



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

Mit dem Eisenhaushalt assoziierte Erkrankungen.
Ernährungsphysiologische und therapeutische Aspekte

Verfasserin

Bettina Krupitz

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Naturwissenschaften (Mag.rer.nat.)

Wien, 2012

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 474

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Ernährungswissenschaften

Betreuerin / Betreuer:

O. Univ.-Prof. Dr. Hans Goldenberg

Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei Herrn O. Univ. Prof. Dr. Hans Goldenberg dafür bedanken, dass er es mir ermöglicht hat, dieses Thema zu behandeln.

Ganz besonders bedanke ich mich bei Dr. Brigitte Sturm für ihre liebe Unterstützung und Geduld im Rahmen der Erstellung meiner Diplomarbeit.

Besonders dankbar bin ich meiner Familie, die mich während meines gesamten Studiums unterstützt hat und nie aufgehört hat an mich zu glauben. Fürs Korrekturlesen meiner Arbeit möchte ich mich bei meiner Mutter bedanken.

Im Speziellen bedanke ich mich bei meiner Schwester Birgit, die mir mit tatkräftiger Unterstützung immer zur Seite gestanden ist.

Außerdem danke ich meinem Freund Bernhard, der mich beim Formatieren der Arbeit unterstützt hat und mich aufbaute, wenn es notwendig war.

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VIII
1 EINLEITUNG	1
2 EISENSTOFFWECHSEL	3
2.1 Intestinale Eisenabsorption	3
2.2 Eisentransport und Speicherung	5
2.2.1 Transferrin	5
2.2.2 Transferrinrezeptor	6
2.2.3 Ferritin	7
2.3 Intrazelluläre Regulation der Eisenhomöostase	9
2.3.1 Iron Responsive Elements (IRE´s)	9
2.3.2 Iron responsive Protein (IRP`s)	11
2.4 Regulation der intestinalen Eisenresorption	13
2.4.1 Hepcidin	13
2.5 Regulation des zellulären Eisenmetabolismus	15
2.5.1 Aufnahme von Transferrin gebundenem Eisen	15
2.5.2 Nicht Transferrin gebundenes Eisen (NTBI)	17
2.6 Eisen und oxidativer Stress	19
2.6.1 Entstehung von freien Radikalen	19
2.6.2 Oxidativer Stress und Eisen	21
2.7 Eisen-Schwefel-Cluster [Fe-S]	23
3 ERKANKUNGEN	26
3.1 Krankheiten mit Eisenüberladung	27

3.1.1	Alzheimer	27
3.1.1.1	Klassifikation	27
3.1.1.2	Prävalenz	28
3.1.1.3	Pathogenese	29
3.1.1.4	Alzheimer und Eisen	32
3.1.2	Morbus Parkinson	34
3.1.2.1	Klassifikation	35
3.1.2.2	Prävalenz	35
3.1.2.3	Pathogenese	36
3.1.2.4	Diagnose	39
3.1.2.5	Therapie	39
3.1.2.5.1	Medikamentöse Therapie	40
3.1.2.5.2	Operative Interventionen	41
3.1.2.6	Parkinson und Eisen	41
3.1.3	Amyotrophe Lateralsklerose	43
3.1.3.1	Klassifikation	43
3.1.3.2	Prävalenz	43
3.1.3.3	Pathogenese	44
3.1.3.4	Therapie	45
3.1.3.4.1	Medikamentöse Therapie	46
3.1.3.4.2	Nicht medikamentöse Therapie	46
3.1.3.4.3	Stammzellentransplantation	46
3.1.3.5	Amyotrophe Lateralsklerose und Eisen	47
3.1.4	Friedreich Ataxie	49
3.1.4.1	Klassifikation	49
3.1.4.2	Prävalenz	49
3.1.4.3	Pathogenese	50
3.1.4.4	Diagnose	51
3.1.4.5	Therapie	51
3.1.4.5.1	Eisenchelatoren	52
3.1.4.5.2	Antioxidantien	52
3.1.4.5.3	Erythropoietin	53

3.1.4.6	Friedreich Ataxie und Eisen	53
3.1.5	Huntington	55
3.1.5.1	Prävalenz	55
3.1.5.2	Pathogenese	56
3.1.5.3	Symptome	57
3.1.5.4	Diagnose	58
3.1.5.5	Therapie	59
3.1.5.5.1	Nicht medikamentöse Therapien	59
3.1.5.5.2	Medikamentöse Therapie	59
3.1.5.6	Huntington und Eisen	60
3.1.6	Hereditäre Hämochromatose	62
3.1.6.1	Klassifikation	63
3.1.6.2	Prävalenz	63
3.1.6.3	Pathogenese	64
3.1.6.3.1	TYP 1	64
3.1.6.3.2	TYP 2	65
3.1.6.3.3	TYP 3	67
3.1.6.3.4	TYP 4	67
3.1.6.4	Symptome	67
3.1.6.5	Diagnose	68
3.1.6.6	Therapie	69
3.1.6.6.1	Aderlasstherapie	69
3.1.6.6.2	Eisenchelatoren	70
3.2	Erkrankungen mit Eisenmangel	71
3.2.1	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-syndrom	71
3.2.1.1	Klassifikation	71
3.2.1.2	Prävalenz	71
3.2.1.3	Pathogenese	72
3.2.1.4	Therapie	73
3.2.1.4.1	Medikamentöse Therapie	73
3.2.1.4.2	Nicht medikamentöse Therapie	73
3.2.1.4.2.1	Ernährung	73

3.2.1.5	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-syndrom und Eisen	74
3.2.2	Restless Legs Syndrom	75
3.2.2.1	Klassifikation	75
3.2.2.2	Prävalenz	76
3.2.2.3	Pathogenese	77
3.2.2.4	Therapie	77
3.2.2.4.1	Medikamentöse Therapie	78
3.2.2.4.1.1	Eisensupplemente	78
3.2.2.4.2	Nicht medikamentöse Therapie	78
3.2.2.5	Restless Legs Syndrom und Eisen	79
4	ZUSAMMENFASSUNG	82
5	SUMMARY	84
6	LITERATURVERZEICHNIS	85

Abkürzungsverzeichnis

δ-ALA Synthase 2	δ-Aminolävulinatsynthase 2
AADG	L-Aminosäure Decarboxylase
AD	Alzheimer Krankheit
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
β-APP	Amyloid-Precursor-Proteins
APOE ε4	Apolipoprotein E 4
CCT	Computertomographie
COMP	Catechol-O-methyl transferase
CSF	Cerebrospinalenflüssigkeit
D2	Dopamin 2-Rezeptoren
DAT	Dopamintransporter
DAT 1	Dopamintransporter-1
DDI	Dopamindecarboxylase-Inhibitor
DMT 1	Divalenter Metall transporter 1
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalographie
EPR	Elektronenresonanz Signale
fAls	familiäre Amyotrophe Lateralsklerose
Fe-S	Eisenschwefelcluster
Fe-Tf	Transferringebundenes Eisen
FPN 1	Ferroportin1
FPN	Ferroportin
Ft	Ferritin
GPI	Glycosyl-Phosphatidyl- Inositol
HAMP	Hepcidin antimikrobielles Peptid
HFE	Hämochromatosegen
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor

HiPIP	high potential iron sulfur protein
HJV	Hemojuvelin
HVA	Homovanilinkonzentration
ICD-10	International classification of disease
IL-6	Interleukin 6
IRE´s	Iron Responsive Elements
IRP 1	Iron-regulated proteins 1
IRP 2	iron regulated protein 2
JAK/STAT	Januskinase/ Signal Transducers und Activators of Transcription
LIP	Labiler Eisenpool
loLIP	low potential iron sulfur protein
MAT	Methionin-Adenosyltransferase
MHC1	Major Histocompatibility Complex 1
MRT	Magnetresonanztomographie
NTBI	Nicht -Transferrin gebundem Eisen
3-OMD	L-Dopa 3-O-methyldopa
PARK 1	α -Synukleingen
PLMS	periodischen Beinbewegungen im Schlaf
PLS	primäre Lateralskerose
PMA	progressive Muskelatrophie
ROS	reaktiven Sauerstoffspezies
sALS	sporadischer ALS
SN	Substantia nigra
SOD1	Superoxiddismutase1
SOD1-G93A	gain-of-function-Mutation
SPECT	Single-Photonen Emission Computertomographie
SSRIs	Serotoninwiederausnahmehemmer
STAT 3	Signal Transducers und Activators of Transcription
STEAP 3	six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3
Tf	Plasmatransferrin

TfR	Transferrinrezeptor
TfR 1	Transferrinrezeptor1
TfR 2	Transferrinrezeptor1
TH	Thyrosinhydroxylase
UTR	nichttranslatierter Abschnitt
WHO	Weltgesundheitsorganisation
Zip14	Zinktransporter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Regulation der Eisenhomöostase	4
Abbildung 2:	Struktur von Ferritin	8
Abbildung 3:	Funktion von IRP 1 und IRP 2 für die intrazelluläre Eisenhomöostase	12
Abbildung 4:	Regulation der Eisenhomöostase durch Hepcidin	15
Abbildung 5:	Transferrin gebundene Eisenaufnahme	17
Abbildung 6:	Entstehung von reaktiven Sauerstoffverbindungen und deren Abbau	21
Abbildung 7:	Struktur der zwei häufigsten Eisenschwefelcluster [Fe-S]	24
Abbildung 8:	Prozentuelle Verteilung der Geschlechter in Österreich bei Personen über 60 Jahre (Durchgeführt im Jahr 2000)	28
Abbildung 9:	Charakteristische Veränderung der Gehirne von Alzheimerpatienten	30
Abbildung 10:	Einfluss von SERF1a bei der Entstehung von Amyloiden	32
Abbildung 11:	Dopaminkonzentration im Gehirn	37
Abbildung 12:	Wirkungsmechanismus einer L-DOPA Therapie	40
Abbildung 13:	Krankheitsverlauf in SOD1-G93A tragenden Mäusen	48
Abbildung 14:	Zusammenhang zwischen Anzahl der Wiederholungen und Ausbruchsalter	57
Abbildung 15:	Krankheitsverlauf von Huntington	58
Abbildung 16:	MRT der Leber	62
Abbildung 17:	Klassifizierung der Hereditären Hämochromatose	63
Abbildung 18:	Produktion von Dopamin und 3-O-Methyldopa aus L-Dopa	80

1 EINLEITUNG

Eisen ist das vierthäufigste Element der Erdoberfläche. Schon in den frühesten Phasen der Erdgeschichte spielt Eisen in zahlreichen biochemischen Reaktionen, welche essenziell für das menschliche Leben sind, eine wesentliche Rolle. Durch die Sauerstoffabhängigkeit von Lebewesen kann Eisen leicht zu Fe^{3+} oxidieren. [PONKA et al., 2007]

Eisen kann in zahlreichen Proteinen eingebaut werden, entweder in Form von organischen Co-Faktoren z.B. Hämoglobin oder als anorganischer Co-Faktor z.B. Eisenschwefelcluster (Fe-S) oder als funktionelle Gruppe. [LILL, 2009]

Eisen enthaltende Proteine haben unterschiedliche Funktionen, wie z.B. beim Elektronentransfer in der Atmungskette, beim Sauerstofftransport, als Katalysator bei Biogenese oder Biosynthese, Transkriptionsfaktor, bei der DNA Synthese und DNA Reparatur. [SCHEFTEL et al., 2010], [EVSTATIEV et al., 2011]

Der menschliche Körper enthält ca. 3 – 5g Eisen, welches zu 65% an Hämoglobin, zu 4,5% an Myoglobin gebunden ist und zu 2% in Enzymen enthalten ist. (Cytochrome, Katalase, Peroxidase) Das restliche Eisen liegt als Depoteisen in Ferritin oder Hämosiderin vor. [LÖFFLER et al., 2006]

Eisen liegt in den Oxidationsstufen Fe^{2+} und Fe^{3+} vor und kann durch Elektronenübertragung leicht von einer Stufe zur anderen wechseln. [EVSTATIEV et al., 2011]

Die Eisenhomöostase muss strengstens reguliert werden, da zu geringe Mengen zu Eisenmangelanämien führen, und ein Überfluss nicht nur den oxidativen Stress fördert, sondern auch an der Mitenstehung von zahlreichen Erkrankungen beteiligt ist. Imbalancen von Eisen im Gehirn kann die Entstehung von neurodegenerativen Erkrankungen - wie zum Beispiel

Alzheimer, Parkinson, Huntington, Amyotrophe Lateralsklerose - fördern.
[YOUDIM et al., 2005], [CONNOR et al., 1992], [ROUAULT, 2001]
[RIVERA-MANCIA et al., 2010]

Ziel der Arbeit ist es, einen Überblick über den Einfluss von Eisen bei der Entstehung zahlreicher neurodegenerativer Erkrankungen wie z.B. Alzheimer, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Amyotrophe Lateralsklerose, Friedreich Ataxie, aber auch Erkrankungen wie Hereditäre Hämochromatose, Aufmerksamkeitsdefizit Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) und Restless Legs Syndrom zu erstellen.

Bei den genannten Erkrankungen kommt es zu erhöhten Eisenakkumulationen, ausser bei ADHS und Restless Legs Syndrom, da werden zu geringe Eisenkonzentrationen für die Mitentstehung verantwortlich gemacht.

Eisen spielt bei zahlreichen Funktionen im Gehirn eine wesentliche Rolle. Eine Fehlfunktion des im Gehirn vorhandenen Eisen führt zu neuronalem Tod und als Folge zu zahlreichen Erkrankungen, unter anderem Alzheimer, Morbus Parkinson und Amyotrophe Lateralsklerose.

[LI et al., 2011]

2 EISENSTOFFWECHSEL

2.1 Intestinale Eisenabsorption

Die Eisenaufnahme aus der Nahrung erfolgt vor allem im Duodenum und im oberen Jejunum.

Dabei entspricht das täglich absorbierte Eisen den Eisenverlusten. 1-2 mg Eisen gehen pro Tag durch Blutungen, Schweiß, Hautschuppen und Urin verloren.

Da Menschen keinen physiologischen Mechanismus für die Regulation der Ausscheidung von überschüssigen Eisen besitzen, muss die Eisenhomöostasis über die intestinale Eisenabsorption reguliert werden. [KNUTSON, 2010], [HAN, 2011] [GKOUVATSOS et al., 2011]

Die Wiederverwertung von Eisen (20 - 30g/Tag) aus abgestorbenen Erythrozyten durch Makrophagen spielt ebenfalls eine wesentliche Rolle.

Eisen liegt in der Nahrung entweder als Hämeisen in tierischen Lebensmittel (5 - 10%) oder als Nichthämeisen in pflanzlichen Lebensmittel (90 - 95%) vor. Die Absorptionsrate für Hämeisen beträgt 20 - 30%. [HALLBERG et al., 1979] Im Gegensatz ist die Absorptionsrate für Nichthämeisen nur 1 – 10%. [SHARP et al., 2010]

Das absorbierte Eisen deckt nur einen kleinen Anteil des Eisenbedarfs. Der Rest zirkuliert zwischen Funktionseisen (Erythrozyten), Speichereisen (Ferritin) und Transporteisen (Transferrin). [WICK et al., 2002]

Nicht gebundenes Eisen kann durch die Bildung von freien Radikalen äußerst toxisch wirken und zur Schädigung von Membranlipiden, DNA und Proteinen führen. [EVSTATIEV et al., 2011]

Eisen wird im Duodenum und im oberen Jejunum vor allem als Fe^{2+} absorbiert und durch die Endooxidase 1 zu Fe^{3+} oxidiert. Als Fe^{3+} kann es an Transferrin binden. In der Muscosazelle muss Fe^{3+} , bevor es an den Divalenten Metall Transporter 1 (DMT 1) gebunden werden kann, durch das Ferric Reductaseenzym oder Ascorbinsäure zu Fe^{2+} reduziert werden. [ANDREWS, 1999], [MUNOZ et al., 2009]

Bei geringem Eisenbedarf verweilt das Eisen in Form von Ferritin in den Hepatozyten. Wird Eisen benötigt, wird Fe^{2+} durch Caeruloplasmin zu Fe^{3+} [HELLMAN et al., 2002] oxidiert und über Ferroportin (FPN) durch die basolaterale Membran transportiert um im Blutplasma an Transferrin zu binden. [ANDERSON et al., 2009]

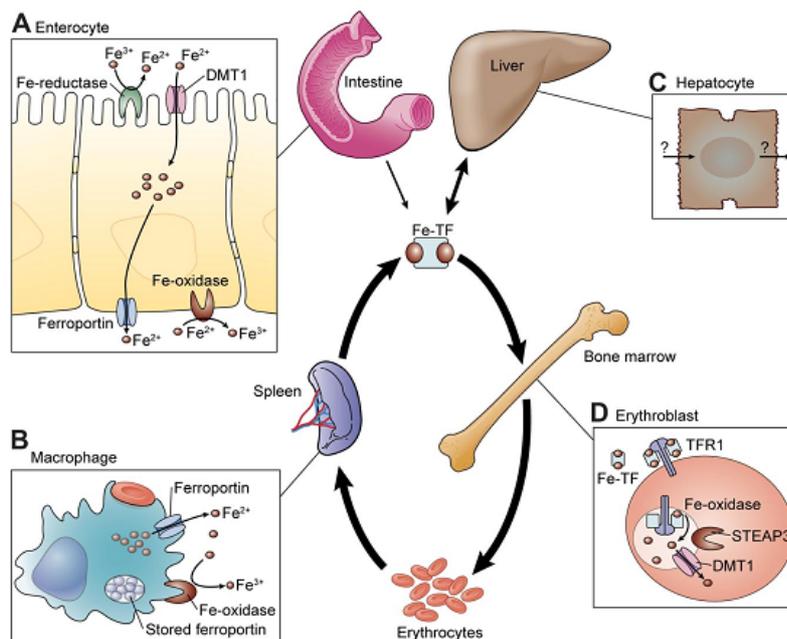


Abbildung 1: Regulation der Eisenhomöostase

TfR 1= Transferrinrezeptor 1 Divalenter Metall transporter 1 = DMT 1; STEAP 3= six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3; Fe-Tf = Transferrin-gebundenes Eisen

[ANDREWS, 2008]

2.2 Eisentransport und Speicherung

2.2.1 Transferrin

Plasmatransferrin (Tf) ist ein Chelator welcher in der Lage ist, Eisen fest und reversibel zu binden. Ein Plasmatransferrinmolekül kann 2 Atome Fe^{3+} mit hoher Affinität binden. [LIU et al., 2005]

Die Bindung vom Eisen an Transferrin hat drei Funktionen

1. hält Fe^{3+} unter physiologischen Bedingungen in einer löslichen Form
2. reguliert den Eisentransport und die Eisenaufnahme
3. verhindert die Bildung von toxischen freien Radikalen durch Eisen

[GKOUVATSOS et al., 2011]

Tf ist ein Glycoprotein mit einer Masse von 80kDa, von dem 20 genetische Varianten bekannt sind. Im Blutplasma wird Fe^{3+} an Transferrin gebunden da dreiwertiges Eisen im wässrigen Umfeld nur eine geringe Löslichkeit besitzt und bei einem physiologischen pH-Wert polymerisieren würde.

[LÖFFLER et al., 2006]

Transferrin wird vor allem in der Leber und in weiteren Organen, unter anderem im ZNS und den Testes synthetisiert. Neben Eisen kann Transferrin Kupfer, Mangan, Aluminium und Chrom transportieren. [EKMEKCIOGLU et al., 2006]

Unter normalen physiologischen Bedingungen liegt Transferrin zu 50% als Apotransferrin, zu 40% als Mono Transferrin und zu 10% als Holo Transferrin vor. [YOUNG et al., 1984]

Tf verhindert durch seine Pufferkapazität die schädliche Wirkung von toxischen freien Eisenionen auf das Gewebe und unterbindet die renale Eisenausscheidung.

Eisen, welches an Tf gebunden ist, wird zu 70 - 90% im Knochenmark für die Hämoglobinsynthese verbraucht. Ein geringer Anteil wird in die Eisenspeicher transportiert oder für die Synthese von Enzymen und Coenzymen benötigt.

[LÖFFLER et al., 2006]

Die Transferrinsättigung ist ein Indikator der Körpereisenspeicher und reflektiert die Balance zwischen reticuloendothelialer Eisensättigung und Knochenmarkaufnahme. Tf ist nur zu 30% mit Eisen gesättigt, um eine toxische Wirkung von Eisen zu verhindern. Die Eisensättigung ist von verschiedenen Faktoren abhängig, der Aufnahme von Eisen über die Nahrung, vom Knochenmark und anderen Eisen verbrauchenden Gewebe und der Menge an recyceltem Eisen.

Eine Eisensättigung von größer als 60% tritt bei Eisenüberladung unter anderem bei Hämochromatose auf. Dies führt zu einem Anstieg von nicht - Transferrin gebundenes Eisen (NTBI) und bewirkt eine vermehrte Ablagerung in den Parenchymzellen. [CRAVEN et al., 1987] [GKOUVATSOS et al., 2011]

2.2.2 Transferrinrezeptor

Der Transferrinrezeptor (TfR) ist ein Typ II Membranprotein, transportiert Transferrin gebundenes Eisen über rezeptorvermittelte Endozytose in die Zelle. [ENNS, 2001] [AISEN, 2004] Der Transferrinrezeptor ist ein Homodimer bestehend aus zwei identischen Untereinheiten. Der Rezeptor ist aus einer C-terminalen extrazellulären Domäne und einem N-terminalen Anteil auf Seiten des Cytoplasmas aufgebaut. [ANDERSON et al., 2009]

Transferrinrezeptor 1 (TfR1) bindet Eisen mit hoher Affinität [AISEN et al., 2004] [PONKA et al., 1999] und ist in zahlreichen Zellen, unter anderem in intestinalen Epithelzellen, Synzytiotrophoblasten der Plazenta und in neoplastischen Zellen exprimiert. [PONKA et al., 1999] [GKOUVATSOS et al., 2011]

Die Expression der TfR ist abhängig vom Eisenbedarf der Zelle und der Geschwindigkeit der Zellteilung. Erythrozyten mit hoher Hämoglobinsynthese und rascher Teilungsrate besitzen einen großen Anteil an TfR an der Zelloberfläche.

Neben dem TfR1 ist noch ein weiterer Transferrinrezeptor (TfR 2) bekannt, der von seiner Struktur sehr dem TfR1 ähnlich ist. [ANDERSON et al., 2009]

TfR 2 spielt beim Überwachen der Körpereisenkonzentrationen und bei der Expression von Hepcidin (essenziell für das Aufrechterhalten der Eisenhomöostase) eine wesentliche Rolle. [PIETRANGELO et al., 2010]
[SHEFTEL et al., 2012]

Die Wechselwirkung von TfR und Transferrin ist abhängig von dem Hämochromatosegen (HFE). Durch Mutation des HFE Gens, welches hauptsächlich in den Dünndarmepithelzellen und in der Leber exprimiert wird, erhöht sich die Eisenabsorption in der Muskosa. Dies führt zur Ablagerung von Eisen in zahlreichen Organen, unter anderem im Pankreas, Myokard und in der Leber. Die Mutation des HFE Gens gilt als Ursache für die autosomal rezessiv vererbte Erkrankung Hämochromatose.

Das HFE-Protein bildet einen Komplex mit TfR und bewirkt eine Affinitätsveränderung zwischen Transferrin und TfR. [EKMEKCIOGLU et al., 2006]

2.2.3 Ferritin

Ferritin kann Eisen speichern und es in einer löslichen bioverfügbaren Form halten. Ferritin ist ein kugelförmiges Protein bestehend aus 24 Untereinheiten, unterteilt in heavy (H)- und light (L)-Ketten. [AROSIO et al., 2009]

In einem Ferritinmolekül können bis zu 4500 Fe³⁺-Atome als Eisenoxyhydroxyphosphat gespeichert werden. [WANG et al., 2011]

Um Eisen aus Ferritin zur Verfügung zu stellen bewirkt die NADH+H⁺ abhängige Ferritinreduktase die Abgabe von Eisen in Form von Fe²⁺.

Bevor Fe²⁺ an Transferrin gebunden werden kann, muss es über die kupferhaltige Ferrioxidase 1 (=Caerulosplasmin) zu Fe³⁺ oxidiert werden.

[EKMEKCIOGLU et al., 2007]

Eine besondere Form von Ferritin stellt das mitochondriale Ferritin dar. [LEVI et al., 2001] Durch seine Ferroxidaseaktivität und seine Fähigkeit Eisen zu speichern ähnelt es sehr den cytosolischen Ferritin Heavy Ketten. [SHEFTEL et al., 2009] Die genaue Funktion von mitochondrialem Ferritin muss noch geklärt werden. Wahrscheinlich verhindert das mitochondriale Ferritin durch seine Eisenspeicherung die Entstehung von Eisenüberladung. [HENTZE et al., 2004] [EVSTATIEV et al., 2011]

2.3 Intrazelluläre Regulation der Eisenhomöostase

2.3.1 Iron Responsive Elements (IRE's)

Die Expression von TfR 1 und Ferritin wird posttranskriptionell von Iron Responsive Elements (IRE) reguliert, welche auf der nichttranslatierten Region (UTR) der mRNA zu finden sind. [WANG et al., 2011]

Beim Transferrinrezeptor mRNA befinden sich die IRE's im 3`UTR bei Ferritin im 5`UTR. [ANDERSON et al., 2009]

Die IRE's bilden sogenannte „stem-loops“ bestehend aus 25 - 30 Nucleotiden. [PICCINELLI et al., 2007] und binden an iron responsive Proteins 1 und 2 (IRP 1, IRP 2) [ROUAULT, 2006] [WANG et al., 2011]

Bei niedrigen Eisenkonzentrationen bindet IRP an IRE. [LÖFFLER et al., 2006]

Die Bindung an IRP's stabilisiert bei hohem Eisenbedarf die TfR 1 mRNA und blockiert die Ferritintranslation. Dieser Vorgang bewirkt eine Verbesserung der Eisenaufnahme und eine Verringerung der Eisenspeicherung.

[ANDERSON et al., 2009]

Die Transferrinrezeptor1 mRNA enthält mehrere Iron Responsive Elements innerhalb der 3'UTR (untranslated region). Im Gegensatz dazu konnte bei der H-Ferritin- und L-Ferritin mRNA nur eine einzige IRE innerhalb ihrer 5'UTR identifiziert werden. [WANG et al., 2011]

Die IRE's findet man auch beim Transkriptionsfaktor HIF-2 α , bei der Phosphatase cdc14A (im Zellzyklus) [SANCHEZ et al., 2006] und bei der Kinase MRCK- α (wesentlich für die Zytoskelettregulation). [CMEJLA et al., 2006] Die posttranskriptionelle Regulation der intrazellulären Eisenkonzentrationen spielt bei der erythroiden Delta- Aminolävulinat Synthase (δ -ALAS-2) und der Succinyl Dehydrogenase eine wesentliche Rolle.

[EVSTATIEV et al., 2011]

Bei Ferritin, δ -ALAS-2 und Ferroportin sind die Iron Responsive Elements in der 5'UTR der mRNA zu finden. Die Bindung von IRE an IRP hemmt die Ferritin-, δ -ALAS-2- und Ferroportin mRNA Translation. Eine Abnahme der IRP-IRE Bindung verstärkt die Translation von Ferritin und δ -ALA Synthase 2. [LÖFFLER et al., 2006]

Eine der zwei Splice-Varianten des Divalenten Metall Transporter (DMT1) enthält ebenfalls IRE und führt zu einer Stabilisierung der DMT1 mRNA bei Eisenmangel. [FRAZER et al., 2001] [MIMS et al., 2005] Die IRE enthaltene Variante des DMT1 ist vor allem in Duodenum exprimiert und führt zu einem Anstieg der Eisenabsorption. [ANDERSON et al., 2009]

2.3.2 Iron responsive Protein (IRP`s)

Bisher konnte zwischen zwei IRP`s (IRP 1 und IRP 2) unterscheiden werden.
[ANDERSON et al., 2009]

Bei ausreichendem intrazellulärem Eisen enthält IRP 1 einen Eisenschwefelcluster (Fe-S). Der Fe-S besitzt Aconitaseaktivität welches Citrat in Isocitrat umwandelt.

Bei hohen Eisenkonzentrationen bindet IRP 1 die IRE mRNA mit geringer Affinität. [PONKA, 1999]

Bei niedriger Eisenkonzentration ist im IRP 1 kein Eisenschwefelcluster vorhanden und somit eine Bindung mit hoher Affinität an IRE möglich.

IRP 2 besitzt keinen Eisenschwefelcluster und somit auch keine Aconitaseaktivität. Hohe Eisenmengen führen zu einer Ubiquitinierung von IRP2 und zum Abbau durch Proteasomen. [ANDERSON et al., 2009]

Die IRP 1 Konzentration wird beim Wechsel zwischen Aconitase und RNA bindende Form des IRP 1 nicht beeinflusst. [PONKA, 1999]

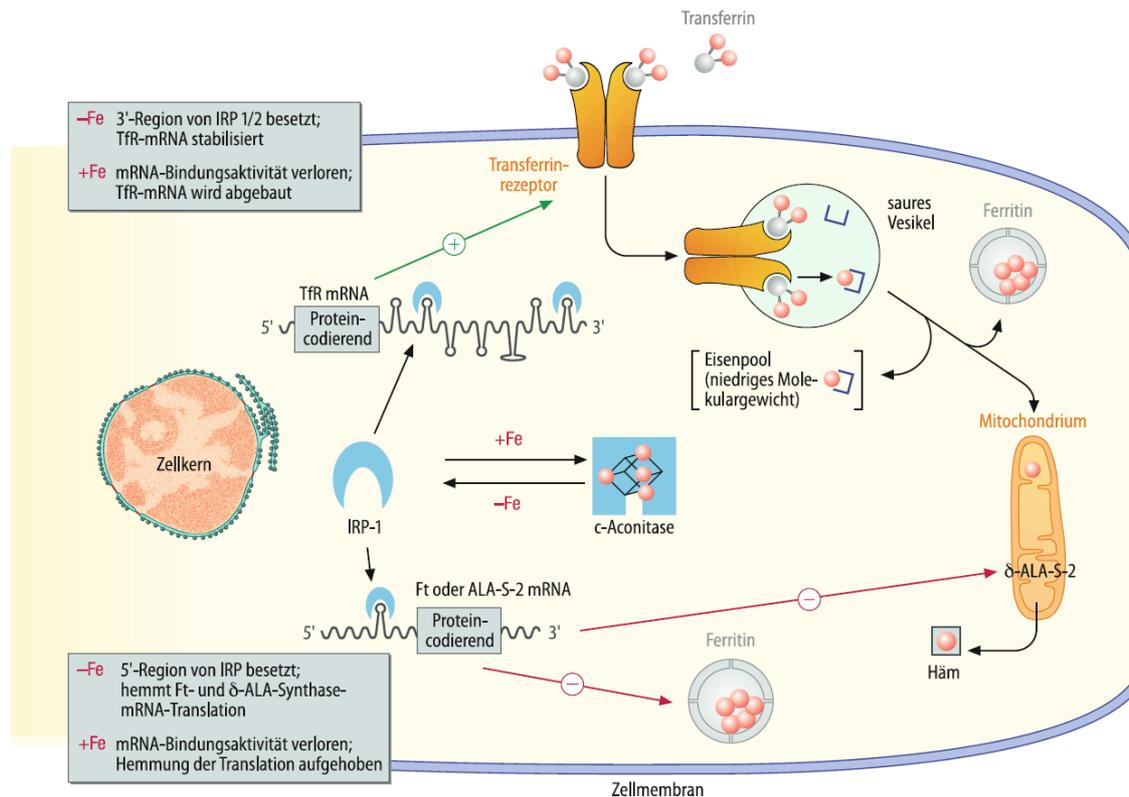


Abbildung 3: Funktion von IRP 1 und IRP 2 für die intrazelluläre Eisenhomöostase

TfR = Transferrinrezeptor, Ft = Ferritin, δ- ALAS-2= δ-ALA Synthase 2

[LÖFFLER et al., 2006]

Versuche an Mäusen zeigten beim Knockout von IRP 1 eine geringere Auswirkung [MEYRON-HOLTZ et al., 2004], als ein Knockout von IRP 2, welche zu Anämie und vielseitigen neurologischen Erkrankungen führen. [LAVAUTE et al., 2001] [GALY et al., 2005]

Rouault et al. gab als möglichen Grund einen sehr stabilen Eisenschwefelcluster in IRP 1 an. [ROUAULT, 2006]

[ANDERSON et al., 2009]

IRP`s reagieren nicht nur auf Eisen, sondern auch auf andere Signale wie H_2O_2 [HAUSMANN et al., 2011] und NO [WEISS et al., 1993] und führen zu einer verstärkten TfR 1 Expression und Eisenaufnahme. [CALTAGIRONE et al., 2001] [PANTOPOULOS et al., 1995] Hypoxie verschlechtert die

Bindungsfähigkeit von IRE an IRP 1, moduliert die zelluläre Eisenhomöostase und verbessert die IRP 2 Aktivität. [HANSON et al., 1999] [MEYRON-HOLTZ et al., 2004] Dies zeigt den Zusammenhang von Eisenmetabolismus, Entzündung und Hypoxie. [GKOUVATSOS et al., 2011]

2.4 Regulation der intestinalen Eisenresorption

2.4.1 Hepcidin

Die intestinale Eisenabsorption wird neben den Nahrungskomponenten über systemische Faktoren reguliert, welche das zirkulierende Eisen und den Eisenbedarf für die Erythropoese reflektieren. Dies erfolgt über das in der Leber produzierte Peptid Hepcidin. Hepcidin spielt bei der Aufrechterhaltung der Eisenhomöostase eine wesentliche Rolle. [KRAUSE et al., 2000]

[SHARP et al., 2010]

Hepcidin ist ein β -Defensin ähnliches Peptidhormon bestehend aus 25 Aminosäuren mit 4 Disulfidbrücken in seiner tertiären Struktur. Hepcidin wurde das erste Mal im menschlichen Urin isoliert. Die Synthese in der Leber erfolgt als Präpropeptid bestehend aus 84 Aminosäuren, daraus entsteht das bioaktive Peptid aus 25 Aminosäuren welches über den Urin ausgeschieden wird.

