sekundarnom parkinsonizmu. Stoga je kod bolesnika s parkinsonizmom nužna detaljna anamneza, klinički pregled, laboratorijska i neuroradiološka obrada kako bi se izbjegle dijagnostičke i terapijske zabune.

11. Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Srđani Telarović na strpljenju, podršci i savjetima tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Veliko hvala mom bratu Andriji na izradi slika za ovaj rad i cimerici Ani na pomoći oko tehničkih detalja.

Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji na ogromnoj podršci, savjetima i ljubavi tijekom cijelog mog školovanja.

12. Popis literature

- Ahlberg J, Norlén L, Blomstrand C, Wikkelsö C (1988) Outcome of shunt operation on urinary incontinence in normal pressure hydrocephalus predicted by lumbar puncture. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:105-8
- Arblaster LA, Lakie M, Mutch WJ, Semple M (1993) A study of the early signs of drug induced parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:301-3
- Ayd FJ (1961) A Survey of Drug-Induced Extrapramidal Reactions. *JAMA* 175:1054-1060
- Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, Vanni P, Maggi S, Perissinotto E, Grigoletto F, Amaducci L, Inzitari D (2000) Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology* 55:1358-63
- Ballard PA, Tetrad JW, Langston JW (1985) Permanent human parkinsonism due to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): seven cases. *Neurology* 35:949-56
- Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA (2002) American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 40:415-46
- Baskin SI, Kelly JB, Maliner BI, Rockwood GA, Zoltani CK (2008) Cyanide poisoning. Tuorinsky SD, *Medical Aspects of Chemical Warfare*. Washington: Office of the Surgeon General, United States Army
- Bedard P, Langelier P, Villeneuve A (1977) Oestrogens and extrapyramidal system. *Lancet* 2:1367-8

- Berger JR, Arendt G (2000) HIV dementia: the role of the basal ganglia and dopaminergic systems. *J Psychopharmacol* 14:214-21
- Bhidayasiri R, Tarsy D (2012) *Movement Disorders: A Video Atlas*. New York: Humana Press
- Booij J, Speelman JD, Horstink MW, Wolters EC (2001) The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with [123I]FP-CIT SPET in differentiating patients with presynaptic parkinsonism from those with other forms of parkinsonism. *Eur J Nucl Med* 28:266-72
- Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA (1999) Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology* 52:1214-20
- Brinar V, Hajnšek S, Malojčić B, Habek M, Klepac N, Lušić I, Zadro I, Žagar M, Petravić D, Bašić S, Jurjević A (2009) *Neurologija za medicinare*. Zagreb: Medicinska naklada
- Brooks WJ, Jarvis MF, Wagner GC (1989) Astrocytes as a primary locus for the conversion MPTP into MPP+. *J Neural Transm* 76:1-12
- Brücke T, Wöber C, Podreka I, Wöber-Bingöl C, Asenbaum S, Aull S, Wenger S, Ilieva D, Harasko-van der Meer C, Wessely P (1995) D2 receptor blockade by flunarizine and cinnarizine explains extrapyramidal side effects. A SPECT study. *J Cereb Blood Flow Metab* 15:513-8
- Burkhard PR, Delavelle J, Pasquier R, Spahr L. (2003) Chronic parkinsonism associated with cirrhosis: a distinct subset of acquired hepatocerebral degeneration. *Arch Neurol* 60:521-528
- Butterworth RF (2013) Parkinsonism in cirrhosis: pathogenesis and current therapeutic options. *Metab Brain Dis* 28:261-7

