

Beyinde Demir Birikimi ile Seyreden Nörodejeneratif Hastalıklar / *Neurodegenerative Disorders with Brain Iron Accumulation*

Cengiz Yalçınkaya, Gülçin Benbir, Güneş Kızıltan

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ABSTRACT

Neurodegenerative Disorders with Brain Iron Accumulation

Scientific background: Neurodegenerative disorders with brain iron accumulation include many heterogenous disorders with focal iron accumulation in brain, most prominently in basal ganglia. In addition to hereditary disorders affecting iron metabolism, brain iron accumulation could also be observed during the courses of some other neurodegenerative disorders.

Objective: Purpose in this review, iron metabolism and the clinical, radiological, pathological, and genetic features of neurodegenerative disorders with brain iron accumulation are discussed.

ÖZET

Bilimsel zemin: Beyinde demir birikimi ile seyreden nörodejeneratif hastalıklar, özellikle bazal ganglionlarda olmak üzere beyinde fokal demir birikimi ile seyreden birçok heterojen hastalığı kapsamaktadır. Demir metabolizmasını etkileyebilen genetik nörodejeneratif bozuklukların yanı sıra, diğer bazı nörodejeneratif hastalıkların seyri esnasında da bazal ganglionlarda demir birikimi görülebilmektedir.

Amaç: Bu yazıda demir metabolizması ve beyinde demir birikimi ile seyreden nörodejeneratif hastalıkların klinik, radyolojik, patolojik ve genetik özellikleri derlenmiştir.

Keywords: brain iron accumulation, neurodegenerative disorders, PKAN, basal ganglia, MRI

Anahtar kelimeler: beyinde demir birikimi, nörodejeneratif hastalıklar, PKAN, bazal ganglion, MRI

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Prof. Dr. Cengiz Yalçınkaya
Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
Tel: 0212 414 31 57
Faks: 0212 632 96 96
cengizyalcinkaya@yahoo.com

Dergiyeye Ulaşma Tarihi/Received: 15.09.2006

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 16.09.2006

GİRİŞ

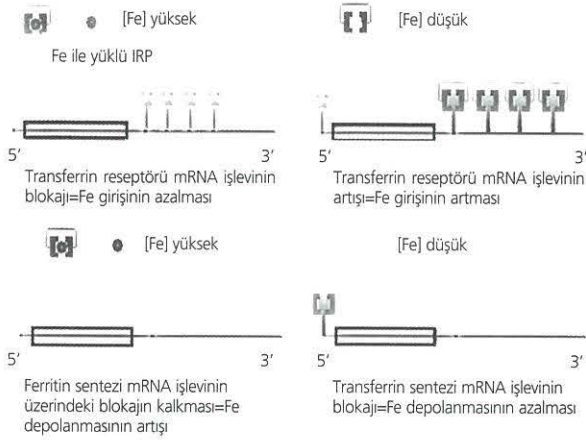
'Beyinde demir birikimi ile seyreden nörodejeneratif hastalıklar' özellikle bazal ganglionlarda olmak üzere beyinde fokal demir birikimi ile şekillenen ekstrapiramidal hastalıklar grubu olarak tanımlanmaktadır.¹ Genetik bozuklukların ortaya konulması ile beyinde demir birikimi ile seyreden heterojen bir grup nörodejeneratif hastalık artık klinik ve radyolojik özelliklerinin yanısıra moleküler özellikleri ile de ayırdedilebilmektedir. Bu hastalıklar arasında pantotenat kinaz ile ilişkili nörodejenerasyon (PKAN),² beyinde demir birikimi ile seyreden nörodejenerasyon (Neurodegeneration with brain iron accumulation, NBIA), nöroferritinopati,³ ailesel serüloplazmin eksikliği,⁴ hipoprebetalipoproteinemi, akantositoz ve retinitis pigmentosa triadının eşlik ettiği pallidal dejenerasyon sendromu (HARP),⁵ infantil nöroaksonal distrofi,⁶ hemokromatozis ve Friedreich ataksisi⁷ yer almaktadır. Birçok gen ise tanımlanmayı beklemektedir. Bazal ganglionlarda anormal demir birikimi sadece demir metabolizmasını etkileyebilecek genetik nörodejeneratif bozukluklarda değil, Alzheimer hastalığı (AH), Parkinson hatalığı (PH), multisistem atrofi (MSA), progresif supranükleer felç (PSF), kortikobazal dejenerasyon (KBD), amiyotrofik lateral skleroz (ALS), serebral enfarkt, multipl skleroz ve Down sendromu gibi diğer bazı hastalıkların seyrinde de görülebilmektedir.^{2,7,8}

Bu yazıda, demir metabolizması ile beyinde demir birikimi ile seyreden nörodejeneratif hastalıklarda klinik, radyolojik, patolojik ve genetik özellikler gözden geçirilmiştir.

Demir metabolizması ve beyin fonksiyonlarındaki yeri

Demir hemoglobin yapısında yer almasının yanı sıra hücrel oksidatif solunumda elektron taşınması ve ATP üretimi,⁸ miyelin sentezi,⁹ hipokampusta dendritik sinapsların gelişimi¹⁰ ve monoamin kimyasal ileticilerin sentezi¹¹ için gereklidir. Sitokrom

a, b ve c oksidaz ile ATP üreten oksidatif zincirdeki sülfür-içeren enzimlerin² ve tirozin hidroksilazın¹² yapısında yer alır. Demir metabolizmasının düzenlenmesindeki bozukluklar ise oksidatif baskıda artışa ve serbest radikal oluşumuna yol açar. Beyinde hemoglobin yapısı dışında yer alan demir (i) düşük molekül ağırlıklı bileşikler, (ii) transferrin gibi metalloprotein, (iii) depolanma şekli olan ferritin ya da hemosiderin veya (iv) iyonik demir şeklinde olabilmektedir.⁸ Bunlar arasında en önemli moleküller, demirin taşınmasında rol alan transferrin ve demir depolanmasında rol alan ferritindir.¹³ Kimyasal tepkimelerde kullanılabilen serbest haldeki demir molekülünün biyolojik sistemlere zarar vermesinin önlenmesi için yoğunluğunun dar bir sınır içinde tutulması gerekir. Hücre içinde demir, gerektiğinde kullanılabilmesi, ancak hücreye zarar vermemesi için ferritin gibi proteinlere bağlı saklanır. Eğer bu proteinlerin demir bağlama kapasitesi aşılır ise serbest demir reaktif oksijen bileşiklerinin oluşumuna; bunlar da nükleik asitler, proteinler ve lipidler gibi makromoleküler hücre içi birimlerin yapısının değişmesine ve işlev kaybına neden olur. Demir eksikliği veya aşırılığının önlenmesi için memeliler gelişkin ve karmaşık sistemlerden yararlanırlar. Fizyolojik şartlarda demir canlı organizmaya bağırsaklardan emilim yoluyla girer. Vücuttan atılımı da ya menstrüasyon ya da deri ve mukoz hücrelerinin dökülmesi yolu ile olur. Demir büyük boyutlu ve elektrik yüklü bir iyon olduğu için biyolojik zarlardan özgün taşıyıcı proteinlerin aracılığıyla geçer. Hücre içindeki serbest demir yoğunluğunu belirleyen mekanizmalardan biri demirin hücre içine alınmasını sağlayan transferrin reseptörü ile demiri depolayan ferritinin sentezini sağlayan bilgi taşıyıcı RNA'ların (mRNA) işlevinin duraksatılması veya başlatılması (Şekil 1) üzerinden işler.¹⁴ Demire cevaplı elementler (Iron responsive elements-IRE) mRNA'nın 3' veya 5' bölgesinde oluşlarıyla koşut olarak ilgili oldukları protein sentezini duraksatan veya artıran yapılardır. Demiri düzenleyici proteinler (Iron Regulatory Protein=IRP) ise hücre içinde serbest dolaşan ve demir molekülleri veya IRE'lere bağlanabilen birimlerdir. Hücre içinde



Şekil 1. Demirin etkisi ile işlevi kontrol edilen, yine demir ile ilişkili proteinlerin senteziyle ilişkili mRNA'ların işlevinin kontrolü.

demir yoğunluğu düşük iken serbest kalan IRP'ler ferritin sentezine aracılık eden mRNA'nın 5' bölgesindeki IRE'e bağlanır ve ferritin sentezini duraksatarak zaten az olan demirin depolanarak etkisiz kılınmasını önler. Buna karşın yine aynı IRP'ler transferrin reseptörü mRNA'sının 3' bölgesindeki serbest IRE'lere bağlanıp bu mRNA'yı işlevsel hale getirir ve hücre içine demir alınmasını artıran transferrin reseptör sentezini artırır. Hücre içi demir düzeyi arttığında ise demir-sülfür bileşikleri oluşur ve IRP'ler bu bileşiklere bağlanarak bloke olurlar ve IRE'ler serbest kalır. Sonuçta transferrin reseptör sentezi azalarak hücreye demir girişi duraksarken ferritin sentezi artar ve serbest demir depo demir haline dönüşerek zarar verici etkisi önlenir.

Demir molekülünün büyük bir kısmı, T₂-ağırlıklı manyetik rezonans incelemelerinde (MRI) relaksasyon zamanının kısalmasından sorumlu olan ferritin molekülü şeklinde depo edilir ve demir birikimi durumunda görülen hipointensiteden sorumludur.¹⁵ Ek olarak, MRI relaksometri kullanılarak demirin beyinde depolanma şekli olan ferritin düzeyleri ölçülebilmektedir.

