

Ali Shirazi, Riku Honda, Fabio Rocha, Olga Ivanova, Miriam Schneider, Marianne Kaufmann, Peter Müller, Sofia Makri, Anna Schmidt-Christidis, Carolina Diamandis

Correspondence to team@h63d.org

Keywords:

Oshtoran Syndrome, PANS, H63D Syndrome Type-3, HFE gene, iron metabolism, micro-inflammation, neuropsychiatric issues, mitochondriopathy, organ damage, autonomic dysfunction

Neuroendokrinologie

Oshtoran Syndrom H63D Syndrom Typ-3

Abstract

Das Oshtoran-Syndrom, auch bekannt als H63D-Syndrom Typ-3, ist ein vielschichtiges Meta-Syndrom, das durch eine Reihe klinischer Manifestationen einen synergetischen Pathomechanismus eigener Art manifestiert. Zu seinen Elementen gehören PANS, eine gestörte Eisenhomöostase, mikroinflammatorische Ereignisse, neuropsychiatrische Störungen, Multiorganpathologie und vor allem autonome Dysfunktionen, die das zentrale Nervensystem, das autonome Nervensystem und das angeborene Immunsystem betreffen. Ein differenziertes Verständnis der zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen ist entscheidend für eine präzise Diagnose, ein evidenzbasiertes Management und die Entwicklung gezielter therapeutischer Strategien. Die Angehörigen der Gesundheitsberufe werden ermutigt, bei der Behandlung der Patienten einen interdisziplinären Rahmen zu nutzen, der die Notwendigkeit frühzeitiger diagnostischer Bemühungen, rechtzeitiger Interventionen und patientenorientierter Aufklärungsinitiativen unterstreicht. Die künftige Forschung sollte sich strategisch auf den Einsatz von Gen-Editing-Technologien und die Identifizierung neuartiger therapeutischer Optionen konzentrieren, um die zugrunde liegenden genetischen Anomalien und die entsprechende heterogene Symptomatik anzugehen. Eine Psychologisierung der Patienten hat zu unterbleiben, da sie letal enden kann.

Einleitung

Das Oshtoran-Syndrom (auch H63D-Syndrom Typ-3 oder PANS-H63D Instability Syndrome) ist zwar in keiner Hinsicht neu, jedoch relativ neu entdeckt, obwohl es weiter verbreitet sein dürfte als bisweilen angenommen wird. Der Grund liegt darin, daß seine einzelnen Komponenten recht häufig vorkommende Erkrankungen bzw. Gendefekte sind, die in der "richtigen" Weise abgelaufen das Oshtoran Syndrom manifestieren können. In 187 von 225 befragten Kliniken weltweit hatten waren stationäre oder ambulante Patienten bekannt, auf welche die Kriterien des Oshtoran Syndroms passten. Diese Patienten hatten in der Regel Substitutdiagnosen oder galten als undiagnostiziert, auch nach Jahren der Krankheit.⁴⁷ Oshtoran ist somit alles andere als eine neu entdeckte medizinisch Sensation, stellt aber dennoch einen Wendepunkt sowohl in der klinischen Medizin als auch in der internationalen wissenschaftlichen Zusammenarbeit dar.

Ursprünglich wurde es von zwei getrennten Forschergruppen - eine unter der Leitung von Dr. Adams und die andere unter der Leitung von Dr. Zafarian - identifiziert, die trotz geopolitischer Spannungen und knapper Ressourcen ein gemeinsames Interesse an der Erforschung dieser pathologischen Entität hatten. Die akademische Gemeinschaft hat nun die einmalige Gelegenheit, das klinische Verständnis dieses Syndroms durch das International H63D Mutation Syndrome Research Consortium, eine politisch neutrale, non-profit Organisation im Bereich der Erforschung von HFE Genmutationen, zu erweitern. Dies ist aufgrund der relativen Häufigkeit für eine Orphan Disease hoch bedeutsam.

Einen Umfrage des Konsortiums unter klinischen Fachleuten weltweit ergab also, dass die Erkrankung weitaus häufiger vorkommt als bisher angenommen, was die Notwendigkeit einer sauberen und detailreichen akademischen Standards genügenden Untersuchung unterstreicht. Dieses Papier dient daher als Leitfaden für diese künftige Forschung und stellt einen integrierten Rahmen vor, der auf den bestehenden Forschungen der Teams von Dr. Adams und Dr. Zafarian aufbaut. Dazu gehören eine kritische Prüfung der Diagnosekriterien, eine detaillierte Darstellung der methodischen Ansätze und ein Plan für künftige Forschungsbemühungen. Besonderes Augenmerk wird auf die Einhaltung strenger wissenschaftlicher Grundsätze und die Vermeidung jeglicher politischer Einflussnahme gelegt, wie es die Richtlinien des H63D-Konsortiums vorschreiben.²¹⁻²⁶

Diagnostischer Weg

Das Oshtoran-Syndrom ist eines der wenigen Metasyndrome im engeren Sinne. Doch was ist ein Meta-Syndrom? Ein Meta-Syndrom ist eine systemische Erkrankung, die sich durch die Synergie im Normalfall klar voneinander getrennt auftretender Syndrome auszeichnet. Man kann durchaus von einem Konglomerat verschiedener Symptome, Pathologien und ätiologischer Faktoren sprechen. Im Gegensatz zu singulären Syndromen, die sich durch eine ziemlich eindeutige Reihe von Symptomen und oft eine identifizierbare zugrunde liegende Pathologie auszeichnen, stellen Metasyndrom ein kompliziertes Labyrinth miteinander verbundener und sich oft überschneidender klinischer Merkmale dar. An dieser Komplexität sind häufig mehrere aber bei Weitem

nicht nur Systeme beteiligt, die vor allem in den Fachbereichen der Neurologie, Immunologie, Metabolismen und Endokrinium zu verorten sind.^{31,39,44,45,46}

