

Poremećaji metabolizma kateholamina

Oktober, 2017.

Sadržaj

Uvod.....	1
1. Poremećaji metabolizma kateholamina.....	2
1.1 Disfunkcija različitih enzima.....	2
1.2 Poremećaji neurotransmitera.....	3
2. Dopamin- β -hidroksalazni deficit.....	4
3. Fehromocitom	5
4. Neuroblastom	6
5. Deficijencija tetrahidrobiopterina.....	6
6. Nedostatak aromatične L-amino kisele dekarboksilaze.....	7
7. Deficijencija monoamino oksidaze.....	7
8. Poremećaji metabolizma dopamine	8
9. Barorefleksna disfunkcija	8
Zaključak.....	10
Prilozi.....	11
Reference	14

Uvod

Kateholamini kao biogeni amini: serotonin, dopamin, norepinefrin i epinefrin predstavljaju klasu hemijskih neurotransmitera i hormona koji zauzimaju ključne položaje u regulaciji fizioloških procesa i razvoju neuroloških, psihijatrijskih, endokrinih i kardiovaskularnih bolesti.

To su jedinjenja koja predstavljaju derivate aminokiseline tirozina i zato se najveći dio metabolizma kateholamina odvija u ćelijama u kojima se amini sintetišu. Oni se sintetišu u hromafinskim ćelijama (feohromocitima) nadbubrežne žlijezde i postganglionim nervnim vlaknima simpatičkog nervnog sistema. Poremećaji na nivou ovih ćelija kao i procesi koji se odvijaju u njima dovode do razvoja različitih poremećaja.

Kao takve, ove supstance igraju veoma važnu ulogu u centralnom nervnom sistemu i endokrinom sistemu u kojima se proizvode.

1. Poremećaji metabolizma kateholamina

1.1 Disfunkcija različitih enzima

Poremećaji u metabolizmu biogenih amina uključuju nedostatke tirozin hidroksilaze (TH), aromatične L-aminokiselinske dekarboksilaze (AADC), dopamin- β -hidroksilaze (DH) i monoamin oksidaze (MAO) [tabela 1.]. Deficit MAO opisan je kao izolovani defekt MAO-A i kao nedostatak MAO-A ili MAO-B, ili oba, zajedno sa Norrie bolesti. Smatra se da je nasljeđivanje u svim ovim poremećajima autosomalno recesivno. [1]

Nedostatak TH dovodi do specifičnog deficita kateholamina (dopamin, norepinefrin i adrenalin).

AADC je neophodan za sintezu kateholamina i serotonina. Nedostatak ovog enzima dovodi do globalnog nedostatka svih ovih neurotransmitera, kao što se nalazi u abnormalnostima metabolizma tetrahidrobiopterina. Klinički simptomi su takođe slični, uključujući smetnje u razvoju, centralnu i perifernu hipotoniju, nestabilnost temperature, horeja, ptoza i oculogirske krize.

Nedostatak D β H dovodi do nemogućnosti sintetisanja norepinefrina iz dopamina. Bolest je opisana samo kod odraslih i dece karakterističan nalaz je otežavajuća ortostatska hipotenzija.

MAO-A i MAO-B su neophodni za katabolizam serotonina i kateholamina. Velike grupe pacijenata sa tačkastim mutacijama u strukturnom genu za MAO-A su proučavane. Bolest je povezana sa X, a pogođeni muškarci imaju ograničenu mentalnu retardaciju i pokazuju abnormalno ponašanje, uključujući i poremećaj regulacije impulsivne agresije. [2]

Ove bolesti nisu otkrivene putem konvencionalne metodologije skrininga (tj. organske kiseline, aminokiseline itd.), stoga se dijagnoza oslanja na analizu neurotransmitera i

njihovih metabolita u cerebrospinalnoj tečnosti, urinu ili plazmi. Generalno, nedostatak TH dovodi do sniženog nivoa kateholamina i njihovih metabolita, nedostatak AADC dovodi do smanjenja koncentracija kateholamina, serotonina i njihovih metabolita [slika 1.]. Kod nedostatka AADC takođe postoji akumulacija prekursora neurotransmitera, tačnije 5-hidroksitriptofana, levodope i njegovog metilovanog derivata, 3-O-metildope. Nedostatak D β H dovodi do smanjenja norepinefrina i povećanja dopamina, i nedostatak MAO-A dovodi do povećanja biogenih amina i njihovih O- metilovanih metabolita, kao i na smanjenje koncentracije njihovih deaminovanih metabolita. [1]