Demirin beyinde heterojen bir dağılım gösterdiği ilk kez biyokimyasal teknikler ile gösterilmiş, ekstrapiramidal sistemde daha yoğun boyanma izlenirken, serebral korteks ve ak maddede daha

zayıf boyanma izlenmiştir.^{13,16} Ferritinin dağılımı da demir dağılımı ile benzerlik gösterir ve bazal ganglionlarda serebral korteks ve ak maddeye oranla 2-3 kat daha fazla bulunmaktadır.⁸ Beyinde globus pallidus, substansiya nigra, dentat çekirdek ve motor korteks, diğer beyin bölgelerine kıyasla daha yüksek demir içermektedir ve yaşla birlikte artış göstermektedir.^{2,17}

Beyin demir düzeyleri pek çok nörodejeneratif hastalıkta artmaktadır. Parkinson hastalığında substansiya nigra ve globus pallidusta, Alzheimer hastalığında hipokampus ve entorinal kortekste demir düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Bu değişikliklerin özellikle serbest radikal artışı ile hastalık patogeneğinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir.¹⁸ Demir metabolizmasında bozulmaya yola açan primer hastalıklar veya seyirleri süresince sekonder olarak demir metabolizmasını etkileyerek beyinde birikimine neden olan hastalıklar Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Beyinde demir birikimi ile seyreden primer ve sekonder nörodejeneratif hastalıklar.

Demir metabolizmasını etkileyen genetik anomaliler ile seyreden primer demir-birikimi bozuklukları

- Pantotenat kinaz ile ilişkili nörodejenerasyon (PKAN)
- Nöroferritinopati
- Ailesel aposeruloplazmin eksikliği
- Hipoprebetalipoproteinemi, akantositoz ve retinitis pigmentoza triadının eşlik ettiği pallidal dejenerasyon sendromu (HARP sendromu)

Beyinde demir birikimi ile seyreden nörodejeneratif hastalıklar

Demir metabolizmasını sekonder olarak etkileyen hastalıklar

- İnfanıl nöroaksonal distrofi
- Hemokromatozis
- Friedreich ataksisi
- Alzheimer hastalığı
- Parkinson hastalığı
- Multipl Sistem Atrofi
- Supranükleer Felç
- Kortikobazal dejenerasyon
- Amiyotrik lateral skleroz
- Anoksik-iskemik lökoensefalopati
- Multipl skleroz
- Down sendromu

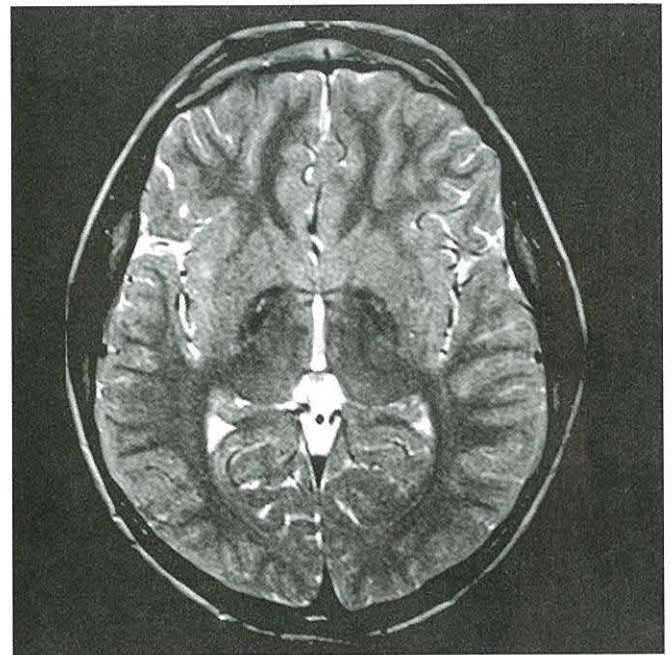
Pantotenat kinaz ile ilişkili nörodejenerasyon (PKAN)

İlk kez 1922'de Julius Hallervorden ve Hugo Spatz tarafından tanımlanmış olan klasik klinik tablo, distoni, rijidite, tremor, koreoatetoz, spastisite, bradikinezi ve bazı vakalarda retinal pigmenter değişiklikler ile entellektüel yıkımdan oluşmaktadır.¹⁹ Kromozom 20p13.-p12.3 üzerinde yerleşmiş pantotenat kinaz-2 mutasyonunun saptanması sonucu pantotenat kinaz ile ilişkili nörodejeneratif sendrom otozomal resesif geçiş göstermektedir.⁷ Swaiman bu hastalık grubunu (i) erken-başlangıçlı hızlı veya yavaş seyirli çocukluk-çağı tipi (10 yaş öncesi), (ii) geç-başlangıçlı ve yavaş seyirli tip (10 - 18 yaş arası) ve (iii) erişkin- başlangıçlı yavaş seyirli tip olmak üzere üç ana grupta toplamıştır.^{20,21} Geniş vaka serilerinde, 15 yaş öncesi başlangıç %81, spastisite ve hiperrefleksi %67, distoni %55, koreoatetoz %45, tremor %36, retinal pigmenter değişiklikler %26 ve entellektüel yıkım %10 oranında bildirilmiştir.²² Özellikle geç başlangıçlı vakalarda olmak üzere tik bozukluğu, dikkat eksikliği bozukluğu, nöbet, miyoklonus ve optik atrofi ile prezente olan vakalar da literatürde bildirilmiştir.²³⁻²⁵ İlerleyici distoni şeklinde başlangıç gösteren²⁶ ya da amiyotrofik lateral sklerozun bulbar formunu taklit eden²⁷ ender PKAN vakaları da bildirilmiştir. Genel olarak, hastalığın belirtileri ilk ya da ikinci dekatta ortaya çıkmakta ve sıklıkla 30 yaş öncesinde ölümle sonuçlanmaktadır.^{21,28}

Pantotenat kinaz enzimi, pantotenattan koenzim-A sentezinde, biri hız-belirleyici basamak olmak üzere ilk beş basamakta sorumlu enzimdir ve bu işlemler zarfında pantotenat, sistin ve ATP kullanır.²⁹ Koenzim-A ise hücre fonksiyonlarında, özellikle fosfolipid ve zar sentezinde önemlidir. PANK2 mutasyonu sonucu PANK2 enzim düzeyi ya da fonksiyonu azalmaktadır, ancak bu durumun hangi yol üzerinden nörodejenerasyona yol açtığı iyi bilinmemektedir. Muhtemelen, koenzim-A eksikliği

veya sekonder olarak sistin içeren moleküllerin hücre içi birikimine bağlı gelişen sitotoksiste, serbest radikal oluşumu ve demirin tetiklediği lipid peroksidasyonu ile olmaktadır.³⁰

Distoni, koreoatetoz ve rijidite gibi ekstrapiramidal bulgular ile, retinal dejenerasyon ve/veya optik sinir atrofisinin yanı sıra, karakteristik MRI bulgularının varlığında PKAN tanısı akla getirilmelidir.³¹ Genetik mutasyonun ortaya konulmasının dışında tanısal değeri olan özgün laboratuvar bulguları olmadığı için klinik temelli PKAN tanısı 'olası' tanıdır.



Şekil 2. PKAN hastasının kranial MRI'de T2 ağırlıklı incelemelerde globus pallidus ve substansiya nigrada fazla demir birikimine hipointensite ile santralinde anteriomedial globus pallidusta hiperintensitenin oluşturduğu "kaplan gözü işareti".

Kranial MRI'de ilk kez Sethi³² tarafından tanımlanmış olan, T₂ ağırlıklı incelemelerde globus pallidus ve substansiya nigrada fazla demir birikimine hipointensite ile santralinde anteriomedial globus pallidusta hiperintensitenin oluşturduğu "kaplan gözü işareti" PKAN tanısı almış çoğu hastada³²⁻³⁶ bulunmaktadır (Şekil 2). "Kaplan gözü" işareti aksiyal³⁷ ve koronal³⁸ MRI kesitlerinde görülmekte ve hastalığın ilerlemesi ile birlikte küçülme eğilimi göstermektedir.³⁷ Hayflick ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada,

pantotenat kinaz-2 mutasyonu bulunan tüm hastalarda 'kaplan gözü' işareti olduğu ve sadece bir hasta dışında 'kaplan gözü' işareti olan tüm hastalarda da pantotenat kinaz-2 mutasyonu olduğu gösterilmiştir.^{33,39} Bu nedenle, beyin MRI bulgularının hassas ve özgün olabileceğini öne sürerek, özellikle kimlerde genetik araştırma yapılması kararının alınması gerekliliğini vurgulamışlardır.³⁹ Buna karşın, bu bulgunun hastalığın seyri esnasında tamamen kaybolabileceği de gösterilmiş ve santral hiperintensitenin olmadığı vakalarda da genetik tarama yapılması gerekliliği öne sürülmüştür.⁴⁰ Bunun yanı sıra, PKAN için tipik olduğu kabul edilen kaplan gözü işareti yazının devamında aktarılacak bir dizi nörodejeneratif hastalığın seyrinde de gösterilmiştir.⁴¹⁻⁴⁴

Tipik MRI görüntüsündeki T₂ ağırlıklı kesitlerde pallidal hipointensite, ferritin gibi orbital elektronları eşleşmemiş süperparamanyetik demir maddelerinin pozitif manyetik yatkınlığına bağlıdır. Patolojik olarak da bu bölgede artmış demir gözlenir, beyin omurilik sıvısındaki demir düzeyleri ise normaldir.⁴⁵ Demir, ayrıca, substansiya nigra da hipointens görünümü lezyon olarak ortaya çıkabilmektedir, ancak bu daha az güvenilir bir bulgudur. Kırmızı çekirdek ve dentat çekirdek gibi diğer eş düzeyde demir içeren alanlar ise PKAN'da etkilenmemektedir.⁴⁶ Globus pallidusun santralinde yer alan artmış sinyal intensitesinden ise glioz, artmış su içeriği, beyin dokusundaki parçalanma, vakuolizasyon ve kavitasyonun eşlik ettiği nöron kaybı sorumlu tutulmaktadır.⁴⁷ MR-spektroskopi çalışmaları da "kaplan gözü" lezyonlarında nöron kaybının göstergesi olarak N-asetil aspartik asitin (NAA) azaldığını göstermiştir.¹⁵ MR incelemesinde ise, hipointens görünümün ilerleyici atrofi ile kavite alanların kaybolmasına ya da artmış pigment birikiminin sinyal kaybına sekonder geliştiği öne sürülmektedir. Ayrıca, uzamış relaksasyon zamanının gösterilmesi¹⁵ gibi bazı farklı MR