- Calne DB, Chu NS, Huang CC, Lu CS, Olanow W (1994) Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences. *Neurology* 44:1583-6
- Cardoso F (2002) HIV-related movement disorders: epidemiology, pathogenesis and management. *CNS Drugs* 16:663-8
- Casals J, Elizan TS, Yahr MD (1998) Postencephalitic parkinsonism--a review. *J Neural Transm* 105:645-76
- Casey DE (2004) Pathophysiology of antipsychotic drug-induced movement disorders. *J Clin Psychiatry* 65:25-8
- Cersosimo MG, Koller WC (2006) The diagnosis of manganese-induced parkinsonism. *Neurotoxicology* 27:340-6
- Chaudhuri KR, Reddy P (2010) Parkinsonian syndromes. Chaudhuri KR, Ondo WG. *Movement Disorders in Clinical Practice*. London: Springer
- Choi IS (2002) Parkinsonism after carbon monoxide poisoning. *Eur Neurol* 48:30-3
- Choi IS, Cheon HY (1999) Delayed movement disorders after carbon monoxide poisoning. *Eur Neurol* 42:141-4
- de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, Manubens-Bertran JM, Alperovitch A, Rocca WA (1997) Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62:10-5
- Demirkiran M, Bozdemir H, Sarica Y (2001) Vascular parkinsonism: a distinct, heterogeneous clinical entity. *Acta Neurol Scand* 104:63-7
- Diaz-Corrales FJ, Sanz-Viedma S, Garcia-Solis D, Escobar-Delgado T, Mir P (2010) Clinical features and 123I-FP-CIT SPECT imaging in drug-induced parkinsonism and Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:556-64

- Esper CD, Factor SA (2008) Failure of recognition of drug-induced parkinsonism in the elderly. *Mov Disord* 23:401-4
- Evans BK, Donley DK (1988) Pseudohypoparathyroidism, parkinsonism syndrome, with no basal ganglia calcification. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:709-13
- Fahn S, Przedborski S (2010) *Parkinson Disease*. Rowland LP, Pedley TA. *Merritt's Neurology Book*. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams
- Farde L, Nordström AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G (1992) Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 49:538-44
- Feldman JM, Feldman MD (1990) Sequelae of attempted suicide by cyanide ingestion: a case report. *Int J Psychiatry Med* 20:173-9
- Fife TD (2003) Clinical Features of Normal Pressure Hydrocephalus. *Barrow Quarterly* 19:10-15
- Fitsanakis VA, Au C, Erikson KM, Aschner M (2006) The effects of manganese on glutamate, dopamine and gamma-aminobutyric acid regulation. *Neurochem Int* 48:426-33
- Fitzgerald K, Mikalunas V, Rubin H, McCarthey R, Vanagunas A, Craig RM (1999) Hypermanganesemia in patients receiving total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 23:333-6
- FitzGerald PM, Jankovic J (1989) Lower body parkinsonism: evidence for vascular etiology. *Mov Disord* 4:249-60
- Fisher CM (1982) Hydrocephalus as a cause of disturbances of gait in the elderly. *Neurology* 32:1358-63

- Foley PB (2009a) Encephalitis lethargica and the influenza virus. II. The influenza pandemic of 1918/19 and encephalitis lethargica: epidemiology and symptoms. *J Neural Transm* 116:1295-1308
- Foley PB (2009b) Encephalitis lethargica and the influenza virus. III. The influenza pandemic of 1918/19 and encephalitis lethargica: neuropathology and discussion. *J Neural Transm* 116:1309-1321
- Foltynie T, Barker R, Brayne C (2002) Vascular parkinsonism: a review of the precision and frequency of the diagnosis. *Neuroepidemiology* 21:1-7
- Fujimoto K (2006) Vascular parkinsonism. *J Neurol* 253:16-21
- García-Moreno JM, Chacón J (2002) Hypothyroidism concealed by Parkinson's disease. *Rev Neurol* 35:741-2
- Graff-Radford NR, Godersky JC (1986) Normal-pressure hydrocephalus. Onset of gait abnormality before dementia predicts good surgical outcome. *Arch Neurol* 43:940-2
- Grandas F, Artieda J, Obeso JA (1989) Clinical and CT scan findings in a case of cyanide intoxication. *Mov Disord* 4:188-93
- Grimes JD, Hassan MN, Preston DN (1982) Adverse neurologic effects of metoclopramide. *Can Med Assoc J* 126:23–25
- Hakim S, Adams RD (1965) The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci* 2:307-27
- Hall RA, Jackson RB, Swain JM (1956) Neurotoxic reactions resulting from chlorpromazine administration. *J Am Med Assoc* 161:214-8