Terapija u nedostacima TH, AADC i D β H ima za cilj ispravljanje abnormalnosti neurotransmitera. Izbegavanje metaboličkog bloka koristeći levodopu / karbidopu zajedno sa agonistima dopamina doveli su do poboljšanja deficijencije TH. Inhibitori monoamino oksidaze, zajedno sa dopaminskim agonistima i vitaminom B6 (kofaktor za AADC) poboljšavaju simptome kod AADC deficijencije i dihidroksifenilserina (DOPS - dekarboksilovani u obliku norepinefrina) ispravio je nedostatak norepinefrina kod nedostatka D β H. [1]

1.2 Poremećaji neurotransmitera

Mozak obrađuje i šalje informacije putem upotrebe hemijskih transmitera. Kateholamini su grupa biogenih amina koji su neurotransmiteri i uključuju dopamin, norepinefrin i epinefrin (adrenalin). Disbalans kateholamina može dovesti do autonomne disfunkcije.

U nastavku je popis kateholaminskih poremećaja od kojih ćemo objasniti neke koji se karakterišu snažnim uticajem kateholamina kako na sam tok bolesti, tako i na simptome bolesti:

- Dopamin- β -hidroksilazni deficit
- Fehromocitom
- Neuroblastom

- Hemodektom
- Porodični paragangliomski sindrom
- Deficijencija tetrahidrobiopterina
- Nedostatak aromatične L-amino kisele dekarboksilaze
- Menkesova bolest
- Deficijencija monoamino oksidaze
- Poremećaji metabolizma dopamina
- Barorefleksna disfunkcija. [3]

2. Dopamin- β -hidroksalazni deficit

Dopamin - β - Hidroksalazni deficit karakteriše se simpatičkom noradrenergičnom denervacijom i adrenomedularnom insuficijencijom, ali je neoštećena vagalna i simpatička holinergička funkcija. To je rijetka, urođena, nasljedna forma teške ortostatske hipotenzije, uzrokovana potpunim odsustvom Dopamin- β -Hidroksilaze, enzima uključenog u konverziju dopamina u norepinefrin. [4]

Prisustvo ortostatske hipotenzije nije dokumentovano pre 20 godine života kod onih koji su pogođeni deficijencijom D β H. Međutim, tokom detinjstva poremećaji pokreta, zamor i epizodične nesvestice i sinkopa, često su prisutne [tabela 2.]. Simptomi ortostatske netolerancije postaju još gori u kasnoj adolescenciji i u ranom odraslom dobu. Pacijenti će doživjeti intenzivne simptome zbog ortostatske netrpeljivosti u jutarnjim satima, poviđenu tjelesnu temperaturu i nakon konzumacije alkohola, međutim, oni nemaju neke značajne simptome nakon obroka. Nakon fizičkog pregleda, pacijenti mogu otkriti nizak normalan (u ležećem položaju) krvni pritisak i nizak (u ležećem položaju) srčani uticaj. U uspravnom položaju, sistolni krvni pritisak uvek pada ispod 80 mm Hg, međutim, suprotno od drugih oblika autonomnih oštećenja, kompenzacijski rast srčanog udara je u potpunosti očuvan. [5]

Pacijenti sa nedostatkom DBH posjeduju sve mašine za efikasno djelovanje neurotransmitera, ali jednostavno imaju "lažni neurotransmiter", dopamin, umesto fiziološkog neurotransmitera, norepinefrina. Alternativni terapijski pristupi su bili

smanjivanje prvog (sa metirozinom) ili povećanje poslednjeg (sa dihidroksifenilserinom).

Metirozin je inhibitor tirozin hidrosilaze i smanjuje sintezu kateholamina, kako na periferiji, tako i u centralnom nervnom sistemu. Metirozin ne pokazuje željene efekte kod zdravih osoba. S druge strane, porast krvnog pritiska sa metirozinom kod pacijenata ukazuje na to da dopamin ima dejstvo depresora i da ovaj efekat može biti oslabljen od strane agenta koji je rezultirao smanjenom sintezom i oslobađanjem dopamina. Utvrđeno je da metirozin ima snažan odgovor na pritisak.