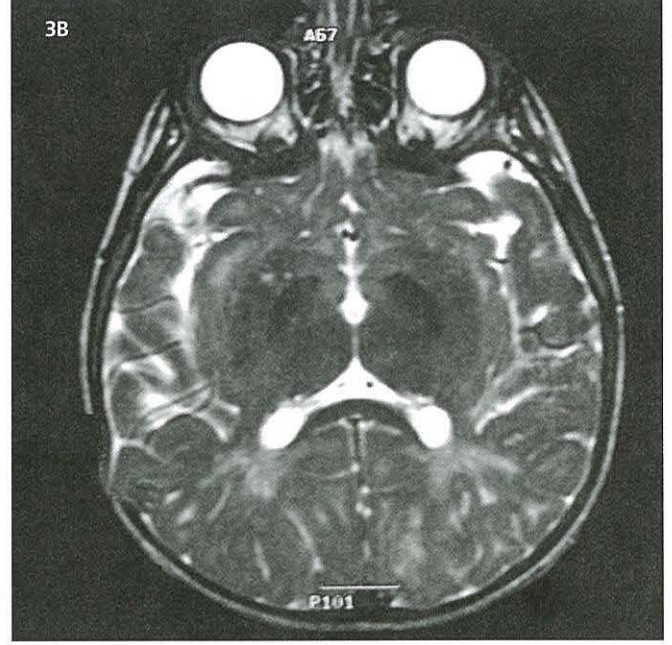
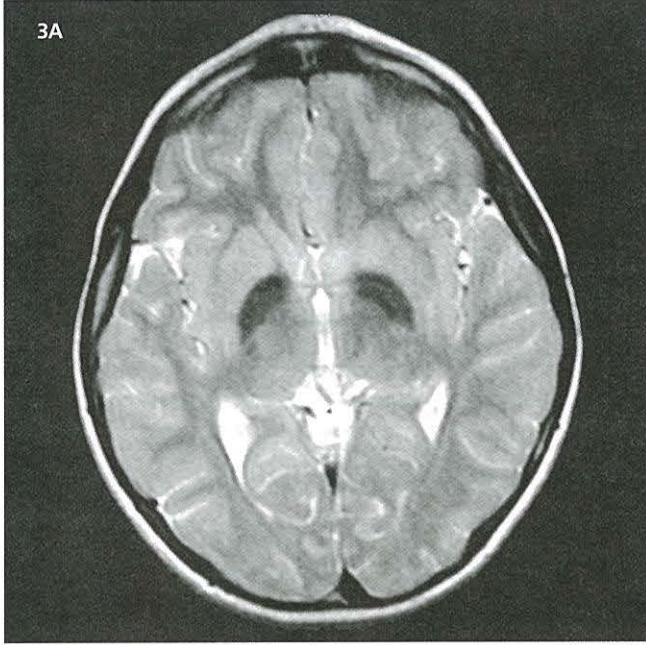
yöntemleri de lezyon gelişeceğinin göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Beyinde demir birikimi ile seyreden nörodejenerasyon (NBIA)

Beyinde demir birikimi ile seyreden nörodejenerasyon (NBIA), genellikle çocukluk döneminde gelişim geriliği bulunan ve statik nörolojik bozukluğa sahip hastalarda, bilinmeyen faktörlerin tetiklemesi sonucu, erken ergenlik döneminde klinik kötüleşme ile başlamaktadır. NBIA terimini PKAN kliniği görülen ancak PANK2 mutasyonu olmayan olgular için kullanmaktayız.² PKAN'da ender olarak görülen bazı klinik bulgular, örneğin, epileptik nöbetlerin varlığı veya entellektüel bozulma, NBIA hastalarında oldukça belirgin bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır.⁴⁸ Buna karşın oküler bulgular, örneğin optik atrofi, daha az sıklıkla eşlik etmektedir.

Kraniyal MRI'de bazal ganglionlarda artmış demir birikiminin görülmesi NBIA tanısını akla getirmektedir. Patolojik bulgular arasında globus pallidus ve substansiya nigra pars reticulatada demir birikiminin yanı sıra, globus pallidusta demiyelinizasyon, pallidonigral sistemde ve serebral kortekste yaygın aksonal yıkım yer almaktadır.⁴⁹ Kranial MRI'de beyinde demir birikimi görülmesini takiben genetik analiz ile klinik olarak da uygun olabilecek hastalıkların taranması, ancak herhangi bir mutasyonun gösterilememesi NBIA tanısı koydurmaktadır. Ancak birçok yeni gen mutasyonları da henüz tanımlanmayı beklemektedir.

Genetik ve klinik farklılıkların yanı sıra, NBIA ayrıca, MRI bulgularıyla da PKAN'dan farklılık göstermektedir. NBIA tanısı almış çoğu hastada, T₂ ağırlıklı MRI görüntülemelerde, bilateral globus pallidusta hipointens sinyal görülür, ancak PKAN'da görülen santral bölgedeki hiperintens alana bağlı ortaya çıkan tipik "kaplan gözü" işaretinden farklıdır.^{33,48} PKAN'dan farklı olarak hem internal hem de external globus



Şekil 3A. NBIA tanısı almış bir hastada, T2 ağırlıklı MRI görüntülemesinde, bilateral globus pallidusta hipointens sinyal değişikliği görülmektedir, hem internal hem de external globus pallidus etkilenmiştir. **3B.** Diğer hastada ek olarak, yaygın subkortikal ak maddede hiperintens patolojik sinyal değişiklikleri izlenmektedir.

pallidus etkilenmiştir.⁴⁸ Serebellar atrofi ile birlikte dentat ve kırmızı çekirdeklerde demir birikimi olması da NBIA'de oldukça sık rastlanan bir bulgu olmasına karşın, PKAN'da etkilenmezler (Şekil 3).⁴⁶

Nöroferritinopati

Nöroferritinopati, kromozom 19q13.3 üzerinde yerleşmiş ve ferritin hafif zincir polipeptidini kodlayan gen mutasyonları sonucu bazal ganglionlarda demir birikimi ile seyreden otozomal dominant bir hastalıktır.^{3,50} Klinik bulgular, tipik olarak 40-55 yaşları arasında başlayan koreoatetoz, distoni, spastisite ve rijidite ile şekillenmektedir. Nöroferritinopatide, SSS'de demir ve ferritin birikimine karşın, normalden daha düşük plazma ferritin düzeyleri bulunmaktadır.³ Bu durum, ferritinin salınım mekanizmalarının bozulduğunu ya da mutasyona uğramış ferritinin yıkımının artmış olduğunu göstermektedir. Nöroferritinopatide ferritin hafif zincir mutasyonu uygunsuz demir salınımına ve nörodejenerasyona yol açmaktadır.³ [Ferritin hafif polipeptit (FTL) gen mutasyonlarında SSS'de demir depolarının düzenlenmesinde

bozukluk olduğu bilinmemektedir.] T₂-ağırlıklı kraniyal MR incelemelerinde kaudat çekirdek, putamen, globus pallidus ve substansiya nigra hiperintens, T₁-ağırlıklı incelemelerde globus pallidus ve dentat çekirdekte hipointens sinyal değişiklikleri izlenir.² Demir dağılımı normal paterni izlemekle birlikte, normal yaşlanma sürecinde gözlenenenden çok daha fazla miktarda birikim olmaktadır.² Ancak putamen, talamus, substansiya nigra ve dentat çekirdeklerde tutulum olmayan vakalar da sunulmuştur.⁵¹ Ayırıcı tanıda, düşük serum ferritin düzeyi ve bazal ganglionlarda ferritin-pozitif inklüzyon cisimleri yardımcıdır.⁴⁹

Ailesel serüloplazmin eksikliği

Serüloplazmin, dolaşımdaki bakır seviyesinin %95'ini bağlayan ve 3q23-25 kromozomu üzerinde yerleşen gen tarafından kodlanan bir α_2 -glikoproteindir.⁵² Birçok bakır metabolizmasında rol alır ve parenkimal dokudaki bakırın oksidasyonu ve ferrik demir halinde dolaşımdaki apotransferrine aktarılmasında esas role sahiptir.⁵³ Ailesel serüloplazmin eksikliği otozomal resesif geçişli, erişkin-yaş başlangıçlı nörodejeneratif bir hastalıktır. İlk kez 1987'de tanımlanmıştır.⁵⁴

Aseruloplazminemi hastalarında doku bakırı, azalmış ferrokسيداز aktivitesine bağlı olarak plazmaya serbestleştirilememektedir. Buna bağlı olarak, pankreas, retina, karaciğer ve beyinde artmış demir birikimi olmaktadır. Beyin dokusunda demir birikimi özellikle bazal ganglionlar ve talamusta nöronlarda ve glialarda görülmektedir. Laboratuvar bulguları serumda yüksek ferritin ve düşük demir düzeyleri ile birlikte, serumda seruloplazmin seviyelerinin çok düşük olduğu ya da hiç olmadığı gözlenir.^{2,55} Hemokromatozun diğer tiplerinin yanı sıra, aseruloplazminemisi olan hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğu izlenmez; karaciğer biyopsisinde hepatositlerde ve retikuloendotelial hücrelerde belirgin demir birikimi saptanmasına karşın, hastalığın ilerleyen dönemlerinde dahi fibroz genellikle görülmez.⁵² Günümüzde genetik analizler kullanılarak seruloplazmin gen mutasyonları gösterilebilmektedir.⁵³ Birçok farklı mutasyon saptanmış olmasına karşın, fenotipik özelliklerdeki farklılık azdır. Heterozigotlarda parsiyel bir seruloplazmin eksikliği izlenir ve hastalar normal demir metabolizması ile birlikte klinik olarak bulgu vermeyebilir. Homozigot hastalarda serumda seruloplazmin yoktur ve tipik bulgular gelişir. Klinik olarak, daha erken dönemde ortaya çıkan diyabetes mellitus, retinal dejenerasyon ve beşinci dekatta ortaya çıkan nörodejenerasyon (ataksi, distoni, blefarospazm, tremor, parkinsonizm, kore, kognitif yıkım) görülür.^{54,56,57} Bazı ailelerde en erken bulgu ailesel diyabet iken,⁵⁸ bazılarında başlangıç bulgusu olarak nörolojik semptomlar olmaktadır. Beyinde artmış demir birikimi ile paralel olarak, özellikle globus pallidus ve putamen olmak üzere, serebral korteks ve serebellumda T₂-ağırlıklı incelemelerde hipointens lezyonlar görülür, buna serebral korteks, serebellum, tegmentum ve ponsa hafif atrofi eşlik edebilir.^{2,52}