- Halliday J, Farrington S, Macdonald S, MacEwan T, Sharkey V, McCreadie R (2002) Nithsdale Schizophrenia Surveys 23: movement disorders. 20-year review. *Br J Psychiatry* 181:422-7
- Hantson P, Duprez T, Mahieu P (1997) Neurotoxicity to the basal ganglia shown by magnetic resonance imaging (MRI) following poisoning by methanol and other substances. *J Toxicol Clin Toxicol* 35:151-61
- Hardie RJ, Lees AJ (1988) Neuroleptic-induced Parkinson's syndrome: clinical features and results of treatment with levodopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:850-4
- Hare DJ, Adlard PA, Doble PA, Finkelstein DI (2013) Metallobiology of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine neurotoxicity. *Metallomics* 5:91-109
- Hassin-Baer S, Sirota P, Korczyn AD, Treves TA, Epstein B, Shabtai H, Martin T, Litvinjuk Y, Giladi N (2001) Clinical characteristics of neuroleptic-induced parkinsonism. *J Neural Transm* 108:1299-308
- Hirose G (2006) Drug induced parkinsonism - A review. *J Neurol* 253:22-24
- Huang Z, Jacewicz M, Pfeiffer RF (2002) Anticardiolipin antibody in vascular parkinsonism. *Mov Disord* 17:992-7
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ (1992) Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:181-4
- Hirose G (2000) Parkinsonism in a patient with AIDS. *Intern Med* 39:1006-7
- Itoh K, Mehraein P, Weis S (2000) Neuronal damage of the substantia nigra in HIV-1 infected brains. *Acta Neuropathol* 99:376-84

- Jang H, Boltz DA, Webster RG, Smeyne RJ (2009) Viral parkinsonism. *Biochim Biophys Acta* 1792:714-21
- Jellinger KA (2009) Absence of alpha-synuclein pathology in postencephalitic parkinsonism. *Acta Neuropathol* 118:371-9
- Judaš M, Kostović I (1997) *Temelji neuroznanosti*. Zagreb: MD.
- Kim HT, Edwards MJ, Lakshmi Narsimhan R, Bhatia KP (2005) Hyperthyroidism exaggerating parkinsonian tremor: a clinical lesson. *Parkinsonism Relat Disord* 11:331-2
- Kim JH, Chang KH, Song IC, Kim KH, Kwon BJ, Kim HC, Kim JH, Han MH (2003) Delayed encephalopathy of acute carbon monoxide intoxication: diffusivity of cerebral white matter lesions. *Am J Neuroradiol* 24:1592-7
- Klawans HL, Lupton M, Simon L (1976) Calcification of the basal ganglia as a cause of levodopa-resistant parkinsonism. *Neurology* 26:221-5
- Klos KJ, Ahlskog JE, Josephs KA, Fealey RD, Cowl CT, Kumar N (2005) Neurologic spectrum of chronic liver failure and basal ganglia T1 hyperintensity of magnetic resonance imaging: probable manganese toxicity. *Arch Neurol* 62:1385-1390
- Korczyn AD, Goldberg GJ (1976) Extrapiramidal effects of neuroleptics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39:866–869
- Koutsilieris E, Sopper S, Scheller C, ter Meulen V, Riederer P (2002) Parkinsonism in HIV dementia. *J Neural Transm* 109:767-75
- Lee EJ, Park JH, Ihn Yk, Kim YJ, Lee SK, Park CS (2007) Acute bilateral basal ganglia lesions in diabetic uraemia: diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 49:1009-13