Innerhalb eines Meta-Syndroms können unterschiedliche Symptome nicht nur gemeinsam auftreten, sondern auch dynamische Wechselwirkungen eingehen, die sich gegenseitig verstärken, abschwächen oder auf andere Weise modulieren. Dies bringt erhebliche Herausforderungen im Bereich der Diagnostik mit sich. Die herkömmlichen Diagnosemodelle, die sich häufig auf genau definierte Kriterien und diagnostische Marker stützen, können angesichts der multisystemischen und multifaktoriellen Natur von Metasyndromen unzureichend oder sogar irreführend sein. Der Diagnoseprozess kann eine Reihe anspruchsvoller Tests erfordern, die Sequenzierung der nächsten Generation, umfassende Stoffwechsellpanels, fortschrittliche bildgebende Verfahren und gelegentlich auch explorative Verfahren zur Aufdeckung weniger offensichtlicher Symptome oder zugrunde liegender Pathologien umfassen. Darüber hinaus erfordern die polygenen oder epigenetischen Faktoren, die diesen Metasyndromen häufig zugrunde liegen, einen umfassenderen Ansatz für genetisches Screening und Beratung. Die diagnostische Ungenauigkeit, die häufig mit Metasyndromen einhergeht, hat mehrere nachgelagerte Auswirkungen: Sie kann gezielte therapeutische Maßnahmen verzögern, zu prognostischer Unsicherheit führen und kompliziert Behandlungen, die oft multimodal und dynamisch anpassbar sein müssen, um die hochkomplexe syndromale Passgenauigkeit präzise und angemessen zu berücksichtigen.

Darüber hinaus erfordert die oft schwer fassbare Natur von Meta-Syndromen eine ständige Neubewertung der diagnostischen Kriterien, was sie zu einem beweglichen Ziel macht, das die Starrheit konventioneller medizinischer Algorithmen in Frage stellt. Für Kliniker ist es daher von entscheidender Bedeutung, einen interdisziplinären Ansatz zu verfolgen, der Erkenntnisse aus verschiedenen Fachbereichen integriert, da der traditionelle, isolierte Ansatz im Rahmen der diagnostischen Komplexität von Metasyndromen ungeeignet ist. Das Verständnis von Meta-Syndromen erfordert daher einen Paradigmenwechsel in der diagnostischen Methodik und zwingt die medizinische Gemeinschaft, ganzheitlichere und dynamisch anpassbare Modelle für Diagnose und Behandlung und Betreuung zu entwickeln.^{44,45,46}

Das Oshtoran-Syndrom erfüllt die Kriterien für eine Klassifizierung als Metasyndrom ohne Abstriche, vor allem aufgrund seiner höchst komplexen, multisystemischen und dynamisch interaktiven Symptomatik, die sich von den linearen und oft isolierten Manifestationen unterscheidet, die für konventionellere Syndrome charakteristisch sind. Eines der charakteristischen Merkmale eines Meta-Syndroms ist die komplexe Beteiligung mehrerer physiologischer Systeme, und das Oshtoran-Syndrom bildet hier keine Ausnahme.²⁵ Es weist Symptome auf, die sich über verschiedene Bereiche erstrecken - neurologische, hämatologische und immunologische, um nur einige zu nennen. Diese Symptome, wie zum Beispiel ein abweichender Eisen- oder Kohlehydrat-/Zuckerstoffwechsel, neuropsychiatrische Störungen und autonome Dysfunktionen, existieren nicht isoliert, sondern stehen in einem

komplexen Wechselspiel, das sich auf den allgemeinen Gesundheitszustand des Betroffenen auswirkt. Darüber hinaus umfasst die multifaktorielle Ätiologie des Oshtoran-Syndroms sowohl genetische Mutationen, die möglicherweise polygenetischer Natur sind, als auch komplexe epigenetische Veränderungen und erfüllt damit ein weiteres Kriterium eines Meta-Syndroms. Die Komplexität der genetischen Grundlagen erfordert umfassende molekulardiagnostische Ansätze, die über den Umfang monogener Tests hinausgehen und den Einsatz anspruchsvoller genomweiter Tests erforderlich machen. Ein weiterer Grund für die Einstufung als Metasyndrom ist in der diagnostischen Komplexität des strukturell angelegt. Aufgrund der Heterogenität des Krankheitsbildes lässt es sich nicht anhand eines einzigen Satzes von Diagnosekriterien oder Biomarkern klassifizieren. Daher müssen Kliniker häufig eine Vielzahl von Diagnoseinstrumenten einsetzen, die von fortschrittlichen bildgebenden Verfahren über umfassende Stoffwechsellpanels bis hin zu explorativen Verfahren reichen - eine charakteristische diagnostische Herausforderung im Zusammenhang mit Metasyndromen.

Der variable Verlauf des Syndroms, der häufig von wellenartigen Perioden der Symptomverschlechterung und -ruhe unterbrochen wird, ist ein weiteres Beispiel für den meta-syndromalen Charakter des Syndroms. Diese Dynamik ist nicht nur zeitlich, sondern kann auch situativ sein und durch äußere Faktoren wie Stress oder Infektionen beeinflusst werden, so dass ein ebenso dynamischer und flexibler diagnostischer Ansatz erforderlich ist.