HARP sendromu

Hipoprebetalipoproteinemi, akantositoz, retinitis pigmentosa ve pallidal dejenerasyon (HARP) sendromu, parkinsonizm bulguları, distoni ve koreoatetoz nedeniyle PKAN ile klinik benzerlik taşır.²

Ancak, akantositlerin varlığı, belirgin orofasiyal diskineziler, serum elektroforezinde pre-beta lipoprotein bandının olmaması ve serumda çok düşük ağırlıklı lipoprotein (VLDL) seviyelerinde düşme gibi fenotipik bulguları ile PKAN'dan kolaylıkla ayırd edilebilmektedir.⁵ HARP'ta alelik PANK2 gen mutasyonu olduğu bilinmekle birlikte,^{30,59} nonsense homozigot PANK2 mutasyonları da bildirilmiştir.⁵⁹ Bu durum, HARP'ın PKAN hastalığı spektrumun bir parçası olduğunu düşündürmektedir. Ek olarak, kraniyal MRI'de tipik kaplan gözü işareti HARP sendromunda da bildirilmiştir.^{5,60}

İnfantil nöroaksonal distrofi (INAD)

İnfantil nöroaksonal distrofi (INAD, Seitelberger disease) otozomal resesif geçişli nörodejeneratif bir hastalıktır. Genellikle yaşamın ilk iki yılında başlamakta⁶¹ ve 10 yaşından önce ölümle sonuçlanmaktadır. Sporadik veya ailesel olabilir; juvenil formu genellikle sporadik olma eğilimindedir ve kızlarda daha sık görülür.⁶² Esas olarak piramidal bulgular, spastik tetrapleji ve hiperrefleksi ile prezente olmakla birlikte, ilerleyici psikomotor regresyon, görme bozukluğu ve demans da sıklıkla eşlik etmektedir, ekstrapiramidal sistem bulguları nadirdir, elektroensefalografide diffüz beta aktivitesi görülebilir.⁶³ Görüntüleme çalışmaları ayırıcı tanıda yardımcı olabilmektedir; INAD'da serebellar atrofi ve serebellar kortekste hiperintens sinyal değişiklikleri görülür.⁶⁴ Ancak, bilateral pallidal hipointens sinyal değişiklikleri de görülebilmektedir.²⁵ Literatürde, kalıcı distonisi ve T₂ ağırlıklı MR incelemelerinde NBIA ile oldukça benzer, demir birikimi ile uyumlu iki taraflı pallidal hipointensitesi olan infantil nöroaksonal distrofi tanısı almış iki vaka bildirilmiştir.⁶² Ortak klinik ve radyolojik bulguların varlığı, INAD ve PKAN arasında alelik bir ilişki olduğunu düşündürse de, PANK2 ya da diğer gen mutasyonları INAD'da gösterilememiş, bu iki hastalığın genetik olarak heterojen iki hastalık olduğu kabul edilmiştir.⁶³ Tanı, elektromiyografik incelemelerde distal periferik sinir liflerinde özgün aksonal tutulumun ve periferik sinir

biyopsisi ile distrofik aksonların gösterilmesinin yanı sıra yeni gösterilen mutasyon analizi sayesinde mümkün olmaktadır.^{65,66}

Hemokromatozis

Hemokromatozis birçok viseral organda demir birikimi ile seyreden kalıtsal bir hastalıktır.² Eskiden bilinen siroz, diyabetes mellitus, deride hiperpigmentasyon ve kardiyak yetmezlik dörtlüsü artık çok az hastada görülmektedir.⁶⁷ Günümüzde çok farklı ve özgül olmayan bulgularla karşımıza gelmekte ve bu nedenle tanısı güç konulmaktadır. Yorgunluk veya eklem ağrısı ile başvuran ve transaminazları yüksek saptanan her hastada şüphelenilmesi gerekmektedir. Çoğu vakada kromozom 6p21.3'de yerleşmiş olan HFE gen mutasyonları saptanır.² Sistemik hemokromatozise ek olarak, santral sinir sistemi siderozu sonucu parkinsonizm bulguları olabileceği gibi santral sinir sistemi vaskülitisi şeklinde de karşımıza çıkabilmektedir.^{2,68-70}

Friedreich ataksisi

Friedreich ataksisi, kromozom 9q13–q21 üzerinde frataxin geninin ilk intron bölgesinde yer alan artmış GAA triplet tekrarı sonucu oluşur.⁷¹ Frataxin gen mutasyonu mitokondriyal Frataxin mRNA düzeylerini azaltır. Bunun sonucunda da, mitokondride Yfh1p protein kaybı demirin mitokondri içinde birikmesine, serbest radikal oluşumuna ve solunum zincirinde bozulmaya neden olur.⁷² Klinik olarak ataksi, alt ekstremitelerde duyuşal nöropati ve kardiyomyopati ile şekillenen tipik bulguları ile ortaya çıkar.⁷³

Alzheimer Hastalığı

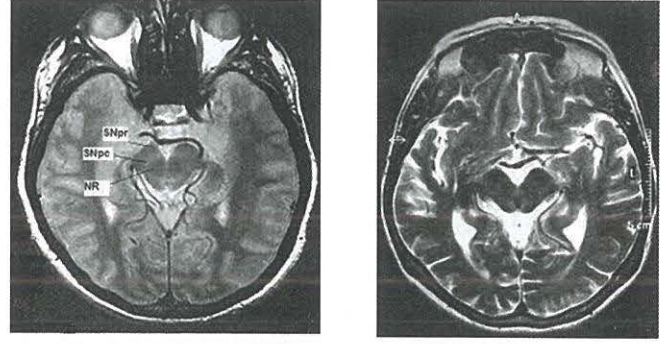
Geç yaşta görülen en sık nörodejeneratif hastalık olan Alzheimer hastalığının (AH) klinik tanısı için zihinsel işlevin bilişsel bileşenlerinden en az ikisinde ilerleyici bozulmanın saptanması, deliryum olmaması, 40-90 yaşları arasında başlaması, tetkikler

ile ayırt edilebilecek diğer demans nedenlerinin dışlanması gerekir.⁷⁴ AH'nın nöropatolojik belirteçleri özellikle beyin kabuğunda yerleşik olan ve kişinin yaşından beklenenin ötesinde sıklıkta nörofibriler yumaklar ve nöritik-senil plaklardır. Sinir hücresi kaybı özellikle temporolimbik alanlar, temporoparietal bileşkede neokortikal assosiyasyon korteksi, frontal lob neokorteksi, bazal önbeyin ve beyinsapında görülür.⁷⁵ Benzer şekilde, hipokampusta, entorhinal kortekste ve substansiya innominatada artmış demir birikimi görülür.⁷⁶⁻⁷⁸ Normal yaşlı kimselerin beyinlerinde demir ve ferritin mikroglia ve oligodendrositlerde yerleşmekte iken, AH'da ise, demir ve ferritin oligodendrositlerin yanısıra nöritik plaklarda ve bunların bitişiğinde bulunan glia hücrelerinde bulunmuştur.⁷⁹ Nöritik plaklar ve nörofibriler yumaklarda⁸⁰ ve hipokampal piramidal nöronlardaki ribozomlarda⁸¹ redoks-aktif (Fe²⁺) demir biriktiği gösterilmiştir. Ferritinin yıkım ürünü olan hemosiderinin varlığı AH'da oligodendrositlerde ferritin işlev bozukluğu olduğunu ve bunun sonucunda miyelin hasarının geliştiğini düşündürmektedir. Bazı çalışmalarda hemokromatozis patogenezinin sorumlu HFE gen mutasyonlarının artmış AH riski, erken başlangıç ve hızlı progresyon ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir.^{82,83} AH'da MRI bulguları normal olabileceği gibi sulkuslar ve ventriküllerde genişlemeye yol açan genel bir atrofi görülebilir. Mesiotemporal yapılar ve hipokampusta yerel atrofi daha özgün bir bulgudur. MRI ile demir birikimi araştırılmasının tanı açısından geçerliliği yoktur.

Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı (PH) bradikinezi, rijidite, tipik istirahat tremoru ile başka bir nedene bağlanamayan postüral refleks bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır.⁸⁴ PH'nın en belirgin patolojik özelliği Substantia Nigra (SN) ve Locus Ceruleus'ta (LC) nöromelanin pigment kaybıdır. Birçok nörodejeneratif hastalıkta beyinde demir birikimi görülebildiği gibi Parkinson hastalığında da (PH) özellikle SN ve globus palliduslarda artmış demir