Sa L-dihidroksifenilserinom (L-DOPS) je postignut povoljniji dugoročni rezultat. Ovaj agens je prolijek koji deluje na osnovu endogene dopa dekarboksilaze da bi se dobio norepinefrin. DBH nije potreban za pretvaranje DOPS u norepinefrin i, prema tome, ovaj enzim bi mogao da bude zamijenjen od strane DOPS kod pacijenata kod kojih je bio neispravan. Upotreba DOPS kod ovih pacijenata dovela je do dramatičnog povećanja krvnog pritiska i restauracije nivoa norepinefrina u plazmi i urinu prema normalnim vrijednostima. Dugotrajno iskustvo sa ovim lekom ukazuje na kontinuiranu efikasnost u režimu od 250 mg ili 500 mg. [4]

3. Fehromocitom

Feohromocitom je obično benigni, dobro zatvoren, lobularni, vaskularni tumor koji može težiti manje od 70 g do 3600 g. Sastoji se od hromafinskog tkiva nadbubrežne srži ili simpatičke paraganglije. Najočigledniji simptom, koji odražava povećanu sekreciju epinefrina i norepinefrina, je hipertenzija, koja može biti u obliku paroksizme hipertenzivne krize ili u obliku permanentne arterijske hipertenzije. Napadi se mogu pojaviti svakih nekoliko mjeseci ili nekoliko puta dnevno, a obično traju manje od pet minuta. Fizički i emocionalni naponi mogu pokrenuti napad. U prvom slučaju do klasičnih kriza dolazi zbog intermitentnog izlučivanja velike količine kateholamina, a precipitirajuće faktore predstavljaju jake emocije, fizički rad, nagla promena položaja tela ili pritisak na tumor. Javljaju se jake glavobolje pulsirajućeg karaktera, osećaj straha i uznemirenost, preznojavaње, lupanje srca, ponekad prekordijalni bolovi, muka i povraćanje, premore, u nekim slučajevima i gubitak vida. Srčana radnja je veoma ubrzana, može doći i do prolazne

hiperglikemije. Napadi se u početku rijetki, a kasnije postaju sve češći. Između napada je krvni pritisak normalan. [6]

4. Neuroblastom

Neuroblastom je poznat kao sarkom koji se sastoji od malignih neuroblasta, koji se obično pojavljuju u autonomnom nervnom sistemu ili u nadbubrežnoj srži. Smatra se tipom neuroepitelnog tumora i javlja se uglavnom kod dojenčadi i djece do desetogodišnjeg uzrasta.

Osamdeset pet posto slučajeva se javlja prije šeste godine, a potiče od nezrelih nediferenciranih neuroblasta porijeklom sa neuronskog grebena. Dvije trećine neuroblastoma se javljaju u nadbubrežnoj žlezdi, ali se takođe mogu pojaviti tamo gde postoje simpatični nervi, kao što su grudi, karlica, abdomen i vrat. [7]

Ćelije neuroblastoma često luče supstance kao što su kateholamini i vazointestinalni peptide koji su odgovorni za neke od simptoma ovog tumora (npr. proliv, znojenje), a povećana koncentracija njihovih metabolita u mokraći može pomoći u dijagnosticiranju bolesti. U liječenje neuroblastoma se koriste hirurške operacije, hemoterapija i zračenje. [8]

Najčešći klinički simptomi: groznica, gubitak tjelesne mase, slabost, abdominalni bolovi, anoreksija, anemija, bolove u kostima, proptozu, bledilo, periorbitalne ekhimoze, pojavu modrica, neurološke manifestacije i moguću hipertenziju. [7]

5. Deficijencija tetrahidrobiopterina

Tetrahidrobiopterinski nedostatak je defekt u enzimima koji su potrebni za sintezu kateholomina, što dovodi do nedostatka u neurotransmiterima. Simptomi počinju između drugog i osmog mjeseca starosti i uključuju nestabilnu tjelesnu temperaturu, poteškoće kod gutanja, hipersalivaciju, suženje zjenice, ptoze očnih kapaka, smanjenu pokretljivost, pospanost i razdražljivost. [9]