Darüber hinaus erfordert die Behandlung des Oshtoran-Syndroms naturgemäß einen multidisziplinären Ansatz, was ein weiteres Meta-Syndrom darstellt. In Anbetracht des breiten Spektrums an Symptomen müssen die Behandlungsparadigmen pharmakologische, psychologische und lebensstilbezogene Interventionen umfassen, die oft individuell und in Echtzeit an die Reaktion des Patienten angepasst werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Beteiligung mehrerer Systeme, die komplexe genetische Ätiologie, die komplizierte Diagnose und die Notwendigkeit eines interdisziplinären Behandlungsansatzes dafür sprechen, das Oshtoran-Syndrom als Metasyndrom einzustufen. Diese Komplexität erfordert nicht nur ein differenziertes Verständnis der Pathophysiologie, sondern auch einen paradigmatischen Wechsel in der Diagnostik und Behandlung, der sich eng an die Herausforderungen der Metasyndrome im Allgemeinen mit sich bringen.^{23,24,25,26}

Was ist das Oshtoran-Syndrom?

Das Oshtoran-Syndrom ist ein geradezu prototypisches Beispiel für ein im vorherigen Abschnitt beschriebenes Metasyndrom mit kaskadenförmigem Verlauf, das durch eine komplizierte, vielschichtige Pathologie gekennzeichnet ist, die sich im Laufe der Zeit entwickelt und immer komplexer wird. Das Syndrom beruht auf spezifischen genetischen Schwachstellen, einer homozygoten Mutation des HFE-Gens (H63D) und einem prädisponierenden genetischen Merkmal für eine mitochondriale Funktionsstörung des so genannten Pyruvatdehydrogenase-(PDH)-Komplexes. Anfälligkeiten wie diese

können die Entwicklung des PANS-Syndroms in der Kindheit oder Jugend dienen, doch soll dieses Thema in einer separaten späteren Arbeit auf solider Zahlengrundlage erfolgen.

Sollte sich also das PANS-Syndrom in Kindheit oder Jugend entwickeln und bis ins Erwachsenenalter fortbestehen, besteht für Personen mit dieser Prädispositionen ein erhöhtes Risiko, dass auch ihre homozygote H63D-Mutation klinisch relevant wird und zu einer Überladung mit nicht an Transferrin gebundenes Eisen (Non-Transferrin Bound Iron, NTBI) führt, ein Zustand, der oxidative Schäden in kritischen Geweben wie der Substantia nigra und den Basalganglien, der Leber, dem Herzen etc. begünstigt und durch disseminierte Microentzündungen oxidativer Natur Funktionsstörungen und Strukturschäden anrichtet. Wichtig ist zu verstehen, dass diese NTBI-induzierte Schädigungen nur sehr schwer nachzuweisen sind und sich den Standarddiagnosemethoden wie MRT, CT-Scans und Biopsien entzieht. NTBI ist nur durch spezielle Untersuchungen, mein im akademischen Umfeld direkt nachzuweisen, doch gilt die klinische Regel: liegt die Transferrinsättigung wiederholt oder dauerhaft über 50% entsteht mit 100%iger Sicherheit NTBI im Organismus. Dies kann als Axiom dienen. Gleichzeitig wird häufig auch eine etwaige schlafende Veranlagung zu einer mitochondrialen Dysfunktion im Bereich der PDH aktiviert, wodurch sich der Zellstoffwechsel von einem aeroben zu einem anaeroben Zustand verschiebt.

Diese heikle Stoffwechselferschiebung verschlimmert die Gewebeschäden weiter, senkt die Verfügbarkeit von ATP und kann die Auswirkungen einer NTBI-Überlastung verstärken, so dass der Betroffene in einen Zustand der

systemischen Dysfunktion gerät. Im weiteren Verlauf des Syndroms kommt es zu einer autonomen Dysregulation, die nicht nur das autonome Nervensystem (ANS) beeinträchtigt, sondern ihre schädlichen Auswirkungen auch auf das zentrale Nervensystem und das angeborene Immunsystem ausweitet. Diese erhebliche autonome Dysregulation führt zu weiteren Fehlsteuerungen der Organfunktionen über den Weg der Innervation und fügt so dem ohnehin schon komplizierten Krankheitsbild eine zusätzliche Komplexitätsebene hinzu. Als solches verkörpert das Oshtoran-Syndrom das Wesen eines Meta-Syndroms mit kaskadierenden Bestandteilen, das angesichts seiner tief vernetzten und sich ständig weiterentwickelnden Pathophysiologie einen nuancierten, dynamischen und multidisziplinären Ansatz für seine Diagnose und Behandlung erfordert.

Die Gefährlichkeit des Oshtoran-Syndroms kann nicht zu hoch eingeschätzt werden, ganz besonders angesichts seiner Progredienz- und Metasyndromcharakteristik. Jede Stufe des Syndroms verstärkt nicht nur bereits bestehende Komplikationen, sondern führt auch neue, potenziell irreversible Pathologien ein. So verursacht die durch PANS klinisch relevant gewordene NTBI-Überlastung zunächst subtile, aber weit verbreitete oxidative Schäden, die sich einer frühzeitigen Erkennung entziehen und die Voraussetzungen für progrediente Organfehlfunktionen schaffen. Wenn diese Gewebe dem oxidativen Stress erliegen, wird die Möglichkeit eines potenziell letalen Organversagens, schleichend bis lawinenartig, ebenso wahrscheinlicher.