birikimi gözlenmektedir. SN'nin yanısıra LC, vagusun dorsal motor çekirdeği, Meynert'in bazal çekirdeğinde yerleşik nöronlarda da demir birikimi bulunur. Fe³⁺ formunun Fe²⁺ formuna göre daha fazla artması nedeni ile demir regülasyon bozukluğunun PH patofizyolojisinde rolü olduğu öne sürülmekle birlikte,^{18,85} artmış demir birikiminin dopaminerjik hücre kaybına sekonder olarak ortaya çıktığını öne süren araştırmacılar da vardır.⁸⁶ PH'da nöromelanin yoğunluğunun artışı pigmentin hidrojen peroksit ile okside olması ve demir bağlaması sonucu oluşan yoğunluk artışına benzemektedir.⁸⁷ Bu benzerlik dejenerasyon sürecine girmiş melanin içeren SN hücrelerinde oksidasyonun arttığını ve melaninin metal bağlayıcı koruyucu etkisinin doyumluğa ulaştığını düşündürmektedir. Fe²⁺ şeklindeki demir iyonunun alfa sinükleine ilave olması sonucunda hidrojen peroksit oluştuğu, bunun da demir oksidasyonu ile birlikte alfa sinükleinin lifler şeklinde çökmesine yol açtığı gösterilmiştir. Substantia nigra hücrelerinde nöromelaninin demir bağlama kapasitesi doyumluğa ulaştığında serbest kalan demirin mitokondrilerde oksidatif baskıyı artırdığı ve sonuçta mitokondriler ve proteazomların işlev aksamasına yol açtığı gösterilmiştir.⁸⁸ Proteazomlar hatalı katlanan proteinlerin yıkımının yanı sıra transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesini sağlayan yapılardır ve işlevlerinin bozulması hücre ölümüne yol açar. Demir metabolizması bozukluklarına dair gen analizleri ise PH'da negatif sonuç verir.⁸⁹ MRI ve transkraniyal ultrasonografi ile de PH'da aşırı demir birikimi gösterilmiştir. PH'da SN90 ve subtalamik çekirdekte demir düzeyi MRI ile yüksek bulunurken (Şekil 4) putamen ve globus pallidusun dış segmentinde azalmış bulunmuştur.⁹⁰ Erken ve geç başlangıçlı PH hastaları gruplandırılarak MRI ile farklı beyin bölgelerindeki demir miktarı araştırıldığında genç başlangıçlı hastalarda SN, putamen, globus pallidusta ferritin düzeyinin yükseldiği, geç başlangıçlı hastalarda ise SN pars reticulatada ferritin düzeyinin düştüğü, serbest demir düzeyinin ise arttığı gösterilmiştir.⁹¹ Demir birikimine bağlı bazal ganglionlarda hipointens sinyal değişikliklerine ek olarak, erken başlangıçlı levodopa yanıtı

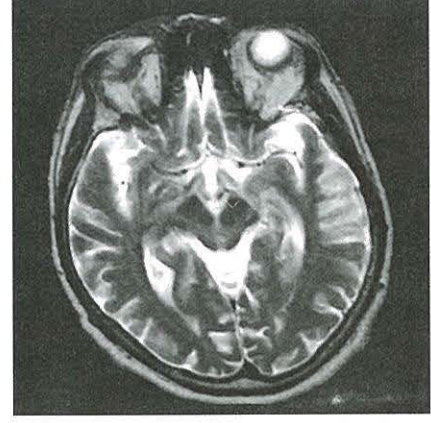
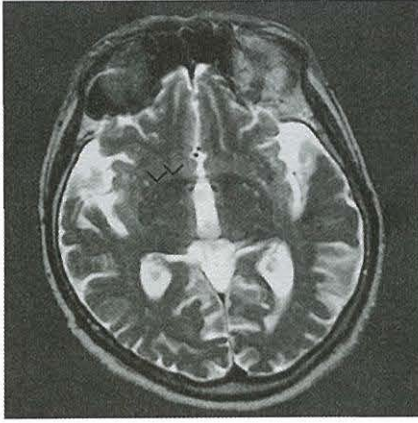


Şekil 4A. Normal MRI ile karşılaştırmalı olarak **4B.** Bir parkinson hastasında T2 ağırlıklı kesitte SN pars compactada intensite azalması ve daralma. [Substantia nigra pars reticulata (SNpr), pars compacta (SNpc), Nükleus Ruber (NR)]

parkinsonizm vakasında 'kaplan gözü' işaretinin varlığı da gösterilmiştir.⁴⁷ Transkraniyal ultrasound tekniği ile PH'da SN'da saptanan hiperekojenisitenin de demir birikimi ile ilgili olduğu düşünülmektedir.⁹²

Multipl Sistem Atrofi

Multipl Sistem Atrofi (MSA) yetişkin çağda başlayan, etiolojisi bilinmeyen, sporadik, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Klinik olarak parkinsonizm, serebellar ataksi, otonom sinir sistemi bozukluğu ve piramidal bulguların değişik oranlarda birarada oluşu ile şekillenir. Parkinsonizm veya serebellar belirti ve bulguların ön planda oluşuna göre MSA-P ve MSA-C alt tiplerine ayrıştırılmıştır.⁹³ Genellikle 6. dekatta başlar ve levodopaya cevapsızlık, bradikinezinin ön planda olması, belirti ve bulguların simetrik veya hafif asimetric olması, erken dönemde otonom sistem işlev bozukluğu belirti ve bulgularının ortaya çıkması, ilave olarak piramidal bulgular, serebellar belirti ve bulguların olması, tremorun daha çok postüral nitelikte ve sıçrayıcı özelliğinin olması ile tanı konulabilir.⁹⁴ MSA-P olgularında bazal ganglionlarda ve SN'de aşırı demir birikiminin olduğu görülmüştür.⁹⁵ Demirin alfa-sinüklein proteininin iplikçikler şeklinde çökmesini kolaylaştırdığı da gösterilmiştir.⁹⁶ Ayrıca demirin oksidatif zararın sürdürülmesinde rolü aracılığı ile nörodejeneratif sürece katkıda bulunduğu da ileri sürülmektedir. MSA-P olgularında T₂ ağırlıklı MRI kesitlerinde putamende atrofi, hipointensite (Şekil 5), yine putamenin posterolateral kısmında



Şekil 5A. Multipl sistem atrofide posterior **A.** Globus pallidus ve putamende ve **B.** SN'da demir birikimini yansıtan T2 ağırlıklı kayıtlarda hipointensite (beyaz oklar).

hiperintens bir bant görülebilmektedir.⁹⁷ MSA tanısı konan bir hastanın ölümü sonrasında yapılan MRI kaydının patolojik anatomik veriler ile karşılaştırılması sonucunda demir birikiminin görüntülenmesi açısından en duyarlı MRI tekniği olan 1.5 Tesla, T₂ ağırlıklı gradient eko (GE) ile putamende görülen hipointensitenin gliozis ile birlikte ekstrasellüler ve intrasellüler demir birikimi ile ilişkili olduğu, putamenin dış kenarındaki hiperintens bant görüntüsünün atrofi sonucunda putamen ile eksternal kapsül arasında beliren sıvı içeriği fazla dokular arası mesafeyi yansıttığı ileri sürülmüştür.⁹⁸ T₁ ve T₂ MR relaksometri tekniği ile MSA olgularında demir birikiminin en çok globus pallidusta olduğu ve ferritin biçiminde olduğu ileri sürülmüştür. Putamendeki demir içeriği artışı ise hemosiderin ve nöromelanin biçimindedir.⁹⁹

Progresif Supranükleer Felç

PSF klinik olarak orta ve ileri yaşta ortaya çıkan, belirgin postüral denge bozukluğu ve düşmeler, dikey ekseninde bakış felci, psödobulber paralizi, levodopaya cevapsız parkinsonizm ve frontal kognitif yetilerde bozulma ile karakterize bir hastalıktır.¹⁰⁰ Makroskopik patolojik özellikleri içinde en sık görülen mezensefalon atrofisi, Aqueductus Sylvii'de genişleme ve SN'de pigment kaybıdır. Özellikle globus pallidusta nöron kaybı, gliozis ve nörofibriler yumakların yanı sıra demir pigmenti

birikimi ve granüler nöroaksonal sferoidlerin varlığı bildirilmiştir.¹⁰¹ PSF'de de kaudat çekirdekte hemosiderinden zengin lizozom ve siderozomların varlığı gösterilmiştir.¹⁰² PSF'de sıradan MRI'de en sık rastlanan bulgular mezensefalonda kuadrigeminal cisimler seviyesinde atrofi ve sinyal artışı, SN'nin incelmeye, putamende ve nükleus ruberde atrofidir. Temporal ve frontal loblar ile serebellum, pons ve orta serebellar pedünküllerde de atrofi görülebilir.¹⁰³ MR incelemelerinde Hallervorden-Spatz hastalığında görülene benzer biçimde globus pallidusta 'kaplan gözü' görüntüsü bir PSF olgusunda da bildirilmiştir,⁴¹ bu olgunun patolojik incelemesinde globus palliduslarda belirgin demir birikiminin yanı sıra hiperintens sinyali açıklar biçimde gliozis gelişimi görülmüştür.

Kortikobazal Dejenerasyon

KBD ilerleyici asimetrik rijidite, apraksi, ekstremitelerde yabancılaşması, kortikal duyu kaybı, miyoklonus, ekstremitelerde ayna hareketleri gibi kortikal; bradikinezi, distoni, tremor gibi bazal ganglionlar ile ilgili belirti ve bulguların görüldüğü nörodejeneratif bir sendromdur. Genellikle 6-8. dekadlar arasında sinsice başlar ve 3-15 yıl içinde gelen ölüme kadar ilerleyici seyir gösterir.¹⁰⁴ Cinsiyet ayrımı gözetmez ve sporadik olarak görülür. Makroskopik olarak asimetrik parietofrontal veya frontotemporal kortikal atrofi ile SN'de pigment kaybı tipiktir. MRI ile özellikle frontoparietal asimetrik kortikal atrofi

görünümü saptanır. Bunun dışında lateral ventriküllerde asimetri, serebral pedünküllerde asimetrik atrofi, korpus kallozumun orta ve arka kısmında atrofi, putamenin dış yanında hiperintensite görülebilir. Ancak bu bulgular hastalık için özgün değildir. KBD hastalarının bir kısmında demir birikimini düşündürür biçimde bilateral pallidum ve putamenlerde T₂ ağırlıklı kesitlerde hipointensite görülmüştür.¹⁰⁵ Patolojik olarak KBD tanısı konan bir hastada putamen, kaudat çekirdek, internal kapsül, subtalamik çekirdek, substantia nigra ve frontal ile parietal loblarda belirgin yaygın demir birikimi bildirilmiştir.¹⁰⁶ Klinik olarak KBD tanısı konan bir hastada da bilateral globus palliduslarda PKAN (Hallervorden-Spatz) hastalığına benzer biçimde 'kaplan gözü' görünümünün olduğu bildirilmiştir.⁴²