Hepcidin zeigt in vitro antimikrobielle Wirkung gegen grampositive (*Bacillus subtilis*) und gramnegative Bakterien (*Neisseria cinerea*) sowie Hefen (*Saccharomyces cerevisiae*). [KRAUSE et al., 2000] [VERGA FALZACAPPA et al., 2005]

Hepcidin reguliert die intestinale Eisenabsorption aus der Nahrung und die Eisenwiederverwertung durch Makrophagen. Hepcidin bindet an Ferroportin, ein Membrantransportprotein, welches vor allem auf der basolateralen Membran der Enterozyten und der Plasmamembran von Makrophagen exprimiert ist. Die Bindung an Hepcidin führt zur Internalisierung und zum

Abbau von Ferroportin durch Lysosomen und verhindert die Freisetzung von Eisen.

Versuche an Mäusen zeigten eine Eisenüberladung bei zu geringer Heparin-Expression. Im Menschen führen Mutationen am Heparinogen HAMP (Heparin Antimikrobielles Peptid) zu vermehrter duodener Eisenresorption. Eine Mutation von HAMP ist zusätzlich zur Mutation des Hämochromatosegens bei der Entstehung der autosomal rezessiven Erkrankung Hämochromatose beteiligt. Hämochromatose ist durch Ablagerungen von Eisen, unter anderem in der Leber und im Herzen, charakterisiert. [FINBERG, 2011]

Die Produktion von Heparin wird durch verschiedene Mechanismen beeinflusst. Das Zytokin Interleukin 6 (IL-6) [NEMETH et al., 2004] führt zur vermehrten Heparin Expression über den JAK/STAT-Signalweg (Januskinase / Signal Transducers and Activators of Transcription) und zur Bindung von Signal Transducers and Activators of Transcription 3 (STAT 3) an spezielle Heparin Promotoren. [WRIGHTING et al., 2006] Heparin ist bei Infektionen und bei entzündlichen Erkrankungen erhöht und blockiert den Eisenexport aus den Speichern. [EVSTATIEV et al., 2010]

Hypoxie hemmt die Heparinsekretion über den Transkriptionsfaktor Hypoxie-induzierter Faktor (HIF). Unter normalen Sauerstoffbedingungen liegt die α -Untereinheit des HIF hydroxyliert vor und fördert deren Abbau über Ubiquitinproteasomen. Eisenmangel und Hypoxie hemmen die Hydroxylierung der α -Untereinheit, führen zu deren Stabilisierung und erleichtern die HIF abhängige Transkription. [FINBERG, 2011]

Die Bildung der Erythrozyten und folglich die Hämoglobinsynthese erfolgt im Knochenmark. [KNUTSON et al., 2003] Eine erhöhte Erythropoese bewirkt eine verringerte Heparin Expression [PIGEON et al., 2001] [MILLARD et al., 2004] und eine gleichzeitige Steigerung der Eisenabsorption. [PIGEON et al., 2001] [ANDERSON et al., 2009]

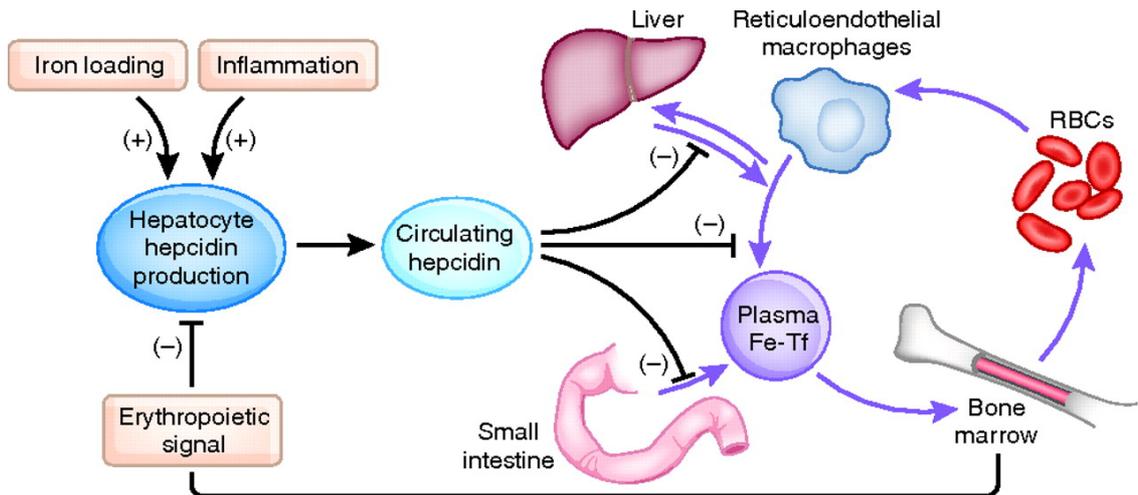


Abbildung 4: Regulation der Eisenhomöostase durch Heparidin

[YOUNG et al., 2009]

2.5 Regulation des zellulären Eisenmetabolismus

2.5.1 Aufnahme von Transferrin gebundenem Eisen

Mit einigen Ausnahmen (z.B.: Enterozyten) nehmen alle Zellen des Organismus Eisen über Transferrin auf. Der Transport von Eisen in die Zelle erfolgt über die Bindung von Transferrin an TfR 1 der Zelle. [HENTZE et al., 2004] [PONKA et al., 2007]

Das transferringebundene Eisen wird in erster Linie für die Hämoglobinbiosynthese benötigt, und ist in weiterer Folge für die Entstehung von Enzymen oder Coenzymen von Bedeutung. [LÖFFLER et al., 2006]

Die Aufnahme von Eisen kann über die Transferrinrezeptor vermittelte Endozytose erfolgen [GKOUVATSOS et al., 2011]

Jede Sekunde werden im Knochenmark mehr als zwei Millionen neue Erythrozyten gebildet, dafür sind 20 - 30mg Eisen pro Tag notwendig. Um den Bedarf für die Erythropoese zu decken, muss Transferrin den Tf/Transferrinrezeptorzyklus mehr als 10 Mal pro Tag durchlaufen. Die Eisenabsorption ist auf 1 - 2mg pro Tag limitiert, aus diesem Grund ist das Eisenrecycling durch Makrophagen von wesentlicher Bedeutung.

[GKOUVATSOS et al., 2009]

Holotransferrin bindet an TfR 1 und wird als Eisen-Transferrin-Transferrinrezeptorkomplex durch Clathrin enthaltende „coated pits“ endozytiert.

Die Acidifizierung der Endosomen, so dass ein pH-Wert von 5,5 entsteht, erfolgt über eine Protonenpumpen - ATPase. [KLAUSNER et al., 1983] Diese Acidifizierung bewirkt eine Konformationsänderung [CHENG et al., 2004] [BALI et al., 1991] von Tf und die Freisetzung von Fe^{3+} . Fe^{3+} muss, bevor es über die basolaterale Membran ins Blutplasma transportiert werden kann, zu Fe^{2+} reduziert werden. [WATKINS et al. , 1992] In den erythroiden Zellen erfolgt die Reduktion über eine Ferrireduktase (STEAP 3). [OHGAMI et al., 2005]

[ANDERSON et al., 2009]

Apo-Transferrin wird durch ein Transportprotein (SecL1) [LIM et al., 2005] ins Blut transportiert, wo Apo-Tf erneut Eisen binden kann.

[GKOUVATSOS et al., 2011]

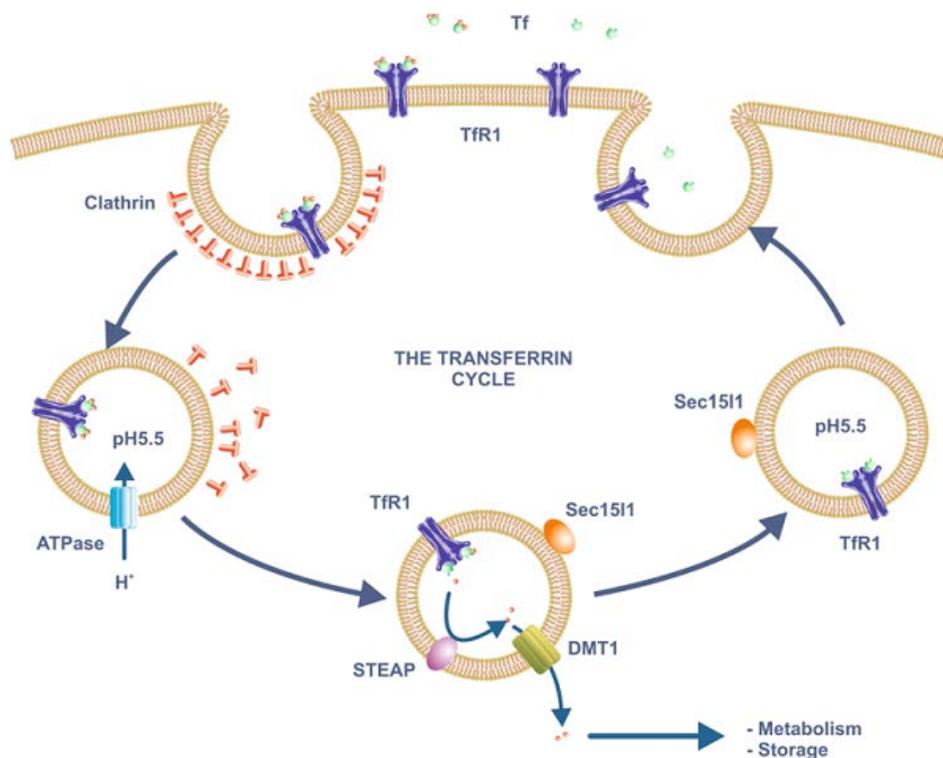


Abbildung 5: Transferrin gebundene Eisenaufnahme

TfR = Transferrinrezeptor1, DMT1 = Divalenter iron Metall transporter STEAP = six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3

[ANDERSON et al., 2009]

Die Membranproteine six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3 (STEAP 3) enthalten NAD(P)H- und flavin abhängige Eisenreduktaseaktivität und sind für den Elektronentransport membrangebundener Hämgruppen verantwortlich. Eine Mutation des Gens STEAP 3 in nm1054 Mäusen ist verantwortlich für die Entstehung einer hypochromen mikrozytären Anämie. [OHGAMI et al., 2005] [ANDERSON et al., 2009]

2.5.2 Nicht Transferrin gebundenes Eisen (NTBI)

Neben dem transferrinabhängigen Eisentransport existiert die Aufnahme von nicht transferringebundenem Eisen (NTBI). [HERSHKO et al., 1978]

[BRISSOT et al., 2011]

Die Affinität von Transferrin für Eisen ist sehr hoch ($K_d = 10^{-22}M$), deshalb ist die Menge an NTBI unter normalen Umständen sehr klein. Im Plasmapool sind 30% der Bindungsstellen besetzt und ermöglichen eine Bindung von transferringebundenem Eisen und so eine geringe toxische NTBI-Konzentration. [ANDERSON et al., 2009]

Bei Eisenakkumulationen treten vermehrt NTBI im Plasma auf. Die Aufnahme von NTBI in die Zelle erfolgt nicht über eine rezeptorvermittelte Aufnahme. Die Aufnahme in die Zelle kann durch NTBI selbst stimuliert werden und fungiert wahrscheinlich als Schutz vor zu hohen Konzentrationen von toxischen NTBI. [GOLDENBERG et al., 1997]

Die genaue chemische Struktur von NTBI ist noch nicht bekannt, es wird vermutet, dass NTBI im Plasma entweder an Albumin oder Citrat bindet. Die Komplexe aus Citrat, Acetat und Eisen können sich zu Monomeren oder Oligomeren zusammenlagern. [BRISOT et al., 2011]

In vielen Zelltypen führen erhöhte Eisenkonzentrationen zu einer Stimulation der NTBI Aufnahme. Die Reaktion auf erhöhte Eisenkonzentrationen erfolgt sehr rasch (innerhalb Minuten) und ist mit einer Erhöhung der Citrataufnahme verbunden. Ursache dafür könnte eine erhöhte Aconitaseaktivität sein, die einen Konzentrationsgradienten bewirkt. [GOLDENBERG et al., 1997]

Albumin ist reichlich im Plasma vorhanden und kann über seine negativen Bindungsstellen Fe^{3+} binden. Die Bindung von Eisen an Albumin erfolgt auch bei nicht vollständiger Sättigung von Transferrin [VAN DER HEUL et al., 1972] und ist unabhängig von der Citratpräsenz. In vitro Versuche mit Thalassämiepatienten zeigten eine geringe Bindung von NTBI an Albumin, jedoch die Anwesenheit von Eisen-Citrat-Albuminkomplexen. [EVANS et al., 2008] [BRISOT et al., 2011]

Der Zinktransporter (Zip14) fördert die Eisenaufnahme von NTBI in kultivierten Zellen. [LIUZZI et al., 2006] Die genaue Bedeutung des Transporters in der Leber muss jedoch noch erforscht werden. Es wird vermutet, dass Zip14 auch die zelluläre Aufnahme von Eisen aus Transferrin fördert. [ZHAO et al., 2010] [GKOUVATSOS et al., 2011]

NTBI fördert über die Haber-Weiss Reaktion die Bildung von freien Radikalen. Eine eisenbedingte Schädigung ist in Plasmamembranen, hepatozytären lysosomalen Membranen, in den hepatozytären [HOUGLUM et al., 1990] und kardialen Mitochondrien [LINK et al., 1998], sowie im Zellkern zu finden. [KRUSZEWSKI et al., 2003] [BRISSOT et al., 2011]

NTBI spielt auch im Gehirn bei der Entstehung zahlreicher Erkrankungen eine wesentliche Rolle [BRISSOT et al., 2011]

2.6 Eisen und oxidativer Stress

2.6.1 Entstehung von freien Radikalen

Freie Radikale sind reaktive Sauerstoffspezies (ROS) welche eine oder mehrerer ungepaarte Elektronen enthalten und sehr instabil und reaktiv sind. Sie führen zur Schädigung von Zellen und Geweben und zahlreichen Biomolekülen, wie z.B. Proteine, Lipide und der DNA. [OPARA, 2006]

Zu den freien ROS zählen unter anderem das Superoxidanionradikal ($O_2^{\cdot-}$), Wasserstoffperoxid (H_2O_2), das Hydroxylradikal (OH^{\cdot}) [PUNTARULO, 2005]

ROS entstehen bei normalen zellulären Metabolismen und wenn phagozytische Zellen Mikroorganismen, Viren oder Bakterien zerstören. Einige dieser Reaktionen umfassen Autooxidationen und Inaktivierungen von kleinen Molekülen wie zum Beispiel Flavinen und Thiolen. Oxidasen und die Elektronentransportkette welche mit der oxidativen Phosphorylierung gekoppelt sind, stellen die grösste Quelle für ROS dar.

Molekularer Sauerstoff (O_2) kann zusätzlich zu den zwei vorhandenen Elektronen auf der äusseren Schale weitere Elektronen von anderen Molekülen akzeptieren. Auf diese Weise entsteht das freie Radikal (O_2^-) und durch nachfolgende Reaktionen weitere ROS.

Über die Superoxid-Dismutase entsteht durch Disproportionierung Wasserstoffperoxid (H_2O_2). Wasserstoffperoxid kann durch Anwesenheit von Fe^{2+} Elektronen aufnehmen und zum reaktiven Hydroxylradikal ($OH\cdot$) werden.



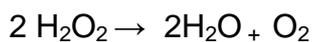
[JOMOVA et al., 2011]

Hohe Konzentrationen von NTBI fördern die Konzentration von reaktiven Sauerstoffspezies und damit verbundenem oxidativen Stress. Auf den genauen Zusammenhang wird im nachfolgenden Kapitel 2.6.2 genauer eingegangen.

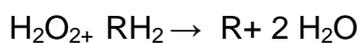
[PUNTARULO, 2005]

Wasserstoffperoxid wird mit Hilfe der Enzyme Katalase und Glutathionperoxidase zu Wasser. [BURTON et al., 2011]

Bei der Katalase findet folgende Reaktion statt:



Bei der Peroxidase findet folgende Reaktion statt:



[ELSTNER, 1990]

RH_2 wird durch Wasserstoffperoxid oxidiert. Der bei der Katalase entstandene Sauerstoff liegt im Grundzustand ($^3\text{O}_2$) vor.

[ELSTNER, 1990]

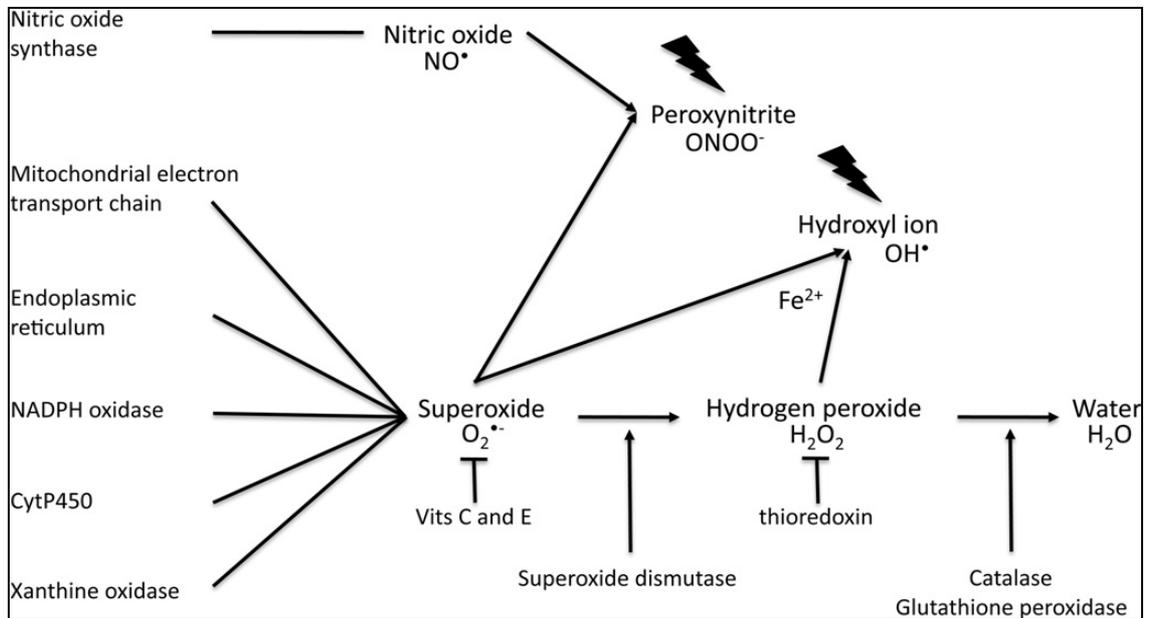


Abbildung 6: Entstehung von reaktiven Sauerstoffverbindungen und deren Abbau

[BURTON et al., 2011]

2.6.2 Oxidativer Stress und Eisen

5% des zellulären Eisens liegt beim Gesunden als NTBI vor. Freies Eisen ist wahrscheinlich maßgeblich an der Entstehung eisenabhängiger Oxidationsreaktion beteiligt. Unterschiedliche Krankheiten (Infektionen, Ischämie und Entzündungen) können durch vermehrten oxidativen Stress die Entstehung von Wasserstoffperoxid und Superoxid auslösen und bewirken eine Freisetzung von Eisen aus Transferrin und Ferritin. Freies Eisen ist bei der Entstehung zahlreicher Krankheiten, unter anderem Parkinson, Alzheimer, Rheumatoide Arthritis und Krebs, mitverantwortlich.

[EKMEKCIOGLU et al., 2006]

Eisen kann Elektronen aufnehmen oder abgeben und liegt deshalb in den Oxidationsstufen Fe^{3+} oder Fe^{2+} vor. Im wässrigen Milieu ist Eisen instabil und kann mit Wasserstoffperoxid zu schädlichen Superoxidradikalen reagieren. Eisen wird an Ferritin und an Transferrin gebunden um die toxische Wirkung von NTBI gering zu halten. [JOMAVA et al., 2011]

1. $\text{Fe}^{3+} + \text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{2+} + \text{O}_2^{\cdot-}$ Reduktion
2. $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{OH}^{\cdot} + \text{OH}^- + \text{Fe}^{3+}$ Fenton Reaktion
3. $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2^{\cdot-} \rightarrow \text{OH}^{\cdot} + \text{OH}^- + \text{O}_2^-$ Haber Weiss Reaktion

[EKMEKCIOGLU et al., 2006]

Bei hohen Eisenkonzentrationen im Gehirn reagiert Eisen über die Fentonreaktion mit Sauerstoff und Wasserstoffperoxid und bildet dadurch reaktive Sauerstoffspezies. Diese reaktiven Sauerstoffspezies können zur Schädigung von Komplexen der Atmungskette (Morbus Parkinson) der Eisenschwefelcluster (Amytrophe Lateralsklerose und Friedreich Ataxie), neuronaler Strukturen (Huntington) und zur verstärkten Bildung von neurotoxischen Plaques (Alzheimer) führen. [GILLE et al., 2011] [RIVERA-MANCIA et al., 2010] [CARRI et al., 2003]

Zellen enthalten ein cytosolisch labiles Eisenpool. Dort ist Eisen in Form intrazellulärer Chelate, z.B. als Citrat oder Peptide mit geringer molekularer Masse gebunden. [WANG et al., 2011]

Der labile Eisenpool (LIP) ist ein wesentlicher Bestandteil des metabolischen und katalytischen Eisen im Cytosol.

Der LIP muss um das metabolische Eisengleichgewicht aufrecht zu erhalten und die mögliche schädliche Wirkung von freien Eisen im LIP gering zu halten, streng reguliert werden. [BREUER et al. , 1996]

Jedoch ist durch seine chemische Zusammensetzung, der labile Eisenpool bei der Entstehung von oxidativem Stress beteiligt. Die Grösse des LIP spiegelt die intrazelluläre Eisenhomöostase im Organismus wider. [STURM et al., 2003]

Bei vielen neurodegenerativen Krankheiten, unter anderem bei Morbus Parkinson, Alzheimer und Huntington, spielt oxidativer Stress bei der Pathogenese eine wesentliche Rolle. [CHEPELEV et al., 2011]

2.7 Eisen-Schwefel-Cluster [Fe-S]

Beinert und Sands entdeckten 1960 das erste Mal paramagnetische Elektronenresonanz Signale (EPR) in Rinderherzmitochondrien welche mit einem Nicht-Hämeisen Cofaktor assoziiert werden konnten. [BEINERT et al., 1960] [SANDS et al., 1960] In Leber- und Pflanzengeweben, als auch in aeroben und anaeroben Bakterien [SHETHNA et al., 1964], konnten ähnliche EPR-Signale festgestellt werden. Durch weitere Untersuchungen wurde erkannt, dass der Schwefel in diesen Eisenschwefelcluster als säurelabiler Schwefel vorliegt. [ZELEMAKER et al., 1965] [XU et al., 2011]

Fe-S sind bei der Photosynthese, beim Elektronentransport in der Atmungskette und bei Enzymen des Citratcyklus (Aconitase, Succinat Dehydrogenase) zu finden. Einige Proteine, z.B. Fanconi-Anämie-Gruppe-J-Protein, Xeroderma pigmentosum-Gruppe D Protein enthalten Fe-S und sind wesentlich bei der DNA Reparatur beteiligt. [ROUAOULT et al., 2009]

Die Komplexe der Atmungskette enthalten eine unterschiedliche Anzahl an Fe-S. NADH Ubichinon-Oxidoreduktase (Komplex I) in Eukaryonten umfasst acht, in Bakterien neun Fe-S. [HINCHLIFFE et al., 2005] In der Succinat Ubichinon-Oxidoreduktase (Komplex II) sind die Eisenschwefelcluster [2Fe-2S], [3Fe-4S] und [4Fe-4S] zu finden. [SUN et al., 2005]

In den Komplexen I und II werden Elektronen von NADH und Succinat über

Fe-S oder andere Cofaktoren auf Ubichinon übertragen. [LILL et al., 2006]

Eisenschwefelproteine können bis zu neun Fe-S [SAZANOV et al., 2006] enthalten und erreichen Größen von 6 kDa bis zu mehr als 500 kDa. Die meisten Fe-S binden vier Eisen-, größere sogar bis zu acht Eisenatome. Neben Eisen können andere Metalle, z.B. Nickel oder Molybdän vorhanden sein. [REES, 2002] [VOLBEDA et al., 2005]

Fe-S sind über Schwefel der Aminosäure Cystein mit dem Protein verbunden. In manchen Fällen ist auch eine Ligation mit Histidin, Serin, Arginin oder Glutamin möglich. [MOULIS et al., 1996]

Die Stabilität von Fe-S gegenüber Sauerstoff ist abhängig von ihrer Polypeptidmatrix. Einige Fe-S sind sauerstoffstabil [MITOU et al., 2003] andere dagegen werden innerhalb weniger Sekunden zerstört. [EADY et al., 1972] [MEYER, 2008]

Es kann zwischen unterschiedlichen Eisenschwefelclustern unterschieden werden: [8Fe-7S], rhombische [2Fe-2S], kubische [4Fe-4S] und in Ferredoxin 1 enthaltende [3Fe-4S]. [JOHNSON et al., 2005] [XU et al., 2011]

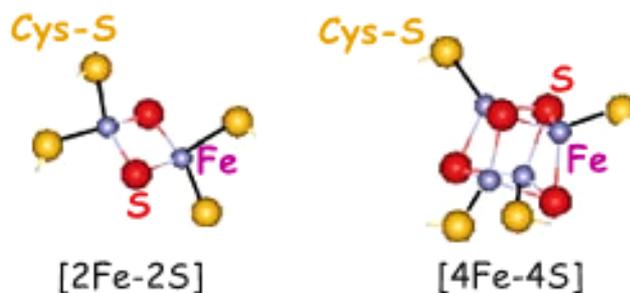


Abbildung 7: Struktur der zwei häufigsten Eisenschwefelcluster [Fe-S]

[MEYER, 2008]

4Fe-4S liegen in den drei Oxidationsstufen $[4\text{Fe-4S}]^+$, $[4\text{Fe-4S}]^{2+}$ und $[4\text{Fe-4S}]^{3+}$ vor. 4Fe-4S Ferredoxin kann in low potential iron sulfur protein (LoLIP) und high potential iron sulfur protein (HiPIP) unterteilt werden. LoLIP wechseln zwischen den Oxidationsstufen $[4\text{Fe-4S}]^+$ und $[4\text{Fe-4S}]^{2+}$ und besitzen ein Redoxpotenzial von -150 bis -700mV. HiPIP, vor allem in photosynthetischen Bakterien [BARTSCH, 1978] zu finden, liegt in den Redoxstufen $[4\text{Fe-4S}]^{2+}$ und $[4\text{Fe-4S}]^{3+}$ vor, das Potenzial liegt in einem Bereich von 100 bis 400mV. [CARTER, 2001] [MEYER, 2008]

Das Redoxpotenzial der Fe-S beruht auf der Eigenschaft zwischen den Oxidationsstufen Fe^{2+} und Fe^{3+} zu wechseln und kann zwischen -500mV bis +300mV betragen. Fe-S können leicht Elektronen akzeptieren und diese auf andere Moleküle übertragen. [LILL et al., 2006]

Bei ausreichendem intrazellulärem Eisen enthält IRP 1 einen Eisenschwefelcluster (Fe-S) und somit Aconitaseaktivität. [EVSTATIEV et al., 2011]

Die Aktivität des Enzyms Aconitase hängt von dem Fe-S Angebot ab. Ein Abbau von Eisenschwefelgerüstproteinen führt nicht nur zu einer Abnahme der mitochondrialen und cytosolischen Aconitaseaktivität, sondern auch zu einer Störung der Eisenhomöostase. [TONG et al., 2006] [XU et al., 2011]

Die autosomal rezessive Erkrankung Friedreich Ataxie ist durch eine Expansion der GAA Triplets auf Chromosom 9 charakterisiert.

[BOEHM et al., 2011] Folglich kommt es zu einer Verringerung der Frataxinexpression. Frataxin ist in der Lage Eisen zu binden und es für Fe-S bereitzustellen. [ROUAOULT et al., 2008]

3 ERKANKUNGEN

Eisen ist in fast allen Zellen des Körpers essenziell, auch in den Zellen des Gehirns. Die Rolle von Eisen im Gehirn wurde in den letzten Jahren immer bedeutender da bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen bereits ein Zusammenhang mit Störungen des Eisenstoffwechsels im Gehirn festgestellt werden konnte. Die genaue Ursache warum es bei manchen Erkrankungen zu Eisenungleichgewichten im Gehirn kommt, konnte zum jetzigen Zeitpunkt jedoch noch nicht herausgefunden werden. Eisenmangel ist bei der Pathogenese zahlreicher Krankheiten z.B.: Restless Legs Syndrom und Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) beteiligt.

Eisenakkumulationen sind für die Entstehung unterschiedlicher Erkrankungen unter anderem Alzheimer, Morbus Parkinson und Amyotrophe Lateralsklerose, Hereditäre Hämochromatose und Huntington verantwortlich.

[SADRZAHEH et al., 2004]

Vor allem die Nervenzellen sind auf ausreichend Eisenangebot angewiesen. Eisen ist ein wichtiger Bestandteil der Oligodendrozyten welche die Myelinisierung der Nervenzellen unterstützen und essenziell für die Weiterleitung von Nervenimpulsen sind. Ausserdem wird Eisen für den Nervenbotenstoff Dopamin und einige Enzyme benötigt. [RIVERA-MANCIA et al., 2010] [FALKINHAM et al., 2010]

Schätzungsweise eine halbe Milliarde Menschen weltweit sind von Eisenmangel betroffen. Weniger ist bekannt, dass Eisenansammlungen bei zahlreichen neurologischen und genetischen Erkrankungen beteiligt ist.