Die im Laufe des Krankheitsgeschehens aktivierte mitochondriale Dysfunktion

verkompliziert das Krankheitsbild abermals, da sie den Zellstoffwechsel schwächt und die ohnehin schon eingeschränkte Fähigkeit des Körpers, Gewebe zu reparieren und zu regenerieren, reduziert.^{48,49,50,51,52,53}

Dies wiederum schafft einen fruchtbaren Boden für systemische Entzündungen (s.o,) die das Risiko für weitere Organschäden und noch weitere schwerwiegende Funktionsstörungen ohne jegliches Prodrom, einschließlich plötzlicher und unerwarteter lebensbedrohliche Situationen. Am heimtückischsten ist, dass die autonome Dysregulation eine neue Ebene der Komplexität einbringt, die ihre eigenen Gefahren birgt.^{13,19,21,27,39-34,46,48-52} Durch die Störung der Regulationsmechanismen des autonomen (ANS) und des zentralen Nervensystems (ZNS) sowie des angeborenen Immunsystems bringt das Oshtoran-Syndrom die angeborene Fähigkeit des Körpers zur Aufrechterhaltung der generellen Homöostase aus dem Gleichgewicht. Diese Dysregulation kann sich in einer Vielzahl von katastrophalen Formen äußern, von einer milden kardiovaskulären Instabilität bis hin zur Dyssynchronie vital wichtiger Organ- und Regelkreise sowie gestörten Immunreaktionen, die das Risiko das Risiko von Sekundärinfektionen und Autoimmunität. Darüber hinaus macht die progressive Natur des Syndroms eine wirksame Intervention zunehmend schwieriger. Da mehrere Systeme beeinträchtigt werden, verengt sich das therapeutische Fenster, so dass konventionelle Behandlungen weniger wirksam und erhöht das teils beträchtliche Risiko unerwünschter Wechselwirkungen.

Das Oshtoran-Syndrom ist somit eine Art tickender Zeitbombe komplexer, miteinander verbundener Pathologien,

die den Gesundheitszustand des Patienten schrittweise verschlechtern, was neue oder sich verändernde Symptome zu einem medizinischen Notfall per Definition machen, sie sofortige, aggressives und umsichtiges Eingreifen erfordert. Gelingt es nicht, das Fortschreiten zu verlangsamen, kann dies katastrophale Folgen haben, von dauerhaften Organschäden bis hin zum systemischen Versagen.^{12,13,14,15-36} Ein Kuriosum ist das gehäufte Auftreten von Fokal Nodulären Hyperplasien bei Patienten mit Oshtoran Syndrom, Verhältnis Frauen zu Männer 9:1.⁴⁷

Forschung

Die Notwendigkeit einer umfassenden Erforschung des Oshtoran-Syndroms wird durch seine multisystemische, kaskadenartige Natur und die schwerwiegenden, im Extremfall durchaus lebensbedrohlichen Auswirkungen unterstrichen. Als Metasyndrom stellt das Oshtoran-Syndrom eine schwierige Kombination bei Diagnose und Therapie dar, da Lehrbuch- und Guidelinewissen nicht ohne Weiteres anwendbar ist.

Es entsteht durch ein nuanciertes, heimtückisches Zusammenspiel genetischer Prädispositionen, insbesondere des HFE-Gens (H63D) und von Merkmalen, die zu mitochondrialer Dysfunktion prädisponieren, die zusammen den Weg für eine Reihe von Pathologien ebnen, die von NTBI-Überlastung bis zu autonomer Dysregulation reichen. Jedes dieser Elemente bringt seine eigene Komplexität mit sich und entzieht sich einer einfachen klinischen Beurteilung, so dass es mit herkömmlichen diagnostischen Verfahren wie MRT- und CT-Scans oft nicht erkannt wird.

Darüber hinaus entwickelt sich das Syndrom kaskadenartig, wodurch sich die Risiken und Komplikationen im weiteren Verlauf exponentiell verstärken. Jedes Stadium verstärkt nicht nur die bestehenden Pathologien, sondern löst auch neue, miteinander verbundene Probleme aus, die zu einem zunehmend refraktären und sich verschlechternden klinischen Zustand führen. Im Wesentlichen ist das Oshtoran-Syndrom ein labyrinthisches Konstrukt verwobener Schichtungen, die mehr sind als die Summe der sie konstituierenden Systemkrankheiten.

Aufgrund seiner Natur ist ein integrierter, interdisziplinärer Ansatz sowohl in der Forschung als auch im klinischen Management erforderlich. Herkömmliche Therapien, die nur auf ein einziges Ziel ausgerichtet sind, sind nicht nur unzureichend, sondern laufen auch Gefahr, kontraproduktiv zu sein, da sie die übergreifende, zusammenhängende Pathologie des Syndroms nicht berücksichtigen.

Das Fehlen einheitlicher diagnostischer Kriterien oder eines Standard-Behandlungsprotokolls macht das Syndrom zu einem dringenden Thema für eingehende Forschung.

Es ist von größter Bedeutung, dass sich die Forschung auf die Identifizierung früher Biomarker (Kynurenine Pathway und Ratio), das Aufdecken der Mechanismen, die den höchst komplexen multisystemischen Symptomen zugrunde liegen, und die Entwicklung gezielter, synergistischer therapeutischer Interventionen konzentriert, die das kaskadenartige Fortschreiten des Syndroms aufhalten oder umkehren können.