Amiyotrofik Lateral Skleroz

Amiyotrofik lateral skleroz (ALS) medulla spinalis, beyinsapı ve beynin motor korteksindeki motor nöronların ilerleyici dejeneratif bir hastalığıdır. Klinik olarak amiyotrofi ve refleks canlılığının birlikte oluşu tipik özelliğidir. ALS tanısı tümüyle klinik olarak konur. Tanının kesinlik derecesini belirleyen birtakım kriterler tanımlanmıştır.¹⁰⁷ ALS'nin ana patolojisi beyin, beyinsapı ve medulla spinaliste motor nöronların kaybıdır. Yandaş olarak değişik derecelerde astrogliozis gelişir. ALS hastalarında medulla spinalisteki nöronların sitoplazma ve çekirdeklerinde demir miktarının 1.5-2 kat arttığı gösterilmiştir.¹⁰⁸ Özellikle Fe⁺² iyonu oksidatif baskı açısından önemlidir ve ALS'de oksidasyon ürünleri olan malondialdehit, hidroksinonenal, oksidize olmuş proteinler ile DNA ve membran fosfolipidlerinin artmış bulunması ALS'nin etyopatogenezinde oksidatif baskının rolünü desteklemektedir.¹⁰⁹ Hücre içindeki reaktif oksijen ürünlerinin çoğunun üretildiği mitokondri serbest radikal hasarının ön planda etkili olduğu organeldir. Oksidatif baskının neden olduğu hasar mitokondrial proteinler, lipidler ve DNA'yı etkiler. ALS'de oksidatif mekanizma ile proteinlerde hasar gelişimini gösterir

yeterli delil bildirilmiştir.¹¹⁰ Mitokondriyal hasarın motor nöronlarda apoptotik hücre ölümünü başlattığı ve bu mekanizmanın ALS'deki dejeneratif süreci açıklayabileceği ileri sürülmektedir.¹¹¹

Anoksik-iskemik lökoensefalopati

İskemik veya anoksik durumlarda bazal ganglionlarda demir artışı olduğu bilinmektedir.⁸ Bu durum, demirin aksonal taşınmasının hasarı ve lipid peroksidasyonu yıkım ürünleri sonucu oluşmaktadır.¹¹² Bilinen tipik 'kaplan gözü' işareti, anoksik-iskemik lökoensefalopati tablosunda da bildirilmiştir.¹¹³

Multipl skleroz

Multipl skleroz (MS) plaklarında, özellikle eski plakların çevresinde olmak üzere, demir birikimi olduğu gösterilmiştir.¹¹⁴ Demir, oligodendrosit (OG) maturasyonunda gerekli bir elementtir. Demiyelinizasyon varlığında OG'deki demir daha büyük önem kazanmaktadır çünkü MS patogenezinde OG hasarı ve/veya disfonksiyonu yer almaktadır. Bu dönemde salınan sitokinler de demir metabolizmasını olumsuz etkiler. Normalde OG'lerde bulunan demir, OG hasarı/yokluğu durumunda lezyon çevresinde yer alan mikrogliyalarda birikir. Bu birikimin patolojiye muhtemel katkısı ise kesin olarak bilinmemektedir.¹¹⁴

Down sendromu

Down sendromu trizomi 21 mutasyonu sonucu oluşan, mental rötardasyonun ön planda olduğu ve birçok malformasyonun eşlik ettiği genetik bir hastalıktır. Down sendromunda erken yaşlanmanın olduğu ve erken başlangıçlı Alzheimer hastalığının görüldüğü bilinmektedir. Buna bağlı olarak, hızlı yaşlanma sonucu, normal yaşlanma ile artan beyin demir içeriğinin Down sendromunda erken dönemde oldukça artış gösterdiği, T₂-ağırlıklı kraniyal MR incelemelerinde bazal ganglionlarda daha yaygın ortaya çıkan hipointens sinyal değişiklikleri ile gösterilmiştir.¹¹⁵

TEDAVİ

Günümüzde beyinde demir birikimi ile seyreden nörodejenerasyon vakalarında sadece semptomatik tedaviler mümkün olmaktadır. Gen mutasyonların saptanması muhtemel gen tedavilerinin geliştirilmesinde ilk basamaktır.¹¹⁶

Rijidite ve hareket bozukluklarında levodopa,¹¹⁷ antikolinerjikler veya baclofen^{118,119} verilebilir. NBIA'de daha yaygın kullanım alanına sahip levodopa, bromokriptin ve triheksifenidil gibi ilaçlar PKAN'da fayda sağlamamaktadır.³⁹ PKAN gibi spesifik metabolik bozukluklarda vitamin B6 denenebilir.² Oldukça dirençli vakalarda stereotaktik pallidotomi düşünülebilir.¹²⁰ Bazı fokal distoniler için botulinum toksini,¹²¹ nöbetler için antiepileptikler verilebilir.²¹

Desferroksamin gibi şelasyon ajanları, bu tür depo hastalıklarda oldukça ideal gibi gözükse de, komplike demir metabolizmasına bağlı olarak çok etkili olmamaktadırlar.² Hemokromatozis için periyodik flebotomi ve şelatör ajanlar verilmektedir.¹²² Desferroksamin mitokondriyal düzeyde etkin olmadığı için Friedreich ataksisinde faydalı olmamaktadır.¹²³ Bazı yeni santral sinir sistemi şelatörleri, örneğin VK-28 ve klokuinol, Parkinson hastalığında hayvan modellerinde denenmektedir.^{124,125}

Demir mekanizması ve depo hastalıkları ile ilgili özellikle son yıllarda oldukça büyük ilerleme kaydedilmiş olmasına karşın, henüz birçok cevaplanmamış soru bulunmaktadır. Hastalıkların etiopatogenezlerinin anlaşılması, demir birikiminin primer ya da sekonder role sahip olduğunun zamanla daha iyi anlaşılması terapötik yaklaşımları daha etkin kılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Hayflick SJ. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (formerly Hallervorden-Spatz syndrome). *J Neurol Sci* 2003;207:106-107.
2. Thomas M, Jankovic J. Neurodegenerative disease and iron storage in the brain. *Curr Opin Neurol* 2004;17:437-442.
3. Curtis AR, Fey C, Morris CM, et al. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nat Genet* 2001;28:350-354.
4. Gitlin JD. Aceruloplasminemia. *Pediatr Res* 1998;44:271-276.
5. Higgins JJ, Patterson MC, Papadopoulos NM, Brady RO, Pentchev PG, Barton NW. Hypoprebetalipoproteinemia, acanthocytosis, retinitis pigmentosa, and pallidal degeneration (HARP syndrome). *Neurology* 1992;42:194-8.
6. Simonati A, Trevisan C, Salviati A, Rizzuto N. Neuroaxonal dystrophy with dystonia and pallidal involvement. *Neuropediatrics* 1999;30:151-4.
7. Zhou B, Westaway SK, Levinson B, et al. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nat Genet* 2001;28:345-349.
8. Haacke EM, Chengb NYC, Housec MJ, Liub Q, Neelavallib J, Oggd RJ, Khanb A, Ayazb M, Kirsche W, Obenaus A. Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance Imaging* 2005;23:1-25.
9. Ortiz E, Pasquini JM, Thompson K, Felt B, Butkus G, Beard J, Connor JR. Effect of manipulation of iron storage, transport, or availability on myelin composition and brain iron content in three different animal models. *J Neurosci Res* 2004;77: 681-689.
10. Jorgenson LA, Wobken JD, Georgieff MK. Perinatal iron deficiency alters apical dendritic growth in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Dev Neurosci* 2003;25:412-420.
11. Beard J, Erikson KM, Jones BC. Neonatal iron deficiency results in irreversible changes in dopamine function in rats. *J Nutr* 2003;133:1174-1179.
12. Ramsey AJ, Hillas PJ, Fitzpatrick PF. Characterization of the active site iron in tyrosine hydroxylase. Redox states of the iron. *J Biol Chem*. 1996;271:24395-24400.
13. Connor JR, Snyder BS, Beard JL, Fine RE, Mufson EJ. Regional distribution of iron and iron-regulatory proteins in the brain in aging and disease. *J Neurosci Res* 1992;31:327-335.
14. Levenson CW, Tassabehji NM. Iron and ageing: an introduction to iron regulatory mechanisms. *Ageing Res Rev* 2004;3: 251-263.
15. Hájek M, Adamoviãová M, Herynek V, Koch A, JírÛ F, Kšepelová A, Dezortová M. MR relaxometry and ¹H MR spectroscopy for the determination of iron and metabolite concentrations in PKAN patients. *Eur Radiol* 2005;15:1060-1068.
16. Spatz H. Den Eisennachweis im Gehirne, besonders in Zentren des extrapyramidal-motorischen systems. *Z Ges Neuronal Psychiat Berl* 1922;77:26.
17. Schenker C, Meier D, Wichman W, Boesiger P, Valavanis A. Age distribution and iron dependency of the T2 relaxation time in the globus pallidus and putamen. *Neuroradiology* 1993;35:119-124.