[PONKA et al., 2007]

Die von mir beschriebenen Krankheiten werden in zwei Kategorien eingeteilt:

1. Krankheiten mit Eisenüberladung
2. Krankheiten mit Eisenmangel

Auf die Bedeutung von Eisen bei der Entstehung von Erkrankungen wird im nachfolgenden Abschnitt der Arbeit genauer eingegangen.

3.1 Krankheiten mit Eisenüberladung

Bei den folgenden Erkrankungen spielen Eisenakkumulationen bei der Pathogenese eine wesentliche Rolle.

3.1.1 Alzheimer

Im Jahre 1906 beschrieb der Deutsche Neuropathologe Alois Alzheimer erstmals die klinischen Symptome der Alzheimer Erkrankung. Seine erste und bekannteste Patientin mit Morbus Alzheimer, Auguste Deter litt unter Vergesslichkeit, Desorientierung, Halluzinationen und Wahnvorstellungen und starb im Alter von 55 Jahren. [CIPRIANI et al., 2011]

Alzheimer ist mit ca 70% die häufigste Demenzform und kennzeichnet sich durch einen langsam fortschreitenden Verlust kognitiver Fähigkeiten. [OSWALD et al., 2001]

3.1.1.1 Klassifikation

Da sowohl genetische, epigenetische und Umweltfaktoren an der Entstehung der Alzheimer Krankheit (AD) eine Rolle spielen, geht man von einer multifaktoriell bedingten Erkrankung aus. Eine Unterscheidung zwischen der hereditären früh auftretenden (familiären) und der spät auftretenden (late-onset) sporadischen AD ist möglich. [HUANG et al., 2012]

3.1.1.2 Prävalenz

Derzeit wird die Zahl der an AD erkrankten Personen in Österreich auf 100.000 geschätzt. Durch die steigende Lebenserwartung könnte die Zahl bis zum Jahr 2050 auf 190.000 ansteigen.

[<http://www.alzheimer-selbsthilfe.at/web/Krankheit/AlzheimerKrankheit1.htm>]

Weltweit sind zirka 15 Millionen Menschen von der AD betroffen. Die Inzidenz der Erkrankung nimmt mit steigendem Lebensalter exponentiell zu. [JELLINGER, 2005]

Durch die höhere Lebenserwartung leiden Frauen häufiger an AD als Männer. In Österreich sind ungefähr 74,1% der Alzheimerpatienten über 60 Jahren Frauen. [SCHMIDT et al., 2008]

Altersgruppen	Frauen (%)	Männer (%)
60-64 Jahre	51,6	48,4
65-69 Jahre	53,9	46,1
70-74 Jahre	58,1	41,9
75-79 Jahre	66,4	33,6
80-84 Jahre	69,1	30,9
85-89 Jahre	72,5	27,5
90-94-Jahre	76,6	23,4
95-99 Jahre	78,8	21,2
100 + Jahre	83,9	16,1
60 + Jahre	59,3	40,7

Abbildung 8: Prozentuelle Verteilung der Geschlechter in Österreich bei Personen über 60 Jahre (Durchgeführt im Jahr 2000)

[SCHMIDT et al., 2008]

3.1.1.3 Pathogenese

Neben den bereits erwähnten Risikofaktoren (Lebensalter, Geschlecht) gehen auch eine familiäre Belastung, Apolipoprotein E ϵ 4, Schädelhirntrauma, sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Atherosklerose, Hypercholesterinämie mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einher. Epidemiologische Studien konnten zeigen, dass Menschen mit geringerer Schulbildung häufiger an AD leiden. Grund für das verstärkte Auftreten bei Menschen mit geringem Bildungsstatus ist vermutlich eine geringe kognitive Reservekapazität. [KATZMAN et al., 1994] [REIMAN et al., 1999]

Eine gesunde Ernährung hingegen mit viel Gemüse und wenig gesättigten Fettsäuren soll sich präventiv auf das Gehirn auswirken. [HALL et al., 2009] [POLIDORI et al., 2009] [THIES et al., 2011]

Eines der beiden morphologischen Hauptkriterien in der Pathophysiologie der AD stellt die Bildung und Ablagerung von neurotoxischer Amyloid- β -Peptiden als Plaques im Zwischenzellarraum des Gehirns dar, die das Absterben kortikaler Neuronen bewirken. [HONDA et al., 2004] [WHITNALL et al., 2006]

Das β -Amyloid, bestehend aus 39 bis 43 Aminosäuren, entsteht durch proteolytische Spaltung des größeren Vorläuferproteins Amyloid-Precursor-Proteins (β -APP). Durch die proteolytische Spaltung des β -APP durch β - und γ -Sekretasen entstehen toxische A β -Peptide, welche zu neuropathologischen Plaques aggregieren und durch Einlagerung zwischen den Synapsen die Entstehung von entzündlichen Reaktionen fördern. [LÖFFLER et al., 2006]

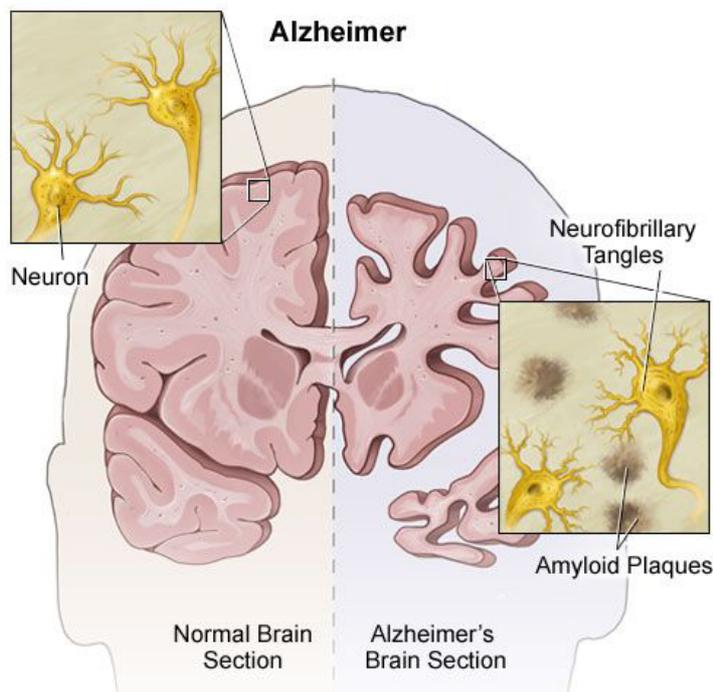


Abbildung 9: Charakteristische Veränderung der Gehirne von Alzheimerpatienten

[Elobot Gesundheit- Deutsch medizinisches Zentrum]

Ein weiteres neuropathologisches Phänomen in der AD ist die Entstehung von intrazellulären Aggregaten, die aus dem mikrotubuli-assoziierten Protein Tau bestehen. Normalerweise fungiert das Tauprotein als Stabilisator der neuronalen Mikrotubuli, die maßgeblich am Zelltransport beteiligt sind. [DREWES et al., 1998] Die Interaktion zwischen Tau und Mikrotubuli wird durch den Phosphorylierungsgrad des Tauproteins beeinflusst.

In der AD tritt eine Hyperphosphorylierung der Tauproteine an unterschiedlichen Domänen auf. Dadurch verlieren die Tauproteine die Fähigkeit Mikrotubuli zu binden und es kommt zu einer Beeinträchtigung des neuronalen Transports. Die ungebundenen hyperphosphorylierten Tauproteine aggregieren im somatodendritischen Kompartiment der Nervenzelle unter Bildung doppelhelixartiger Filamente. [MANDELKOW et al., 1998]

Eine familiäre hereditäre Form der AD, die sich frühzeitig im Alter zwischen 40-60 klinisch manifestiert und autosomal dominant vererbt wird, tritt nur in <10 % der AD Erkrankungen auf. [ROSENBERG, 1997] [REIMAN et al., 1999]

Sie wird durch Mutationen des β -Amyloidvorläuferprotein (β -APP) – Gens oder der Präsenilin- Gene 1 und 2 verursacht.

Eine Mutation dieser Gene löst eine Überproduktion der A β Peptide und folglich eine verstärkte Bildung von Plaques im Gehirn aus. Die häufigste Form der familiären AD-Erkrankung wird durch Punktmutationen im Gen des Präsenilin-1 am Chromosom 14 verursacht. [JELLINGER et al., 2005]

Ein wesentlicher genetischer Einflussfaktor bei der Entstehung der AD mit spätem Auftreten stellt das Transportprotein APOE ϵ 4 (Apolipoprotein E 4) des Cholesterolfstoffwechsels dar. Das Apolipoprotein E Gen kann in 3 verschiedenen Allelvarianten vorliegen, wobei das homo- oder heterozygote Vorliegen des E4-Allels mit erhöhtem Risiko zu erkranken einhergeht. [CORDER et al., 1994] [REIMAN et al., 1999]

Falsone et al. konnten kürzlich den Einfluss von SERF1a bei der Entstehung von Alzheimer und Morbus Parkinson feststellen. Bei SERF1a handelt es sich um ein Protein mit einem Molekulargewicht von 7,4 kDA. Durch die Wechselwirkung von amyloidogenen Proteinen mit SERF1a kommt es zu einer strukturellen Veränderung dieser Proteine und zur Entstehung von Amyloiden. In degenerierten Neuronen des Gehirns übt SERF1a einen wesentlichen amyloidfördernden Faktor aus. SERF1a fördert jedoch nicht die Bildung von nichtspezifischen Aggregaten, sondern besitzt die Fähigkeit spezifisch zwischen Amyloid und nichtamyloiden Aggregaten zu unterscheiden. SERF1a kann an den C-Terminus des α -Synuclein binden und aus diesem Grund die Bildung von Amyloiden fördern. [FALSONE et al., 2012]

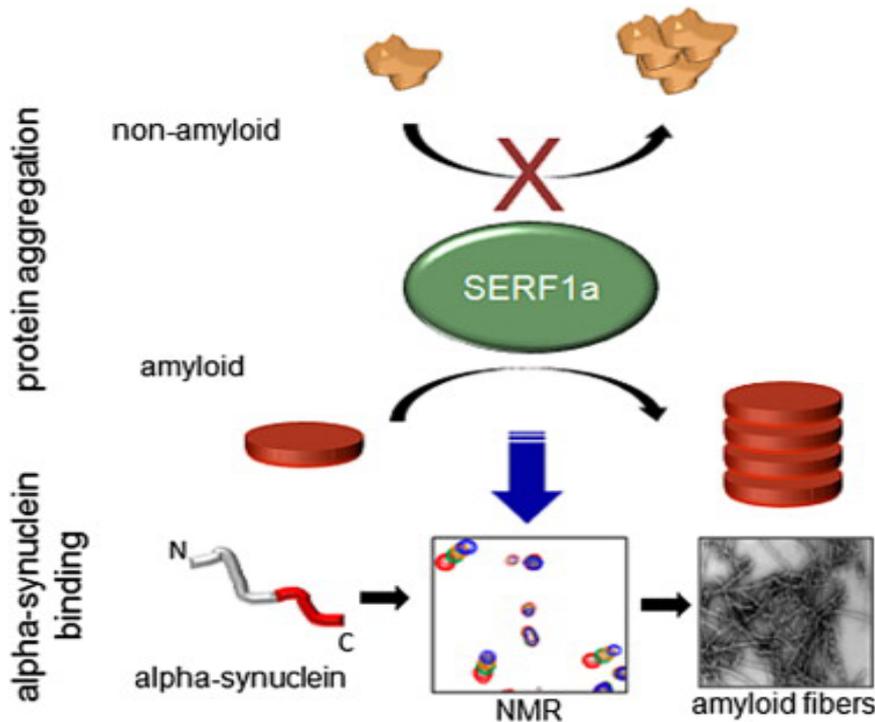


Abbildung 10: Einfluss von SERF1a bei der Entstehung von Amyloiden

[FALSONE et al., 2012]

3.1.1.4 Alzheimer und Eisen

Es konnten erhöhte Konzentration von Metallen wie zum Beispiel Eisen und Kupfer im Gehirn von Alzheimer Patienten festgestellt werden. [LOVELL et al., 1998] Wie bereits in 3.1.1.3 erwähnt führt eine Mutation der Amyloid- β Peptide zu einer Bildung von Amyloiden Plaques.

APP kann über die N-terminale und die A β Domäne Eisen und Kupfer binden. Bei hohen Konzentrationen von Eisen im Gehirn kommt es zu einer Reaktion von A β -Peptide mit Eisen [LOVELL et al., 1998] und als Folge zu einer Reduktion der reaktiven Sauerstoffspezies Superoxid und Wasserstoffperoxid.

Es hat sich gezeigt, dass durch eine Überexpression der carboxylterminalen Domänen des APP die Konzentration von Eisen und Kupfer in transgenen Mäusen reduziert werden kann. Dies macht die Bedeutung von APP und A β bei der Eisen- und Kupferregulation bei AD deutlich. [MAYNARD et al., 2002] [SADRZADEH et al., 2004]

Eine Iron Responsive Elements (IRE) RNA stem loop im 5` UTR Abschnitt der APP mRNA gibt Aufschluss über den Zusammenhang des Eisenstoffwechsels und AD. [ROGERS et al., 2002] Ist ausreichend Eisen vorhanden, wird die APP Translation hoch reguliert und verhindert auf diese Weise die Spaltung und Speicherung von A β -Peptiden [ATWOOD et al., 1999] und folglich eine verstärkte Bildung von neuropathologischen Plaques. [WHITNALL et al., 2006] Zusätzlich konnte bei Alzheimerpatienten eine Überexpression von Melanotransferrin festgestellt werden. Durch seine Eisenbindungsfähigkeit wird Melanotransferrin eine wichtige Bedeutung beim Eisentransport zugesprochen. [KIM et al., 2001] [SADRZADEH et al., 2004]

In Gehirnabschnitten des cerebralen Cortex und Hippocampus von Alzheimerpatienten konnte eine Veränderung von Eisen, Transferrin und Ferritin Konzentrationen festgestellt werden. Diese Abschnitte des Gehirns sind für die Gedankenweiterverarbeitung und das Gedächtnis verantwortlich und sind bei Alzheimerpatienten beeinträchtigt. [HONDA et al., 2004] [SIPE et al., 2005] [WHITNALL et al., 2006]

Transferrin ist in den senilen Plaques statt im Zytosol der Oligodendrozyten eingelagert und verhindert so den Eisentransport zwischen den Zellen. Beim Alzheimerpatienten ist Ferritin und Melanotransferrin in den reaktiven Mikroganglienzellen verändert, welche sich um die senilen Plaques eingelagern. [CONNOR et al., 1992] [JEFFERIES et al., 1996] [QUINTANA et al., 2006]

Weiters konnte durch zahlreiche Studien gezeigt werden, dass bei manchen AD Patienten zusätzlich eine Mutation des Hämochromatosegen (HFE) [MOALEM et al., 2000] zu finden ist und mit einem erhöhten oxidativen Stress und einem schwereren Krankheitsverlauf einhergeht. [BRAAK et al., 1993] [PULLIAM et al., 2003] Eine HFE Mutation ist mit einer Eisenimbalance im Gehirn verbunden und stellt einen wesentlichen Risikofaktor bei der Entstehung von AD dar. [MOALEM et al., 2000] [MANDEL et al., 2007]

Oxidativer Stress spielt bei der Pathogenese der AD ebenfalls eine wesentliche Rolle. Über die Fentonreaktion entstehen aus Eisen und Wasserstoffperoxid Hydroxylradikale, welche zu einer molekularen Schädigung und zum Zelltod führen können. [HALLIWELL et al., 2001] [SAYRE et al., 2001]

Bei Untersuchungen von postmortalen Gehirnen von Alzheimerpatienten konnte eine erhöhte Aktivität der Enzyme Hämoxygenase [TAKEDA et al., 2000] und NADPH-Oxidase [SHIMOHAMA et al., 2000], welche den zellulären oxidativen Stress fördern, festgestellt werden. In Neuronen und Astrozyten des Hippocampus bewirkt das Enzym Hämoxygenase eine verstärkte Bildung von senilen Plaques und neurofibrillären Bündeln. [SHIPPER, 2000] [MANDEL et al., 2007]

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass erhöhte Eisenkonzentrationen, Tranferrin- und Ferritinkonzentrationen bei der Entstehung von Alzheimer beteiligt sind. Zusätzlich erhöht die Entstehung von oxidativen Stress die Bildung von senilen Plaques in Gehirnen von Alzheimer Patienten.

3.1.2 Morbus Parkinson

Bei Morbus Parkinson handelt es sich um eine chronisch progrediente neurodegenerative Erkrankung, die durch die motorischen Hauptsymptome Rigor, Tremor, Akinese und posturale Instabilität gekennzeichnet sind.

[LOHMANN-HEDRICH et al., 2007] [SCHWARZ et al., 2007]

Die Erkrankung Parkinson wurde 1817 das erste Mal vom englischen Arzt James Parkinson in seiner Monographie mit dem Titel „An Essay on the Shaking Palsy“ beschrieben. Seine definierten „6 Fälle“ dienen noch heute als gültige Merkmale der Parkinsonerkrankung. Der französische Arzt Jean-Martin Charcot machte darauf aufmerksam, dass nicht der Tremor alleine das wesentliche Symptom des Morbus Parkinson ist, sondern auch weitere

Kardinalsymptome auftreten können. Charcot differenzierte weiters zwischen Ruhetremor und Intentionstremor. [CEBALLOS-BAUMANN et al., 2005]

3.1.2.1 Klassifikation

Prinzipiell können je nach Ätiopathogenese verschiedene Formen des Parkinson-Syndroms klassifiziert werden. Neben dem am häufigsten vorkommenden idiopathischen Parkinson-Syndrom, dessen Ursache bis heute nicht vollständig geklärt ist, werden vor allem symptomatische Parkinson-Syndrome (medikamenten-induziert; toxisch; entzündlich) und familiäre Parkinson-Syndrome (also hereditäre Formen) unterschieden. Des Weiteren sind hiervon differentialdiagnostisch neurodegenerative Erkrankungen mit Parkinson-Symptomen abzugrenzen, wie zum Beispiel andere α -Synucleinopathien und Erkrankungen mit Amyloidablagerungen (Morbus Alzheimer mit Parkinson-Symptomen). [SCHWARZ et al., 2007]

In den weiteren Ausführungen wird, wenn nicht anders angeführt, die idiopathische Form des Morbus Parkinson abgehandelt.

3.1.2.2 Prävalenz

Das Manifestationsalter kann sehr unterschiedlich sein. Das Risiko an Parkinson zu erkranken steigt jedoch im höheren Alter, sodass die Erkrankung nur sehr selten vor dem 40. Lebensjahr auftritt. Nach dem 50. Lebensjahr steigt die Prävalenz exponentiell an. Männer sind häufiger betroffen. [BREWS et al., 1966] [WOOTEN et al., 2004] Grund dafür dürften biologische Unterschiede wie etwa die Wirkung der Sexualhormone, und die erhöhte Anfälligkeit der x-Chromosome sein. [KASTEN et al., 2007]

Die Prävalenz kann je nach Land und Region stark variieren. Eine niedrige Prävalenz findet sich in den Ländern China, Japan und Afrika; eine hohe Prävalenz hingegen in Europa. [CEBALLOS-BAUMANN et al., 2005]

Die Prävalenz liegt für die über 40 jährigen bei 347 pro 100.000 und steigt bei den über 65 jährigen auf 1500 pro 100.000 Einwohner an. In Österreich wird die Zahl von Parkinson Patienten auf 14.000 bis 20.000 geschätzt. [POEWE, 2005]

3.1.2.3 Pathogenese

Wie bereits oben erwähnt, ist die Ätiologie und Pathogenese des Morbus Parkinson nicht vollständig geklärt.

Pathophysiologisch geht man heute von einer multifaktoriellen Genese aus; das heißt, dass neben einer genetischen Prädisposition auch Umweltfaktoren eine wesentliche Rolle in der Verursachung von Morbus Parkinson spielen.

Unterschiedlichste Umweltfaktoren werden heute an der Entstehung des Morbus Parkinson diskutiert. [BALDI et al., 2003] [HAYDEN et al., 2010] [TANNER et al., 2011] Besonders eine langfristige Exposition mit Pestiziden ist bei der Pathogenese von Morbus Parkinson von wesentlicher Bedeutung. Pestizide stimulieren die Bildung von freien Radikalen, erhöhen die Lipidperoxidation, und Hemmen die Wirkung von Antioxidantien. [ABDOLLAHI et al., 2004] Schon in geringen Mengen beeinflussen Pestizide die Zellproduktion im Gehirn und einen Verlust von Neuronen in bestimmten Gehirnregionen und bewirken eine Abnahme der kognitiven Fähigkeiten, eine Beeinträchtigung des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit und der motorischen Fertigkeiten. [PARRON et al., 2011]

Die familiären Parkinson-Formen, die entweder einen autosomal- dominanten oder autosomal- rezessiven Erbgang aufweisen und sich meistens vor dem vierzigsten Lebensjahr manifestieren, haben wesentlich zur Identifikation krankheitsauslösender Genloci beigetragen.

Bei der autosomal- rezessiven Form kommt es zur Mutation der Gene Parkin, PINK1, Dj-1 und ATP13A2. Ursache für die Entstehung der autosomal- dominanten Form ist eine α -Synuklein und LRRK2- Gen Mutation. Des

Weiteren können die Gene PARK 1 bis PARK 13 von einer Mutation betroffen sein. [LOHMANN-HEDRICH et al., 2007]

Neuropathologisch tritt im Rahmen des Morbus Parkinson eine fortschreitende Degeneration der für die Bewegungskoordination wichtigen Hirnareale auf. Im Verlauf der Erkrankung kommt es vor allem zum Absterben von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra, [DAWSON et al., 2003] aber auch zu einer Degeneration noradrenerger Neurone im Locus coeruleus. [VON COELLN et al., 2004] Ein serotoninerges Neuronenverlust in den Raphe-Kernen tritt ebenfalls auf, ist jedoch weniger stark ausgeprägt. [ERIKSEN et al., 2005]

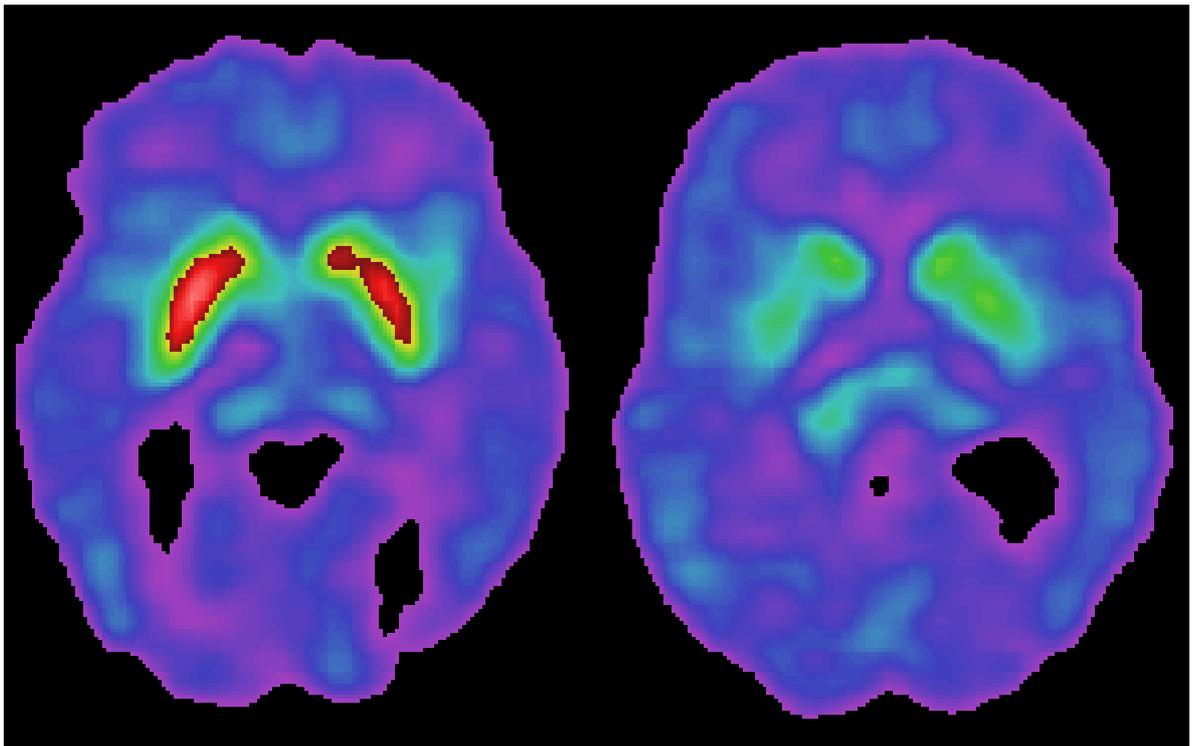


Abbildung 11: Dopaminkonzentration im Gehirn

Dopaminkonzentration eines Parkinsonpatienten (rechts) und einer gesunden Kontrollperson (links)

[CIMONS, 2001]

Die genannten Genmutationen tragen durch eine Beeinträchtigung der Mitochondrien, proteasomale Dysfunktionen und Induktion von oxidativem Stress zur Krankheitsentstehung bei. [VALENTE et al., 2004] [ERIKSEN et al., 2005]

Durch die Degeneration der von der Substantia nigra compacta zum Corpus striatum ziehenden Dopamin-Neuronen kommt es zu einem Ungleichgewicht zwischen dopaminergem und cholinergem Neurotransmission. Durch die Dopamin-Verarmung wird eine Hemmung der cholinergen Neuronen im Corpus striatum verhindert. Dadurch tritt eine cholinerge Reaktion ein, die sich in den typischen Parkinsonsymptomen wie Zittern im Ruhezustand, Verlangsamung der Bewegungen und Erhöhung des Muskeltonus äußert.

[KARLSON et al., 2005]

Histopathologisch zählt der Morbus Parkinson zu den alpha-Synukleinopathien und ist durch das Auftreten intrazellulärer Einschlussverbindungen (so genannte Lewy-Körper) gekennzeichnet. [SIAN-HÜLSMANN et al., 2011]

Die Lewy-Körperchen bestehen neben Ubiquitin [FORNO, 1996] vor allem aus α -Synuklein, welche über die Entstehung von Proteinaggregaten zu einer Degeneration von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra führen.

[RHODES et al., 2008]

Eine Mutation des α -Synukleingens (PARK 1) ist für die Entstehung des familiären Parkinson-Syndroms verantwortlich. [SIAN-HÜLSMANN et al., 2011]

Weiters werden Störungen im Ubiquitin-Proteasomen System bei der Entstehung von Morbus Parkinson diskutiert. Das Ubiquitin-Proteasomen System stellt ein wichtiges Proteinabbausystem dar, welches die Aufgabe besitzt abnormale, nicht richtig gefaltete, beschädigte oder toxische Proteine abzubauen. [BETARBET et al., 2005] Eine Störung des Ubiquitin-Proteasomen

Systems führt, über vermehrten oxidativen Stress zum Absterben von dopaminergen Neuronen. [RHODES et al., 2008]

3.1.2.4 Diagnose

Die Diagnosestellung ist vor allem am Beginn der Erkrankung, wenn die typischen Kardinalsymptome noch nicht vorhanden sind, und die craniale Computertomographie (CCT) und die Magnetresonanztomographie [SEPPI et al., 2010] kein typisches Bild zeigen, nur erschwert möglich. Auch den neuen und kostspieligen Methoden wie die SPECT- (Single-Photonen Emission Computertomographie) [FILIPPI et al., 2005] [MAREK et al., 1996] und PET-Untersuchung kommt eine diagnostische und differentialdiagnostische Bedeutung zu. Mit Hilfe der SPECT können schon in der frühen Phase der Morbus Parkinson das Absterben von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra sichtbar gemacht werden. [GAENSLEN et al., 2010]

Prinzipiell ist eine Diagnosestellung jedoch aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes möglich. Diagnosestützend ist neben dem klinischen Erscheinungsbild das Ansprechen auf Dopaminergika.

Durch genetische Tests können die mutierten Gene, die für die Parkinson Erkrankung verantwortlich sind, identifiziert werden. Genetische Tests sind vor allem bei Personen mit einer Mutation der PARK 2 und LRRK2 Gene von Bedeutung. [PARK, 2012]

3.1.2.5 Therapie

Ein wichtiger Bestandteil in der Behandlung des Morbus Parkinson stellt die medikamentöse Therapie mit Dopamin dar. Zusätzlich werden Behandlungsstrategien wie Ergotherapie, Logotherapie und Beschäftigungstherapie eingesetzt. [YUAN et al., 2010]

3.1.2.5.1 Medikamentöse Therapie

Ziel der medikamentösen Therapie ist eine Verbesserung der kognitiven, motorischen, autonomen und psychiatrischen Symptome sowie das Bewahren der Selbstständigkeit, die somit eine Verbesserung der Lebensqualität nach sich zieht. Eine kurative oder neuroprotektive Therapie ist nicht möglich [BAAS, 2006].

Neben L-DOPA, einer Vorstufe des Dopamin, stehen folgende Therapieoptionen zur Verfügung: länger wirksame Präparate (Dopaminagonisten), sofort wirksame parenterale Injektionen (Apomorphine), Enzyminhibitoren wie der Monoaminoxidase-Hemmer Selegilin [PARKINSON STUDY GROUP, 1989] oder die COMT (Catechol-O-Methyltransferase)-Hemmer Tolcapon und Entacapon und nicht dopaminerge Medikamente (Amantadine). [GOLDMAN et al., 2007]

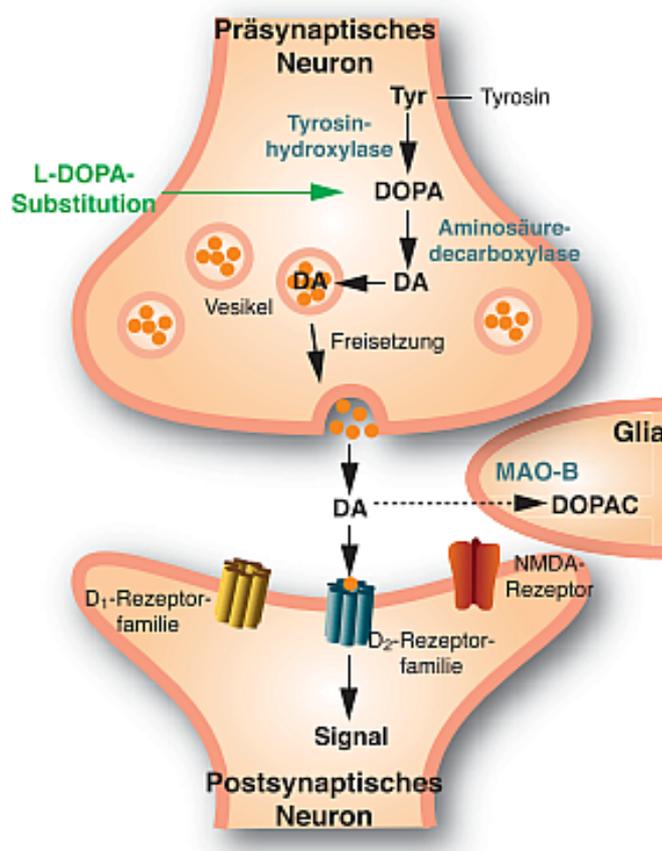


Abbildung 12: Wirkungsmechanismus einer L-DOPA Therapie

[BAAS, 2006]

3.1.2.5.2 Operative Interventionen

Chirurgische Behandlungsmöglichkeiten, werden dann angewendet wenn bereits motorische Langzeitkomplikationen mit Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien auftreten und bei denen eine medikamentöse Therapie keinen ausreichenden Erfolg zeigte. [GOLDMAN et al., 2007]

3.1.2.6 Parkinson und Eisen

Eine Studie von Mastroberardino et al. zeigt eine Eisenakkumulation in der Substantia nigra (SN) als einen relevanten Einflussfaktor für die Dopamin-Degeneration bei Parkinsonpatienten. Es wird vermutet, dass erhöhtes labiles Eisen (Fe^{2+} im Cytosol) den oxidativen Stress in den betroffenen Hirnarealen fördert und eine verstärkte neurotoxische Wirkung besitzt.