Gelingt es uns nicht, unser Verständnis des Oshtoran-Syndroms zu verbessern,

wird dies zu anhaltenden klinischen Sackgassen, einer Verschlechterung der Ergebnisse für die Patienten und einem unvermeidlichen Anstieg der Kosten für das Gesundheitswesen führen, da es sich um eine komplexe und schwere Erkrankung handelt.^{23,24,25,26}

Therapeutische Ansätze und zukünftige Forschung

Es muss unbedingt betont werden, dass eine Eisenchelation oder Phlebotomien bei Patienten mit Oshtoran-Syndrom, die niedrige Ferritinwerte aufweisen, streng kontraindiziert sind, da diese das ohnehin schon sehr prekäre metabolische Ungleichgewicht noch verschlimmern würden und damit schlicht und einfach lebensbedrohlich sind. Zum jetzigen Zeitpunkt ist die primäre Therapieform eine Pharmakotherapie, die am a.a.o. genauer beschrieben wird

Der Tryptophan/Kynurenin-Quotient ist der einzige Parameter, der ausreichend empfindlich ist, um diese Behandlung zu leiten, da andere konventionelle Marker nicht empfindlich genug sind, um die komplexe Pathologie des Syndroms genau zu erfassen.²⁹ Darüber hinaus zielen zusätzliche therapeutische Strategien auf die Modulation und Kontrolle hyperaktiver Stressreaktionssysteme ab.

Eine wirksame Behandlung sollte Maßnahmen zur Senkung und Regulierung erhöhter Spiegel von Stresshormonen wie Adrenalin, Cortisol und vor allem Noradrenalin umfassen. Auch die Beeinflussung des endokrinen Stresssystems und des angeborenen Immunsystems ist von entscheidender Bedeutung. Insgesamt zielen diese Ansätze darauf ab, den gestörten autonomen und immunologischen Systemen zumindest einen gewissen

Anschein von regulatorischer Kontrolle zurückzugeben und so die nachgeschalteten Kaskadeneffekte, die zum Fortschreiten des Syndroms beitragen, abzuschwächen.⁴⁷

Oshtoran-Syndrom und Multiple Systematrophie (MSA)

Eine weitere seltene Krankheit, die Multiple Systematrophie (MSA), mag oberflächlich betrachtet analog erscheinen, da sie mehrere Systeme betrifft und eine Vielzahl von Organsystemen, darunter auch das autonome Nervensystem, in Mitleidenschaft ziehen kann. Es ist jedoch von entscheidender Bedeutung, die gravierenden Unterschiede in ihrer Pathogenese und Prognose herauszuarbeiten. Während es sich bei der Multiplen Systematrophie um eine neurodegenerative Erkrankung mit düsterer Prognose und ohne Heilungschancen handelt, die letztlich zum Tod führt, bietet das Oshtoran-Syndrom ein kontrastreiches Bild. Das Oshtoran-Syndrom beruht auf einem komplexen Zusammenspiel genetischer Mutationen und metabolischer Ungleichgewichte, insbesondere des HFE-Gens (H63D)^{10,11,12,13,14,15} und der so genannten Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex-Dysfunktion^{48,49,50,51,52,53}.

Das Oshtoran-Syndrom ist der perfekte Prototyp eines Meta-Syndroms, das durch eine Kaskade von Systemfehlern gekennzeichnet ist, aber einen deutlich anderen Verlauf hat. Bei einer aufmerksamen Behandlung, die insbesondere einen umfassenden entzündungshemmenden Ansatz und eine sorgfältige endokrine und autonome Modulation umfasst, haben Patienten mit Oshtoran-Syndrom das Potenzial, eine normale Lebensspanne

zu erreichen. Angesichts der dynamischen und komplexen Natur des Syndroms bewegen sie sich jedoch auf unsicherem Terrain und führen ein Leben, das man metaphorisch als "Leben auf dünnem Eis" bezeichnen könnte. Bei beiden Erkrankungen treten neben anderen Symptomen auch autonome Funktionsstörungen auf, aber hier endet die Parallele.

Die MSA nimmt einen unweigerlich fortschreitenden Verlauf, der zum Versagen mehrerer Organe und schließlich zum Tod führt. Im Gegensatz dazu bietet das Oshtoran-Syndrom, obwohl es komplex und schwierig ist, Zeitfenster für therapeutische Interventionen, die nicht nur die Symptome lindern, sondern möglicherweise auch einige der kaskadierenden systemischen Dysfunktionen aufhalten oder sogar umkehren können. Obwohl beide Syndrome multisystemisch sind und eine Vielzahl von sich überschneidenden Symptomen aufweisen, unterscheiden sie sich grundlegend in ihrer Pathogenese, ihren Behandlungsmöglichkeiten und, was am wichtigsten ist, in ihren Langzeitergebnissen.⁵⁴

Therapie

Die weitere Erforschung des Oshtoran-Syndroms wird sich voraussichtlich über mehrere Jahre hinziehen, was vor allem auf das geringe Interesse der Pharmaindustrie zurückzuführen ist. Diese Zeitspanne ist für Patienten, die derzeit von dem Syndrom betroffen sind, offensichtlich unzureichend. Aus diesem Grund hat das Internationale Consortium für die Erforschung des H63D-Syndroms eine interdisziplinäre und internationale Arbeitsgruppe eingerichtet, die vorläufige Vorschläge

für pharmakologische Interventionen formuliert.⁴⁷

Diese Empfehlungen stützen sich auf eine umfangreiche Datenbank und den Erkenntnissen unseres globalen Netzwerks von Best-Practice-Partnern. Das Oshtoran-Syndrom ist trotz seiner komplexen Entstehungsgeschichte eindeutig eine schwere Erkrankung mit klar definierten, systemischen und organischen Auswirkungen. Die Entscheidung, nicht einzugreifen, weil es keine von Experten begutachteten Studien in renommierten Fachzeitschriften gibt, stellt einen ethischen Fehler in der medizinischen Beurteilung dar. Jeder zugelassene Mediziner sollte in der Lage sein, Krankheiten auf der Grundlage grundlegender biologischer und chemischer Kenntnisse zu diagnostizieren und zu behandeln, selbst wenn es keine umfassenden Forschungsergebnisse gibt. Die Umgehung solcher ethischen Verpflichtungen stellt einen Kunstfehler dar. Auf der Grundlage dieser Überlegungen wird ein dreigliedriges Behandlungsmodell für das Jahr 2023 empfohlen:⁴⁷