Jedno istraživanje grupe švajcarskih naučnika opisalo je terapiju, kliničke i biohemijske nalaze i ishod 26 bolesnika sa deficijencijom 6-piruvoil-tetrahidropterin sintetaze (PTPS) i

10 pacijenata sa nedostatkom dihidropteridin reduktaze (DHPR). Ovo su dva najčešća oblika autozomno-recesivnog naslednog tetrahidrobiopterina (BH4). U vrijeme dijagnoze, doza BH4 i prekursora neurotransmitera, supstituciona folna kiselina i nivoi 5-hidroksiindolsirćetne kiseline (5HIAA) i homovanilične kiseline (HVA) u cerebrospinalnoj tečnosti (CSF) su suštinski parametri u praćenju pacijenata.

Nedostatak DHPR-a je ozbiljniji od deficijencije PTPS-a i očigledno je početak tretmana taj koji određuje rezultat. Podaci iz ovog ispitivanja ukazuju na to da je dijagnoza u prvom mjesecu života od suštinskog značaja za dobar rezultat i da će niska vrijednost cerebrospinalne 5 HIAA i HVA u CSF biti indikator za budući razvoj bolesti. [10]

6. Nedostatak aromatične L-amino kisele dekarboksilaze

To je enzim iz klase lijaza koji katalizuje dekarboksilaciju aromatičnih aminokiselina, naročito konvertovanje dopamine u dopamin, triptofana u triptamin i hidrokstriptofana u serotonin. Enzim se zatim vezuje za piridoksal fosfatni kofaktor i javlja se u jetri, bubrezima, mozgu [slika 3.]. [11]

Klinička simptomi mogu uključiti temperaturnu nestabilnost, ptozu očnih kapaka, hipersalivaciju, distalnu horeju, teškoće gutanja, pospanost, razdražljivost, trunku hipotoniju, oculogirske krize, identifikovati učenike. [11]

7. Deficijencija monoamino oksidaze

Završetak neurotransmisije serotonina (5-hidroksitriptamin, 5-HT) reguliše se njegovim uzimanjem pomoću 5-HT transportera (5-HTT), kao i degradacije monoaminom oksidazom (MAO) -A. Nedostatak MAO-A dovodi do širokog skupa promjena u ponašanju, uključujući i ponavljanje određenih pokreta i socijalne defekte. Ove anomalije su vjerovatno povezane sa

5-HT holinerginskim homeostatskim disbalansima. Međutim, uloga 5-HTT kod ovih abnormalnosti ostaje nejasna. [12]

8. Poremećaji metabolizma dopamine

Dopamin u centralnom i perifernom nervnom sistemu deluje kao neurotransmiter. Deluje i kao hormon koga luči hipotalamus, a koji inhibira lučenje prolaktina iz hipofize. Iz dopamina se sintetiše adrenali Dopamin se odstranjuje iz sinaptičke pukotine reapsorpcijom u presinaptičke završetke. Ovaj transport vrši se aktivno, kao kotransport sa jonima natrijuma.

Resorbovani dopamin se razgrađuje u citoplazmi neurona ili se ponovo skladišti u vezikule. U razgradnji dopamina učestvuju dva enzima: katehol-O-metiltransferaza (KOMT) i monoamin oksidaza-A (MAO-A). Njegovom razgradnjom nastaju dihidroksifenilsirćetna kiselina i hemovanilinska kiselina [slika 1.]. One se izlučuju mokraćom i mjerenje njihove koncentracije u mokraći koristi se za dijagnozu nekih bolesti metabolizma kateholamina.[13]

Kod šizofrenije i raznih psihoza je aktivnost dopaminergički neurona u limbičkom sistemu povećana. Lekovi koji inhibiraju ove receptore (neurone) koriste se za lečenje šizofrenije. Zatim kod Parkinsonove bolesti koja nastaje usljed propadanja neurona koji luče dopamin. Karakteriše se tremorom, poremećajima hoda, mimike, povećanim tonusom mišića (rigor), nestabilnošću, vegetativnim simptomima. [14] Kod narkomanije, mnoge droge aktiviraju dopaminske receptore i dovode do euforije i izazivaju zavisnost. [15]