[MASTROBERARDINO et al., 2009]

Eine verstärkte Eisenansammlung in der Substantia nigra von Parkinson-Patienten wird durch eine vermehrte Eisenaufnahme über DMT1, Transferrin/Transferrinrezeptor2, Lactoferrin/Lactoferrinrezeptor, [SALAZAR et al., 2008] [MASTROBERARDINO et al., 2009] [SNYDER et al., 2009] sowie einen verringerten Eisenexport durch Ferroportin1 und Caeruloplasmin [LEE et al., 2009] und eine Eisenspeicherstörung durch Ferritin und andere Speicherproteine verursacht. [DOUBLE et al., 2006] [SNYDER et al., 2009]

[LI et al., 2011]

Eine Studie von Wypijewska et al. vergleicht die Totaleisenkonzentration in der SN und die Konzentration des labilen Eisenpools von Parkinsonpatienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Es konnte eine signifikante Erhöhung des labilen Eisenpools mit einer erhöhten reaktiven Sauerstoffaktivität bei Patienten mit Morbus Parkinson festgestellt werden. Nicht die totale Eisenkonzentration, sondern der labile Eisenpool dürfte für das Auslösen von neurodegenerativen Erkrankungen über die Fenton Reaktion verantwortlich sein. [WYPIJEWSKA et al. 2010]

In der Literatur werden unterschiedlichste Veränderungen von Ferritin bei Parkinsonpatienten diskutiert. Bei 5-10% der über 60 jährigen Parkinsonpatienten sind Lewy Körperchen in der Substantia nigra nachweisbar. Incidental lewy bodies werden als präsymptomatische Form von Parkinson angesehen. Koziowski et al. stellte eine geringere Konzentration von L- Ferritin in Incidental lewy bodies der Parkinsongruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe fest. [Koziowski et al., 2007] Im Gegensatz dazu ist die H-Ferritinkonzentration in den Incidental lewy bodies bei Parkinson-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht. [SOFIC et al., 1988] Faucheux et al. konnte diesen Unterschied bezüglich der H- und L-Ferritinkonzentration nicht bestätigen. [FAUCHEUX et al., 2002] [FRIEDMAN et al., 2011]

Generell wird eine hohe Anfälligkeit des Gehirns für freie Radikale vermutet. Hohe Konzentrationen von reaktiven Sauerstoffspezies werden für die Entstehung zahlreicher zellulärer Funktionsstörungen verantwortlich gemacht, wie zum Beispiel die der Autooxidation von Dopamin, der Beeinträchtigung der Atmungskette in den Mitochondrien und unzureichender Verfügbarkeit von Glutathion.

Kulturen von Rattenneuronen, die mit H_2O_2 und Fe^{2+} behandelt wurden, zeigten eine geringere Überlebensdauer und eine vermehrte Konzentration von freien Radikalen. [XIONG et al., 2007] [RHODES et al., 2008]

Zusammenfassend, aufgrund vorhandener Literatur, zeigt sich, dass Eisen und im Speziellen eine erhöhte Eisenakkumulation in der Substantia nigra sowie oxidativer Stress bei Parkinsonpatienten eine bedeutende Rolle spielen.

3.1.3 Amyotrophe Lateralsklerose

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine progressive neurodegenerative Erkrankung, die durch den Verlust von Motoneuronen im Rückenmark und Gehirn charakterisiert ist.

ALS, die auch als Charcot's Krankheit oder wie in den USA als Lou Gehrig's Krankheit bezeichnet wird, wurde von den Neurologen Jean-Marie Charcot und Alexis Joffroy erstmals beschrieben. [CHARCOT et al., 1869]

Die Erkrankung äußert sich durch das Auftreten von Paresen in Folge von Muskelatrophie, sowie durch Spastiken und Pyramidenbahnzeichen. [NAGANSKA et al., 2011]

3.1.3.1 Klassifikation

Die ALS kann in diverse Untergruppen unterteilt werden. Sind die oberen und unteren motorischen Neuronen betroffen, wird von einer klassischen ALS gesprochen. Bei Beeinträchtigung der unteren motorischen Neuronen handelt es sich um eine progressive Muskelatrophie (PMA); sind die oberen motorischen Neuronen betroffen, wird diese als primäre Lateralsklerose (PLS) bezeichnet.

Bei 90 - 95% der ALS Erkrankten liegt ein sporadisches Auftreten der ALS ohne spezifische Risikofaktoren vor. Bei 5 - 10% der ALS Patienten konnte eine familiär vererbte, in den meisten Fällen eine autosomal dominant vererbte ALS diagnostiziert werden. [NAGANSKA et al., 2011]

3.1.3.2 Prävalenz

Das Erstmanifestationsalter kann je nach Ätiologie stark variieren. Bei der sporadisch auftretenden ALS liegt das Ausbruchsalter bei 58-63 Jahren, bei der familiären Form der ALS bei 47-52 Jahren. Die Inzidenz beträgt in Europa 2,16 pro 100000/Jahr [LOGROSCINO et al., 2009] die genaue Anzahl an

Neuerkrankungen weltweit ist jedoch nicht bekannt. [CRONIN et al., 2007] Die Inzidenz für Männer (3,0/100000/Jahr) ist im Vergleich zu Frauen (2,4/100000/Jahr) höher. Bei der familiären ALS erkranken Frauen und Männer gleich häufig. [KIERNAN et al., 2011]

Aufgrund des progredienten Verlaufs der Erkrankung überleben lediglich 20% der Patienten zwischen fünf und zehn Jahre. [TALBOT, 2009] Tritt die Erkrankung im späteren Alter auf, ist mit einem frühen Einsetzen von Sprach- und Schluckbeschwerden, sowie einer Dysfunktion der Atemmuskulatur und somit mit einer reduzierten Lebenserwartung zu rechnen. [KIERNAN et al., 2011]

3.1.3.3 Pathogenese

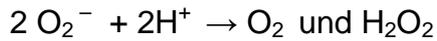
Der ätiopathogenetische Mechanismus der ALS ist noch nicht geklärt. Es wird vermutet, dass zahlreiche Faktoren wie Genetik, Autoimmunfaktoren, Umwelteinflüsse, oxidativer Stress, Glutamat Exzitotoxizität, virale Infektionen, mitochondriale Schädigung, toxische Wirkung von Schwermetallen und ein veränderter DNA und RNA Metabolismus bei der Entstehung der Erkrankung involviert sind. [NAGANSKA et al., 2011]

Einige Gene, die möglicherweise bei der familiären ALS eine Rolle spielen, konnten bereits identifiziert werden. Viele der betroffenen Gene (ANG, ELP3, FUS/TLS, SETX, SMN und TARDBP) [VAN BLITTERSWIJK et al., 2010] sind für die RNA Transkription, die Entfernung von nichtkodierten Introns durch pre-RNA splicing, sowie für die Degradation und die Translation zuständig.

Im Jahr 1993 konnte eine Mutation des Superoxid dismutase-1-Gen entdeckt werden. [BOWLING et al., 1993] Etwa 20% aller Patienten mit familiärer ALS zeigen eine Mutation des Superoxiddismutase1-Enzym (SOD1) am Chromosom 21. Dieses Enzym kann im funktionsfähigen Zustand eine DNA Schädigung der Zellen durch seine antioxidative Wirkung verhindern.

[NAGANSKA et al., 2011]

Die CuZn-Superoxiddismutase (SOD1) katalysiert die Reaktion:



[LÖFFLER et al., 2006]

Es wird vermutet, dass die toxische Wirkung der mutierten SOD1 nicht durch einen Ausfall des antioxidativen Potentials verursacht wird. Die Mutation des SOD1 führt zu einer veränderten Proteinstruktur. [CHIA et al., 2010] Dadurch können amyloide Fibrillen im Endoplasmatischen Redikulum der Motorneuronen entstehen, die zum Zelltod führen. [NAGANSKA et al., 2011]

Ein weiterer Faktor in der Pathogenese der ALS stellt die Exzitotoxizität dar. Eine anhaltende Aktivierung von Glutamatrezeptoren kann zum Absterben neuronaler Zellen führen. In ALS ist eine Veränderung von Glutamat, ein wesentlicher exzitatorischer Transmitter des zentralen Nervensystems, festzustellen.

Experimentielle und klinische Untersuchungen zeigen möglicherweise eine Beteiligung einer autoimmunologischen Komponente in der Krankheitsentstehung. Von Appel et al. konnte ein Zusammenhang zwischen dem Fortschreiten der Erkrankung und einer Antikörperbildung gegen spannungsabhängige Calciumkanäle festgestellt werden. Eine Aktivierung der Alpha1-Untereinheit der Calciumkanäle führt wahrscheinlich zu einem Calciumeinstrom und so zu einer Schädigung der Zelle. [APPEL et al., 1997] Dieser Mechanismus konnte jedoch von anderen Arbeitsgruppen bis heute nicht bestätigt werden. Rowland konnte eine Häufung von Lymphozyten und monoklonalen Gammopathien bei ALS – Erkrankten bestätigen. [ROWLAND et al., 1995] [TRÖGER, 2003]

3.1.3.4 Therapie

Die Heilung der Amytrophen Lateralsklerose ist nach heutigem Stand der Wissenschaft nicht möglich. Hauptziel der Therapie ist somit eine Reduktion der

Symptome und eine Verbesserung der Lebensqualität. [NAGANSKA et al., 2011]

3.1.3.4.1 Medikamentöse Therapie

Riluzol, das einzige anerkannte Medikament zur Behandlung der ALS, soll über eine geringere Freisetzung von Glutamat eine Reduktion der Motorneuronenschädigung und eine Verlangsamung des Krankheitsverlaufs bewirken. Bereits vorhandene Schäden der Motorneuronen können jedoch nicht rückgängig gemacht werden. Zusätzlich muss die medikamentöse Behandlung von Symptomen wie Schmerzen, Depressionen, Schlafstörungen und Obstipation erfolgen. [NAGANSKA et al., 2011]

3.1.3.4.2 Nicht medikamentöse Therapie

Die physikalische Therapie stellt eine wichtige Komponente in der Behandlung der ALS, insbesondere der Krämpfe und Muskelschmerzen, dar. Durch passives Dehnen wird einer permanenten Kontraktion der Muskulatur, welche zu Gelenksproblemen führen kann, vorgebeugt. Mit fortschreitendem Krankheitsverlauf, zunehmenden Kommunikationsschwierigkeiten und Schluckbeschwerden kann eine Therapie mit einem Sprachtherapeuten hilfreich sein. [NAGANSKA et al., 2011]

3.1.3.4.3 Stammzellentransplantation

Ein positiver Effekt bei der Untersuchung von Stammzellentransplantationen konnte im Tierversuch nachgewiesen werden. Die Forscher hoffen durch die Therapie den Krankheitsverlauf zu verlangsamen. [MAZZINI et al., 2003] [SILANI et al., 2010] [SILANI et al., 2004] Bis jetzt zeigen die Stammzellentransplantationen jedoch widersprüchliche Ergebnisse. [NAGANSKA et al., 2011]

3.1.3.5 Amyotrophe Lateralsklerose und Eisen

Eine veränderte Eisenhomöostase ist bei der Pathogenese von ALS involviert. Abnormale Eisenkonzentrationen können zu Entzündungen, Aktivierung der Mikroglia, und oxidativen Stress im Gehirn führen. Ausserdem konnte eine veränderte Expression von Eisenregulatoren z.B.: TfR 1, DMT 1, FPN 1, mitochondrialen Ferritin und H-Ferritin beobachtet werden. [LI et al., 2011]. [OSHIRO et al., 2011]

Im Gehirn von Patienten mit sporadischer ALS (sALS) sind die Eisenspeicherproteine Ferritin-H und Ferritin-L erhöht. [KASARSKIS et al., 1995] Weiters wird vermutet, dass radikale Sauerstoffverbindungen zu einer Schädigung des Fe-S Cluster führen. Diese Schädigungen führen zu einer Inaktivierung der Iron Responsive Elements-Iron Responsive Protein Bindung (IRE-IRP Bindung) und einiger mitochondrialer Enzyme.

In der familiären ALS (fALS) sind SOD1 Mutationen zu beobachten. [JUNG et al., 2002] [CURTI et al.,1996] Im Endstadium der Erkrankung zeigt sich eine Hochregulation von Ferritin in SOD1-G93A Mäusen (gain-of-function-Mutation G93A) (Austausch der Aminosäure Glycin zu Alanin an Position 93). Dies weist auf eine starke Eisenakkumulation hin. [OLSEN et al., 2001] [CARRI et al., 2003]

Eine SOD1 Mutation ist mit einem progressiven Verlust von Motoneuronen verbunden. Eine Genexpression im Rückenmark von SOD1-G93A transgenen Mäusen ist von einer Gliazellaktivierung und einer frühen Paralyse der Mäuse in einem Alter von drei Monaten begleitet. Weiterführend werden Gene aktiviert, die an der Eisenregulation beteiligt sind. (Ferritin-H, Metallothionein-I, Metallothionein-II, Ferritin-L) Diese Aktivierung ist vermutlich eine Reaktion auf die, durch das mutierte Protein verursachte, mitochondriale Schädigung durch die die Bildung stark oxidativer Hydroxyradikale (OH•). [OLSEN et al., 2001]

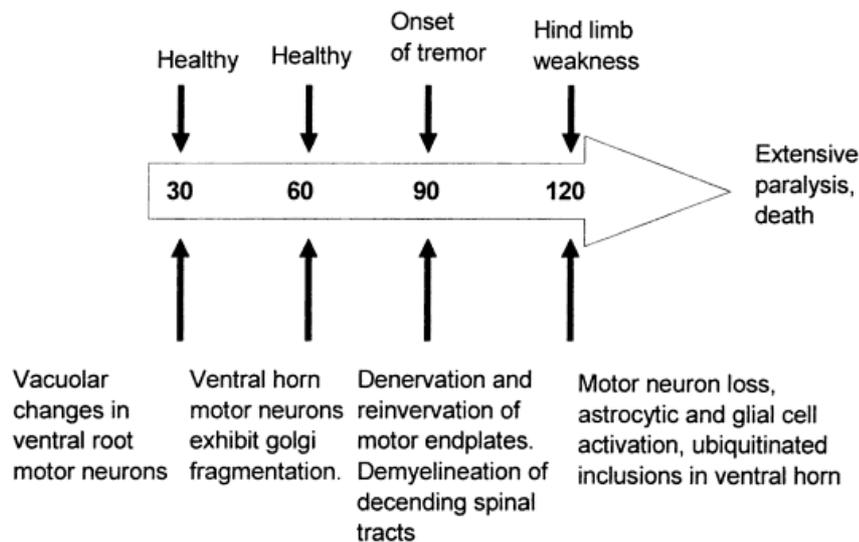


Abbildung 13: Krankheitsverlauf in SOD1-G93A tragenen Mäusen

[ALVIRA et al., 2008]

Des Weiteren konnte eine Mutation des Hämochromatose-gen (HFE-gen) in ALS Patienten festgestellt werden. [WANG et al., 2004] Das HFE-gen interagiert mit dem Transferrinrezeptor und reguliert auf diese Weise die Eisenkonzentration. [FLEMING et al., 2002] Eine Mutation des HFE-gen ist mit einer geringen Expression von SOD1, α - Tubulin und β - Aktin verbunden. [WANG et al., 2004] Es wird vermutet das ein HFE Polymorphismus in ALS zu einer veränderten Eisenhomöostase und folglich zu vermehrter oxidativer Schädigung führen kann. [THOMPSON et al., 2001] [RIVERA-MANCIA et al., 2010]

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei der Entstehung von Amyotropher Lateralsklerose ein Zusammenhang von veränderten Eisenstoffwechsel wie zum Beispiel eine veränderte Eisenkonzentration, eine veränderte Expression von TfR 1, DMT 1 , FPN 1 und erhöhter oxidativer Stress eine Rolle spielt.

3.1.4 Friedreich Ataxie

Bei der Friedreich Ataxie handelt es sich um eine autosomal rezessiv vererbte, neurodegenerative Erkrankung. Sie wurde erstmals in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts von Nicholas Friedreich, einem Medizinprofessor aus Heidelberg, beschrieben. [PANDOLFO, 2008]

Die Symptome der Friedreich Ataxie sind sehr vielfältig und umfassen Gangstörungen, Gliedmassenataxie, Dysarthrie, Diabetes mellitus und hypertrophe Kardiomyopathien. [BÖHM et al., 2011]

3.1.4.1 Klassifikation

Es kann zwischen zwei Formen der Friedreich Ataxie unterschieden werden. Die klassische Form zeigt ein homozygoten Vererbungsmuster und manifestiert sich in der Pubertät. [CAMPIZANO et al., 1996] Die atypische Form der Friedreich Ataxie, die bei etwa 17% der Friedreich Ataxie Patienten zu finden ist, ist durch ein späteres Manifestationsalter nach dem 20. Lebensjahr gekennzeichnet und durch einen langsameren progressiven Verlauf. [DEMICHELE et al., 1994] Tritt die Erkrankung im Jugend- oder jungen Erwachsenenalter in Erscheinung, weisen die Patienten im Vergleich zur späteren Manifestationsform seltener Skelettabnormalien auf. [ALPER et al., 2003]

3.1.4.2 Prävalenz

Die Prävalenz der Friedreich Ataxie beträgt zwischen 1:50000 - 1:29000. [DELATYCKI et al., 1999] Für Menschen mit asiatischer oder afrikanischer Abstammung ist die Inzidenz weit geringer. [PANDOLFO et al., 1998]

3.1.4.3 Pathogenese

Als pathogenetische Ursache liegt ein genetischer Defekt in dem für das Protein Frataxin kodierenden Gen vor, welches auf dem Chromosom 9(9q13) lokalisiert ist. Ursache ist eine Basentriplettverlängerung der Guanin-Adenin-Adenin (GAA) Sequenz. Auf dem Allel eines Gesunden finden sich normalerweise weniger als 40 GAA-Triplets, bei der Friedreich Ataxie jedoch zeigt sich eine Expansion auf 100 bis 1700 GAA-Wiederholungen [PANDOLFO, 1999] Dies bewirkt folglich eine verringerte Transkription und somit eine geringere Konzentration des codierten Proteins Frataxin. [WILSON, 2006]

In den erkrankten Zellen variiert die Konzentration von Frataxin zwischen 5 und 30% im Vergleich zu gesunden Zellen. Das Frataxin-Gen kodiert für ein mitochondriales Protein, vor kurzem konnte es jedoch auch im Cytosol nachgewiesen werden. [WILKINSON et al., 1999]

Auf Grund der mitochondrialen Lage des Frataxin wird ein mitochondrialer Defekt als Ursache der neurologischen und kardiologischen Pathologien vermutet. Die genaue Funktion von Frataxin ist noch nicht vollständig geklärt. Es dürfte jedoch bei der mitochondrialen Eisenhomöostase und bei der Bereitstellung von Eisen für Eisenschwefelcluster eine wesentliche Rolle spielen. [BÖHM et al., 2011]

Nicht alle Patienten weisen eine homozygote GAA Verlängerung auf. Ungefähr 3% sind compound heterozygot mit einer GAA Expansion auf einem Allel und einer Punktmutation des Frataxingens auf dem anderen Allel. [WILSON, 2006]

Patienten mit compound heterozygoter Form zeigen im Gegensatz zur homozygoten Form kein Vorkommen von Dysarthrie. [PANDOLFO, 2009]

Bei Menschen mit europäischer, nordamerikanischer, nah östlicher oder indischer Abstammung tritt die Häufigkeit der heterozygoten Anlageträger von 1:50 bis 1:100 auf. [COSSEE et al., 1997] [DELATYCKI et al., 2000] In Ländern

des fernen Osten und der Subsahara-Zone ist die Erkrankung nicht zu finden. [LABUDA et al., 2000] Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. [KOEPPEN, 2011]

Bei der Friedreich Ataxie kommt es zu einer degenerativen Veränderung sowohl des zentralen als auch des peripheren Nervensystems. Betroffen sind vor allem spinale Fasertrakte (Hinterstränge, spinocerebelläre Bahnen, Pyramidenbahn), aber auch sensible Nervenfasern im Bereich des peripheren Nervensystems. [PANDOLFO et al., 1998] [SAID et al., 1986] Mit Fortschreiten der Erkrankung lässt sich eine Abnahme der Purkinje-Zellen im Kleinhirn nachweisen. [HARDING, 1993] [LAMARCHE et al., 1984] [PRILLER et al., 1997] Häufig findet sich auch eine Degeneration des Myokards. Diese hypertrophe Kardiomyopathie tritt bei 2/3 der Patienten auf und ist die häufigste Todesursache im Rahmen der Erkrankung. [HARDING, 1993] [ALPER et al., 2003]

3.1.4.4 Diagnose

Die definitive Diagnosestellung ist erst durch einen molekulargenetischen Nachweis der GAA-Repeat-Expansion am Frataxin möglich.

Eine starke Athrophie des zervikalen Rückenmarks und eine geringe Athrophie des Kleinhirnvorderlappens, sowie eine Erweiterung der Ventrikel kann über eine Kernspinresonanz-Tomographie nachgewiesen werden. Als diagnostische Maßnahmen sind die neurologische Funktionsdiagnostik, sowie bildgebende Verfahren nur zum Ausschluss anderer Erkrankungen notwendig.

[CEBALLOS-BAUMANN et al., 2005]

3.1.4.5 Therapie

Derzeit existiert keine Therapie für Friedreich Ataxie jedoch wird an therapeutischen Ansätzen gearbeitet. [KEARNEY et al., 2012]

3.1.4.5.1 Eisenchelatoren

Eine Beseitigung von Eisenansammlungen mittels Eisenchelatoren ist mit therapeutischen Vorteilen verbunden und führt weiters zur Reduktion von oxidativem Stress. Eisenchelatoren entfernen überschüssiges Eisen aus den Mitochondrien und verhindern auf diese Weise mitochondriale Dysfunktionen. [RICHARDSON et al., 2001] [COOPER et al., 2002]

Eisenchelatoren müssen spezifisch für Mitochondrien konzipiert sein, um ausschliesslich Eisen aus den Mitochondrien zu transportieren. [RICHARDSON, 2003]

3.1.4.5.2 Antioxidantien

Die Behandlung mit Antioxidantien wie etwa Idebenon [SCHOLS et al., 2001] [HAUSSE et al., 2002] Q10 und Vitamin E [LODI et al., 2001] stellen eine weitere Therapieoption bei Friedreich Ataxie dar.

Idebenon schützt Eisenschwefelcluster enthaltende Proteine vor radikaler Schädigung. Bei Vitamin E (Tocopherol) handelt es sich um ein fettlösliches Vitamin, das vor allem in mitochondrialen Membranen eingelagert ist. Bei Friedreich Ataxie konnte besonders in Kombination mit Coenzym Q ein positiver therapeutischer Effekt erzielt werden. Coenzym Q übt in der mitochondrialen Atmungskette eine wesentliche Rolle bei der zellulären Energieproduktion aus. Im Blut, in der Leber und im Gehirn wirkt Coenzym Q antioxidativ. [COOPER et al., 2002].

Zurzeit kann jedoch noch keine generelle Empfehlung zur Verordnung von Idebenon oder ähnlichen Substanzen in der Therapie der Friedreich Ataxie gegeben werden. [KEARNEY et al., 2012]

3.1.4.5.3 Erythropoietin

In mehreren klinischen Studien wurde die Wirkung von humanen Erythropoietin zur Therapie von Friedreich Ataxie untersucht. Alle Patienten zeigten acht Wochen nach Therapiebeginn eine anhaltende signifikante Erhöhung der Frataxinkonzentration und eine Abnahme des oxidativen Stresses. Zukünftige klinische Studien müssen zeigen, ob der Einsatz von Erythropoietin zu einer Verbesserung der Ataxie, hypertrophen Kardiomyopathie und Diabetes führt. [BOESCH et al., 2007] [STURM et al., 2010]

3.1.4.6 Friedreich Ataxie und Eisen

Studien haben gezeigt, dass Frataxin eine wesentliche Rolle beim mitochondrialen Eisenmetabolismus zukommt. [BABCOCK et al., 1997] [CAMPUZANO et al., 1997] Studien an Hefezellen zeigten bei knock out von Frataxin eine Ansammlung von mitochondrialem Eisen. [BABCOCK et al., 1997] [ROTIG et al., 1997] Dieser Verdacht wird durch eine Eisen-Akkumulation im Myokard bei postmortalen Untersuchungen von Friedreich Ataxie Patienten bestätigt. [WONG et al., 1999] [WHITNALL et al., 2006]

Es wurde gezeigt, dass Frataxin über eine negativ geladene Aminogruppe Fe^{2+} binden kann und dieses für eisenhaltige Moleküle, Eisenschwefelcluster [STEHLING et al., 2004] und Hämoglobin [YOON et al., 2004] bereitstellt. Eisenschwefelproteine in den Mitochondrien sind wesentlich beim Elektronentransport in den Komplexen I, II, III der Atmungskette, DNA Reparatur und dem Enzym Ferrochelatase beteiligt. Bei Friedreich Ataxie Patienten sind diese Aktivitäten durch eine verminderte Frataxinkonzentration gestört. [RÖTIG et al., 1997]

Eisenschwefelhaltige Proteine sind außerdem im Zellkern und im Cytosol zu finden. Dort sind sie in der Regulation des Eisenmetabolismus (cytosolische Aconitase, Iron responsive Protein), der Purinsynthese (Phosphoribosylpyrophosphat- Amino transferase), der Proteinsynthese und der DNA Reparatur involviert. Einige dieser genannten extramitochondrialen Enzyme sind bei

verminderter Frataxinkonzentration nur in geringen Mengen vorhanden und führen so zu einer Störung der zellulären Homöostase. [MARTELLI et al., 2007] [PANDOLFO, 2008]

Hohe Eisenkonzentrationen in den Mitochondrien führen zu einer Reaktion von Superoxid (O_2^-) und Wasserstoffperoxid zu Hydroxylradikalen ($OH\cdot$). Diese Radikale können die Komplexe der Atmungskette schädigen und unter Umständen zum Zelltod führen. Organe, wie Gehirn und Herz, sind auf einen aeroben Stoffwechsel angewiesen und sind deshalb anfälliger, freie Radikale zu entwickeln. [ALPER et al., 2001] [SADRZADEH et al., 2004]

Durch eine Dysfunktion einiger Eisenschwefelcluster und folglich verminderter Atmungskettenaktivität kommt es bei Friedreich Ataxie Patienten vermehrt zur Entstehung von oxidativem Stress. [PANDOLFO, 2012]

Die zwei Biomarker der oxidativen DNA Schädigung, Plasmamalondialdehyd und urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine sind bei Friedreich Ataxie Patienten erhöht. [EMOND et al., 2000] [SHOICHET et al., 2002] Außerdem konnte eine verringerte mitochondriale DNA Konzentration im Herzen und Skelett, sowie ein Verlust der mitochondrialen Masse im Skelett festgestellt werden. [BRADLEY et al., 2000] [GILLE, et al. 2011]

Bei Knockout des Frataxins im Herzen von transgenen Mäusen kommt es zu einer Hochregulation der TfR 1 und als Folge zu einer erhöhten Eisenaufnahme aus Transferrin. Ausserdem konnte eine „Downregulation“ von Ferritin und eine verringerte Expression von Ferroportin und dadurch ein geringerer zellulärer Eisenefflux festgestellt werden. [RICHARDSON et al., 2010]

Aus allen Studien ist zu erkennen, dass vor allem Frataxin beim Eisenmetabolismus eine wesentliche Rolle zukommt. Frataxin kann Eisen für Eisenschwefelcluster zur Verfügung stellen. Durch verminderte Frataxinkonzentrationen kommt es zu einer Dysfunktion der Eisenschwefel-

cluster und dadurch zu einer geringeren Atmungskettenaktivität und zu erhöhtem oxidativen Stress.

3.1.5 Huntington

Bei der Huntington Krankheit handelt es sich um eine autosomal-dominante vererbte, neurodegenerative Erkrankung, die typischerweise chronisch progredient verläuft.

Die Namensgebung geht auf den amerikanischen Nervenarzt George Huntington zurück, der diese 1872 erstmals als Erbkrankheit beschrieb.

Die frühere Bezeichnung Chorea Huntington wurde durch den Begriff Huntington Krankheit abgelöst, da es neben motorischen Symptomen (meist in Form von choreatischen Hyperkinesien) auch zum Auftreten kognitiver oder psychischer Beeinträchtigungen kommen kann. [NOVAK et al., 2011]

3.1.5.1 Prävalenz

Das Erkrankungsalter kann mitunter stark variieren; meist liegt der Krankheitsbeginn jedoch um die vierte Lebensdekade. Bei der juvenilen Huntington kommt es zu einem Auftreten vor dem 20. Lebensjahr.

Die Prävalenzrate beträgt in der westlichen Hemisphäre zwischen 7 und 10 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner. [HARPER et al., 1992]

[NOVAK et al., 2011]

In Österreich wird die Anzahl an Huntington-Erkrankten derzeit auf 500–1000 Patienten geschätzt. [HOLL, 2011]]

Die Huntingtonerkrankung führt durchschnittlich innerhalb von 15 - 20 Jahren nach Auftreten der ersten Symptome zum Tod. Die juvenile Huntington Form schreitet rascher voran. [BILNEY et al., 2003]

Der Tod wird verursacht durch infektiöse Komplikationen wie Aspirationspneumonien infolge von Schluckstörungen und Kachexie. [GIL et al., 2008]

3.1.5.2 Pathogenese

Als Ursache für die Erkrankung wurde 1993 das sogenannte Huntingtongen (HTT) identifiziert, das auf dem kurzen Arm von Chromosom 4p16.3 lokalisiert ist. Diese Gensequenz enthält auch beim Gesunden 10 - 35 Wiederholungen des Trinukleotids CAG. (Cystein- Argenin- Guanin) Bei Huntington kommt es zu einer pathologischen Expansion dieses Basentriplets, wobei die Erkrankten mehr als 40 Wiederholungen aufweisen. Kommt es zu einem Auftreten von 36 - 39 CAG-Wiederholungen, beobachtet man eine eingeschränkte Penetranz; das heißt die Erkrankung muss nicht zwangsläufig zum Ausbruch führen. Personen mit 29 - 35 Wiederholungen erkranken selbst nicht, können diese jedoch an die nachfolgenden Generationen weitervererben. [NOVAK et al.,2011]

Die CAG-Sequenz kodiert für die Aminosäure Glutamin innerhalb des zytoplasmatischen Proteins Huntingtin, so dass es durch die vermehrte Anzahl des Basentriplets zu einer Verlängerung der Glutaminkette kommt. Die gesteigerte Anzahl von Polyglutaminresten von mehr als 40 führt zur Entstehung von Aggregaten in den Neuronen des zentralen Nervensystems. Betroffen sind vor allem das Putamen und der Nukleus, deren neuronale Degeneration im weiteren Verlauf der Erkrankung auch mittels bildgebender Verfahren mittels Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) nachweisbar sind. [KARLSON et al., 2005]

Die genauen Mechanismen, wie die gebildeten Polyglutamin-Aggregate zu einer neuronalen Dysfunktion führen und folglich zu einem neurodegenerativen Prozess beitragen, sind bis heute nicht geklärt. Es wird jedoch angenommen, dass das mutierte Huntingtin-Protein zahlreiche Proteine beeinflusst, die die Transkription [CHA, 2000], Apoptose [HICKEY, 2003], die mitochondriale

Atmungskette [BATES et al., 2002] [RUBINSZTEIN, 2003] sowie die Endo- und Exozytose von Neurotransmitter [DIPROSPERO et al., 2004] und den axonalen Transport regulieren. [CHARRIN et al., 2005] [WALKER, 2007]

Es konnte ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der CAG-Wiederholungen und dem Erkrankungsalter festgestellt werden. Je mehr CAG-Triplets ein betroffenes Allel aufweist, desto früher tritt die Erkrankung in Erscheinung. Eine dementsprechend hohe CAG-Zahl über 60 findet sich bei der juvenilen Form der Huntington, also einem Auftreten der ersten Symptome vor dem 20. Lebensjahr.