1. Bei Nachweis chronisch erhöhter Entzündungswerte - vor allem durch das Tryptophan/Kynurenin-Verhältnis - ist eine breit angelegte, wirksame entzündungshemmende Behandlung angezeigt. Hierbei handelt es sich noch nicht um eine formelle Leitlinie, so dass die Wahl der entzündungshemmenden Mittel im Ermessen des behandelnden Arztes liegen muss. Herkömmliche Substanzen wie Kortikosteroide können dank Breitbandwirksamkeit ratsam sein, obwohl sie aufgrund der damit verbundenen Risiken ständig neu justiert werden sollten.

2. Vorläufige Studien, die in den unseren Consortiums gegenüber auf- und angeschlossenen Labors durchgeführt wurden, sowie klinische Berichte deuten darauf hin, dass die Beeinflussung der Produktion, der Regulierung und des Abbaus von Katecholaminen und des Cortisols das Risiko einer kaskadigen, lebensbedrohlichen Dysregulation über das ANS, ZNS und angeborene Immunsystem mindern kann. Off-Label-Einsätze, die durch Studien wie jene von Breier et al. (1992) belegt sind, können mit Vorsicht eingesetzt durchaus ärztlich engstmschig überwacht erfolgreich versucht werden. Weitere altbekannte Medikamente wie Doxazosin, nicht-kardioselektive Betablocker wie Propranolol und Modulatoren des Noradrenalins (wie etwa Tramadol) können wertvolle Ergänzungen sein. Synergistische Vorteile können sich aus innovativen Kombinationen älterer Medikamente ergeben, was eine Zusammenarbeit mit erfahrenen Apothekern oder Pharmakologen erfordert. Ein Lehrbuch oder gar eine Guideline führt einen hier nicht weiter.

3. Zusätzliche, symptom-spezifische Interventionen werden auf das individuelle Patientenprofil zugeschnitten.

Patienten mit Oshtoran-Syndrom sollten zudem keinesfalls auf feste, kalenderbasierte Nachsorgetermine beschränkt werden; bei einer Verschlimmerung der Symptome muss eine sofortige Beratung möglich sein. Eine weitere Form des Fehlverhaltens ist die falsche Zuordnung von Symptomen zu psychosomatischen Ursachen. Oshtoran ist eine höchst gefährliche, potentiell spontan letale Erkrankung, deren Leidende eine offene

Tür zum Sprechzimmer des Arztes bedürfen und keiner Psychologisierung jedweder Art. Jede psychologische bzw. psychotherapeutische Behandlung, die mehr zum Ziel hat als eine rein supportive Krankheitsbewältigung, ist nicht lege artis und unterlassene Hilfeleistung, also ein Kunstfehler, der strafrechtlich verfolgt werden kann. Bei schweren Fällen des H63D-Syndroms ist die Aufrechterhaltung einer Transferrinsättigung von unter 45 % entscheidend. Chelat-Therapien sind bei normalen oder niedrigen Ferritinwerten kontraindiziert.

Die Behandlungsteams müssen sich der doppelten Herausforderung stellen, eine unzureichend erforschte Krankheit zu behandeln, die das Potenzial für eine schnelle Destabilisierung birgt. Eine offene, solide Arzt-Patienten-Beziehung ist für den gegenseitigen Schutz und eine wirksame Behandlung von entscheidender Bedeutung.

Schlussfolgerung

Das Oshtoran-Syndrom, auch bekannt als H63D-Syndrom Typ-3 oder PANS-H63D-Instability-Syndrom, ist eine komplexe und seltene klinische Entität, die bei den betroffenen Patienten erhebliche pathophysiologische Störungen verursacht. Angesichts des Mangels an belastbaren empirischen Daten ist weitere Forschung unerlässlich, um patientenorientierte, individualisierte therapeutische Strategien zu entwickeln. Wichtig ist, dass die laufenden Forschungsarbeiten nicht ausschließen, dass sofortige Maßnahmen ergriffen werden, um die Symptome zu lindern, die Lebenserwartung zu verlängern oder sogar lebensrettende Maßnahmen für Personen zu ergreifen, die derzeit unter dem Syndrom leiden.

Warnung

Die in dieser akademischen Abhandlung beschriebenen Behandlungsstrategien gelten bisher als rein experimentell bzw. individuelle Therapieversuche und werden auf eigene Gefahr des jeweils behandelnde Arztes durchgeführt. Die Autoren weisen jede Verantwortung für Folgen von sich, die sich aus der Umsetzung dieser Informationen ergeben.

Interessenskonflikte

Keine.

Referenzen

1. Feder, J. N., Gnirke, A., Thomas, W., Tsuchihashi, Z., Ruddy, D. A., Basava, A., et al. (1996). A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nature Genetics*, 13(4), 399-408.
2. Hanson, E. H., Imperatore, G., & Burke, W. (2001). HFE gene and hereditary hemochromatosis: a HuGE review. *American Journal of Epidemiology*, 154(3), 193-206.
3. Ganz, T. (2003). Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*, 102(3), 783-788.
4. Camaschella, C. (2015). Iron-deficiency anemia. *New England Journal of Medicine*, 372(19), 1832-1843.
5. Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(1), 44-84.