- Lee JW (2000) Manganese intoxication. *Arch Neurol* 57:597-9
- Lee PH, Shin DH, Kim JW, Song YS, Kim HS (2006) Parkinsonism with basal ganglia lesions in a patient with uremia: Evidence of vasogenic edema. *Parkinsonism Relat Disord* 12:93-6
- Li JY, Yong TY, Sebben R, Khoo E, Disney AP (2008) Bilateral basal ganglia lesions in patients with end-stage diabetic nephropathy. *Nephrology* 13:68-72
- Lima MA, Maradei S, Maranhao Filho P (2009) Cyclosporine-induced parkinsonism. *J Neurol* 256:674-5
- Lo CP, Chen SY, Lee KW, Chen WL, Chen CY, Hsueh CJ, Huang GS (2007) Brain injury after acute carbon monoxide poisoning: early and late complications. *Am J Roentgenol* 189:205-11
- López-Sendón JL, Mena MA, de Yébenes JG (2012) Drug-induced parkinsonism in the elderly: incidence, management and prevention. *Drugs Aging* 29:105-18
- Lorberboym M, Djaldetti R, Melamed E, Sadeh M, Lampl Y (2004) 123I-FP-CIT SPECT imaging of dopamine transporters in patients with cerebrovascular disease and clinical diagnosis of vascular parkinsonism. *J Nucl Med* 45:1688-93
- Luquin MR, Obeso JA, Herrero MT, Laguna J, Martínez-Lage JM (1991) Parkinsonism induced by MPTP as an experimental model of Parkinson disease: similarities and differences. *Neurologia* 6:287-94
- Malm J, Kristensen B, Karlsson T, Fagerlund M, Elfverson J, Ekstedt J (1995) The predictive value of cerebrospinal fluid dynamic tests in patients with the idiopathic adult hydrocephalus syndrome. *Arch Neurol* 52:783-9
- Mangaraj S, Sethy G, Sen RK, Rout RN (2014) Methanol poisoning induced acute onset parkinsonism, optic neuritis and peripheral neuropathy in a patient. *Int J Med Public Health* 4:130-3

- Mattos JP, Rosso AL, Correa RB, Novis SA (2002) Movement disorders in 28 HIV-infected patients. *Arq Neuropsiquiatr* 60:525-30
- McLean DR, Jacobs H, Mielke (1980) Methanol poisoning: a clinical and pathological study. *Ann Neurol* 8:161-7
- Meier U, Zeilinger FS, Kintzel D (1999) Signs, symptoms and course of normal pressure hydrocephalus in comparison with cerebral atrophy. *Acta Neurochir (Wien)* 141:1039-48
- Messing B, Storch B (1988) Computer tomography and magnetic resonance imaging in cyanide poisoning. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 237:139-43
- Metzger WS, Newton JE, Steele RW, Claybrook M, Paige SR, McMillan DE, Hays S (1989) HLA antigens in drug-induced parkinsonism. *Mov Disord* 4:121-8
- Miller LG, Jankovic J (1989) Metoclopramide-induced movement disorders. Clinical findings with a review of the literature. *Arch Intern Med* 149:2486-92
- Molho ES, Factor SA (2000) Secondary Causes of Parkinsonism. Adler CH, Ahlskog JE. Rochester: Humana Press
- Mortimer PP (2009) Was encephalitis lethargica a post-influenzal or some other phenomenon? Time to re-examine the problem. *Epidemiol Infect* 137:449-55
- Myers JE, teWaterNaude J, Fourie M, Zogoe HB, Naik I, Theodorou P, Tassel H, Daya A, Thompson ML (2003) Nervous system effects of occupational manganese exposure on South African manganese mineworkers. *Neurotoxicology* 24:649-56
- Nath A, Anderson C, Jones M, Maragos W, Booze R, Mactutus C, Bell J, Hauser KF, Mattson M (2000) Neurotoxicity and dysfunction of dopaminergic systems associated with AIDS dementia. *J Psychopharmacol* 14:222-7

- O'Donnell P, Buxton PJ, Pitkin A, Jarvis LJ (2000) The magnetic resonance imaging appearances of the brain in acute carbon monoxide poisoning. *Clin Radiol* 55:273-80
- Olanow CW (2004) Manganese-induced parkinsonism and Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1012:209-23
- Onofrj M, Thomas A, Paci C (1998) Reversible parkinsonism induced by prolonged treatment with valproate. *J Neurol* 245:794-6
- Pal PK, Samii A, Calne DB (1999) Manganese neurotoxicity: a review of clinical features, imaging and pathology. *Neurotoxicology* 20:227-38
- Parkes JD, Marsden CD, Rees JE *et al.* (1974) Parkinson's disease, cerebroarteriosclerosis, and senile dementia. *Q J Med* 43:49-61
- Pearson DW, Durward WF, Fogelman I, Boyle IT, Beastall G (1981) Pseudohypoparathyroidism presenting as severe Parkinsonism. *Postgrad Med J* 57:445-7
- Phang PT, Passerini L, Mielke B, Berendt R, King EG (1988) Brain hemorrhage associated with methanol poisoning. *Crit Care Med* 16:137-40
- Plotkin M, Amthauer H, Quill S, Marzinzik F, Klostermann F, Klaffke S, Kivi A, Gutberlet M, Felix R, Kupsch A (2005) Imaging of dopamine transporters and D2 receptors in vascular parkinsonism: a report of four cases. *J Neural Transm* 112:1355-1361
- Racette BA, McGee-Minnich L, Moerlein SM, Mink JW, Videen TO, Perlmutter JS (2001) Welding-related parkinsonism: clinical features, treatment, and pathophysiology. *Neurology* 56:8-13
- Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT (1984) Epidemiology of parkinsonism: incidence, classification, and mortality. *Ann Neurol* 16:278-82