Bei Patienten mit 55 oder weniger Wiederholungen ist der Zusammenhang zum Manifestationsalter schwächer ausgeprägt (siehe Abbildung unten).

[MYERS, 2004]

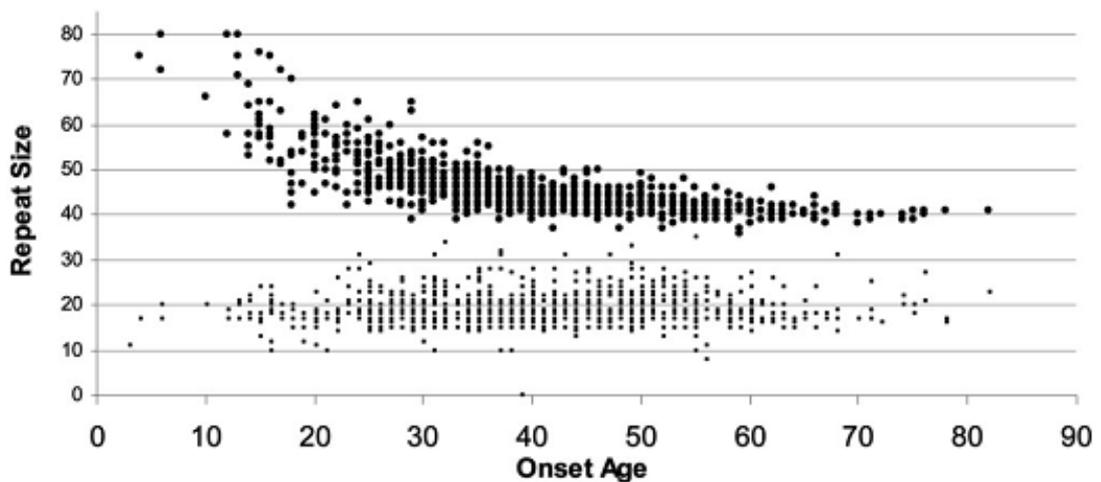


Abbildung 14: Zusammenhang zwischen Anzahl der Wiederholungen und Ausbruchsalter

[MYERS, 2004]

3.1.5.3 Symptome

Kennzeichnend für die Erkrankung sind die bereits oben genannten choreatischen Bewegungsstörungen, die sich als unwillkürliche, rasche, unkoordinierte Bewegungen der Extremitäten- und Rumpfmuskulatur, aber auch der Gesichtsmuskulatur im Sinne von orofacialen Dyskinesien äußern.

Neben hyperkinetischen Bewegungsstörungen führen vor allem Störungen der Okulomotorik zu einer allgemeinen Gangunsicherheit, weshalb es im weiteren Verlauf der Erkrankung zum vermehrten Auftreten von Stürzen kommen kann. [STURROCK et al., 2010.]

Später treten zunehmend andere neurologische Auffälligkeiten wie Dystonien, Bradykinesen und Rigor in Erscheinung. [NOVAK et al., 2010]

Weiters sind bei Huntington kognitive Einschränkungen, die von einer beginnenden Reduktion der Merkfähigkeit und Aufmerksamkeit bis zum Vollbild einer subkortikalen Demenz reichen können, zu finden. Vor allem beim Auftreten von Wesensveränderungen wie Enthemmung, überschießende Erregbarkeit, Aggressivität, aber auch von depressiver Symptomatik kann die Abgrenzung gegenüber psychiatrischer Erkrankungen mitunter schwierig sein. [STURROCK et al., 2010.]

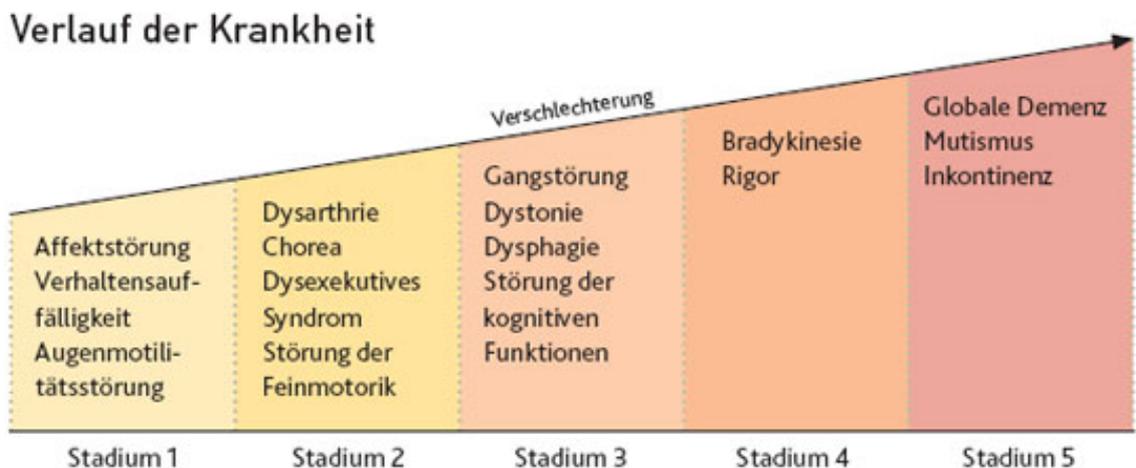


Abbildung 15: Krankheitsverlauf von Huntington

[HÖDL, 2007]

3.1.5.4 Diagnose

Seit der Identifikation der Genmutation im Jahre 1993 steht für die Bestätigung von Huntington ein Gentest zur Verfügung. [WALKER, 2007]

[STURROCK et al., 2010]

3.1.5.5 Therapie

Die Therapie von Huntington richtet sich vor allem auf die symptomatische Behandlung der Erkrankung. Eine effektive Therapie, das heißt den Krankheitsverlauf zu verlangsamen oder die Erkrankung zu heilen, existiert bis heute nicht. Daher besteht das übergeordnete Ziel der Therapie darin, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. [BILNEY et al., 2003]

3.1.5.5.1 Nicht medikamentöse Therapien

Am Beginn der Erkrankung steht vor allem die Physiotherapie im Vordergrund, die auf ein optimales Herz-Kreislauffitnesstraining, Muskeltraining sowie Gang- und Gleichgewichtstraining ausgerichtet ist. Mit Fortschritt der Erkrankung und Auftreten von Schluckstörungen und erhöhtem Sturzrisiko, sind häufig ein Rollstuhltraining und eine enge Zusammenarbeit mit dem Sprachtherapeuten notwendig. Weiters kommt die Ergotherapie zum Einsatz, um eine Verbesserung, Unabhängigkeit und Sicherheit im häuslichen Umfeld so lange als möglich zu gewährleisten. [BILNEY et al., 2003]

Die Stoffwechsellage von Huntington Patienten ist katabol, aus diesem Grund ist eine hochkalorische Ernährung, bestehend aus 6 - 8 Mahlzeiten pro Tag, notwendig. [SAFT et al., 2011]

3.1.5.5.2 Medikamentöse Therapie

Zur Therapie der bei Huntington auftretenden Hyperkinesien können die Medikamente Tiaprid (D2/D3-Dopaminrezeptor-Antagonist) und Tetrabenazin (Monoamin - depletierend und schwacher Dopaminrezeptor-Antagonist), aber auch Antipsychotika eingesetzt werden.

Für die Behandlung der Dystonie (Bewegungsstörung) bei Huntington können unter anderem Tetrabenazin [KENNEY et al., 2007], Amantadin oder Baclofen eingesetzt werden. Der Einsatz von Anticholinergika kann mit kognitiven und psychiatrischen Nebenwirkungen verbunden sein. Die Medikamente L-DOPA,

Amantadin oder der Dopaminagonist Pramiperxol werden erfolgreich bei Bradykinesie (Verlangsamung der Bewegungen) und Rigor (Körpersteife) eingesetzt.

Der selektive D2-Antagonist Sulpirid, selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRIs) und Venlafaxin können erfolgreich bei der Behandlung von Depressionen eingesetzt werden. [HOLL et al., 2010]

Kommt es zum Auftreten von Zwangsstörungen, können neben Neuroleptika auch SSRIs, Clomipramin, sowie psychotherapeutische und verhaltenstherapeutische Therapien zu einer Verbesserung der Symptomatik führen.

[SAFT et al., 2011]

3.1.5.6 Huntington und Eisen

In zahlreichen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen Eisen und Huntington festgestellt werden. [BARTZOKIS et al., 1999]

Dexter et al. konnten im Rahmen ihrer Untersuchungen an obduzierten Gehirnen von Huntingtonpatienten eine Erhöhung von totalem Eisen im Putamen und Nucleus caudatus nachweisen. Außerdem stellten sie eine pathologische Veränderung dieser Gehirnregionen fest. In dieser Studie waren die Ferritinkonzentrationen der betroffenen Gehirnregionen im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht verändert. [DEXTER et al., 1992]

Eine hohe Caeruloplasminkonzentration im Gehirn [LOEFFLER et al., 1996] und eine geringe Caeruloplasmin Ferroxidaseaktivität in der cerebrospinalen Flüssigkeit [BOLL et al., 2008] konnten ebenfalls gemessen werden. [RIVERA-MANCIA et al., 2010]

Im Gegensatz dazu zeigten sich in einer anderen Studie von Simmons et al. erhöhte Ferritinwerte im Gehirn von Huntingtonpatienten. Einige dieser ferritinhaltigen Mikroganglien wiesen eine dystrophe Veränderung auf. [SIMMONS et al., 2007]

Eine andere Studie von Dexter et al. aus dem Jahre 1991 belegt, dass es bei erhöhten Eisen-, aber auch Kupferkonzentrationen im Gehirn zu einer vermehrten Bildung von freien Radikalen und folglich zu einer oxidativen Schädigung neuronaler Strukturen von Huntingtonpatienten kommt. [DEXTER et al., 1991]

Bei Huntingtonpatienten konnte weiters eine Verringerung der eisenabhängigen Enzyme der Komplexe II, III und IV der mitochondrialen Atmungskette sowie der Aconitase festgestellt werden. [BROWNE et al, 1997] [GU et al., 1996] Eine verminderte Oligodendroglia, wesentlich für die Myelinisierung der Nervenzellen im Gehirn [MYERS et al., 1991], wird in der Pathogenese der Huntington-Erkrankung ebenfalls diskutiert. Die Differenzierung und Proliferation dieser Zellen ist abhängig vom Eisenangebot. [BARTZOKIS et al., 2004] Es wird vermutet, dass erhöhte Ferritinwerte in den Oligodendrozyten eine Myelinisierung der Nervenzellen unterstützt. [RIVERA-MANCIA et al., 2010]

Lumsden et al. fand durch eine Untersuchung von Zebrafischembryonen heraus, dass eine Abschaltung des Htt trotz vorhandenem Eisen zu einem zellulären Eisenmangel führt. Bei verminderten Htt in Zebrafischen ist eine geringe Hämoglobinkonzentration im Blut und eine verminderte Transferrinrezeptor1 -Transkription zu beobachten. [LUMSDEN et al., 2007]

Aus allen Studien geht hervor, dass erhöhte Eisenansammlungen in Gehirnen von Huntingtonpatienten nachgewiesen werden konnten. Ausserdem waren die Caeruloplasminkonzentrationen und Ferritinkonzentrationen im Gehirn erhöht. Bei Huntington ist durch erhöhten oxidativen Stress eine Zerstörung neuronaler Strukturen zu beobachten.

3.1.6 Hereditäre Hämochromatose

Bei der Hereditären Hämochromatose handelt es sich um eine autosomal rezessive Erkrankung, welche zu Eisenablagerung in zahlreichen Organen und langfristig zu einer Gewebeschädigung führt, unter anderem der Leber, Pankreas und Herzen. [VAN BOKHOVEN et al., 2011]

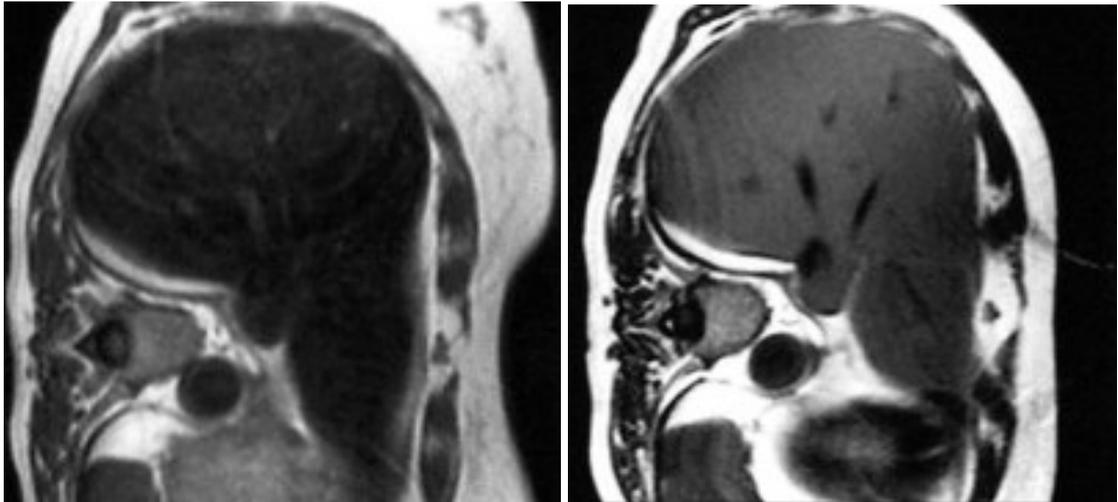


Abbildung 16: MRT der Leber

Die Leber ist bei Hämochromatose durch Eisenakkumulationen dunkel gefärbt (Links) Bei Therapie nimmt der Eisengehalt der Leber ab und die Leber erscheint heller (Rechts)

[TUFFS, 2008]

Der Deutsche Pathologe Daniel von Recklinghausen verwendete 1889 erstmals den Begriff „Hämochromatose“ um dunkel gefärbte Organe zu beschreiben, die er auf den Blutfarbstoff Hämoglobin zurückführte. [VON RECKLINGHAUSEN, 1889]

Erst 1996 konnte John N Feder eine Genmutation als Ursache der Erkrankung identifizieren. [FEDER et al., 1996]

3.1.6.1 Klassifikation

Hämochromatose wird durch Mutationen unterschiedlichster Gene verursacht, man unterscheidet zwischen den Hämochromatose Typen 1 bis 5.

[SANTOS et al., 2012]

Das Erstmanifestationsalter variiert je nach Hämochromatose Typ. Bei Typ 1, 3 oder 4 treten die Symptome erstmals in der 4. oder 5. Lebensdekade in Erscheinung, bei Typ 2 der Hämochromatose meist schon in der 2. oder 3. Lebensdekade. [ALEXANDER et al., 2005]

Einen Überblick über die genetische Heterogenität gibt die nachfolgende Tabelle:

Typ	Gen	Erbgang
Typ 1 (hereditäre Hämochromatose)	HFE	autosomal rezessiv
Typ 2A (juvenile Hämochromatose)	HJV	autosomal rezessiv
Typ 2B (juvenile Hämochromatose)	HAMP	autosomal rezessiv
Typ 3	TRF2	autosomal rezessiv
Typ 4	SLC11A3	autosomal dominant
Typ 5	H-Ferritin	autosomal dominant

Abbildung 17: Klassifizierung der Hereditären Hämochromatose

[GABRIEL et al., 2006]

3.1.6.2 Prävalenz

In Nordeuropa tritt Hämochromatose mit einer relativ hohen Prävalenz von 5 pro 1000 Einwohner auf. [MERRYWEATHERELARKE et al., 1997]

[PIETRANGELO, 2006]

3.1.6.3 Pathogenese

Betroffen sind unter anderem das Hämochromatoseprotein (HFE), der Transferrinrezeptor 2 (TFR 2), Hepcidin, Ferroportin und Hemojuvelin (HJV).

Diese Moleküle spielen bei der Regulation der systemischen Eisenhomöostase eine wesentliche Rolle und machen die unterschiedliche genetische und phänotypische Vielfalt der Erkrankung deutlich [SANTOS et al., 2012]

Die auftretenden Mutationen weisen eine niedrige klinische Penetranz auf und liegen bei Männern zwischen 2 - 38% und bei Frauen zwischen 1 - 10%. [ALLEN et al., 2008] Die geringere Penetranz bei Frauen wird wahrscheinlich durch Eisenverlust während der Menstruation verursacht. [VAN BOKHOVEN et al., 2011]

Faktoren wie genetischer Polymorphismus, Antioxidantienaktivität, Entzündungen und Umweltfaktoren (Alkoholmissbrauch, Steatose) dürften an der Entstehung der Hereditären Hämochromatose beteiligt sein. [VAN BOKHOVEN et al., 2011]

3.1.6.3.1 TYP 1

Eine Mutation des HFE-Gen ist an der Entstehung der weitaus am häufigsten vorkommenden, autosomal rezessiven Hämochromatose Typ 1 beteiligt. Das HFE-Gen kodiert für ein Major Histocompatibility Complex 1 (MHC1) - ähnliches Molekül, welches auf Chromosom 6 lokalisiert ist. Die Mehrheit der Hämochromatosepatienten Typ 1 sind homozygot für die C282Y Mutation im HFE-Gen. [SANTOS et al., 2012]

Eine C282Y Mutation ist in 80 - 100% der Hämochromatosepatienten in Nordeuropa und in 60 - 80% der Patienten in Südeuropa zu finden. Nur 5 - 7% sind compound heterozygot für die C282Y-Mutation mit H63D Mutation auf dem anderen Genallel. Die alleinige H63D Mutation, homozygot oder heterozygot, ist selten und führt nicht zur Hämochromatose. Eine heterozygote C282Y-Mutation

geht nicht mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einher. Es wird jedoch vermutet, dass es in Kombination mit anderen Lebererkrankungen (alkoholische Hepatopathie oder Hepatitis C) zu schweren Leberschäden kommen kann.

[ALEXANDER et al, 2005]

Menschen mit einer homozygoten C282Y Mutation haben eine erhöhte Transferrinsättigung und hohe Ferritinkonzentrationen, ausgelöst durch die gestörte Eisenhomöostase. [VAN BOKHOVEN et al., 2011]

HFE wird vor allem in intestinalen und hepatischen Zellen exprimiert und bildet auf der Zellmembran einen Komplex mit dem Transferrinrezeptor und beeinflusst so die Affinität zwischen Rezeptor und Transferrin. Bei einer Mutation des HFE-Gens kommt es zu einer gesteigerten Eisenabsorption in den Dünndarmepithelzellen.

[SANTOS et al., 2012]

Bei Hämochromatosepatienten konnte unter anderem eine Eisenansammlung im Gehirn - im Plexus choroideus, in der Gehirnanhangdrüse und im zirkumventrikulärem Organ - beobachtet werden. [CONNOR et al., 2003]

[SADRZADEH et al., 2004]

3.1.6.3.2 TYP 2

Die juvenile Hämochromatose [DEGOBBI et al., 2002] (Typ 2 Hämochromatose) ist durch ein junges Manifestationsalter um die zweite Lebensdekade und durch frühzeitiges Auftreten von Organschäden gekennzeichnet. Sie stellt eine selten auftretende Form der Hämochromatose dar. Kardiale Dysfunktionen sind bei der juvenilen Hämochromatose im Vergleich zu anderen Hämochromatoseformen weitaus häufiger anzutreffen. [DEGOBBI et al., 2002] Auch ein durch die Eisenansammlung in der Hypophyse verursachter Hypogonadismus tritt gehäuft auf. [DARSHAN et al., 2010]

Die juvenile Hämochromatose wird durch Mutation der Gene Hemojuvelin (Typ 2a Hämochromatose) oder Heparin (Typ 2b Hämochromatose) verursacht. [SANTOS et al., 2012]

Heparin reguliert die intestinale Eisenabsorption aus der Nahrung und die Eisenwiederverwertung durch Makrophagen des retikulohistiozytären Systems. Indem Heparin DMT 1 (divalent metal transporter 1), einem an der luminalen Darmwand sitzenden Eisentransporter, hemmend reguliert, reduziert es die Eisenaufnahme in die Enterozyten. [SHAN et al., 2009] [MASTROGIANNAKI et al., 2009] Außerdem bindet Heparin an Ferroportin, ein Membrantransportprotein, welches vor allem auf der basolateralen Membran der Enterozyten und der Plasmamembran von Makrophagen exprimiert wird. Die Bindung an Heparin führt zur Internalisierung und zum Abbau von Ferroportin durch Lysosomen und verhindert so die Freisetzung von Eisen aus den Enterozyten in das Blut der Pfortader. [FINBERG, 2011]

Die Mutation des Heparin-Gens führt zu einem Mangel an Heparin. Eine heterozygote Mutation des Heparingens führt nur in Kombination mit einer HFE-Mutation zu einer Eisenansammlung. [NELSON et al., 2005] [ALEXANDER et al., 2005]

Das, bei der Typ 2a Hämochromatose betroffene, Protein HJV [PAPANIKOLAOU et al., 2004] besteht aus 426 Aminosäuren und enthält einen C-terminalen Glycosyl-Phosphatidyl- Inositol (GPI) Anker. Es liegt entweder in einer löslichen oder zellassozierten Form vor. Eine kürzlich veröffentlichte in vitro Studie und eine Studie mit HJV Knockout Mäuse [HUANG et al., 2005] [NIEDERKOFLEDER et al., 2005] messen HJV als einen wesentlichen transkriptionalen Regulator von Heparin bei. [LIN et al., 2005] Die Expression von Heparin wird so, je nach Eisenbestand, moduliert. [PIETRANGELO, 2006]

3.1.6.3.3 TYP 3

Eine Mutation des Transferrinrezeptor 2-Gen löst die sehr seltene Hereditäre Hämochromatose Typ 3 aus. Sie tritt vor allem bei Südeuropäern und Japanern auf. [SIDDIQUE et al., 2012]

Der Transferrinrezeptor wird vor allem in den Parenchymzellen der Leber exprimiert [CAMASCHELLA et al., 2000] [CHLOUPKAVO et al., 2010] und spielt eine wesentliche Rolle in der Regulierung des Eisenregulationspeptid Hepcidin. [NEMETH et al., 2005] [DARSHAN et al., 2010]

3.1.6.3.4 TYP 4

Die Ferroportin1 (FPN 1) - assoziierte Typ 4 Hämochromatose wird im Unterschied zu den übrigen Hämochromatose Typen autosomal dominant vererbt. [SANTOS et al., 2012]

Eine Mutation des Ferroportin1 Protein, das vor allem in duodenalen Enterozyten, aber auch in Hepatozyten und in Zellen der Plazenta exprimiert wird, führt zu einem erhöhten intestinalen Eisentransport. Durch eine Beeinträchtigung der Eisenwiederverwertung durch Makrophagen kommt es zu einer vermehrten Freisetzung von Eisen aus den reticuloendothelialen Zellen. [DARSHAN et al., 2010]

3.1.6.4 Symptome

Die Symptome sind vor allem zu Beginn der Erkrankung sehr unspezifisch, [POWELL et al., 2002] wodurch bei Diagnosestellung meist bereits Organschäden vorhanden sind. Zu den Frühsymptomen zählen ein allgemeines Schwäche- bzw. Krankheitsgefühl (Asthenie), sowie Gelenkschmerzen. [NIEDERAU et al., 1996] [CHALES et al., 2003]

Als Folge der Eisenakkumulation können Diabetes mellitus, Hyperpigmentierungen der Haut, Kardiomyopathie, [SWINKELS et al., 2007] sowie Arthropathien auftreten. Bei Anreicherung in der Leber besteht das Risiko eine Leberzirrhose und in weiterer Folge ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln. Durch das Auftreten einer dieser Komplikationen ist mit einer geringeren Lebenserwartung zu rechnen. Bei rechtzeitiger Therapie der Erkrankung ist keine erhöhte Mortalität festzustellen. [NIEDERAU et al., 1985] [VAN BOKHOVEN et al., 2011]

3.1.6.5 Diagnose

Bei Verdacht auf Hämochromatose sollten differentialdiagnostisch sekundäre Hämochromatoseformen, das heißt - andere Erkrankungen, die zu einer Eisenüberladung führen können – ausgeschlossen werden. [SANTOS et al., 2012]

Ursachen sind beispielsweise hämolytische Anämien, myelodysplastisches Syndrom oder starke Eisensupplementierung. [CHALES et al., 2003]

Bei klinischem Verdacht auf Eisenüberladung sollten im Rahmen der biochemischen Labordiagnostik die Eisen- und Ferritinkonzentration, sowie die Transferrinsättigung bestimmt werden. [SANTOS et al., 2012], wobei die Eisenkonzentration nur eine begrenzte Aussagekraft über die Eisenspeicher hat. [CHALES et al., 2003]

Bei einer Serumtransferrinsättigung über 45% besteht der Verdacht einer hereditären Hämochromatose, vorausgesetzt andere entzündliche Symptome können ausgeschlossen werden. [SANTOS et al., 2012]

Weisen Blutparameter oder Klinik auf das Vorliegen einer Hämochromatose hin, sollte eine molekulargenetische Diagnostik durchgeführt werden. Die endgültige Diagnose erbringt der genetische Test. [SANTOS et al., 2012]

Dieser stellt einen wesentlichen Schritt in der Behandlung und Beratung von betroffenen Patienten und seinen Verwandten dar. Bei symptomatischen Patienten mit C282Y Mutation sollte ein genetisches Familien-Screening, zumindest von Verwandten ersten Grades, durchgeführt werden. Bei unsicherer Diagnose nach dem Bluttest und dem genetischen Test auf C282Y und H63D Polymorphismus des HFE-gens kann in manchen Fällen eine nicht invasive Diagnostik wie eine Magnetresonanztomographie notwendig werden. [VAN BOKHOVEN et al., 2011]

3.1.6.6 Therapie

3.1.6.6.1 Aderlasstherapie

Ziel der Hämochromatose-therapie ist es, überschüssiges Eisen aus dem Körper zu entfernen. Als sehr effektive und kostengünstige Methode wird die Aderlasstherapie angewandt. Bei der Aderlasstherapie werden über Blutentnahme ein- bis zweimal in der Woche 400 - 500ml Blut, sowie 200 - 250mg Eisen entnommen. Eine Kontrolle erfolgt über die Serumferritinkonzentration (welche $\leq 50\mu\text{g/L}$ betragen sollte) und den Hämatokrit. [SIDDIQUE et al., 2012]

Die Häufigkeit der Anwendung richtet sich nach den Symptomen, dem Ansprechen auf die Therapie, den Serumferritinwerten zum Zeitpunkt der Diagnose und den Präferenzen der Patienten. [VAN BOKHOVEN et al., 2011]

Zusätzlich sollten Patienten mit Hereditärer Hämochromatose über eine Alkoholkarenz, sowie das Risiko viraler Hepatitiden aufgeklärt werden, um dadurch zusätzlich getriggerte Leberschäden so gering wie möglich zu halten. [ALEXANDER et al., 2005]

3.1.6.6.2 Eisenchelatoren

Liegt eine Eisenüberladung bei gleichzeitiger Anämie vor oder es ist eine Aderlasstherapie aus anderen Gründen nicht möglich [CAPPELLINI et al., 2005], können Eisenchelatoren eingesetzt werden. Diese binden Eisenionen und werden dann als Komplexe ausgeschieden. Aufgrund der aufwändigen, parenteralen Verabreichung, wird den oralen Eisenchelatoren wie etwa Deferasirox ICL670 (EXJADE®) der Vorzug gegeben. [CAPPELLINI, 2005] [ALEXANDER et al., 2005]

Eine wesentliche Bedeutung kommt dem Eisenchelator Desferrioxamin zu. Dieser kommt vor allem zur Anwendung wenn die Aderlasstherapie kontraindiziert ist z.B. bei Vorliegen von Herzfehlern oder Anämien. [VAN BOKHOVEN et al., 2011]

3.2 Erkrankungen mit Eisenmangel

Neben den oben erwähnten Erkrankungen mit Eisenakkumulation existieren Erkrankungen mit Eisenmangel

3.2.1 Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom

Die Erkrankung Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) ist durch Unaufmerksamkeit, Unruhe und impulsives Verhalten gekennzeichnet, welche die emotionalen und kognitiven Bereiche betreffen kann. ADHS beginnt meist im Kindesalter, kann sich jedoch bis ins Erwachsenenalter fortsetzen. [JENSEN et al., 1999] [GOLDMAN et al., 1998]

Der Arzt George Still beschrieb im Jahre 1902 ADHS als einen „abnormalen Defekt der moralischen Kontrolle in Kindern“. [STILL, 1902]

3.2.1.1 Klassifikation

Bei ADHS kann je nach Ausprägung der Symptomatik zwischen drei Untergruppen unterschieden werden:

- überwiegend hyperaktivem impulsivem Verhalten
- in erster Linie Symptome der Unaufmerksamkeit
- eine Kombination aus hyperaktivem impulsivem Verhalten gemeinsam mit Unaufmerksamkeit

[US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICE, 2008]

3.2.1.2 Prävalenz

Im Schulalter kommt ADHS mit einer Häufigkeit von 3 - 5% vor, wobei Knaben häufiger betroffen sind als Mädchen. [BUTTROSS, 2000] [LEUNG et al., 2003]

3.2.1.3 Pathogenese

Die genauen Ursachen von ADHS sind noch nicht vollständig geklärt. Man geht jedoch von einer multifaktoriellen Genese aus. Das heißt, dass ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren, unter anderem genetische Faktoren, Umweltfaktoren, Ernährung, ZNS-Verletzungen und soziales Umfeld, am Krankheitsprozess beteiligt sind.