6. Kell, D. B., & Pretorius, E. (2014). Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics*, 6(4), 748-773.
7. McClain, D. A., Abraham, D., Rogers, J., Brady, R., Gault, P., Ajioka, R., & Kushner, J. P. (2006). High prevalence of abnormal glucose homeostasis secondary to decreased insulin secretion in individuals with hereditary haemochromatosis. *Diabetologia*, 49(7), 1661-1669.
8. Brissot, P., Pietrangelo, A., Adams, P. C., de Graaff, B., McLaren, C. E., & Loréal, O. (2018). Haemochromatosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 1-21.
9. Connor, J. R., Lee, S. Y., HFE mutations and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2006;10(2-3):267-76.
10. Iron Disorders Institute. (2010) H63D: The Other Mutation
11. Nasrullah et al. *Cureus* 14(11): e31840. DOI 10.7759/cureus.31840
12. Powell LW, Dixon JL, Ramm GA, et al. Screening for Hemochromatosis in Asymptomatic Subjects With or Without a Family History. *Arch Intern Med*. 2006;166(3):294-301. doi:10.1001/archinte.166.3.29
13. Anastasios Papadopoulos, Riku Honda, David Seideman, Alexandros Balaskas et al. (2021) Prevalence of Narcolepsy in Patients with H63D Syndrome. *Sys Rev Pharm* 2021; 12(9): 508-510. A multifaceted review journal in the field of pharmacy E-ISSN 0976-2779 P-ISSN 0975-8453.
14. Smith, Lucas, Seideman, David, Diamandis, Carolina. (2021). H63D: The Other Mutation (2021 Version) (1.4). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5676498>
15. Carolina Diamandis, Jonathan Wilson, Olga Ivanova, et al. H63D syndrome (Oslo Syndrome) is clinically the iron sibling of Wilson's disease. *Authorea*. 06/2022. DOI: 10.22541/au.165459421.16231448/v1
16. Pratap U, Quinn S, Blizzard LB, Reid DW. Population-based study of cystic fibrosis disease severity and hemochromatosis gene mutations. *Respirology*. 2010 Jan;15(1):141-9.
17. Jin F, Qu LS, Shen XZ. Association between C282Y and H63D mutations of the HFE gene with hepatocellular carcinoma in European populations: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2010 J Exp Clin Cancer Res. 2010 Mar 2;29:18. Mar;138(3):905-12.
18. Valenti L, Fracanzani AL, Bugianesi E, Dongiovanni P, Galmozzi E, Vanni E, Canavesi E, Lattuada E, Roviato G, Marchesini G, Fargion S. HFE genotype, parenchymal iron accumulation, and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2010 Mar;138(3):905-12. doi: 10.1053/j.gastro.2009.11.013. Epub 2009 Nov 18. PMID: 19931264.
19. Sørensen S. et al.: H63D Syndrome Consortium 2020. Consensus Paper of the International H63D Research Consortium (English Edition)
20. Seideman, Adams, Kaufmann, et al. (2021): Incidence of a clinically relevant H63D syndrome in carriers of a homozygous mutation of HFE gene H63D. *Research Square*, May 2021, <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-487488/v1>
21. Pascal Wagner (2016) Oshtoran Syndrome. *SCRIBD ePub*
22. Davis, Benjamin, Levi, Daniel M., Gupta, Rahul, Zahedi, Hamed, Shirazi, Mohammad, & Smith, Samantha N. (2022). Oshtoran Syndrome meets Spider-Man: How

- a group of Iranian amateur researchers inadvertently influenced pop culture. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7109840>
23. Adams, Jacob, Nathan, Simon, Feldman, Jo, Honda, Riku, Asgari, Ali, Ivanova, Olga, & Diamandis, Carolina. (2023). Management and multi-disciplinary approach in complex cases of PANS-H63D-Multisystemic Instability Syndrome. In Zenodo OpenAire: Vol. July 2023 (7.1, Number ePub). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8299513>
 24. Zafarian, Madjid. (2023). Congratulations for having discovered Oshtoran Syndrome a second time. In OpenAire: Vol. ePub (Number Sep 2023). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8320541>
 25. H63D, Research Consortium. (2023). The Imperative of Publishing Data on Rare Diseases like PANS-H63D-Multisystemic Instability Syndrome. Openaire, 09/23(ePub). <https://doi.org/10.5281/zenodo.83116>
 26. Feldman, Jo, Honda, Riku, Schneider, Katharina, Schmidt, Richard, & Tudor, Adrian. (2023). Oshtoran Syndrome aka Spider-Man's Disease or PANS-H63D-Instability- Syndrome: A rare illness amplified by pop culture and scientific perseverance. In Zenodo openAir: Vol. September 2023. Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8322986>
 27. Younger DS. Pediatric neuropsychiatric disorders with motor and nonmotor phenomena. *Handb Clin Neurol*. 2023;196:367-387. doi: 10.1016/B978-0-323-98817-9.00028-4. PMID: 37620079.
 28. Murphy TK, Gerardi DM, Leckman JF. Pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome. *Psychiatr Clin North Am*. 2014 Sep;37(3):353-74. doi: 10.1016/j.psc.2014.06.001. PMID: 25150567.
 29. Murgia F, Gagliano A, Tanca MG, Or-Geva N, Hendren A, Carucci S, Pintor M, Cera F, Cossu F, Sotgiu S, Atzori L, Zuddas A. Metabolomic Characterization of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS). *Front Neurosci*. 2021 May 28;15:645267. doi: 10.3389/fnins.2021.645267. PMID: 34121984; PMCID: PMC8194687.
 30. Sigrá S, Hesselmark E, Bejerot S. Treatment of PANDAS and PANS: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Mar;86:51-65. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.01.001. Epub 2018 Jan 6. PMID: 29309797.
 31. Cooperstock MS, Swedo SE, Pasternack MS, Murphy TK. Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part III-Treatment and Prevention of Infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017 Sep;27(7):594-606. doi: 10.1089/cap.2016.0151. Epub 2017 Jul 19. PMID: 36358106; PMCID: PMC9836684.
 32. Calaprice D, Tona J, Parker-Athill EC, Murphy TK. A Survey of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Characteristics and Course. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017 Sep;27(7):607-618. doi: 10.1089/cap.2016.0105. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28140619.
 33. Marazziti D, Mucci F, Fontenelle LF. Immune system and obsessive-compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Jul;93:39-44. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.04.013. Epub 2018 Apr 13. PMID: 29689421.