18. Griffiths PD, Crossman AR. Distribution of iron in the basal ganglia and neocortex in postmortem tissue in Parkinson's disease and Alzheimer disease. *Dementia* 1993;4:61-65.
19. Hallervorden J, Spatz H. Strange illness in the extrapyramidal system with special participation of the globus pallidus and the Substantia nigra: A contribution to the relations between these two centers. *Z Ges Neurol Psychiat* 1922;79:254-302.
20. Swaiman KF. Hallervorden-Spatz Syndrome and brain iron metabolism. *Arch Neurol* 1991;48:1285-1293.
21. Swaiman KF. Hallervorden-Spatz syndrome. *Pediatr Neurol* 2001;25:102-108.
22. Dooling EC, Schoene WC, Richardson EP Jr. Hallervorden Spatz Syndrome. *Arch Neurol* 1974;30:70-83.
23. Nardocci N, Rumi V, Combi ML, Angelini L, Mirabile D, Bruzzone MG. Complex tics, stereotypies, and compulsive behavior as clinical presentation of a juvenile progressive dystonia suggestive of Hallervorden-Spatz disease. *Mov Disord* 1994;9:369-371.
24. Scarano V, Pellicchia MT, Filla A, Barone P. Hallervorden-Spatz syndrome resembling a typical Tourette syndrome. *Mov Disord* 2002;17:618-620.
25. Vaher U, Napa A, Nurmiste A, Piirsoo A, Sibul H, Talvik T. Four siblings with Hallervorden-Spatz disease. *Brain Dev* 2001;23:236-239.
26. Klepper J, Schaper J, Raca G, Coryell J, Das S, Hayflick S, Voit T. Progressive dystonia in a 12-year-old boy. *Eur J Ped Neurol* 2003;7:85-88.
27. Vasconcelos Om, Harter DH, Duffy C, McDonough B, Seidman JG, Seidman CE, et al. Adult Hallervorden-Spatz syndrome simulating amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2003;28:118-122.
28. Gordon N. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (Hallervorden-Spatz syndrome). *Eur J Paediatr Neurol* 2002;6:243-247.
29. Rock CO, Calder RB, Karim MA, Jackowski S. Pantothenate kinase regulation of the intracellular concentration of coenzyme A. *J Biol Chem* 2000;274:1377-1383.
30. Houlden H, Lincoln S, Farrer M, et al. Compound heterozygous PANK2 mutations confirm HARP and Hallervorden-Spatz syndromes are allelic. *Neurology* 2003;61:1423-26.
31. Bertrand E. Neurodegeneration with brain iron accumulation, type-I (NBIA-I) (formerly Hallervorden-Spatz disease). Part I: clinical manifestation and treatment. *Neurol Neurochir Pol* 2002;36:947-58.
32. Sethi KD, Adams RJ, Loring DW, el Gammal T. Hallervorden-Spatz syndrome: clinical and magnetic resonance imaging correlations. *Ann Neurol* 1988;24:692-694.
33. Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, Zhou B, Johnson MA, Ching KH, Gitschier J. Genetic, clinical and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz Syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:33-40.
34. Vogl T, Bauer M, Seiderer M, Rath M. Nuclear magnetic resonance in the Hallervorden-Spatz syndrome. *Digitale Bilddiagn* 1984;4(2):66-68.
35. Littrup PJ, Gebarski SS. MR imaging of Hallervorden-Spatz disease. *J Comput Assist Tomogr* 1985;9(3):491-493.
36. Pedespan JM, Fontan D, Castell JF, Langlade P, Guillard JM. Contribution of nuclear magnetic imaging in the diagnosis of Hallervorden-Spatz syndrome. *Arch Fr Pediatr* 1993;50(1):35-37.
37. Gallucci M, Cardona F, Arachi M, et al. Follow-up MR studies in Hallervorden-Spatz disease. *J Comput Assist Tomogr* 1990;14:118-120.
38. Savoirdo M, Halliday WC, Nardocci N, et al. Hallervorden-Spatz disease: MR and pathologic findings. *Am J Neuroradiol* 1993;14:155-162.
39. Hayflick SJ. Pantothenate Kinase Associated Neurodegeneration (PKAN) and Related Disorders. *AAN* 2002;3:1-17.
40. Baumeister FAM, Auer DP, Hörtnagel K, et al. The eye-of-the-tiger sign is not a reliable disease marker for Hallervorden-Spatz syndrome. *Neuropediatrics* 2005;36:221-2.
41. Davie CA, Barker GJ, Machado C et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in Steele-Richardson-Olszewski syndrome. *Mov Disord* 1997;12:767-771.
42. Molinuevo JL, Munoz E, Veldeoriola F, Tolosa E. The eye of the tiger sign in cortical-basal ganglionic degeneration. *Mov Disord* 1999;14:169-171.
43. Bardosa ER, Bitar MS, Bacheski LA, et al. Parkinsonismo precoço associado a lesões pallidais do tipo "eye of the tiger". *Arq Neuropsiquiatr* 1995;53:294-297.
44. Molinuevo JL, Munoz E, Valdeoriola F, Tolosa E. The eye of the tiger sign in cortico-basal ganglionic degeneration. *Mov Disord* 1999;14:169-171.
45. Mink JW. Basal ganglia motor function in relation to Hallervorden-Spatz syndrome. *Pediatr Neurol* 2001;25:112-117.
46. Koeppe AH, Dickson AC. Iron in the Hallervorden-Spatz syndrome. *Pediatr Neurol* 2001;25:148-155.
47. Guilleman RP. The eye-of-the-tiger sign. *Radiology* 2000;217:895-896.
48. Hayflick SJ. Unraveling the Hallervorden-Spatz syndrome: pantothenate kinase associated neurodegeneration is the name... *Current Opinion in Pediatrics* 2003;15:572-577.
49. Thomas M, Hayflick SJ, Jankovic J. Clinical Heterogeneity of Neurodegeneration With Brain Iron Accumulation (Hallervorden-Spatz Syndrome) and Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration. *Movement Disorders* 2004;19(1):36-42.
50. Wills AJ, Sawle GV, Guilbert PR, Curtis AR. Palatal tremor and cognitive decline in neuroferritinopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:91-92.
51. Maciel P, Cruz VT, Constante M, Iniesta I, Costa MC, Gallati S, Sousa N, Sequeiros J, Coutinho P, Santos MM. Neuroferritinopathy: Missense mutation in FTL causing earlyonset bilateral pallidal involvement. *Neurology* 2005;65: 603-605.

52. Pe'rez-Aguilar F, Burguera JA, Benlloch S, Berenguer M, Rayo'n JM. Aceruloplasminemia in an asymptomatic patient with a new mutation. Diagnosis and family genetic analysis. *J of Hepatol* 2005;42: 947-949.
53. Harris ZL, Durley AP, Mann TK, Gitlin JD. Targeted gene disruption reveals an essential role for ceruloplasmin in cellular iron efflux. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:10812-10817.
54. Miyajima H, Nishimura Y, Mizoguchi K, et al. Familial aceruloplasmin deficiency associated with blepharospasm and retinal degeneration. *Neurology* 1987;37:761-767.
55. Xu X, Pin S, Gathinji M, et al. Aceruloplasminemia: an inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1012:299-305.
56. Miyajima H, Kono S, Takahashi Y, Sugimoto M. Increased lipid peroxidation and mitochondrial dysfunction in aceruloplasminemia brains. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29:433-438.
57. Miyajima H. Aceruloplasminemia, an iron metabolic disorder. *Neuropathology* 2003;23:345-350.
58. Hellman NE, Schaefer M, Gerhke S, Stegen P, Hoffman WJ, Gitlin JD, et al. Hepatic iron overload in aceruloplasminemia. *Gut* 2000;47:858-860.
59. Ching KH, Westaway SK, Gitschier J, et al. HARP syndrome is allelic with pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Neurology* 2002;58:1673-1674.
60. Orrell RW, Amrolia PJ, Heald A, et al. Acanthocytosis, retinitis pigmentosa, and pallidal degeneration: a report of three patients, including the second reported case with hypoprebetalipoproteinemia (HARP syndrome). *Neurology* 1995;45:487-492.
61. Jellinger K, Seitelberger F, Rosenkranz W. Infantile neuroaxonal dystrophy. Early form with preferential cerebellar involvement. *Acta Neuropathol* 1968;10:123-131.
62. Rodriguez Costa T, Cabello A, Recuero-Fernandez E, et al. Infantile neuroaxonal dystrophy: a report of two new cases and a review of the literature published over the past ten years. *Rev Neurol* 2001;33:443-447.
63. Hörtnagel K, Nardocci N, Zorzi G, Garavaglia B, Botz E, Meitinger T, Klopstock T. Infantile neuroaxonal dystrophy and pantothenate kinase-associated neurodegeneration Locus heterogeneity. *Neurology* 2004;63:922-924.
64. Farina L, Nardocci N, Bruzzone MG, et al. Infantile neuroaxonal dystrophy: neuroradiological studies in 11 patients. *Neuroradiology* 1999;41:376-380.
65. Malandrini A, Cavallaro T, Fabrizi GM, et al. Ultrastructure and immunoreactivity of dystrophic axons indicate a different pathogenesis of Hallervorden-Spatz disease and infantile neuroaxonal dystrophy. *Virchows Arch* 1995;427:415-421.
66. Morgan NV, Westaway SK, Morton SE, et al. PLA2G6, encoding a phospholipase A2, is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. *Nat Genet* 2006;38(7):752-754.
67. Durupt S, Durieu I, Nove-Josserand R, et al: [Hereditary hemochromatosis]. *Rev Med Interne* 2000;21(11):961-971.
68. Leussink VI, Flachenecker P, Brechtelsbauer D, et al. Superficial siderosis of the central nervous system: pathogenetic heterogeneity and therapeutic approaches. *Acta Neurol Scand* 2003;107:54-61.
69. Harvey RJ, Summerfield JA, Fox NC, Warrington EK, Rossor MN. Dementia associated with haemochromatosis. A report of two cases. *Eur J Neurol* 1997;4:318-22.
70. Nielsen JE, Jensen LN, Krabbe K. Hereditary haemochromatosis: a case of iron accumulation in the basal ganglia associated with a parkinsonian syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:318-21.
71. Cosee M, Durr A, Schmitt M, et al. Friedreich's ataxia: point mutations and clinical presentation of compound heterozygotes. *Ann Neurol* 1999;45:673-675.
72. Campuzano V, Montermini L, Lutz Y, et al. Frataxin is reduced in Friedreich ataxia patients, and is associated with mitochondrial membranes. *Hum Mol Genet* 1997;6:1771-80.
73. Becker E, Richardson DR. Frataxin: its role in iron and the pathogenesis of Friedreich's ataxia. *Int J Biol Chem Cell Biol* 2001;33:1-10.
74. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
75. Alzheimer's disease. Editör, Mendez FM, Cummings JL. Dementia. A clinical approach. Butterworth-Heinemann, Philadelphia, 3. baskı, 2003:67-119.
76. Gerlach M, Ben-Shachar D, Riederer P, Youdim MBH. Altered brain metabolism of iron as a cause of neurodegenerative diseases? *J Neurochem* 1994;63:793-807.
77. Small SA, Perera GM, DelaPaz R, Mayeux R, Stern Y. Differential regional dysfunction of the hippocampal formation among elderly with memory decline and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999;45:466-72.
78. Small SA, Nava AS, Perera GM, DelaPaz R, Stern Y. Evaluating the function of hippocampal subregions with high-resolution MRI in Alzheimer's disease and aging. *Microsc Res Tech* 2000;51:101-8.
79. Connor JR. Proteins of iron regulation in the brain in Alzheimer's disease. In: Lauffer RB, editor. *Iron and Human Disease*. Boca Raton: CRC Press;1992:365-93.
80. Quintana C, Bellefqih S, Laval JY, Guerquin-Kern JL, Wu TD, Avila J, Ferrer I, Arranz R, Patiño C. Study of the localization of iron, ferritin, and hemosiderin in Alzheimer's disease hippocampus by analytical microscopy at the subcellular level. *J Struc Biol* 2006;153:42-54.
81. Honda K, Smith MA, Zhu X, Baus D, Merrick WC, Tartakov AM, Hattier T, Harris PL, Siedlak SL, Fujioka H, Liu Q, Moreira PI, Miller FP, Nunomura A, Shimohama S, Perry G. Ribosomal RNA in Alzheimer Disease is oxidized