- Reddy NJ, Lewis LD, Gardner TB, Osterling W, Eskey CJ, Nierenberg DW (2007) Two cases of rapid onset Parkinson's syndrome following toxic ingestion of ethylene glycol and methanol. *Clin Pharmacol Ther* 81:114-21
- Rektor I, Rektorová I, Kubová D (2006) Vascular parkinsonism--an update. *J Neurol Sci* 248:185-191
- Rissanen E, Paavilainen T, Virta J, Marttila RJ, Rinne JO, Airas L (2010) Carbon monoxide poisoning-induced nigrostriatal dopaminergic dysfunction detected using positron emission tomography (PET). *Neurotoxicology* 31:403-7
- Rose C, Butterworth RF, Zayed J, Normandin L, Todd K, Michalak A, Spahr L, Huet PM, Pomier-Layrargues G (1999) Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction. *Gastroenterology* 117:640-4
- Rosenberg NL, Myers JA, Martin WR (1989) Cyanide-induced parkinsonism: clinical, MRI, and 6-fluorodopa PET studies. *Neurology* 39:142-4
- Rosso AL, Mattos JP, Correa RB, Nicaretta DH, Novis SA (2009) Parkinsonism and AIDS: a clinical comparative study before and after HAART. *Arq Neuropsiquiatr* 67:827-30
- Rubenstein A, Brust JC (1974) Parkinsonian syndrome as complication of post-thyroidectomy hypoparathyroidism. *N Y State J Med* 74:2029-30
- Rubinstein D, Escott E, Kelly JP (1955) Methanol intoxication with putaminal and white matter necrosis: MR and CT findings. *Am J Neuroradiol* 16:1492-4
- Sayre LM (1989) Biochemical mechanism of action of the dopaminergic neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Toxicol Lett* 48:121-49

- Sefidbakht S, Rasekhi AR, Kamali K, Borhani Haghighi A, Salooti A, Meshksar A, Abbasi HR, Moghadami M, Nabavizadeh SA (2007) Methanol poisoning: acute MR and CT findings in nine patients. *Neuroradiology* 49:427-35
- Shin HW, Chung SJ (2012) Drug-induced parkinsonism. *J Clin Neurol* 8:15-21
- Shin HW, Kim MJ, Kim JS, Lee MC, Chung SJ (2009) Levosulpiride-induced movement disorders. *Mov Disord* 24:2249-53
- Sian J, Youdim MBH, Riederer P, Gerlach M (1999) MPTP-Induced Parkinsonian Syndrome. Siegel GJ, Agranoff BJ, Wayne Albers R, Fisher SK, Uhler MD. *Basic Neurochemistry*. Philadelphia: Lippincott-Raven
- Sibon I, Fenelon G, Quinn NP, Tison F (2004) Vascular parkinsonism. *J Neurol* 251:513-524
- Singer TP, Ramsay RR (1990) Mechanism of the neurotoxicity of MPTP. An update. *FEBS Lett* 274:1-8
- Smith S (1952) Poisons and poisoners through the ages. *Med Leg J* 20:153-67
- Sohn YH, Jeong Y, Kim HS, Im JH, Kim JS (2000) The brain lesion responsible for parkinsonism after carbon monoxide poisoning. *Arch Neurol* 57:1214-8
- Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drücke H, Jöhnk K, Diercks C, Palmié S, Mehdorn HM, Illert M, Deuschl G (2000) Gait analysis in idiopathic normal pressure hydrocephalus--which parameters respond to the CSF tap test? *Clin Neurophysiol* 111:1678-86
- Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drücke H, Jöhnk K, Illert M, Deuschl G (2001) Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:289-97