9. Barorefleksna disfunkcija

Da bi se održao pritisak, neophodan je odgovarajući barorefleksni odgovor koji kreće od karotidnog sinusa i luka aorte i zatim n. vagusom i n. glossopharingeusom dolazi do jezgra solitarnog trakta koji se nalazi u moždanom stablu. [4] Baroreceptorni refleks je autonomni refleks koji nastaje usljed istežanja baroreceptora pri povećanju arterijskog

krvnog pritiska, što dovodi do njegovog spuštanja na normalan nivo. [5] Tako da svaka lezija baroreflexnog luka za posljedicu može imati ortostatsku hipotenziju. [4]

Na pojavu ortostatske hipotenzije utiču sva stanja koja mijenjaju otpuštanje noradrenalina. Tako da 10% oboljelih od šećerne bolesti i čak 47% oboljelih od Parkinsonove bolesti imaju simptome povezane s ortostatskom hipotenzijom. [6]

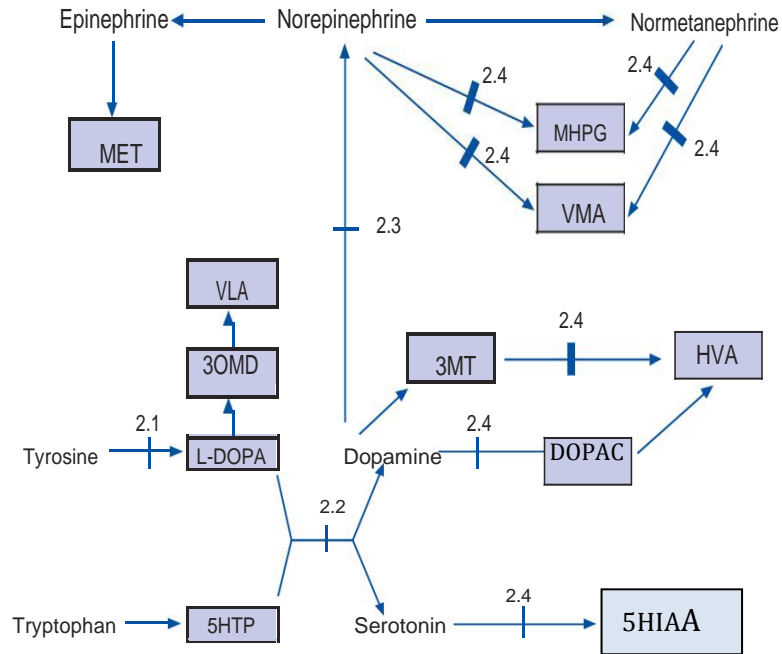
Baroreceptorska disfunkcija može biti rezultat zračenja vrata i grudnog koša, operacije glave i vrata i cerebrovaskularnih nesreća koje uključuju oštećenje moždanog stabla. Kontrola baroreflexne disfunkcije predstavlja izazov, jer je edukacija pacijenata, promjene u načinu života i podrška porodice izuzetno važna u upravljanju krvnim pritiskom. [7]

Klonidin je antihipertenziv prvog izbora kod hipertenzije izazvane na ovaj način. Nisko dozni benzodiazepini su od pomoći kod suzbijanja simpatičkog ubrzanja. [7]

Zaključak

Primarni poremećaji metabolizma serotonina i kateholamina su tek skoro prepoznati i svi detalji rane kliničke slike još uvijek nijesu jasno razjašnjeni. Nažalost, nijedan od ovih poremećaja se ne može detektovati korišćenjem normalnih procedura skrininga (organske kiseline, aminokiseline itd.), iako povećanje urinarne vanilmliječne kiseline može ukazati na nedostatak AADC. Sistematsko istraživanje biogenih amina u budućnosti bi trebalo da dovede do usavršavanja različitih pristupa koji bi doveli do ranijeg otkrivanja ovih poremećaja metabolizma.