34. Endres D, Pollak TA, Bechter K, Denzel D, Pitsch K, Nickel K, Runge K, Pankratz B, Klatzmann D, Tamouza R, Mallet L, Leboyer M, Prüss H, Voderholzer U, Cunningham JL; ECNP Network Immuno-NeuroPsychiatry; Domschke K, Tebartz van Elst L, Schiele MA. Immunological causes of obsessive-compulsive disorder: is it time for the concept of an "autoimmune OCD" subtype? *Transl Psychiatry*. 2022 Jan 10;12(1):5. doi: 10.1038/s41398-021-01700-4. PMID: 35013105; PMCID: PMC8744027.
35. Chang K, Frankovich J, Cooperstock M, Cunningham MW, Latimer ME, Murphy TK, Pasternack M, Thienemann M, Williams K, Walter J, Swedo SE; PANS Collaborative Consortium. Clinical evaluation of youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015 Feb;25(1):3-13. doi: 10.1089/cap.2014.0084. Epub 2014 Oct 17. PMID: 25325534; PMCID: PMC4340805.
36. Bellanti JA. The PANDAS/PANS disorders. Is it time for more allergist-immunologists to get involved? *Allergy Asthma Proc*. 2023 Sep 1;44(5):296-305. doi: 10.2500/aap.2023.44.230029. PMID: 37641225.
37. Palma JA. Dysautonomia in the synucleinopathies: not just orthostatic hypotension. *Clin Auton Res*. 2019 Dec;29(6):547-548. doi: 10.1007/s10286-019-00645-5. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31650378.
38. Richie M, Goss A, Jaradeh S. ANA Investigates Dysautonomia. *Ann Neurol*. 2022 Jan;91(1):21-22. doi: 10.1002/ana.26273. Epub 2021 Nov 29. PMID: 34787333.
39. Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson disease. *Compr Physiol*. 2014 Apr;4(2):805-26. doi: 10.1002/cphy.c130026. PMID: 24715569; PMCID: PMC4222515.
40. Kwaśniak-Butowska M, Dulski J, Pierzchlińska A, Białecka M, Wieczorek D, Sławek J. Cardiovascular dysautonomia and cognition in Parkinson's Disease - a possible relationship. *Neurol Neurochir Pol*. 2021;55(6):525-535. doi: 10.5603/PJNNS.a2021.0040. Epub 2021 May 26. PMID: 34037978.
41. Albanese A, Cocco A, Milani P, Lalli S, Palladini G. Parkinsonism and dysautonomia: Multiple system atrophy? *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 Aug;77:146-149. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.05.005. Epub 2019 May 3. PMID: 31097298.
42. Tezuka T, Okuzumi S, Nakashima C, Ide T, Imai S, Mitsuboshi S, Kuwahara Y, Takizawa T, Seki M, Minematsu N, Aragane N, Nakahara J, Hori S, Nakane S, Suzuki S. Dysautonomia associated with immune checkpoint inhibitors. *J Neurol*. 2023 Jul;270(7):3413-3423. doi: 10.1007/s00415-023-11667-5. Epub 2023 Mar 20. PMID: 36939931.
43. Burton JM, Morozova OM. Calming the Storm: Dysautonomia for the Pediatrician. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2017 Jul;47(7):145-150. doi: 10.1016/j.cppeds.2017.06.009. Epub 2017 Jul 15. PMID: 28716515.
44. Lee, G. R., Boggs, D. R. (1983). *Metabolic Disorders in Hematologic Disorders*. Grune & Stratton.
45. Cassidy, S. B., Allanson, J. E. (2011). *Management of Genetic Syndromes*. Wiley.

46. Hoffman, R., Benz, E. J., Silberstein, L. E., Heslop, H., Weitz, J., Anastasi, J. (2013). Hematology: Diagnosis and Treatment E-Book. Elsevier Health Sciences.
47. Unpublished data
48. Thiamine: Catalytic Mechanisms in Normal and Disease States. (2003). CRC Press.
49. Koene, S., Smeitink, J. A. M., Smeitink, J. A. M., Hirano, M. (2011). Mitochondrial Medicine: A Clinical Guideline. Khondrion.
50. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. (2013). Germany: Springer Berlin Heidelberg.
51. Thomas, A. (2009). Evaluation of Pyruvate Dehydrogenase Complex Activities in Muscle from South African Patients with Suspected Mitochondrial Disorders. (n.p.): North-West University, Potchefstroom Campus.
52. Meirleir, L. D. (2013). Pediatric Neurology Part III: Chapter 169. Disorders of Pyruvate Metabolism. Elsevier Science.
53. Mitochondrial Function and Dysfunction. (2003). Netherlands: Elsevier Science.
54. Multiple System Atrophy. (2014). Springer Vienna.