- Susatia F, Fernandez HH (2009) Drug-induced parkinsonism. *Curr Treat Options Neurol* 11:162-9
- Thanvi B, Lo N, Robinson T (2005) Vascular parkinsonism - an important cause of parkinsonism in older people. *Age Ageing* 34:114-9
- Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, Crema F, Corazza GR, De Ponti F (2004) Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 19:379-90.
- Tryc AB, Goldbecker A, Berding G, Rümke S, Afshar K, Shahrezaei GH, Pflugrad H, Barg-Hock H, Strassburg CP, Hecker H, Weissenborn K (2013) Cirrhosis-related Parkinsonism: prevalence, mechanisms and response to treatments. *J Hepatol* 58:698-705
- Tse W, Cersosimo MG, Gracies JM, Morgello S, Olanow CW, Koller W (2004) Movement disorders and AIDS: a review. *Parkinsonism Relat Disord* 10:323-34
- Uitti RJ, Rajput AH, Ashenhurst EM, Rozdilsky B (1985) Cyanide-induced parkinsonism: a clinicopathologic report. *Neurology* 35:921-5
- Uncini A, Tartaro A, Di Stefano E, Gambi D (1985) Parkinsonism, basal ganglia calcification and epilepsy as late complications of postoperative hypoparathyroidism. *J Neurol* 232:109-11
- Vasilyeva I, Biscontri RG, Enns MW, Metge CJ, Alessi-Severini S (2013) Movement Disorders in Elderly Users of Risperidone and First Generation Antipsychotic Agents: A Canadian Population-Based Study. *PLoS ONE* 8:e64217
- Verulashvili IV, Glonti LSh, Miminoshvili DK, Maniia MN, Mdivani KS (2006) Basal ganglia calcification: clinical manifestations and diagnostic evaluation. *Georgian Med News* 140:39-43

- Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, Wang GJ, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R, Smith G, Fields SD, Gur R (1996) Dopamine transporters decrease with age. *J Nucl Med* 37:554-9
- Way JL (1984) Cyanide intoxication and its mechanism of antagonism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 24:451-81
- Way JL, Leung P, Cannon E, Morgan R, Tamulinas C, Leong-Way J, Baxter L, Nagi A, Chui C (1988) The mechanism of cyanide intoxication and its antagonism. *Ciba Found Symp* 140:232-43
- Winikates J, Jankovic J (1999) Clinical correlates of vascular parkinsonism. *Arch Neurol* 56:98-102
- Zijlmans JC, Katzenschlager R, Daniel SE, Lees AJ (2004) The L-dopa response in vascular parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:545-7

13. Životopis

Ime i prezime: Maja Vrdoljak
Datum rođenja: 4. veljače 1990.
Mjesto rođenja: Sinj

OBRAZOVANJE :

2008. – Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu
2004. – 2008. Franjevačka klasična gimnazija u Sinju s pravom javnosti

IZVANNASTAVNE

AKTIVNOSTI:

2005. – 2010. Članica Gradske glazbe Sinj (klarinet)
2010. – Članica Pjevačkog zbora studenata MEF-a „Lege artis“
2011. – 2013. Demonstratorica na Katedri za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
2013. Sudionica VI. hrvatskog neurološkog kongresa
2013. – 2014. Demonstratorica na Katedri za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
2013. – 2014. Tajnica Pjevačkog zbora studenata MEF-a „Lege artis“
2013. – Polaznica Škole stranih jezika SC-a (španjolski)
2014. Sudionica V. kongresa Društva nastavnika opće/obiteljske medicine
2014. – Sudionica na projektu „Modernizacijski stres, mladi i migracije“ Hrvatske zaklade za znanost

NAGRADE I PRIZNANJA:

2009. Dekanova nagrada za najbolju studenticu prve godine studija medicine
2013. Posebna rektorova nagrada (kao članica Pjevačkog

VJEŠTINE:

zboru studenata MEF-a „Lege artis“)

aktivna upotreba engleskog i njemačkog jezika

glazbeni instrumenti: violina (osnovna glazbena škola) i

klarinet (5-ogodišnja nastava u sklopu Gradske glazbe

Sinj)