Prilozi



Slika 1. Metabolizam serotonina i kateholamina. 2.1 = tirozin hidroksilaza; 2.2 = aromatična L-amino kiselinska dekarboksilaza; 2.3 = dopamine - β -hidroksilaza; 2.4 = mono-amino oksidaza. VLA = vanillic acid; 3OMD = 3-O-methyldopa; 5HTP = 5-hydroxytryptophan; 5HIAA = 5-hydroxyindoleacetic acid; DOPAC = dihydroxyphenylacetic acid; HVA = homovanillic acid; VMA = vanillylmandelic acid; MHPG = 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol; MET = metanephrine; 3MT = 3-methoxytyramine.

Tabela 1. Poremećaji metabolizma kateholamina na nivou određenih enzima.

Poremećajem zahvaćena komponenta	Zahvaćena tkiva
1. Nedostatak Tirozin hidroksilaze	Mozak, bubrezi
2. Nedostatak aromatične L-amino kisele dekarboksilaze	Mozak, jetra, bubrezi, periferni neuroni
3. Nedostatak dopamin - β -hidroksilaze	Mozak, periferni neuroni
4. Nedostatak monoamino oksidaze A	Prisutan svugdje

Tabela 2. Nedostatak D β H

System	Symptoms/markers	Neonatal	Infancy	Childhood	Adolescence	Adulthood
Characteristic clinical findings	Delay in opening eyes	±				
	Ptosis of eyelids	±	±	±	±	±
	Hypoglycemia	±	±			
	Hypothermia	±	±			
	Orthostatic hypotension				+	+
Special ^b laboratory	Seizures ^a				+	+
	Norepinephrine (P, U, CSF)					
	Dopamine (P)					
	Epinephrine (P)					
	L-Dopa (P, CSF)					
	3OMD (P)				-n	-n
	D H (P) ^c					
	HVA (U, CSF)					
	MHPG (CSF)					
	VMA (U)					
Eye	Ptosis	±	±	±	±	±
Cardiac	ECG				±	±
CNS	Hypotonia	±			±	±

Tabela 3. Nedostatak aromatične L-amino kisele dekarboksilaze

System	Symptoms/markers	Neonatal	Infancy	Childhood	Adolescence
Characteristic clinical findings	Oculogyric crises		+	+	+
	Hypotonia	+	+	+	+
	Sweating		+	+	+
	Retardation		+	+	+
	Temperature instability	+	+		
	Chorea		+	+	+
	Ptosis of eyelids	+	+	+	+
Special laboratory	MRI/CAT		± cerebral atrophy		
	Prolactin	↑			
	Norepinephrine (P)		↓		
	Epinephrine (P)	↓			
	L-Dopa (P, U, CSF)	↑	↑		
	3OMD (P, U, CSF)				
	5HTP (P, U, CSF)	↓	↓		
	Serotonin (BL)				
	L-Dopa decarboxylase (P)	↓↓↓	↓↓↓		
	HVA (CSF)				
	5HIAA (CSF)	↑			
Eye	Organic acids (U) (vanillic acid)				
	Oculogyric crises		+	+	+
	Ptosis	+	+	+	+
GI	Miosis	+	+		
	Reverse Argyll Robertson pupil		±		
	Feeding difficulties	+	±	±	±
CNS	Hypersalivation		+	+	+
	Gastroesophageal reflux		±	±	±
	Chorea/athetosis		+	+	+
	Torticollis		±		
	Dystonia		±	±	±
	Irritability	+	+		
	MR		+	+	+
Temperature	Truncal hypotonia	+	+	+	+
	Limb hypertonia		+	+	+
	Developmental delay		+	+	+
Dermatological	Unstable	+	+		
	Pallor		+		
Other	Excess sweating		+	+	+
	Diurnal variation		±	±	±