So konnte unter anderem gezeigt werden, dass Zigarettenrauchen und Alkohol während der Schwangerschaft [MICK et al., 2002] oder erhöhte Bleiaufnahme durch Wasserleitungen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einhergehen. [US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICE, 2008]

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass genetische Faktoren eine große Rolle in der Ätiologie der Erkrankung spielen. Zwillingsstudien bestätigen diesen Verdacht und zeigen eine eindeutig höhere Konkordanzrate für ADHS bei monozygoten Zwillingen im Vergleich zu dizygoten Zwillingen; mit Raten von 92% bei monozygoten vs. 33% bei dizygoten Zwillingen. [GOLDMAN et al., 1998] [LEUNG et al., 2003]

Betroffen sind vor allem Gene des dopaminergen, serotoninergen und noradrenergen (ADRA1C, ADRA2C, ADRA2A) Neurotransmittersystems. [WALDMAN et al., 2006] [GIZER et al., 2009]

So konnten Polymorphismen, die an der Entstehung von ADHS beteiligt sind, in verschiedenen Genen des Dopaminsystems identifiziert werden: unter anderem im Dopamintransportergen-1 (DAT 1), sowie in den Dopaminrezeptorgenen 1 - 5. Ätiologische Bedeutung dürften auch das Serotonin-transportergen (5HTT) und die Serotoninrezeptorgene 1B und 2A haben. Allerdings kommt es erst, wie oben bereits erwähnt, in Wechselwirkung mit zusätzlichen exogenen Risikofaktoren zum Auftreten der Erkrankung. [FICKS et al., 2009]

3.2.1.4 Therapie

Die Behandlung der ADHS Symptome konzentriert sich vor allem auf die Reduktion der oben genannten Symptome. [US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICE, 2008]

In die Therapie von ADHS sollten sowohl Bezugspersonen, Lehrer als auch Kindergartenpädagogen miteinbezogen werden, um eine erfolgreiche Therapie zu erzielen. [FRIEDL et al., 2007]

3.2.1.4.1 Medikamentöse Therapie

Für die Therapie der ADHS bei Erwachsenen werden unter anderem Antidepressiva, wie Venlafaxin (Effort) und Bupropion (Wellbutrin) eingesetzt. [WILENS et al., 2005]

Die Gruppe der Psychostimulanzien, zu denen Methylphenidat (Ritalin) zählt, bewirkt eine Hemmung der Dopamin- und Noradrenalinwiederaufnahme und stellt eine wichtige Behandlung der ADHS bei Kindern und Jugendlichen dar. [MÜLLER et al., 2011]

3.2.1.4.2 Nicht medikamentöse Therapie

Um eine positive Veränderung der sozialen Regulationsfähigkeit und des Selbstmanagements zu bewirken, stehen unter anderem verhaltenstherapeutische Maßnahmen zur Verfügung. Weiters kann mittels Elternterapie und Hippotherapie (einer Form der Physiotherapie am Pferd) eine Verbesserung der Symptomatik erzielt werden. [FRIEDL et al., 2007]

3.2.1.4.2.1 Ernährung

In den letzten Jahren erlangte die Auswirkung der Ernährung, insbesondere Zusatzstoffe wie raffinierter Zucker und Fettsäuren, im Zusammenhang mit ADHS bei Kindern immer mehr an Bedeutung. Es wurden in zahlreiche Studien

versucht die negativen Auswirkungen bestimmter Lebensmittel zu belegen, bis jetzt allerdings ohne Erfolg, sodass keine konkreten Empfehlungen möglich sind. [SCHNOLL et al., 2003]

3.2.1.5 Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom und Eisen

In einigen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen Eisenmangel und dem Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) festgestellt werden. Wie bereits oben beschrieben sind zahlreiche Faktoren an der Pathogenese des ADHS beteiligt, unter anderem Polymorphismen der Dopamin D4-Rezeptorgene und der Dopamintransportergene (DAT 1). [SWANSON et al., 2007] [FARAONE et al., 2005] Eisen übernimmt dabei, als Cofaktor der Tyrosinhydroxylase, eine wichtige Stellung in der Dopaminsynthese. [SACHDEV, 1993] Aus diesem Grund gilt der Eisenspeicher des Gehirns als ausschlaggebender, limitierender Faktor der Dopaminsynthese und beeinflusst so das Auftreten der für das ADHS charakteristischen Symptome. [LAHAT et al., 2011]

Eine Studie von Sever et al. im Jahre 1997 zeigte eine positive Wirkung von Eisensupplementation (5mg/ kg/Tag für 30 Tage) bei Kindern mit ADHS. [SEVER et al., 1997] Eine andere Studie [KONOFAL et al., 2004] untersuchte die Serumferritinkonzentrationen von an ADHS erkrankten Kindern im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Es zeigte sich eine signifikant geringere Serumferritinkonzentration in den ADHS Patienten. Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen der Serumferritinkonzentration und dem Schweregrad der Symptomatik aufgezeigt werden. [CORTESE et al., 2008]

Eine weitere Studie von Millichap et al. im Jahr 2006 untersuchte ebenfalls die Serumferritinkonzentration von Kindern mit ADHS. Die Studie umfasste 68 Patienten im Alter zwischen fünf und sechzehn Jahren. 24% der Patienten

wiesen Serumferritinkonzentrationen unter 50 µg/L, 44% unter 30 µg/L und 18% unter 20 µg/L auf. [MILLICHAP et al., 2006]

Der Normalbereich für die Serumferritinkonzentration liegt zwischen 30 - 200 µg/L. [HAHN et al., 2000]

Keiner der Patienten zeigte Symptome einer Anämie. Durch eine Untersuchung der klinischen Symptomatik bei 12 Patienten mit Serumferritinwerten unter 20 µg /L, sowie 12 Patienten mit Serumferritinwerten über 60 µg /L konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Höhe der Ferritinkonzentration und der Ausprägung der Symptomatik festgestellt werden. In diesem Patientenkollektiv konnte der vermutete ätiologische Zusammenhang zwischen Serumferritinkonzentration und ADHS nicht bestätigt werden. [MILLICHAP et al., 2006]

Zusammenfassend ist zu sagen, dass bei ADHS gleichermassen wie beim Restless Legs Syndrom ein Eisenmangel festzustellen ist. Ein Polymorphismus des Dopamin D4 Rezeptorgens, Dopamintransportergens spielt dabei ebenfalls eine wesentliche Rolle.

3.2.2 Restless Legs Syndrom

Das Restless Legs Syndrom, das durch einen hohen Bewegungsdrang der Beine gekennzeichnet ist und auch unter dem Namen Ekbom's Syndrom [EKBOM et al., 1960] bekannt ist, wurde 1945 vom schwedischen Arzt Karl-Axel Ekbom in einem Buch beschrieben. [MILETIC et al., 2011]

3.2.2.1 Klassifikation

Die genauen Ursachen des Restless Legs Syndrom sind noch immer nicht eindeutig geklärt. Wichtig ist die Unterscheidung zwischen der idiopatischen (familiäre) [WINKELMANN et al., 2000] und der sekundären (erworbene) Form des Restless Legs Syndrom. [MILETIC et al., 2011]

Zu den sekundären RLS-Formen zählen die RLS bei Urämie/Nierenfunktionseinschränkung, Eisenmangel, Schwangerschaft, Folsäuremangel, Verletzungen, diversen neurologischen Erkrankungen wie Neuropathie, Erkrankungen des Rückenmarks, Morbus Parkinson, sowie das medikamenteninduzierte RLS (Neuroleptika, trizyklische Antidepressiva Calciumkanalantagonisten). Die sekundäre Form ist durch ein höheres Manifestations-Alter und durch einen rascheren Verlauf im Vergleich zur idiopatischen Form gekennzeichnet. In einer Studie mit 300 Patienten war in 77% eine idiopatische Form der Erkrankung vorhanden. [WINKELMANN et al., 2000] Bei 50% des idiopatischen RLS und 10 - 15% des sekundären RLS konnte eine genetische Pathogenese, wie in 3.2.2.3 beschrieben, festgestellt werden. [MILETIC et al., 2011]

3.2.2.2 Prävalenz

Die Prävalenz steigt mit höherem Alter stetig an und tritt bei Frauen häufiger auf als bei Männern. [ALLEN et al., 2001] Tritt die Erkrankung nach dem 50. Lebensjahr auf, liegt mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Neuropathie vor. [POLYDEFKIS et al., 2000] [EARLEY et al., 2003]

Die Erkrankung tritt in Europa und Amerika mit einer Wahrscheinlichkeit von 5 - 10% auf. [BERGER et al., 2004] [ZUCCONI et al., 2004] Für Menschen asiatischer Herkunft ist die Prävalenz geringer. [TAN et al., 2001] Bei einer Studie, die 15.391 Erwachsene aus Amerika und Europa umfasste, konnte in 7,2% ein Vorkommen der Restless Legs-Symptomatik festgestellt werden. Ungefähr 3% der Patienten fühlten sich durch die Symptome in ihrer Lebensqualität negativ beeinträchtigt. [ALLEN et al., 2005] [SYMVOULAKIS et al., 2010]

Laut dem Österreichischen Restless Legs Syndrom Dachverband sind ungefähr 800.000 Österreicher von der Erkrankung betroffen.

[<http://www.restless-legs.at/Inform/Infos.html>]

Patienten mit Varikositäs, [KANTER, 1995] sowie Schwangere [GODMAN et al., 1988], Dialysepatienten [READ et al., 1981] oder Patienten in chirurgischen Ambulanzen haben ein erhöhtes Risiko am Restless Legs Syndrom zu erkranken. [JONES et al., 1997]

3.2.2.3 Pathogenese

Genetische Studien konnten bereits verschiedene Gene unterschiedlichster Lokalisation, unter anderem auf Chromosom 12, 14, 9, 2 und 20, identifizieren, die an der Entstehung der Erkrankung beteiligt sind. [MILETIC et al., 2011]

Bonati und seine Kollegen entdeckten einen Locus am Chromosom 14q13-21 in einer italienischen Familie mit RLS und periodischen Beinbewegungen im Schlaf (PLMS) über mehrere Generationen. [BONATI et al., 2003] Eine kürzlich veröffentlichte Studie zeigte einen Zusammenhang zu einer Intron Variation des MEIS1 Gen am 2p Chromosom [STEFANSSON et al., 2007], der Proteinkinase MAP2K5 dem Transkriptionfaktor LBXCOR1 am Chromosom 15q und dem BTBD9 Gen am 6p Chromosom. [WINKELMANN et al., 2007] [MILETIC et al., 2011]

Liegt eine dieser drei genetischen Risikovarianten vor, besteht ein 50% erhöhtes Risiko an RLS zu erkranken. [TRENKWALDER et al., 2008]

Aktuelle Studien machen einen Zusammenhang zwischen RLS, Eisen und Dopamin deutlich, auf die noch später in der Arbeit genauer eingegangen wird. [SALAS et al., 2010]

3.2.2.4 Therapie

Der Beginn der Therapie ist abhängig vom Schweregrad der Symptomatik und deren Auswirkung auf die Lebensqualität. Ziel der Therapie des sekundären Restless Legs Syndrom ist die Behandlung der möglichen Auslösefaktoren (Urämie, Anämie). [MILETIC et al., 2011]

3.2.2.4.1 Medikamentöse Therapie

Levodopa wird in Kombination mit Dopamindecarboxylase-Inhibitoren (DDI) zur Behandlung der nächtlichen Symptome des sporadisch auftretenden RLS eingesetzt. Dopaminagonisten verweilen länger an den Rezeptoren und besitzen deshalb im Gegensatz zu L-DOPA eine längere Wirkungsdauer. Dopaminagonisten werden vor allem beim täglich auftretenden RLS eingesetzt. [THÜMLER, 2002]

Weiters ist in Ausnahmefällen die Verwendung von Opiaten möglich. [YEE et al., 2009]

3.2.2.4.1.1 Eisensupplemente

Serumferritinwerte unter 50µg/L sind mit stärkeren RLS Symptomen und geringerer Schlafquantität verbunden. Durch eine orale Eisensupplementation bei Patienten mit Serumferritinwerten kleiner als 18 µg/L konnte eine Verbesserung und in manchen Fällen sogar eine vollständige Beseitigung der Beschwerden erzielt werden. Bei einer Studie mit 22 Patienten mit normalen Serumferritinwerten konnte durch eine hohe intravenöse Eisensupplementation eine Verringerung der Symptome bewirkt werden. Dies macht die Bedeutung einer Eisensupplementation bei Eisenmangel deutlich. [O'KEEFFE et al., 1994] [EALEY, 2003]

3.2.2.4.2 Nicht medikamentöse Therapie

Die nicht medikamentöse Therapie umfasst eine Lebensstiländerung, unter anderem die Vermeidung bzw. Reduktion von Koffein, Alkohol und Nikotin, da diese Substanzen eine Verschlechterung des RLS bewirken können. Regelmäßige Schlafgewohnheiten, wie auch ein gesunder Lebensstil mit einer ausgewogenen Ernährung und adäquater körperlicher Aktivität, wirken sich positiv auf die Erkrankung aus. [SILBER et al., 2004] [SYMVOULAKIS et al., 2010]

3.2.2.5 Restless Legs Syndrom und Eisen

Wie bereits oben erwähnt, konnte ein Zusammenhang zwischen Eisen und Dopamin in der Pathogenese des RLS nachgewiesen werden. Untersuchungen von Abbildungen des Gehirns und der Rückenmarksflüssigkeit zeigten, dass vor allem Dopaminproduzierende Zellen in der Substantia nigra vom Eisenmangel betroffen sind.

Das Ausmaß des Dopaminmangels verhält sich proportional zum Schweregrad der Symptomatik. [ALLEN et al., 2009]

Kürzlich konnte bei RLS Patienten mit Eisenmangel, in Tier- und Zelluntersuchungen auch erhöhte Tyrosinhydroxylase Aktivität in der Substantia nigra [CONNOR et al., 2009], niedrige Dopamin 2-Rezeptoren (D2) [ERIKSON et al., 2001], niedrige Dopamintransporter (DAT) [ERIKSON et al., 2000] und eine erhöhte extrazelluläre Dopaminkonzentration festgestellt werden. [BIANCO et al., 2009] [SALAS et al., 2010]

Das Enzym Tyrosinhydroxylase ist maßgeblich an der Synthese von Dopamin beteiligt. Trotz fehlendem Eisen, das einen wesentlichen Cofaktor des Enzyms darstellt, konnte eine gesteigerte Aktivität des Enzyms bei Eisenmangel in RLS Patienten nachgewiesen werden. [MILETIC et al., 2011]

Aus L-Dopa entsteht über das Enzym aromatische L-Aminosäure Decarboxylase (AADG) Dopamin und in weiterer Folge Homovanilinsäure. Weiters kann über das Enzym Catechol-O-methyl transferase (COMP) und Methionin-Adenosyltransferase (MAT) aus L-Dopa 3-O-methyldopa (3-OMD) gebildet werden. [ALLEN et al., 2009]

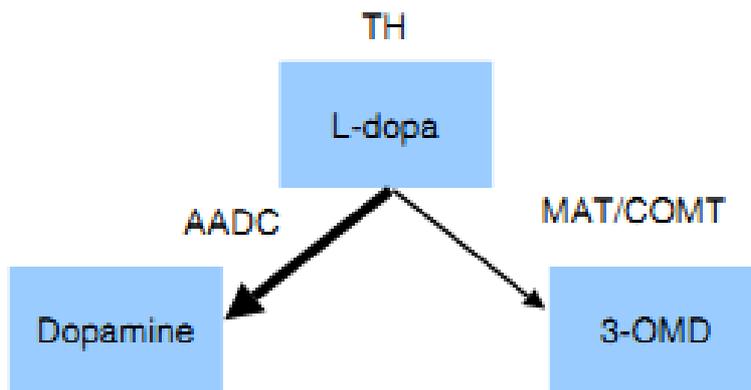


Abbildung 18: Produktion von Dopamin und 3-O-Methyldopa aus L-Dopa

Aromatische L-Aminosäure Decarboxylase = AADC

Catechol-O-methyl-transferase = COMT

Methionin-Adenosyltransferase = MAT

L-Dopa 3-O-methyldopa = 3-OMD

Tyrosinhydroxylase = TH

[ALLEN et al., 2009]

Eine Studie von Allen et al. im Jahr 2009 untersuchte die Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) von 49 RLS Patienten und einer auf Alter und Geschlecht abgestimmten Kontrollgruppe. Bei 30 RLS-Patienten konnten erhöhte 3-OMD-Werte in der CSF nachgewiesen werden. Bei RLS Patienten mit hohen 3-OMD Konzentrationen konnten hohe Homovanillinkonzentrationen (HVA) in der CSF festgestellt werden. Im Gegensatz dazu waren bei normalen 3-OMD Konzentrationen die Homovanillinkonzentrationen (HVA) im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigt. Weiters konnten erniedrigte Ferritinwerte in der CSF bei gleichzeitig erhöhten 3-OMD Konzentrationen identifiziert werden. Hohe 3-OMD Konzentration sind mit verstärkten Beinbewegungen während dem Schlaf (PLMS) und folglich einem schwereren Krankheitsverlauf verbunden.

Hohe Konzentrationen der 3-OMD in der CSF bei RLS werden durch eine erhöhte L-Dopa Synthese, eine geringe aromatische L- Aminosäure Decarboxylase- oder erhöhte MAT/COMT-Aktivität verursacht. [ALLEN et al., 2009]

Je nach Tageszeit treten Schwankungen im Eisen- und Dopaminmetabolismus auf. Zu Mittag sind die elementaren Eisenkonzentrationen im Serum erhöht und um Mitternacht erniedrigt. Die Ferritinkonzentration im Serum ist bei Restless Legs Syndrom erniedrigt. Dies deutet auf niedrige Eisenspeicher hin. Die Ferritinkonzentrationen im Serum von RLS-Patienten sind bei negativer Familienanamnese und late-onset geringer. [EARLY et al., 2000] [MILETIC et al., 2011]

Wie bereits erwähnt gehen Serum Ferritinwerte unter 50µg/l mit einer gravierenderen Symptomatik einher. Nach Eisensubstitution konnte eine Verbesserung der Symptome beobachtet werden. [AUL et al., 1998] [SUN et al., 1998] [SYMVOULAKIS et al., 2010]

Allen und seine Kollegen untersuchten das Gehirn von 4 RLS Patienten und stellten geringere Ferritinkonzentrationen, höhere Transferrinkonzentrationen und eine erniedrigte Transferrinrezeptorexpression auf den Neuromelaninzellen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe fest. [CONNOR et al., 2004] [MILETIC et al., 2011]

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass im Gegensatz zu den bereits in den vorigen Kapiteln besprochenen Erkrankungen ein Eisenmangel und keine Eisenansammlung bei Restless Legs Syndrom zu finden ist. Vor allem Dopaminproduzierende Zellen im Gehirn sind vom Eisenmangel betroffen. Ausserdem konnten geringe Ferritinkonzentrationen, hohe Transferrinkonzentrationen und erniedrigte Transferrinrezeptorexpression in Gehirnen von RLS Patienten festgestellt werden.

4 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über den Zusammenhang und die Bedeutung von Eisen bei der Entstehung einiger Erkrankungen zu verfassen.

Eisen ist ein essenzielles Element des Körpers und erfüllt auch im Gehirn wesentliche Funktionen. Der ganze Körper des Menschen und besonders die Nervenzellen sind auf ein ausreichendes Eisenangebot angewiesen. Bei der Bildung von Myelinschichten der Nervenzellen, die für die Weiterleitung von Nervenimpulsen wichtig sind, übernimmt Eisen essenzielle Funktionen. Außerdem wird Eisen für die Synthese des Nervenbotenstoffes Dopamin und unterschiedlicher Enzyme benötigt.

Aus zahlreichen Studien geht deutlich hervor, dass Eisen bei der Pathogenese vieler Erkrankungen eine wesentliche Rolle spielt. Häufig sind Eisenakkumulationen bei der Entstehung von Erkrankungen, wie der Alzheimerkrankheit, des Morbus Parkinson, der Huntington-Erkrankung, der Amyotrophen Lateralsklerose und der Hereditären Hämochromatose, beteiligt. Erhöhte Eisenkonzentrationen im Gehirn führen über die Fentonreaktion zu einer Reaktion von Eisen mit Sauerstoff und Wasserstoffperoxid und zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies. Diese reaktiven Sauerstoffspezies können zu einer Schädigung der Eisenschwefelcluster (Amytrophe Lateralsklerose, Friedreich Ataxie), neuronaler Strukturen (Huntington), zur verstärkten Bildung von neurotoxischen Plaques (Alzheimer), und zur Schädigung von Komplexen der Atmungskette (Morbus Parkinson) führen.

Außerdem konnten in Zusammenhang mit einigen Erkrankungen Mutationen in Genen des Eisenstoffwechsels wie z.B. Hemojuvelin, Hpcidin, Transferrinrezeptor, HFE, Frataxin oder eine veränderte Expression von Divalent metal transporter 1, Transferrinrezeptor 1, Ferroportin und Caeruloplasmin nachgewiesen werden, welche die Bedeutung von Eisen in der Entstehung von Erkrankungen weiter bestätigt.

Beim Restless Legs Syndrom und beim Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom dürften, nicht wie bei den oben genannten Erkrankungen erhöhte, sondern im Gegenteil erniedrigte Eisenkonzentrationen eine wesentliche Rolle in der Pathogenese spielen. Studien belegen, dass die Ferritinkonzentrationen und die Transferrinrezeptorexpression bei diesen Patienten erniedrigt waren. Vor allem dopaminproduzierende Zellen sind vom Eisenmangel betroffen und führen so zu geringen Dopaminkonzentrationen.

Die geringen Eisenkonzentrationen und geringen Dopaminkonzentrationen bei Restless Legs Syndrom stehen im Gegensatz zu den bei Morbus Parkinson auftretenden Eisenakkumulationen und ebenfalls geringen Dopaminkonzentrationen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass zur Aufrechterhaltung der Eisenhomöostase im Körper eine strenge Regulation notwendig ist. Zu geringe, aber auch zu hohe Konzentrationen von Eisen können an der Pathogenese zahlreicher Erkrankungen beteiligt sein.

5 SUMMARY

The aim of this diploma thesis is to write an overview about the influence of iron in certain diseases. Iron is involved in a broad spectrum of essential biochemical functions in the body such as oxygen transport and is a component of iron containing proteins like iron sulphur clusters and iron containing enzymes. Iron is involved in the synthesis of the neurotransmitter dopamine and for the synthesis of the myelin sheath around the axons of neurons.

The importance of iron in the pathogenesis of diseases such as Alzheimer, Morbus Parkinson, Huntington, Amyotrophic Lateral sclerosis and hereditary hemochromatosis has been shown in many published studies. Increased iron levels in the brain promote the generation of reactive oxygen species through Fenton chemistry. Reactive oxygen species are linked to the aggregation of plaques formation in the brain (Alzheimer), decreased activity of iron sulphur cluster enzymes (Amyotrophic lateral sclerosis, Friedreich ataxia), selective neuronal cell loss and decreased activity of Fe-dependent enzymes including parts of the respiratory chain complexes (Morbus Parkinson).

Mutations in various genes of iron metabolism were shown with Transferrin receptor 2, Hemojuvelin, Hpcidin, HFE, Frataxin and also changes in the expression pattern of proteins such as Divalent metal transporter, Transferrin receptor 1 and Ferroportin.

On the other hand it was shown that iron deficiency can be found in patients with Restless Legs Syndrome and Attention deficit hyperactivity disorder (decreased Ferritin and Transferrin receptor expressions). In particular it was shown that iron deficiency in the brain affects the dopamine-producing cells. This is in contrast to the finding of iron accumulation and decreased dopamine levels in Morbus Parkinson.

In summary the regulation of the iron homeostasis in the human body has to be very strict because iron deficiency as well as iron accumulation is involved in the pathogenesis of a number of diseases.

6 LITERATURVERZEICHNIS

ABDOLLAHI M, RANJBAR A, SHADNIA S, NIKFAR S, REZAIIE A. Pesticides and oxidative stress: a review. *Med Sci Monit* 2004; 10:141–147

AISEN P. Transferrin Receptor 1. *Int Biochem Cell Biol* 2004; 36:2137-2143

ALEXANDER J, KOWDLEY KV. Hereditary Hemochromatosis: Genetics, Pathogenesis, and Clinical Management. *Ann Hepatol* 2005; 4:240-7

ALLEN RP, EARLEY CJ. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiological features. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18:128-47

ALLEN RP, CONNOR JR, HYLAND K, EARLEY CJ. Abnormally increased CSF 3-Ortho-methyldopa (3-OMD) in untreated restless legs syndrome (RLS) patients indicates more severe disease and possibly abnormally increased dopamine synthesis. *Sleep Med* 2009; 10:123-8

ALLEN KJ, GURRIN LC, CONSTANTINE CC, OSBORNE NJ, DELATYCKI MB, NICOLL AJ. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008; 358:221-30

ALLEN RP, WALTERS AS, MONTPLAISIR J. Restless legs syndrome prevalence and impact. REST general population study. *Arch Intern Med* 2005; 165:1286-92

ALPER MD, Narayanan V. Friedreich`s Ataxia. *Pediatr Neurol* 2003; 28:335-41

ALVIRA D, AJOUD-DRISS S, ATKIN JD, BENECKE R; CAMINS A, CARLES C, CHOW M, FAGIOLI F, COPPEDE F, FERRERO I, FLOCH J, GORRIE G, GUTIERREZ-CUESTA J, HOLMOY T, KAJI R, LADURNDER G, LO COCO A, LO COCO D, LUKAS T.J, MANCUSO M, MARCHESE S, MARESCHI K, MAZZINI L, MCKIM DA, MIGLIORE L, MURRI L, NARDONE R, NODERA H, PALLAS M, PIAZZA S, POCSINE K, ROCHA JA, SICILANO G, SIDDIQUE T. *Motor Neuron Disease Research Progress* (Mancini, Hrsg) Nova Science Publisher New York, 2008

ALZHEIMER SELBSTHILFE.

[<http://www.alzheimer-selbsthilfe.at/web/Krankheit/AlzheimerKrankheit1.htm>]

ANDERSEN JK. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? *Nat Med* 2004; 10:18– 25

ANDERSON GJ, VULPE CD. Mammalian iron transport. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66:3241-3261

ANDREWS NC. Disorder of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341:1986-1995

- ANDREWS NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood* 2008; 112:219-230
- APPEL SH, SMITH RG, ALEXIANU MF, ENGELHARDT JI. Autoimmunity as an etiological factor in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Adv Neurol* 1997; 42:646–54
- AROSIO P, INGRASSIA R, CAVADINI P. Ferritins: A family of molecules for iron storage, antioxidation and more. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1790:589-99
- ATWOOD CS, HUANG X, MOIR RD. Role of free radicals and metal ions in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Met Ions Biol Syst* 1999; 36:309-364
- AUL EA, DAVIS BJ, RODNITZKY RL. The importance of formal serum iron studies in the assessment of restless legs syndrome. *Neurology* 1998; 51:912
- AZAM S, HADI N, KHAN NU, HADI SM. Antioxidant and prooxidant properties of caffeine, theobromine and xanthine. *Med Sci Monit* 2003; 9:325 –330
- BABCOCK M, DE SILVA D, OAKS R. Regulation of mitochondrial iron accumulation by Yfh1p, a putative homolog of frataxin. *Science* 1997; 276:1709-1712
- BALDI I, LEBAILLY P, MOHAMMED-BRAHIM B, LETENNEUR L, DARTIGUES JF, BROCHARD P. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol* 2003; 157:409 –414
- BALI PK, ZAK O, AISEN P. A new role for the transferrin receptor in the release of iron from transferrin. *Biochemistry* 1991; 30:324-328
- BARTSCH RG. Purification of (4Fe-4S)₁₋₂-ferredoxins (high-potential iron-sulfur proteins) from bacteria. *Methods Enzymol* 1978; 53:329–340
- BARTZOKIS G, CUMMINGS J, PERLMAN S, HANCE DB, MINTZ J. Increased basal ganglia iron levels in Huntington disease. *Arch Neurol* 1999; 56:569–574
- BARTZOKIS G. Age-related myelin breakdown: a developmental model of cognitive decline and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2004; 25:5–18.
- BAAS H. Das Parkinson-Syndrom-Pharmakotherapie und Leitlinien. *Pharm Unserer Zeit* 2006; 35
- BATES GP, BENN C. The polyglutamine diseases. In: Huntington's disease (Bates, Harper, Jones, Hrsg): Oxford University Press New York, 2002; 429–74
- BEINERT H, SANDS RH. Studies on succinic and DPNH dehydrogenase preparations by paramagnetic resonance (EPR) spectroscopy. *Biochem Biophys Res Commun* 1960; 3:41-46
- BERGER K, LUEDEMANN J, TRENKWALDER C, JOHN U, KESSLER C. Sex and the risk of restless leg syndrome in the general population. *Arch Intern Med* 2004; 164:196-202

- BETARBET R, SHERER TB, GREENAMYRE JT. Ubiquitin –proteasome system and Parkinson's diseases. *Exp Neurol* 2005; 191:17 –27
- BIANCO LE, UNGER EL, EARLEY CJ, BEARD JL. Iron deficiency alters the day-night variation in monoamine levels in mice. *Chronobiol Int* 2009; 26:447 – 463
- BILNEY B, MORRIS ME, PERRY A. Effectiveness of Physiotherapy, Occupational Therapy, and Speech Pathology for People with Huntington's Disease: A Systematic Review. *Neurorehabil Neural Repair* 2003; 17:12-24
- BOEHM T, SCHEIBER-MOJDEHKAR B, KLUGE B, GOLDENBERG H, LACCONE F, STURM B. Variations of frataxin protein levels in normal individuals. *Neurol Sci* 2011; 32:327-30
- BOESCH S, MD, STURM B, HERING S, GOLDENBERG H, POEWE P, SCHEIBER-MOJDEHKAR B. Friedreich's Ataxia: Clinical Pilot Trial with Recombinant Human Erythropoietin. *Ann Neurol* 2007; 62:521–524
- BOGAERT E, D'YDEWALLE C, VAN DEN BOSCH L. Amyotrophic lateral sclerosis and excitotoxicity: from pathological mechanism to therapeutic target. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9:297-304
- BOLL MC, ALCARAZ-ZUBELDIA M, MONTES S, RIOS C. Free copper, ferroxidase and SOD1 activities, lipid peroxidation and NO(x) content in the CSF. A different marker profile in four neurodegenerative diseases. *Neurochem Res* 2008; 33:1717–1723
- BONATI MT, FERINI-STRAMBI L, ARIDON P, OLDANI A, ZUCCONI M , CASARI G. Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain* 2003; 126:1485-92
- BOWLING AC, SCHULZ JB, BROWN RH JR, BEAL MF. Superoxide dismutase activity, oxidative damage, and mitochondrial energy metabolism in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem* 1993; 61:2322-2325
- BRAAK H, BRAAK E, BOHL J. Staging of Alzheimer-related cortical destruction. *Eur Neurol* 1993; 33:403–408
- BRADLEY JL, BLAKE JC, CHAMBERLAIN S. Clinical, biochemical and molecular genetic correlations in Friedreich's ataxia. *Hum Mol Genet* 2000; 9:275-82
- BREUER W, EPSZTEJN S, CABANTCHIK ZI. Dynamics of the cytosolic chelatable iron pool of K562 cells. *FEBS Lett* 1996; 382:304-8
- BREWIS M, POSKANZER DC, ROLLAND C. Neurological disease in an English city. *Acta Neurol Scand* 1966; 24:9-89
- BRISSOT P, ROPERT M, LELAN C, LOREAL O. Non transferrin bound iron: A key role in iron overload and iron toxicity. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1820: 403-10

BROWNE SE, BOWLING AC, MACGARVEY U, BAIK MJ, BERGER SC, MUQIT MM, BIRD ED, BEAL MF. Oxidative damage and metabolic dysfunction in Huntington's disease: selective vulnerability of the basal ganglia. *Ann Neurol* 1997; 41:646–653

BURTON GJ, JAUNIAUX E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25:287-299

BUTTROSS SL. Attention deficit-hyperactivity disorder and its deceivers. *Curr Probl Pediatr* 2000; 30:37-50

CALTAGIRONE A, WEISS G, PANTOPOULOS K. Modulation of cellular iron metabolism by hydrogen peroxide. Effects of H₂O₂ on the expression and function of iron-responsive element- containing mRNAs in B6 fibroblasts. *J Biol Chem* 2001; 276:19738-19745

CAMASCHELLA C, ROETTO A, CALI A, DE GOBBI M, GAROZZO G, CARELLA M, MAJORANO N, TOTARO A, GASPARINI P. The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet* 2000; 25:14–15

CAMPUZANO V, MONTERMINI L, LUTZ Y. Frataxin is reduced in Friedreich ataxia patients and is associated with mitochondrial membranes. *Hum Mol Genet* 1997; 6:1771-1780

CAMPUZANO V, MONTERMINI L, LUTZ Y, COVA L, HINDELANG C, JIRALERSPONG S, TROTTIER KISHSJ, FAUCHEUX B, TROUILLAS P. Frataxin is reduced in Friedreich's ataxia patients and is associated with mitochondrial membranes. *Hum Mol Genet* 1997; 6:1771–1780

CAPPELLINI MD. Iron-chelating therapy with the new oral agent ICL 670(Exjade). *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18:289-98

CARRI MT, FERRI A, COZZOLINO M, CALBRESE L, ROTILIO G. Neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis: the role of oxidative stress and altered homeostasis of metals. *Brain Res Bull* 2003; 61:365-74

CARTER CW. Handbook of metalloproteins (Wieghardt, Messerschmidt, Huber, Poulos, Hrsg) John Wiley & Sons Chichester, 2001; 602–609

CEBALLOS-BAUMANN A, CONRAD B. Idiopathisches Parkinson Syndrom: Grundlage, Medikamente, Therapieeinleitung. In: *Bewegungsstörungen* (CEBALLOS-BAUMANN, Hrsg) Thieme Stuttgart, 2005; 33-70

CEBALLOS-BAUMANN A, CONRAD B. Ataxien. In: *Bewegungsstörungen* (CEBALLOS-BAUMANN, Hrsg) Thieme Stuttgart, 2005; 287-307

CHA JH. Transcriptional dysregulation in Huntington's disease. *Trends Neurosci* 2000; 23:387–92