- by bound redoxactive iron. *J Biol Chem* 2005;280:20978-20986.
82. Moalem S, Percy ME, Andrews DF, Kruck TP, Wong S, et al. Are haemochromatosis mutations involved in Alzheimer's disease? *Am J Med Genet* 2000;93:58-66.
 83. Sampietro M, Caputo L, Casatta A, Meregalli M, Pellagatti A, Tagliabue J, et al. The haemochromatosis gene affects the age of onset of sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2001;22:563-8.
 84. (Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-4.
 85. Riederer P, Sofic E, Rausch W-D, Schmidt B, Reynolds GP, Jellinger K, et al. Transition metals, ferritin, glutathione, and ascorbic acid in Parkinsonian brains. *J Neurochem* 1989;52:515-20.
 86. He Y, Thong PS, Lee T, et al. Dopaminergic cell death precedes iron elevation in MPTP-injected monkeys. *Free Radic Biol Med* 2003;35:540-547.
 87. Faucheux BA, Martin ME, Beaumont C, Hauw JJ, Agid Y, Hirsch EC. Neuromelanin associated redox-active iron is increased in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease. *J Neurochem* 2003;86:1142-8.
 88. Shamoto NM, Maruyama W, Yi H, Akao Y, Tribl F, Gerlach M, Osawa T, Riederer P, and Naoi M2. Neuromelanin induces oxidative stress in mitochondria through release of iron: mechanism behind the inhibition of 26S proteasome. *J Neural Transm* (2005): *J Neural Transm* 2005 Dec 16; [baski öncesi].
 89. Felletschin B, Bauer P, Walter U, et al. Screening for mutations of the ferritin light and heavy genes in Parkinson's disease patients with hyperechogenicity of the substantia nigra. *Neurosci Lett* 2003;352:53-56.
 90. Kosta P, Argyropoulou MI, Markoula S, Konitsiotis S. MRI evaluation of the basal ganglia size and iron content in patients with Parkinson's disease. *J Neurol*. 2006 Jan;253(1):26-32.
 91. Bartzokis G, Cummings JL, Markham CH, Marmarelis PZ, Treciakas LJ, Tishler TA, Marder SR, Mintz J. MRI evaluation of brain iron in earlier- and later-onset Parkinson's disease and normal subjects. *Magn Reson Imaging*. 1999;17:213-22.
 92. Becker G, Berg D. Neuroimaging in Basal Ganglia Disorders: Perspectives for Transcranial Ultrasound. *Mov Disord* 2001;16:23-32.
 93. Wenning GK, Seppi K, Scherfler C, Stefanova N, Puschban Z. Multiple System Atrophy. *Sem Neurol* 201; 21:33-40.
 94. Wenning GK, Geser F, Stampfer-Kountchev M, Tison F. Multiple System Atrophy: An Update. *Mov Disord* 2003;18(Suppl. 6):S34-S42.
 95. Dickson DW, Lin W, Liu W, Yen S. Multiple System Atrophy: A Sporadic Synucleinopathy. *Brain Path* 1999;9:721-732.
 96. Hashimoto M, Hsu LJ, Sisk A, Xia Y, Takeda A, Sundsmo M, Masliah E. Human recombinant NACP/alphasynuclein is aggregated and fibrillated in vitro: relevance for Lewy body disease. *Brain Res* 1998;799:301-306.
 97. Bhattacharya K, Saadia D, Eisenkraft B, Yahr M, Olanow W, Drayer B et al. (2002) Brain magnetic resonance imaging in multiple-system atrophy and Parkinson disease: a diagnostic algorithm. *Arch Neurol* 2002;59:835-842.
 98. Watanabe H, Fukatsu H, Hishikawa N, Hashizume Y, Sobue G. Field strengths and sequences influence putaminal MRI findings in multiple system atrophy. *Neurology* 2004;62:671.
 99. Vymazal J, Righini A, Brooks RA, Canesi M, Mariani C, Leonardi M, Pezzoli G. T1 and T2 in the brain of healthy subjects, patients with Parkinson's disease, and patients with multiple system atrophy: relation to iron content. *Radiology* 1999;211:489-495.
 100. Litvan I. Progressive supranuclear palsy. Editör Litvan I. Atypical parkinsonian disorders. Humana press, New Jersey, 2005:287-308.
 101. Dickson DW. Neuropathologic differentiation of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neurol* 1999;246[Suppl 2]:II/6-II/15.
 102. Quintana C, Cowley JM, Marhic C. Electron nanodivraction And high resolution electron microscopy studies of the structure and Composition of physiological and pathological ferritin. *J. Struct. Biol* 2004;147:166-178.
 103. Schrag A, Good CD, Miszkiel K, Morris HR, Mathias CJ, Lees AJ, Quinn NP. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology* 2000;54:697-702.
 104. Boeve BF. Corticobasal degeneration. The syndrome and the disease. Editör Litvan I. Atypical parkinsonian disorders. Humana press, New Jersey, 2005:309-334.
 105. Savoirdo M, Grisoli M, Girotti F. Magnetic resonance imaging in CBD, related atypical parkinsonian disorders, and dementias. Editörler: Litvan I, Goetz C, Lang AE. Lippincott Williams and Wilkins: Corticobasal degeneration and related disorders. *Adv Neurol* 2000;82:197-208.
 106. Mizuno Y, Ozeki M, Iwata H, Takeuchi T, shihara R, Hashimoto N, Kobayashi H, Iwai K, Ogasawara S, Ukai K, Shibayama H. A case of clinically and neuropathologically atypical corticobasal degeneration with widespread iron deposition. *Acta Neuropathol* 2002;103:288-294.
 107. Brown RH. Adult and juvenile Amyotrophic Lateral Sclerosis and related motor neuron diseases. Kitap: Myology. Editörler: Engel AG, Armstrong CF. McGraw-Hill 2004:1865-1888.
 108. 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 Jun;130(2):203-8.
 109. Carri MT, Ferri A, Cozzolino M, Calabrese 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.
 110. Shaw PJ, Ince PG, Falkous G, Mantle D. Oxidative damage to protein in sporadic motor neuron disease spinal cord.

- Ann Neurol 1995 38:691-695.
111. Guegan C, Vila M, Rosoklija G, Hays AP, Przedborski S. Recruitment of the mitochondrial-dependent apoptotic pathway in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci* 2001 21:6569-6576.
 112. Dietrich RB, Bradley WG. Iron accumulation in the basal ganglia following severe ischemic-anoxic insults in children. *Radiology* 1988;168:203-6.
 113. Hickman SJ, Ward NS, Surtees RAH, Stevens JM, Farmer SF. How broad is the phenotype of Hallervorden-Spatz disease? *Acta Neurol Scand* 2001;103:201-203.
 114. Connor JR, Menzies SL, Burdo JR, Boyer PJ. Iron and iron management proteins in neurobiology. *Pediatr Neurol* 2001;25:118-29.
 115. Gerald M. Roth, Belinda Sun, Fred S. Greensite, Ira T. Lott, and Rosalind B. Dietrich. Premature Aging in Persons with Down Syndrome: MR Findings. *Am J Neuroradiol* 1996;17:1283-1289.
 116. Senior K. New genes reveal major role for iron in neurodegeneration. *Lancet* 2001;358:302.
 117. Singhi P, Mitra S. Hallervorden-Spatz disease: late infantile type. *J Child Neurol* 1997;12:280-282.
 118. Albright AL, Barry MJ, Fasick P, Barron W, Shultz B. Continuous intrathecal baclofen infusion for symptomatic generalized dystonia. *Neurosurgery* 1996;38:934-939.
 119. Diego MR, Garcia JN. Enfermedad de Hallervorden-Spatz y toxina botulinica. *An Esp Pediatr* 1997;47:443-444.
 120. Justesen CR, Penn RD, Kroin JS, Egel RT. Stereotactic pallidotomy in a child with Hallervorden-Spatz disease. *J Neurosurg* 1999 90:551-554.
 121. Dressler D, Wittstock M, Benecke R. Botulinium toxin for treatment of jaw opening dystonia in Hallervorden-Spatz syndrome. *Eur Neurol* 2001;45:287-288.
 122. Loreal O, Turlin B, Pigeon C, et al. Aceruloplasminemia: new clinical, pathophysiological and therapeutic insights. *J Hepatol* 2002;36:851-856.
 123. Richardson DR. Friedreich's ataxia: iron chelators that target the mitochondrion as a therapeutic strategy. *Expert Opin Inv Drugs* 2003;12:235-245.
 124. Shachar DB, Kahana N, Kampel V, et al. Neuroprotection by a novel brain permeable iron chelator, VK-28, against 6-hydroxydopamine lesion in rats. *Neuropharmacology* 2004;46:254-263.
 125. Kaur D, Yantiri F, Rajagopalan S, et al. Genetic or pharmacological iron chelation prevents MPTP-induced neurotoxicity in vivo: a novel therapy for Parkinson's disease. *Neuron* 2003;37:899-909.