Reference

1. Keith Hyland. BIOPKU genotypes database. Disorders of Neurotransmitter Metabolism [Internet]. Springer: Pediatric Neurotransmitter Disease Association; nepoznat datum. [26. oktobar 2017].
Dostupno na: http://www.biopku.org/pdf/nt_diag.pdf
2. Pharmacological Reviews. Catecholamine Metabolism: A Contemporary View with Implications for Physiology and Medicine [Internet]. Maryland: American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics; 2006. [26. oktobar 2017]
Dostupno na: <http://pharmrev.aspetjournals.org/content/56/3/331>
3. National Dysautonomia Research Foundation. Catecholamine Disorders [Internet]. Red Wing: The National Dysautonomia Research Foundation; 2008. [27. Oktobar 2017] Dostupno na: <http://ndrf.org/catechol.htm>
4. Vanderbilt Autonomic Dysfunction Center. Dopamine-Beta-Hydroxylase Deficiency [Internet]. Nashville: Vanderbilt University Medical Center; [28, oktobar 2017]
Dostupno na: <https://ww2.mc.vanderbilt.edu/ad/4792>
5. National Dysautonomia Research Foundation. Dopamine - β - Hydroxylase Deficiency [Internet]. Red Wing: The National Dysautonomia Research Foundation; 2008. [27. Oktobar 2017]
Dostupno na: <http://ndrf.org/dopamine.htm>
6. National Dysautonomia Research Foundation. Pheochromocytoma [Internet]. Red Wing: The National Dysautonomia Research Foundation; 2008. [27. Oktobar 2017]
Dostupno na: <http://ndrf.org/pheochro.htm>
7. National Dysautonomia Research Foundation. Neuroblastoma [Internet]. Red Wing: The National Dysautonomia Research Foundation; 2008. [28. Oktobar 2017]
Dostupno na: <http://ndrf.org/neurobla.htm>
8. Macmillan Cancer Support. Neuroblastoma in children [Internet]. England and Wales: We are Maxmillan cancer support; 2016. [27. Oktobar 2017] Dostupno na: <https://www.macmillan.org.uk/cancerinformation/cancertypes/childrenscancers/typesofchildrenscancers/neuroblastoma.aspx>

9. Jäggi, L N. Outcome and long-term follow-up of 36 patients with tetrahydrobiopterin deficiency [Internet]. Zurich: University of Zurich, Faculty of Medicine; 2008. [28. Oktober 2017]
Dostupno na: <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/4368/>
10. National Dysautonomia Research Foundation. Tetrahydrobiopterin Deficiency [Internet]. Red Wing: The National Dysautonomia Research Foundation; 2008. [28. Oktober 2017] Dostupno na: <http://ndrf.org/tetrahyd.htm>
11. National Dysautonomia Research Foundation. Aromatic L- Amino Acid Decarboxylase Deficiency [Internet]. Red Wing: The National Dysautonomia Research Foundation; 2008. [28. Oktober 2017]
Dostupno na: <http://ndrf.org/aromatic.htm>
12. Journal of Psychiatric Research. The aggression and behavioral abnormalities associated with monoamine oxidase A deficiency are rescued by acute inhibition of serotonin reuptake [Internet]. Elsevier Inc.; 2014. [28. Oktober 2017]
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4114985/>
13. Brain - A journal of neurology. Brain monoamine oxidase B and A in human parkinsonian dopamine deficiency disorders [Internet]. Oxford University Press; 2017. [28. Oktober 2017]
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29050386#>
14. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis [Internet]. Houston: BMJ Journals; 2008. [28. oktober 2017]
Dostupno na: <http://jnp.bmj.com/content/79/4/368.full>
15. Clark AM et al. Dopamine D2 Receptors in the Paraventricular Thalamus Attenuate Cocaine Locomotor Sensitization [Internet]. New York: eNeuro; 2017. [28. oktober 2017]
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29071300>
16. National Dysautonomia Research Foundation. Baroreflex Failure [Internet]. Red Wing: The National Dysautonomia Research Foundation; 2008. [27. oktober 2017]
Dostupno na: <http://ndrf.org/barorefle.htm>

17. Turk Kardiyol Dern Ars. Baroreflex failure syndrome: a rare complication of bilateral carotid body tumor excision [Internet]. Istanbul: Lutfi Kirdar Kartal Education and Research Hospital; 2010. [27. Oktobar 2017]
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20935434>
18. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet. Ortostatska hipotenzija [Internet]. Zagreb: Nina Vrsaljko; 2014. [28. oktobar 2017] Dostupno na: <https://repositorij.mef.unizg.hr/islandora/object/mef%3A142/datastream/PDF/view>
19. Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives. Recurrent syncope, orthostatic hypotension and volatile hypertension: think outside the box [Internet]. Easton: J Community Hosp Intern Med Perspect; 2013. [28. Oktobar 2017]
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3716024/>