CHALES G, GUGGENBUHL P. When you we screen for hereditary hemochromatose? *Joint Bone Spine* 2003; 70:263-70

CHARCOT JM, JOFFROY A. Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lesions de la substance grise et des faisceaux anterolateraux de la moelle epiniere. Archives de pchysiologie normale et pathologique 1869; 354-367, 629-649, 744-760

CHARRIN BC, SAUDOU F, HUMBERT S. Axonal transport failure in neurogenerative disorders: the case of Huntington's disease. Pathol Biol 2005; 53:189-92

CHENG Y, ZAK O, AISEN P, HARRISON SC, WALZ T. Structure of the human transferrin -receptor complex. Cell 2004; 116:565-576

CHEPELEV NL, WILLMORE WG. Regulation of iron pathways in response to hypoxia. Free Radic Biol Med 2011; 50:645-66

CHIA R, TATTUM MH, JONES S, COLLINGE J, FISHER EM, JACKSON GS. Superoxide dismutase 1 and tgSOD1 mouse spinal cord seed fibrils, suggesting a propagative cell death mechanism in amyotrophic lateral sclerosis. PLoS One 2010; 5:10627

CHLOUPKOVA, M., ZHANG, AS. A, ENNS CA. Stoichiometries of transferrin receptors 1 and 2 in human liver. Blood Cells Molecules and Diseases 2010; 44:28-33

CIMONS M. Recent findings hint at genetic role in Parkinson's in older patients. Genome News Network 2001
http://www.genomenewsnetwork.org/articles/12_01/Parkinsons.shtml

CIPRIANI G, DOLCIOTTI C, PICCHI L, BONUCCELLI U. Alzheimer and his disease: a brief history. Neurol Sci 2011; 32:275.279

CMEJLA R, PETRAK J, CMEJLOVA J. A novel iron responsive element in the 3'UTR of human MRCKalpha. Biochem Biophys Res Commun 2006; 341:158-66

CONDO` I, MALISAN F, GUCCINI I, SERIO D, RUFINI A, TESTI R. Molecular control of the cytosolic aconitase/IRP1 switch by extramitochondrial frataxin. Hum Mol Genet 2010; 19:1221-1229

CONNOR JR. Iron transport proteins in the diseased brain. J Neurol Sci 2003; 207:112-113

CONNOR JR, BENKOVIC SA. Iron regulation in the brain: histochemical, biochemical, and molecular considerations. Ann Neurol 1992; 32:51-61

CONNOR JR, MENZIES SL, MARTIN SM, MUFSON EJ. A histochemical study of iron, transferrin, and ferritin in Alzheimer's diseased brains. J Neurosci Res 1992; 31:75-83

CONNOR JR, WANG XS, PATTON SM, MENZIES SL, TRONCOSO JC, EARLEY CJ, ALLEN RP. Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome Neurology 2004; 62:1563 — 23

CONNOR JR, WANG XS, ALLEN RP. Altered dopaminergic profile in the putamen and substantia nigra in restless leg syndrome. *Brain* 2009; 132:2403 – 2412

COOPER JM, BRADLEY JL. Friedreich Ataxia. *Int Rev Neurobiol* 2002; 53:147-73

CORDER EH, SAUNDERS AM, RISCH NJ. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nat Genet* 1994; 7:180 – 4

CORTESE S, LECENDREUX M, BERNARDINA BD, MOUREN MC, SBARBATI A, KONOFAL E. Attention-deficit/hyperactivity disorder, Tourette's syndrome, and restless legs syndrome: The iron hypothesis. *Med Hypotheses* 2008; 70:1128-32

COSSÉE M, SCHMITT M, CAMPUZANO V, REUTENAUER L, MOUTOU C, MANDE L JL, KOENIG M. Evolution of the Friedreich's ataxia trinucleotide repeat expansion: founder effect and premutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:7452 – 7457

COZZI A, ROVELLI E, FRIZZALE G. Oxidative stress and cell death in cells expressing L-ferritin variants causing neuroferritinopathy. *Neurobiol Dis* 2010; 37:77–85

CRAVEN CM, ALEXANDER J, ELDRIDGE M, KUSHNER JP, BERNSTEIN S, KAPLAN J. Tissue distribution and clearance kinetics of non-transferrin-bound iron in the hypotransferrinemic mouse: a rodent model of hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:3457-3461

CRONIN S, HARDIMAN O, TRAYNOR BJ. Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review. *Neurology* 2007; 68:1002–07

CURTI D, MALASPINA A, FACCHETTI G, CAMANA C, MAZZINI L, TOSCA P, ZERBI F, CERONI M. Amyotrophic lateral sclerosis: oxidative energy metabolism and calcium homeostasis in peripheral blood lymphocytes. *Neurology* 1996; 47:1060–1064

DAGLIA M, PAPETTI A, GREGOTTI C, BERTE F, GAZZANI G. In vitro antioxidant and ex vivo protective activities of green and roasted coffee. *J. Agric. Food Chem* 2000; 48:1449– 1454

DARSHAN D, FRAZER D. M, ANDERSON G.J. Molecular basis of iron-loading disorders. *Expert Rev Mol Med*. 2010; 12:e36

DAWSON TM, DAWSON VL. Rare genetic mutations shed light on the pathogenesis of Parkinson disease. *J Clin Invest* 2003; 111:145-151

DE GOBBI M, ROETTO A, PIPERNO A, MARIANI R, ALBERTI F, PAPANIKOLAOU G, POLITOU M, LOCKITCH G, GIRELLI D, FARGION S, COX TM, GASPARINI P, CAZZOLA M, CAMASCHELLA C. Natural history of juvenile haemochromatosis. *British Journal of Haematology* 2002; 117:973-979

- DELATYCKI M, PARIS DB, GARDNER RJ, NICHOLSON GA, NASSIF N, STOREY E, MACMILLAN JC, COLLINS V, WILLIAMSON R, FORREST SM. Clinical and genetic study of Friedreich ataxia in an Australian population. *Am J Med Genet* 1999; 87:168-74
- DELATYCKI M, WILLIAMSON R, FORREST SM. Friedreich ataxia: an overview. *J Med Genet* 2000; 3:1 – 8
- DE MICHELE G, FILLA A, CAVALCANTI F. Late onset Friedreich's disease: Clinical features and mapping of mutation to the FRDA locus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:977-9
- DEXTER DT, CARAYON A, JAVOY-AGID F. Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. *Brain* 1991; 114:1953-1975
- DEXTER DT, JENNER P, SCHAPIRA AH, MARSDEN CD. Alterations in levels of iron, ferritin, and other trace metals in neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. The Royal Kings and Queens Parkinson's Disease Research Group *Ann. Neurol* 1992; 32:94–100
- DIPROSPERO NA, CHEN EY, CHARLES V, PLOMANN M, KORDOWER JH. Early changes in Huntington's disease patient brains involve alterations in cytoskeletal and synaptic elements. *J Neurocytol* 2004; 33:517–33
- DOUBLE KL, HALLIDAY GM. New face of neuromelanin. *J Neural Transm Suppl* 2006; 70:119–123
- DREWES G, EBNETH A, MANDELKOW EM. MAPs, MARKs and microtubule dynamics *Trends Biochem Sci* 1998; 23:307–31
- DUNNE JE. Attention-deficit/hyperactivity disorder and associated childhood disorders. *Prim Care* 1999; 26:349-372
- EADY RR, SMITH BE, COOK KA, POSTGATE JR. Nitrogenase of *Klebsiella pneumoniae*. Purification and properties of the component proteins. *Biochem J* 1972; 128:655–675
- EARLEY CJ. Restless Legs Syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:2103-9
- EARLEY CJ, ALLEN RP, BEARD JL, CONNOR JR. Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurosci Res* 2000; 62:623-8
- EKBOM KA. Restless legs syndrome. *Neurology* 1960; 10:868-873
- EKMEKCIOGLU C, MARKTL W. Eisen In: *Essentielle Spurenelemente: Klinik und Ernährungsmedizin* (MARKTL, Hrsg) Springer Verlag Wien, 2006; 1-39
- ELOBOT GESUNDHEIT- DEUTSCH MEDIZINISCHES ZENTRUM
<http://o.elobot.de/artikel/alzheimer-krankheit-2>

ELSTNER EF. Der Sauerstoff. Biochemie, Biologie, Medizin. Wissenschaftsverlag Mannheim, 1990; 5-45; 77-90

EMOND M, LEPAGE G, VANASSE M, PANDOLFO M. Increased levels of plasma malondialdehyde in Friedreich ataxia. *Neurology* 2000; 55:1752–1753

ENNS CA. The transferrin receptor. In: *Molecular and cellular iron transport* (Templeton, Hrsg) Marcel Dekker New York, 2001; 71-94

ERIKSON KM, JONES BC, BEARD JL. Iron deficiency alters dopamine transporter functioning in rat striatum. *J Nutr* 2000; 130:2831 – 2837

ERIKSON KM, JONES BC, HESS EJ. Iron deficiency decreases dopamine D1 and D2 receptors in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 69: 409 –418

ERIKSEN J. L, WSZOLEK Z, PETRUCCELLI L. Molecular Pathogenesis of Parkinson Disease. *Arch Neurol.* 2005; 62:353-7

EVANS RE, RAFIQUE R, ZAREA A, RAPISARDA C, CAMMACK R, EVANS PJ, PORTER JB, HIDER RC. Nature of non-transferrin-bound iron: studies on iron citrate complexes and thalassemic sera. *J Biol Inorg Chem* 2008; 13:57-74

EVSTATIEV R, GASCHE C. Iron sensing and signalling. *Gut* 2011; 61:933-52

FARAONE SV, PERLIS RH, DOYLE AE. Molecular genetics of attention deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57:1313-23

FALKINGHAM M, ABDELHAMID A, CURTIS P, FAIRWEATHER-TAIT S, DYE L, HOOPER L. The effects of oral iron supplementation on cognition in older children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J* 2010; 9:4

FALSONE SF, MEYER NH, SCHRANK E, LEITINGER G, PHAM CL, FODERO-TRAVOLETTI MT, HOLMBERG M, DULLE M, SCUCLUNA B, GESSLBAUER B, RÜCKERT HM, WAGNER GE, MERLE DA, NOLLEN EA, KUNGL AJ, HILL AF, CAPPAL R, ZANGGER K. Serf Protein is a direct modifier of Amyloid Fiber Assembly. *Cell Reports* 2012; 2:1-14

FAUCHEUX BA, MARTIN ME, BEAUMONT C, HUNOT S, HAUW JJ, HIRSCH EC. Lack of upregulation of ferritin is associated with sustained iron regulatory protein-1 binding activity in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease. *J Neurochem* 2002; 83:320-30

FEDER JN, GNIRKE A, THOMAS W. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996; 13:399 – 408

FICKS CA, WALDMAN ID. Gene- Environment Interactions in Attention deficit/Hyperactivity Disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2009; 11:387-92

FILIPPI L, MANNI C, PIERANTOZZI M, BRUSA L, DANIELI R, STANZIONE P,

SCHILLACI O. 123I-FP-CIT semi-quantitative SPECT detects preclinical bilateral dopaminergic deficit in early Parkinson's disease with unilateral symptoms. *Nucl Med Commun* 2005; 26:421–426

FINBERG KE. Unraveling Mechanism Regulating Systemic Iron homeostasis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011:532-7

FLEMING MD, ROMANO MA, SU MA, GARRICK LM, GARRICK MD, ANDREWS NC. NRAMP2 is mutated in the anemic Belgrade (b) rat: evidence of the role for Nramp2 in endosomal iron transport. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95:1148-2253

FRAZER DM, YULPE CD, MCKIE AT, WILKINS SJ, TRINDER D, CLEGHORN GJ, ANDERSON GJ. Cloning and gastrointestinal expression of rat hephaestin: relationship to other iron transport proteins. *Am J Physiol* 2001; 281:931-939

FRIEDL R, HACKENBERG B, KASCHNITZ W, LEIXNERING W, REISEL B. Adhs Behandlung. *Ärzte Magazin expertise* 2007; www.medizin-medien.at/.../Expertise_ADHS_AEM_2007_LOW.pdf

FRIEDMAN A, AROSIA P, FINAZZA D, KOZIOROWSKI D, GALAZKA-FRIEDMAN J. Ferritin as an important player in neurodegeneration. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17:423-30

GABRIEL H, STUHRMANN-SPANGENBERG M. Molekulargenetische Diagnostik der hereditäre Hämochromatose 2006 http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/078012_S1_Molekulargenetische_Diagnostik_der_hereditaeren_Haemochromatose_10-2008_10-2013.pdf

GAENSLEN A, BERG D. Early Diagnosis of Parkinson`s Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2010; 90:81-92

GALY B, FERRING D, MINANA B, BELL O, JANSER HG, MUCKENTHALER M, SCHÜMANN K, HENTZE MW. Altered body iron distribution and microcytosis in mice deficient in iron regulatory protein 2 (IRP2). *BLOOD* 2005; 106:2580-2589

GIL JM, REGO AC. Review article: Mechanisms of neurodegeneration in Huntington's disease. *European Journal of Neuroscience* 2008; 27:2803–2820

GILLE G, REICHMANN H. Iron dependent functions of mitochondria-relation to neurodegeneration. *J Neural Transm* 2011; 118:349-359

GIZER IR, FICKS CA, WALDMAN ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 2009; 126:51-90

GKOUVATSOS K, PAPANIKOLAOU G, PANTOPOULOS K. Regulation of iron transport and the role of transferrin. *Biochim Biophys Acta.*2011; 1820:188-202

GOLDENBERG HA. Regulation of mammalian iron metabolism: current state and need for further knowledge. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1997; 34:529-72

- GOLDMAN L, GENEL M, BEZMAN R, SLANETZ P. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *JAMA* 1998; 279:1100–1107
- GOLDMAN JG, GOETZ CG. History of Parkinson's disease. In: *Handbook of Clinical Neurology* (Koller, Melamed, Hrsg) Elsevier Science Amsterdam, 2007; 109-128
- GOODMAN JDS, BRODIE C, AYIDA GA. Restless leg syndrome in pregnancy. *Br Med J* 1988; 297:1101-1102
- GU M, GASH MT, MANN VM, JAVOY-AGID F, COOPER JM, SCHAPIRA AH. Mitochondrial defect in Huntington's disease caudate nucleus. *Ann Neurol* 1996; 39:385–389
- GUILLEMINAU LT C, CETEL M, PHILIP P. Dopaminergic treatment of restless legs and rebound phenomenon. *Neurology* 1993; 43:445-68
- HAHN JB. Laborwerte-Normalbereiche. In: *Checkliste Innere Medizin* Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2000, 768-771
- HALL CB, LIPTON RB, SLIWINSKI M, KATZ MJ, DERBY CA, VERGHESE J. Cognitive activities delay onset of memory decline in persons who develop dementia. *Neurology* 2009; 73:356–61
- HALLBERG L, BJORN- RASMUSSEN E, HOWARD L, ROSSANDER L. Dietary heme iron absorption. A discussion of possible mechanism for the absorption-promoting effect of meat and for the regulation of iron absorption. *SCAND J Gastroenterol* 1979; 14:769-779
- HALLIWELL B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. *Drugs Aging* 2001; 18:685–716
- HAN O. Molecular mechanism of intestinal iron absorption. *Metallomics* 2001; 3: 103-109
- HANSON ES, FOOT LM, LEIBOLD EA. Hypoxia post-translationally activates iron regulatory protein 2. *J Biol Chem* 1999; 274:5047-5052
- HARDING AE. Clinical features and classification of inherited ataxias. *Adv Neurol* 1993; 61:1-14
- HARPER, PS. The epidemiology of Huntington's disease. *Hum Genet* 1992; 89:365–376
- HAUSMANN A, LEE J, PANTOPOULOS K. Redox control of iron regulatory protein 2 stability. *FEBS Lett* 2011; 585:687-692
- HAUSSE AO, AGGOUN Y, BONNET D, SIDI D, MUNICH A, ROTIG A. Idebenone and reduced cardiac hypertrophy in Friedreich's ataxia. *Heart* 2002; 87:346-349

HAYDEN KM, NORTON MC, DARCEY D, OSTBYE T, ZANDI PP, BREITNER JC, WELSH-BOHMER KA. Occupational exposure to pesticides increases the risk of incident AD: the Cache County study. *Neurology* 2010; 74:1524 –1530

HELLMAN NE, GITLIN JD. Ceruloplasmin metabolism and function. *Annu Rev Nutr* 2002; 22:439-458

HENTZE M, MUCKENTHALER M, ANDREWS NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell* 2004; 117:285-297

HERSHKO C, GRAHAM G, BATES GW, RACHMILEWITZ EA. Non-specific serum iron in thalassaemia: an abnormal serum iron fraction of potential toxicity. *Br J Haematol* 1978; 40:255-263

HICKEY MA, CHESSELET MF. Apoptosis in Huntington's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27:256–65

HINCLIFFE P, SAZANOV LA. Organization of iron– sulfur clusters in respiratory complex I. *Science* 2005; 309:482-489

HÖDL AK. Chorea Huntington: Aktuelle Trends zur Ätiologie, Klinik und Therapieoptionen. Österreichische Gesellschaft für Neuropsycharmakologie und biologische Psychiatrie 2007
<http://www.medizin-medien.at/dynasite.cfm?dsmid=79854&dspaid=621880>

HOEHN MM, YAHR MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967; 17:427-442

HOLL AK. Focus organische Psychosen: Psychische Störungen bei Chorea Huntington. *Spectrum Psychiatrie* 2011
http://www.medmedia.at/medien/spectrumpsychiatrie/artikel/2011/10/12226_02-11_Chorea.php

HONDA K, CASADESUS G, PETERSEN RB. Oxidative stress and redox-active iron in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1012:179-182

HOUGLUM K, FILIP M, WITZTUM JL, CHOJKIER M. Malondialdehyde and 4-hydroxynonenal protein adducts in plasma and liver of rats with iron overload. *J Clin Invest* 1990; 86:1991-1998

HUANG Y, MUCKE L. Alzheimer Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Cell* 2012; 148:1204-22.

HUANG FW, PINKUS JL, PINKUS GS. A mouse model of juvenile hemochromatosis. *J Clin Invest* 2005; 115:2187–2191

HUANG FW, PINKUS JL, PINKUS GS, FLEMING MD, ANDREWS NC. A mouse model of juvenile hemochromatosis, *J Clin Invest* 2005; 105:2187–2191

JEFFERIES WA, FOOD MR, GABATHULER R, ROTHENBERGER S, YAMADA T, YASUHARA O, MCGEER PL. Reactive microglia specifically

associated with amyloid plaques in Alzheimer's disease brain tissue express melanotransferrin. *Brain Res* 1996; 712:122–126

JELLINGER KA. Neurodegenerative Erkrankungen (ZNS) - Eine aktuelle Übersicht. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2005; 6:9-18

JENSEN P, KETTLE L, ROPER M. Are stimulants overprescribed? Treatment of ADHD in four U. S. communities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:797–804

JOHNSON DC, DEAN DR, SMITH AD, JOHNSON MK. Structure, function, and formation of iron-sulfur clusters. *Annu Rev Biochem* 2005; 74:247-81

JOMOVA K, VALKO M. Advances in metal- induced oxidative stress and human disease. *Toxicology* 2011; 283:65-87

JONES HJS, DERODRA JK. Restless Legs Syndrome- A Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14:430-2

JUNG C, HIGGINS CM, XU Z. Mitochondrial electron transport chain complex dysfunction in a transgenic mouse model for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem* 2002; 83:535–545

KANTER AH. The effect of sclerotherapy on restless legs syndrome. *J Dermatol Surg Oncol* 1995; 21:328-333

KASTEN M, CHADE A, TANNER C.M. Epidemiology of parkinson disease. In: *Handbook of Clinical Neurology* (Aminoff, Boller, Schwaab, Hrsg) Elsevier Science Amsterdam, 2007; 129-151

KARLSON P, DOENECKE D, KOOLMAN J, FUCHS G, GEROK W. ATP-Synthese an Membranen: Atmungskette. In: *Biochemie und Pathobiochemie* (Karlson, Doenecke, Hrsg) Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2005; 403-419

KARLSON P, DOENECKE D, KOOLMAN J, FUCHS G, GEROK W. Nervensystem. In: *Biochemie und Pathobiochemie* (Karlson, Doenecke, Hrsg) Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2005; 718-729

KASARSKIS EJ, TANDON L, LOVELL MA, EHMANN WD. Aluminum, calcium, and iron in the spinal cord of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis using laser microprobe mass spectroscopy: a preliminary study. *J Neurol Sci* 1995; 130:203–208

KATZMAN R, KAWAS C. Epidemiology of dementia and Alzheimer's disease. In: *Alzheimer Disease* (Terry RD, Katzman R, Bick KL, Hrsg) Raven Press New York, 1994; 105–22

KEARNEY M, ORRELL RW, FAHEY M, PANDOLFO M. Antioxidants and other pharmacological treatments for Friedreich ataxia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 4:CD007791

KIERNAN MC, VUCIC S, CHEAH BC, TURNER MR, EISEN A, HARDIMAN O, BURRELL JR, ZOING MC. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011; 377:942-955

KIM DK, SEO MY, LIM SW. Serum melanotransferrin, p97 as a biochemical marker of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25:84-90

KLAUSNER RD, ASHWELL G, VAN RENSWOUDE J, HARFORD JB, BRIDGES KR. Binding of apotransferrin to K562 cells: explanation of the transferrin cycle. *Proc Natl Acad Sci* 1983; 80:2263-2266

KLOCKGETHER T, ABELE M, AUBURGER G, BÖSCH S, BURGUNDER JM, BÜRK K, KOHLSCHÜTTER A, SCHÖLS L, SCHULZ J, TIMMANN-BRAUN D. Ataxie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2008 http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-031_S1_Ataxien_10-2008_10-2013.pdf

KNOVICH MA, STOREY JA, COFFMAN LG, TORTI SV, TORTI FM. Ferritin for the clinician. *Blood Reviews* 2009; 23:95–104

KNUTSON MD. Iron-sensing proteins that regulate hepcidin and enteric iron absorption. *Annu Rev Nutr* 2010; 30:149-171

KNUTSON M, WESSLING-RESNICK M. Iron metabolism in the reticuloendothelial system. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2003; 38:61-88

KOEPPE AH. Friedreich's ataxia: Pathology, pathogenesis, and molecular genetics. *J Neurol Sci* 2011; 303:1-12

KONOFAL E, LECENDREUX M, ARNULF I, MOUREN MC. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:1113–5

KOZIOROWSKI D, FRIEDMAN A, AROSIO SANTAMBROGIO P, DZIEWULSKA D. ELISA reveals a difference in the structure of substantia nigra ferritin in Parkinson's disease and Incidental Lewy Body compared to control. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13:214-8

KRAUSE A, NEITZ S, MAGERT HJ, SCHULZ A, FORSSMANN WG, SCHULZ-KNAPPE P, ADERMANN K. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett* 2000; 480:147-150

KRUSZEWSKI M, IWANENKO T. Labile iron pool correlates with iron content in the nucleus and the formation of oxidative DNA damage in mouse lymphoma L5178Y cell lines. *Acta Biochim Pol* 2003; 50:211-255

LABUDA M, LABUDA D, MIRANDA C, POIRIER J, SOONG BW, BARUCHA NE. Unique origin and specific ethnic distribution of the Friedreich ataxia GAA expansion. *Neurology* 2000; 54:2322–4

LAHAT E, HEYMAN E, LIVNE A, GOLDMAN M, BERKOVITCH M, ZACHOR D. Iron Deficiency in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Isr Med Assoc J* 2011; 13:530-3

LAMARCHE JB, LEMIEUX B, LIEU HB. The neuropathology of "typical" Friedreich's ataxia in Quebec. *Can J Neurol Sci* 1984; 11:592-600

LAVAUTE T, SMITH S, COOPERMAN S, IWAI K, LAND W, MEYRON-HOLTZ E, DRAKE SK, MILLER G, ABU- ASAB M, TSOKOS M, SWITZER R, GRINBERG A, LOVE P, TRESSER N, ROUAULT TA. Targeted deletion of the gene encoding iron regulatory protein-2 causes misregulation of iron metabolism and neurodegenerative disease in mice. *Nat Genet* 2001; 27:209-214

LEE DW, RAJAGOPALAN S, SIDDIQ A. Inhibition of prolyhydroxylase protects against 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6 tetrahydropyridine-induced neurotoxicity: model for the potential involvement of the hypoxia-inducible factor pathway in Parkinson disease. *J Biol Chem* 2009; 284:29065–29076

LEHMKUHL G, FRÖLICH J, SEVECKE K, DÖPFNER M, LEUNG AKC, LEMAY JF. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: An Update. *Adv Ther* 2003; 20:305-18

LEVI S, CORSI B, BOSISIO M. A human mitochondrial ferritin encoded by an intronless gene. *J Biol Chem* 2001; 276:24437-40

LIND MI, MISSIRLIS F, MELEFORS O, UHRIGSHARDT U, KIRBY K, PHILLIPS JP, SÖDERHÄLL K, ROUAULT TA. Of two cytosolic aconitases expressed in *Drosophila*, only one functions as an iron-regulatory protein. *J Biol Chem* 2006; 281:18707–18714

LI X, JANKOVIC J, LE W. Iron chelation and neuroprotection in neurodegenerative diseases. *J Neural Transm* 2011; 118:473-477

LILL R. Function and biogenesis of iron-sulphur proteins. *Nature* 2009; 460:831-8

LILL R, DUTKIEWICZ R, ELSÄSSER HP, HAUSMANN A, NETZ DJA, PIERIK AJ, STEHLING O, URZICA E, MÜHLENHOFF U. Mechanism of iron-sulfur protein maturation in mitochondria, cytosol and nucleus of eukaryotes. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1763:652-667

LIM JE, JIN O, BENNETT C, MORGAN K, WANG F, TRENOR CC, FLEMING MD, ANDREWS NC. A mutation in Sec 1511 causes anemia in hemoglobin deficit (hbd) mice. *Nat Genet* 2005; 37:1270-1273

LIN L, GOLDBERG YP, GANZ T. Competitive regulation of hepcidin mRNA by soluble and cell-associated hemojuvelin. *Blood* 2005; 106:2884–2889

- LINK G, SAADA A, PINSON A, KONIJN AM, HERSHKO C. Mitochondrial respiratory enzymes are a major target of iron toxicity in rat heart cells. *J Lab Clin Med* 1998; 466-474
- LIU X, THEIL EC. Ferritins: dynamic management of biological iron and oxygen chemistry. *Acc Chem Res* 2005; 38:167-75
- LIUZZI JP, AYDEMIR F, NAM H, KNUTSON MD, COUSINS RJ. Zip14(slc39a14) mediates non-transferrin-bound iron into cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:13612-13617
- LODI R, RAJAGOPALAN B, HART PE, BLAMIRE AM, CRILLEY JG, BRADLEY JL. Antioxidant treatment improves in vivo cardiac and skeletal muscle bioenergetics in patient with Friedreich's Ataxia. *Ann Neurol* 2001; 49:590-596
- LOGROSCINO G, TRAYNOR BJ, HARDIMAN O. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 81:385-90
- LOEFFLER G, PETRIDES P, HEINRICH P. Spurenelemente, In: *Biochemie und Pathobiochemie* (Loeffler, Petrides, Hrsg) Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006; 655-679
- LOEFFLER G, PETRIDES P, HEINRICH P. Redoxreaktionen, Sauerstoff und oxidative Phosphorylierung, In: *Biochemie und Pathobiochemie* (Loeffler, Petrides, Hrsg) Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006; 489-515
- LOEFFLER DA, LEWITT PA, JUNEAU PL, SIMA AA, NGUYEN HU, DEMAGGIO AJ, BRICKMAN CM, BREWER GJ, DICK RD, TROYER MD, KANALEY L. Increased regional brain concentrations of ceruloplasmin in neurodegenerative disorders. *Brain Res* 1996; 738:265-274
- LOHMANN-HEDRICH K, BRÜGGEMANN N, HAGENAH J, KLEIN C. Das Parkinson-Syndrom und seine genetischen Ursachen-eine Standortbestimmung. *Akt Neurologie* 2007; 34:151-161
- LOVELL MA, ROBERTSON JD, TEESDALE WJ. Copper, iron and zinc in Alzheimer's disease senile plaques. *J Neurol Sci* 1998; 158:47-52
- LUMSDEN AL, HENSHALL TL, DAYAN S, LARDELLI MT, RICHARDS RI. Huntingtin-deficient zebrafish exhibit defects in iron utilization and development. *Hum Mol Genet* 2007; 16:1905-1920
- MANDEL S, AMIT T, BAR-AM O, YODIM MBH. Iron dysregulation in Alzheimer's disease: multimodal brain permeable iron chelating drugs, possessing neuroprotective-neurorescue and amyloid precursor protein-processing regulatory activities as therapeutic agents. *Prog Neurobiol* 2007; 82:348-60
- MANDELKOW EM, MANDELKOW E. Tau in Alzheimer's disease. *Trends Cell Biol* 1998; 8:425-7

MAREK KL, SEIBYL JP, ZOGHBI SS, ZEA-PONCE Y, BALDWIN RM, FUSSELL B, CHARNEY DS, VAN DYCK C, HOFFER PB, INNIS RP. Beta-CIT/SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 46:231–237

MASTROBERARDINO PG, HOFFMAN EK, HOROWITZ MP. A novel transferrin/TfR2-mediated mitochondrial iron transport system is disrupted in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2009; 34:417–431

MASTROGIANNAKI M, MATAK P, KEITH B, SIMON MC, VAULONT S, PEYSSONNAUX C. HIF-2alpha, but not HIF-1 alpha, promotes iron absorption in mice. *J Clin Invest* 2009; 119:1159-1166

MAYNARD CJ, CAPPALAI R, VOLITAKIS I. Overexpression of Alzheimer's disease amyloid-beta opposes the age-dependent elevations of brain copper and iron. *J Biol Chem* 2002; 277:44670-44676

MAZZINI L, FAGIOLI F, BOCCALETTI R, MARESCHI K, OLIVERI G, OLIVIERI C, PASTORE I, MARASSO R, MADON E. Stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis: a methodological approach in humans. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2003; 4:158-161

MENZIES FM, COOKSON MR, TAYLOR RW, TURNBULL DM, CHRZANOWSKA-LIGHTOWLERS ZM, DONG L, FIGLEWICZ DA, SHAW PJ. Mitochondrial dysfunction in a cell culture model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2002; 125:1522–1533

MERRYWEATHER-CLARKE AT, POINTON JJ, SHEARMAN JD, ROBSON KJH. Global prevalence of putative haemochromatosis mutations. *J Med Genet* 1997; 34:275–278

MEYER J. Iron-sulfur protein folds, iron-sulfur chemistry, and evolution. *J Biol Inorg Chem* 2008; 13:157-170

MEYRON-HOLTZ EG, GHOSH MC, IWAI K, LAVAUTE T, BRAZZOLOTTO X, BERGER UV, LAND W, OLLIVIERRE-WILSON H, GRINBERG A, LOVE P, ROUAULT TA. Genetic ablations of iron regulatory proteins 1 and 2 reveal why iron regulatory protein 2 dominates iron homeostasis. *EMBO J* 2004; 23:386-395

MEYRON-HOLTZ EG, GHOSH MC, ROUAULT TA. Mammalian tissue oxygen levels modulate iron-regulatory protein activities in vivo. *Science* 2004; 306:2087-2090

MICK E, BIEDERMAN J, FARAONE SV, SAYER J, KLEINMAN S. Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2002; 41:378-385

MILETIC V, RELJA M. Restless Legs Syndrome. *Coll Antropol* 2011; 35:1339-1347

MILLARD KN, FRAZER DM, WILKINS SJ, ANDERSON GJ. Changes in the expression of intestinal iron transport and hepatic regulatory molecules explain the enhanced iron absorption associated with pregnancy in the rat. *Gut* 2004; 53:655-660

MILLICHAP G, YEE MM, DAVIDSON SI. Serum Ferritin in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Pediatr Neurol*. 2006; 34:200-3

MIMS MP, PRCHAL JT. Divalent metal transporter 1. *Hematology* 2005; 10:339-345

MITOU G, HIGGINS C, WITTUNG-STAFSHEDE P, CONOVER RC, SMITH AD, JOHNSON MK, GAILLARD J, STUBNA A, MÜNCK E, MEYER J. An Isc-type extremely thermostable [2Fe-2S] ferredoxin from *Aquifex aeolicus*. Biochemical, spectroscopic, and unfolding studies. *Biochemistry* 2003; 42:1354–1364

MOALEM S, PERCY ME, ANDREWS DF, KRUCK TP, WONG S, DALTON AJ, MEHTA P, FEDOR B, WARREN AC. Are hereditary hemochromatosis mutations involved in Alzheimer disease? *Am J Med Genet* 2000; 93: 58–66

MOULIS JM, DAVASSE V, GOLINELLI MP, MEYER J, QUINKAL I. The coordination sphere of iron-sulfur clusters-lessons from site-directed mutagenesis experiments. *J Biol Inorg Chem* 1996; 1:2-14

MUCKENTHALER MU, GALY B, HENTZE MW. Systemic Iron Homeostasis and the Iron-Responsive Element/Iron-Regulatory Protein (IRE/IRP) Regulatory Network. *Annu Rev Nutr* 2008; 28:197-213

MÜLLER A, KROPOTOV J, CANDRIAN C. ADHS heute -Diagnose und Therapien in der Praxis. In: ADHS Neurodiagnostik in der Praxis (Müller, Kropotov, Candrian, Hrsg) Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011; 1-28

MUNOZ M, VILLAR I, GARCIA-ERCE JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol* 2009; 15:4617-4626

MUNOZ M, GOMEZ M, CAMPOS GARRIGUEZ A, GARCIA ERCE JA, RAMIREZ RAMIREZ G. Fisiopathology of iron metabolism: diagnostic and therapeutic implications. *Nefrologia* 2005; 25:9-19

MYERS RH Huntington´s Disease Genetics. *Neurorx* 2004; 1:255-62

MYERS RH, VONSATTEL JP, PASKEVICH PA, KIELY DK, STEVENS TJ, CUPPLES LA, RICHARDSON EP, BIRD ED. Decreased neuronal and increased oligodendroglial densities in Huntington´s disease caudate nucleus. *J Neuropathol Exp Neurol* 1991; 50:729–742

NJAJOU OT, VAESSEN N, JOOSSE M. A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Nat Genet* 2001; 28:213–214

NAGANSKA E, MATYLA E. Amyotrophic lateral sclerosis – looking for pathogenesis and effective therapy. *Folia Neuropathol*. 2011; 49:1-1

NELSON JE, KOWDLEY KV. Non-HFE Hemochromatosis: Genetics, Pathogenesis, and Clinical Management. *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7:71-80

NEMETH E. Hepcidin is decreased in TFR2 hemochromatosis. *Blood* 2005; 105:1803-1806

NEMETH E, RIVERA S, GABAYAN V. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004; 113:1271-6

NIEDERAU C, FISCHER R, PURSCHEL A, STREMMEL W, HAUSSINGER D, STROHMEYER G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; 110:1107-19

NIEDERAU C, FISCHER R, SONNENBERG A, STREMMEL W, TRAMPISCH HJ, STROHMEYER G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985; 313:1256-62

NIEDERKOFER V, SALIE R, ARBER S. Hemojuvelin is essential for dietary iron sensing, and its mutation leads to severe iron overload. *J Clin Invest* 2005; 115:2180-2186

NOVAK MJU, TABRIZI SJ. Huntington's Disease: clinical presentation and treatment. *Int Rev Neurobiol* 2011; 98:297-323

NOVAK MJU, TABRIZI SJ. Huntington's disease. *BMJ* 2010; 340:3109

OHGAMI RS, CHAMPAGNA DR, ANTIOCHOS B, WOOD EB, SHARP JJ, BARKER JE, FLEMING MD. Nm1054: a spontaneous, recessive, hypochromic, microcytic anemia mutation in the mouse. *Blood* 2005; 106:3625-3631

OHGAMI RS, CHAMPAGNA DR, GREER EL, ANTIOCHOS B, MCDONALD A, CHEN J, SHARP JJ, FUJIWARA Y, BARKER JE, FLEMING MD. Identification of a ferrireductase required for efficient transferrin-dependent iron uptake in erythroid cells. *Nat Genet* 2005; 37:1264-1269

O'KEEFFE ST, GAVIN K, LAVAN JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 1994; 23:200-3

OLSEN MK, ROBERDS SL, ELLERBROCK BR, FLECK TJ, MCKINLEY DK, GURNEY ME. Disease mechanisms revealed by transcription profiling in SOD1-G93A transgenic mouse spinal cord. *Ann Neurol* 2001; 50:730-740

OPARA EC. Oxidative Stress. *Dis Mon* 2006; 52:183-98

ORTEGA R, CLOETENS P, DEVES G. Iron storage within dopamine neurovesicles revealed by chemical nano-imaging. *PLoS One* 2007; 2:925

- ORHIRO S, MORIOKA MS, KIKUCHI M. Dysregulation of Iron Metabolism in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Adv Pharmacol Sci* 2011; 2011:378278
- OSWALD WD, HAGEN B, RUPPRECHT R. Nichtmedikamentöse Therapie und Prävention der Alzheimer Krankheit. *Z Gerontol Geriat* 2001; 34:116-121
- PANDOLFO M. Friedreich ataxia: The clinical picture. *J Neurol* 2009; 256:3–8
- PANDOLFO M. Molecular pathogenesis of Friedreich ataxia. *Neurol Rev* 1999; 56:1201-1208
- PANDOLFO M: Friedreich ataxia. *Arch Neurol* 2008; 65:1296-303
- PANDOLFO M. Friedreich ataxia: New Pathways. *J Child Neurol* 2012
- PANDOLFO M, MONTERMINI L. Molecular genetics of the hereditary ataxias. *Adv Genet* 1998; 38:31-68
- PANTOPOULOS K, HENTZE MW. Rapid responses to oxidative stress mediated by iron regulatory protein. *EMBO J* 1995; 14:2917-2924
- PANTOPOULOS K, WEISS G, HENTZE MW. Nitric oxide activates iron regulatory factor and affects the post-transcriptional control of cellular iron metabolism. In: *The Biology of Nitric Oxide* (Moncada, Hrsg) Portland Press London, 1995; 24-31
- PAPANIKOLAOU G, SAMUELS ME, LUDWIG EH. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2004; 36:77–82
- PARK NH. Parkinson disease. *JAAPA* 2012; 25:73-4
- PARKINSON STUDY GROUP. DATATOP: a multi-center controlled clinical trial in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1989; 46:1052–1060
- PARRON T, REQUENA M, HERNANDEZ A, ALARCON R. Association between environmental exposure to pesticides and neurodegenerative diseases *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 256:379-85
- PIETRANGELO A. Hereditary hemochromatosis. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1763:700-10
- PIETRANGELO A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2010; 139:393-408
- PIETRANGELO A. Reviews in basic and clinical gastroenterology and hepatology. *Gastroenterology* 2010; 139:393-408
- PIGEON C, ILYIN G, COURSELAUD B, LEROYER P, TURLIN B, BRISSOT P, LOREAL O. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem* 2001; 276:7811-7819

PICCINELLI P, Samuelsson T. Evolution of the iron-responsive element. *RNA* 2007; 13:952-966

POEWE W. Konsensus-Statement Parkinson Demenz. *P-aktuell* 2005;

POLIDORI MC, PRATIC OD, MANGIALASCHE F, MARIANI E, AUST O, ANLASIK T. High fruit and vegetable intake is positively correlated with antioxidant status and cognitive performance in healthy subjects. *J Alzheimers Dis* 2009; 17:921-7

POLYDEFKIS M, ALLEN RP, HAUER P, EARLEY CJ, GRIFFIN JW, MCARTHUR JC. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology* 2000; 55:1115-21

PONKA P. Cellular iron metabolism. *Kidney International* 1999; 69:2-11

PONKA P, BEAUMONT C, RICHARDSON DR. Function and regulation of transferrin and ferritin. *Semin Hematol* 1998; 35:35-54

PONKA P, LOK CN. The transferrin receptor: role in health and disease. *Int J Biochem Cell Biol* 1999; 31:1111-1137

PONKA P, TENEBEIN M, EATON JW. Iron. In: *Handbook on the Toxicology of Metals* (Nordberg, Hrsg) Academic Press Burlington, 2007; 577-598

POWELL LW. Diagnosis of hemochromatosis. *Semin Gastrointest Dis* 2002; 13:80-8

PRILLER J, SCHERZER R, FABER PW, MACDONALD ME, YOUNG AB. Frataxin gene of Friedreich ataxia is targeted to mitochondria. *Ann Neurol* 1997; 42:265-9

PULLIAM JF, JENNINGS CD, KRYSCIO RJ, DAVIS DG, WILSON D, MONTINE TJ, SCHMITT FA, MARKESBERY WR. Association of HFE mutations with neurodegeneration and oxidative stress in Alzheimer's disease and correlation with APOE. *Am. J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003; 119:48-53

PUNTARULO S. Iron, oxidative stress and human health. *Mol Aspects Med* 2005; 26:299-312

QUINTANA C, BELLEFQIH S, LAVAL JY, GUERQUIN-KERN JL, WU TD, AVILA J, FERRER I, ARRANZ R, PATINO C. Study of the localization of iron, ferritin, and hemosiderin in Alzheimer's disease hippocampus by analytical microscopy at the subcellular level. *J Struct Biol* 2006; 53:42-54

READ DJ, FEEST TG, NASSIM MA. Clonazepam: effective treatment for restless legs syndrome in uraemia. *Br Med J* 1981; 283:885-886

REES DC. Great metalloclusters in enzymology *Annu Rev Biochem* 2002; 71:221-246

- REIMAN EM, CASELLI RJ. Alzheimers disease. *Maturitas* 1999; 31:185-200
- RESTLESS LEG DACHVERBAND. <http://www.restless-legs.at/Inform/Infos.html>
- RHODES SL, RITZ B. Genetics of iron regulation and the possible role of iron in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2008; 32:183–195
- RICHARDSON DR. Friedreich's ataxia: iron chelators that target the mitochondrion as a therapeutic strategy? *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12:235-45
- RICHARDSON DR, HUANG ML, WHITNALL M. The ins and outs of mitochondrial iron-loading: the metabolic defect in Friedreich's ataxia. *J Mol Med* 2010; 88:323-9
- RICHARDSON DR, MOURALIAN C, PONKA P, BECKER E. Development of potential iron chelators for the treatment of Friedreich's ataxia: Ligands that mobilise mitochondrial iron. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1536:133-140
- RIVERA-MANCIA S, PEREZ-NERI I, RIOS C, TRISTAN-LOPEZ L, RIVERA-ESPINOSA L, MONTES S. The transition metals cooper and iron in neurodegenerative diseases. *Chem Biol Interact* 2010; 186:184-99
- ROGERS JT, RANDALL JD, CAHILL CM. An iron-responsive element type II in the 5' -untranslated region of the Alzheimer's amyloid precursor protein transcript. *J Biol Chem* 2002; 277:45518-45528
- ROSENBERG RN. Molecular genetics: the genome is settling the issue. *J Am Med Assoc* 1997; 278:1282–3
- ROTIG A. Aconitase and mitochondrial iron-sulphur protein deficiency in Friedreich ataxia *Nat Genet* 1997; 17:215–217
- RÖTIG A, DELONLAY P, CHRETIEN D. Frataxin gene expansion causes aconitase and mitochondrial iron-sulfur protein deficiency in Friedreich ataxia. *Nat Genet* 1997; 17:215-217
- ROUAULT TA. Systemic iron metabolism: a review and implications for brain iron metabolism. *Pediatr. Neurol* 2001; 25:130–137
- ROUAULT TA. The role of iron regulatory proteins in mammalian iron homeostasis and disease. *Nat Chem Biol* 2006; 2:406-414
- ROUAULT TA, TONG WH. Iron-sulfur cluster biogenesis and human disease. *Trends Genet* 2008; 24:398-407
- ROWLAND LP. Amyotrophic lateral sclerosis with paraproteins and autoantibodies. *Adv Neurol* 1995; 68:93–105
- RUBINSZTEIN DC. Molecular biology of Huntington's disease (HD) and HD-like disorders. In: Pulst S, ed. *Genetics of movement disorders*. California: Academic Press, 2003: 365–77

SACHDEV P. The neuropsychiatry of brain iron. *Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993; 5:18-29

SADRZADEH SM, SAFFARI Y. Iron and Brain Disorders. *Am J Clin Pathol.* 2004; 121:64-70

SAFT C, BÄR KJ, BONELLI RM, BURGUNDER JM, EPPLEN JT, JUNG HH, KOSINSKI C, LANDWEHRMEYER B, PRILLER J, REILMANN R, SEPPI K, TÖPPER R. Leitlinie Chorea der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2011 http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-028l_S1_Chorea_2011-05.pdf

SALAS RE, GAMALDO CE, ALLEN RP. Update in restless legs syndrome. *Curr Opin Neurol* 2010; 23:401-6

SALAZAR J, MENA N, HUNOT S. Divalent metal transporter 1 (DMT1) contributes to neurodegeneration in animal models of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105:18578–18583

SANCHEZ M, GALY B, DANDEKAR T. Iron regulation and the cell cycle: identification of an iron-responsive element in the 3'-untranslated region of human cell division cycle 14A mRNA by a refined microarray-based screening strategy. *J Biol Chem* 2006; 261: 22865-74

SANDS RH, BEINERT H. Studies on mitochondria and submitochondrial particles by paramagnetic resonance (EPR) spectroscopy. *Biochem Biophys Res Commun* 1960; 3:47-52

SANTOS PC, KRIEGER JE, PEREIRA AC. Molecular Diagnostic and Pathogenesis of Hereditary Hemochromatosis. *Int J Mol Sci* 2012; 13:1497-1511

SAYRE LM, SMITH MA, PERRY G. Chemistry and biochemistry of oxidative stress in neurodegenerative disease. *Curr Med Chem* 2001; 8:721–738

SAZANOV LA, HINCHLIFFE P. Structure of the hydrophilic domain of respiratory complex I from *Thermus thermophilus*. *Science* 2006; 311:1430–1436

SCHIPPER HM. Heme oxygenase-1: role in brain aging and neurodegeneration. *Exp Gerontol* 2000; 35:821–830

SCHMIDT R, ASSEM-HILGER E, BENKE T, DAL-BIANCO P, DELAZER M, LADURNER G, JELLINGER K, MARKSTEINER J, RANSMAYR G, SCHMIDT H, STÖGMANN E, WANCATA J, WEHRINGER C. Geschlechtsspezifische Unterschiede der Alzheimer Demenz. *Neuropsychiatrie* 2008; 22:1-15

SCHNOLL R, BURSHTEYN D, CEA-ARAVENA J. Nutrition in the Treatment of Attentiondeficit Hyperactivity Disorder:A Neglected but Important Aspect. *Appl Psychophyiol Biofeedback* 2003; 28:63-75.

SCHOLS L, VORGERD M, SCHILLINGS M, SKIPKA G, ZANGE J. Idebenone in patients with Friedreich's ataxia. *Neurosci Lett* 2001; 306:169-172

SCHWARZ J, STORCH A. Idiopathisches Parkinson-Syndrom. In: Parkinson-Syndrome: Grundlagen, Diagnostik und Therapie (Brandt, Hohlfeld, Noth, Reichmann, Hrsg) Kohlhammer GmbH Stuttgart, 2007; 27-68

SEPPI K, POEWE W. Brain magnetic resonance imaging techniques in the diagnosis of parkinsonian syndromes. *Neuroimaging Clin N Am* 2010; 20:29–55

SEVER Y, ASHKENAZI A, TYANO S, WEIZMAN A. Iron treatment in children with attention deficit hyperactivity disorder. A preliminary report. *Neuropsychobiology* 1997; 35:178–80

SHAH YM, MATSUBARA T, ITO S, YIM SH, GONZALEZ FJ. Intestinal hypoxia-inducible transcription factors are essential for iron absorption after iron deficiency. *Cell Metab* 2009; 9:152-164

SHARP PA. Intestinal iron absorption:regulation by dietary & systemic factors. *Int J Vitam Nutr Res.* 2010; 80:231-242

SHEFTEL AD, MASON AB, PONKA P. The long history of iron Universe and in health and disease. *Biochim. Biophys. Acta* 2012; 1820:161-187

SHEFTEL AD, RICHARDSON DR , PRCHAL J. Mitochondrial iron metabolism and sideroblastic anemia. *Acta Haematol* 2009; 122:120-33

SHEFTEL A, STEHLING O, LILL R. Iron-sulfur proteins in health and disease. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21:302-14

SHETHNA YI, WILSON PW, HANSEN RE, BEINERT H. Identification by isotopic substitution of the Epr signal at G=1.94 in a non-heme iron protein from azotobacter. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1964; 52:1263-1271

SHI X, DALAL NS, JAIN AC. Antioxidant behaviour of caffeine: efficient scavenging of hydroxyl radicals. *Food Chem Toxicol* 1991; 29:1– 6

SHIMOHAMA S, TANINO H, KAWAKAMI N, OKAMURA N, KODAMA H, YAMA-GUCHI T, HAYAKAWA T, NUNOMURA A, CHIBA S, PERRY G, SMITH MA, FUJIMOTO S. Activation of NADPH oxidase in Alzheimer's disease brains. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 273:5–9

SHOICHET SA, BAUMER AT, STAMENKOVIC D, SAUER H, PFEIFFER AF, KAHN CR, MULLER-WIELAND D, RICHTER C, RISTOW M. Frataxin promotes antioxidant defense in a thiol-dependent manner resulting in diminished malignant transformation in vitro. *Hum Mol Genet* 2002; 11:815–821

SILBER MH, EHRENBERG BL, ALLEN RP. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:916-22

SIMMONS DA, CASALE M, ALCON B, PHAM N, NARAYAN N, LYNCH G. Ferritin accumulation in dystrophic microglia is an early event in the development of Huntington's disease. *Glia* 2007; 55:1074–1084

- SIAN-HÜLSMANN J, MANDEL S, YODIM MBH, RIEDERER P. The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2011; 118:939-57
- SIDDIQUE A, KOWDLEY KV. Review article: the iron overload Syndroms. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:876-93
- SILANI V, CALZAROSSA C, COVA L, TICOZZI N. Stem cells in amyotrophic lateral sclerosis: motor neuron protection or replacement? *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9:314-324
- SILANI V, COVA L, CORBO M, CIAMMOLA A, POLLI E. Stem-cell therapy for amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2004; 364:200-202
- SILBER MH, SHEPARD JW JR, WISBEY JA. Pergolide in the management of restless legs syndrome: an extended study. *Sleep* 1997; 20:878-82
- SIPE JC, LEE P, BEUTLER E. Brain iron metabolism and neurodegenerative disorders. *Dev Neurosci* 2002; 24:188-196
- SNYDER AM, CONNOR JR. Iron, the substantia nigra and related neurological disorders. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790:606-614
- SOFIC E, RIEDERER P, HEINSEN H, BECKMANN H, REYNOLDS GP, HEBENSTREIT G. Increased iron (III) and total iron content in post mortem substantia nigra of parkinsonian brain. *J Neural Transm* 1988; 74:199-205
- STEFANSSON H, RYE DB, HICKS A, PETURSSON H, INGASON A, THORGEIRSSON TE, PALSSON S, SIGMUNDSSON T, SIGURDSSON AP, EIRIKSDOTTIR I, SOEBECH E, BLIWISE D, BECK JM, ROSEN A, WADDY S, TROTTI LM, IRANZO A, THAMBISSETTY M, HARDARSON GA, KRISTJANSSON K, GUDMUNDSSON LJ, THOR -STEINSDOTTIR U, KONG A, GULCHER JR, GUDBJARTSSON D, STEFANSSON K. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 2007; 357:639-47
- STEHLING O, ELSASSER HP, BRUCKEL B, MUHLENHOFF U, LILL R. Iron-sulfur protein maturation in human cells: evidence for a function of frataxin. *Hum Mol Genet* 2004; 13:3007-3015
- STILL G. The Goulstonian lectures on some abnormal psychical conditions in children. Lecture I. *Lancet* 1902; 1:1008-1012
- STILL G. The Goulstonian lectures on some abnormal psychical conditions in children. Lecture II. *Lancet*. 1902; 1:1077-1082
- STILL G. The Goulstonian lectures on some abnormal psychical conditions in children. Lecture III. *Lancet*. 1902; 1:1163-1168
- STURM B, GOLDENBERG H, SCHEIBER-MOJDEHKAR B. Transient increase of the labile iron pool in HepG2 cells by intravenous iron preparations. *Eur J Biochem* 2003; 270:3731-3738

STURM B, HELMINGER M, STEINKELLNER H, HEIDARI MM, GOLDENBERG H, SCHEIBER-MOJDEHKAR B. Carbamylated erythropoietin increases frataxin independent from the erythropoietin receptor. *Eur J Clin Invest* 2010; 40:561-5

STURROCK A, LEAVITT BR. The Clinical and Genetic Features of Huntington Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010; 23:243-59

SUN ER, CHEN CA, HO G, EARLEY CJ, ALLEN RP. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998; 21:371-7

SUN F, HUO X, ZHAI Y, WANG A, XU J, SU D, BARTLAM M, RAO Z. Crystal structure of mitochondrial respiratory membrane protein complex II. *Cell* 2005; 121:1043-1057

SWANSON JM, KINSBROUNE M, NIGG J. Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychol Rev* 2007; 17:39-59

SWINKELS D, JORNA A, Raymakers R. Synopsis of the Dutch multidisciplinary guideline for the diagnosis and treatment hereditary haemochromatosis. *Neth J Med* 2007; 65:452-5

SYMVOULAKISI E, ANYFANTAKIS D, LIONIS C. Restless legs syndrome: literature review. *Sao Paulo Med J* 2010; 128:167-70

TAKEDA A, SMITH MA, AVILA J, NUNOMURA A, SIEDLAK SL, ZHU X, PERRY G, SAYRE LM. In Alzheimer's disease, heme oxygenase is coincident with Alz50, an epitope of tau induced by 4-hydroxy-2-nonenal modification. *J Neurochem* 2000; 75:1234-1241

TALBOT K. Motor neuron disease: the bare essentials. *Pract Neurol* 2009; 9:303-09

TAN EK, SEAH A, SEE SJ. Restless legs syndrome in an Asian population: A study in Singapore *Mov Disord* 2001; 16:577-9

TANNER CM, KAMEL F, ROSS GW, HOPPIN JA, GOLDMAN SM, KORELL M, MARRAS C, BHUDHIKANOK GS, KASTEN M, CHADE AR, COMYNS K, RICHARDS MB, MENG C, PRIESTLEY B, FERNANDEZ HH, CAMBI F, UMBACH DM, BLAIR A, SANDLER DP, LANGSTON JW. Rotenone, Paraquat and Parkinson's Disease. *Environ Health Perspect* 2011; 119:866-72

THIES W, BLEILER L. Alzheimer's Association Report 2011 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia* 2011; 7:208-244

THOMPSON KJ, SHOHAM S, CONNOR JR. Iron and neurodegenerative disorders. *Brain Res Bull* 2001; 55:155-164.

THÜMLER R. Behandlungsmöglichkeiten. In: *Morbus Parkinson-Ein Leitfadens für Klinik und Praxis*, Springer-Verlag Berlin, 2002; 193-267

TONG WH, ROUAULT TA. Functions of mitochondrial ISCU and cytosolic ISCU in mammalian iron-sulfur cluster biogenesis and iron homeostasis. *Cell Metab* 2006; 3:199-210

TRENKWALDER C, HOGL B, BENES H, KOHNEN R. Augmentation in restless legs syndrome is associated with low ferritin. *Sleep Med* 2008; 9:572–574

TRÖGER M. Pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol Psychiatr* 2003; 154:202-4

TUFF A. Hämochromatose - defektes Lebergen stört Darmfunktion, *Ärzte Zeitung* 2008

http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/magen_darm/article/483524/h_aemochromatose-defektes-lebergen-stoert-darmfunktion.html

VALENTE EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* 2004; 304:1158-1160

US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICE. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHS) 2008

http://www.nimh.nih.gov/health/publications/attention-deficit-hyperactivity-disorder/adhd_booklet.pdf

VAN BLITTERSWIJK M, ANDERS JE. RNA processing pathways in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurogenetics* 2010; 11:275-290

VAN BROKHOVEN MA, VAN DEURSEN CT, SWINKELS DW. Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis. *BMJ* 2011; 342:7251

VAN DER HEUL C, VAN EIJK HG, WILTINK WF, LEIJNSE B. The binding of iron to transferrin and to other serum components at different degrees of saturation with iron. *Clin Chim Acta* 1972; 38:347-353

VERGA FALZACAPPA MV, MUCKENTHALER MU. Hepcidin: Iron-hormone and anti-microbial peptide. *Gene* 2005; 364:37-44

VOLBEDA A, FONTECILLA-CAMPS JC. Structural bases for the catalytic mechanism of Ni-containing carbon monoxide dehydrogenases. *Dalton Trans* 2005; 7:3443–5550

VON COELLN R, DAWSON VL, DAWSON TM. Parkin-associated Parkinson's disease. *Cell Tissue Res* 2004; 318:175-184

VON RECKLINGHAUSEN FD, Über Haemochromatose, *Taggeblatt der Versammlung deutscher Naturforscher and Aerzte in Heidelberg* 1889; 62: 324–325

WALDMAN ID, GIZER IR. The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev* 2006; 26:396– 432

WALKER FA. Huntington's disease. *Lancet* 2007; 369:218-28

- WANG XS, LEE S, SIMMONS Z, BOYER P, SCOTT K, LIU W, CONNOR J. Increased incidence of the Hfe mutation in amyotrophic lateral sclerosis and related cellular consequences. *J Neurol Sci* 2004; 227:27–33
- WANG J, PANTOPOULOS K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J* 2011; 434:365-381
- WARD RJ, KUHN LC, KALDY P, FLORENCE A, PETERS TJ, CRICHTON RR. Control of cellular iron homeostasis by iron-responsive elements in vivo. *Eur. J. Biochem* 1994; 220:927–931
- WATKINS JA, ELDER P, LI CY, NUNEZ MT, CUI XX, GLASS J. KINETIC Characterisation of reductant dependent processes in iron mobilization from endocytic vesicles. *Biochemistry* 1992; 31:5820-5830
- WEISS G, GOOSSEN B, DOPPLER W, FUCHS D, PANTOPOULOS K, WERNER- FELMAYER G, WACHTER H, HENTZE MW. Translational regulation via iron-responsive elements by the nitric oxide/NO-synthase pathway. *EMBO J* 1993; 12:3651-3657
- WHITNALL M, RICHARDSON DR. Iron: A New Target for Pharmacological Intervention in Neurodegenerative Diseases. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13:186-197
- WICK M, PINGGERA W, LEHMANN P. Eisenstoffwechsel. In: *Klinik und Labor Eisenstoffwechsel und Anämien*. Springer-Verlag Wien, 2002; 1-16
- WILENS TE, HAIGHT BR, HERRIGAN JP, HUDZIAK JJ, ROSENTHAL NE, CONNOR DF, HAMPTON KD, RICHARD NE, MODELL JG. BUPROPION XL in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Biological Psychiatry* 2005; 57:793-801
- WILSON R. Iron dysregulation in Friedreich ataxia. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13:166-75
- WINKELMANN J, WETTER TC, COLLADO-SEIDEL V, GAS SER T, DICHGANS M, YASSOURIDIS A, TRENKWALDER C. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 2000; 23:597-602
- WINKELMANN J, SCHORMAIR B, LICHTNER P, RIPKE S, XIONG L, JALILZADEH S, ULDA S, PÜTZ B, ECKSTEIN G, HAUKE S, TRENKWALDER C, ZIMPRICH A, STIASNY-KOLSTER K, OERTEL W, BACHMANN CG, PAULUS W, PEGLAU I, EISENSEHR I, MONTPLAISIR J, TURECKI G, ROULEAU G, GIEGER C, ILLIG T, WICHMANN HE, HOLSBOER F, MÜLLER-MYHSOK B, MEITINGER T. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet* 2007; 39:1000-6

- WONG A, YANG J, CAVADINI P. The Friedreich's ataxia mutation confers cellular sensitivity to oxidant stress which is rescued by chelators of iron and calcium and inhibitors of apoptosis. *Hum Mol Genet* 1999; 8:425-430
- WOOD MJ, POWELL LW, RAMM GA . Environmental and genetic modifiers of the progression to fibrosis and cirrhosis in hemochromatosis. *Blood* 2008; 111:4456-62
- WOOTEN GF, CURRIE LJ, BOVBJERG VE. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 637–639
- WRIGHTING DM, ANDREWS NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood* 2006; 108:3204-9
- WYPIJEWSKA A, GALAZKA-FRIEDMAN J, BAUMINGER ER, WSZOLEK ZK, SCHWEITZER KJ, DICKSON DW, JAKLEWICZ A, ELBAUM D, FRIEDMAN A. Iron and reactive oxygen species activity in parkinsonian substantia nigra. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16:329-33
- XIONG S, MARKESBERY WR, SHAO C, LOVELL MA. Seleno-L -methionine protects against beta - amyloid and iron/hydrogen peroxide-mediated neuron death. *Antioxid Redox Signal* 2007; 9:457 –467
- XU XM, MOLLER SG. Iron–Sulfur Clusters: Biogenesis, Molecular Mechanisms, and Their Functional Significance. *Antioxid Redox Signal*. 2011; 15:271-307
- YEE B, KILLICK R, WONG K. Restless legs syndrome. *Aust Fam Physician* 2009; 38:296-300
- YOON T, COWAN JA. Frataxin-mediated iron delivery to ferrochelatase in the final step of heme biosynthesis. *J Biol Chem* 2004; 279:25943-25946
- YOUDIM MD, FRIDKIN M, ZHENG H. Bifunctional drug derivatives of MAO-B inhibitor rasagiline and iron chelator VK-28 as a more effective approach to treatment of brain ageing and ageing neurodegenerative diseases. *Mech. Ageing Dev* 2005; 126:317–326
- YOUNG SP, BOMFORD A, WILLIAMS R. The effect of the iron saturation of transferrin on its binding and uptake by rabbit reticulocytes. *Biochem J* 1984; 219:505-510
- YOUNG B, ZARITSKY J. Hepcidin for clinicians. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 2384-1387
- YUANG H, ZHANG ZW, LIANG LW, SHEN Q, WANG XD. REN SM, MA HJ, JIAO S, LIU P. Treatment strategies for Parkinson disease. *Neurosci Bull* 2010; 26:66-76

ZEYLEMAKER WP, DERVARTANIAN DV, VEEGER C. The amount of non-haem iron and acid-labile sulphur in purified pig-heart succinate dehydrogenase. *Biochim Biophys Acta* 1965; 99:183–184

ZHAO N, GAO J, ENNS CA, KNUTSON MD. ZRT/IRT –like protein 14(ZIP14) promotes the cellular assimilation of iron from transferrin. *J Biol Chem* 2010; 285:32141-32150

ZUCCONI M, FERINI-STRAMBI L. Epidemiology and clinical findings of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2004; 5:293-9

Lebenslauf

Name: Bettina Krupitz

Geburtsdatum: 1.12.1981

Staatsbürgerschaft: Österreich

Ausbildung:

1988 - 1992	Volksschule Mauerbach
1992 - 1996	Gymnasium Diefenbachgasse
1996 - 2001	Bildungsanstalt für Kindergartenpädagogik Sacre Coeur Pressbaum
2001 - 2002	Aufenthalt in den USA als Au-pair
seit 2002	Diplomstudium der Ernährungswissenschaften an der Universität Wien

Praktische Erfahrungen:

08/2005	Landeskrankenhaus Tulln
02/2008 - 03/2008	Institut „So What“
10/2010	Special Institut for Preventive Cadiology and Nutrition
seit 2002	Kindergartenpädagogin bei den Wiener Kinderfreunden