



Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Perspectives in Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/permed



EINGELADENER ÜBERSICHTSARTIKEL

Die Rolle von Mangan bei neurodegenerativen Erkrankungen[☆]



Aaron B. Bowman^a, Gunnar F. Kwakye^a,
Elena Herrero Hernández^c, Michael Aschner^{b,*}

^a Department of Neurology, Vanderbilt Kennedy Center, Center for Molecular Toxicology, Vanderbilt University Medical Center, 465 21st Ave S., Nashville, TN 37232-8552, USA

^b Department of Pediatrics, Pharmacology, Vanderbilt Kennedy Center, Center for Molecular Toxicology, Vanderbilt University Medical Center, 2215-B Garland Ave., Nashville, TN 37232-0414, USA

^c Department of Molecular and Medical Genetics, Oregon Health & Science University, 3181 S.W. Sam Jackson Park Rd., Portland, OR 97239-3098, USA

Eingegangen am 26. Juli 2011; angenommen am 16. August 2011

SCHLÜSSELWÖRTER

Mangan;
Neurodegenerative
Erkrankungen;
Essenzialität;
Transport

Zusammenfassung Mangan (Mn) ist ein ubiquitäres essenzielles Spurenelement, das für normales Wachstum, Entwicklung und zelluläre Homöostase erforderlich ist. Exposition gegenüber hohen Mengen an Mn verursacht eine klinische Störung, die durch extrapyramidale Symptome gekennzeichnet ist und dem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) ähnelt. Der vorliegende Übersichtsartikel konzentriert sich auf die Rolle verschiedener Transporter bei der Aufrechterhaltung der Mn-Homöostase im Gehirn sowie die aktuellen methodologischen Fortschritten bei der Echtzeitbestimmung des intrazellulären Mn-Gehalts. Wir geben außerdem einen Überblick über die Rolle von Mn beim IPS, diskutieren die Ähnlichkeiten (und Unterschiede) zwischen Manganismus und IPS und den Zusammenhang zwischen α -Synuclein und Mn-bedingter Proteinaggregation sowie zwischen mitochondrialen Funktionsstörungen, Mn und PS. In weiteren Abschnitten des Übersichtsartikels behandeln wir den Zusammenhang zwischen Mn und der Huntington-Krankheit (HK) mit Schwerpunkt auf der Funktion von Huntingtin und der möglichen Rolle einer veränderten Mn-Homöostase und der Toxizität von Mn bei HK. Wir schließen mit einer kurzen Übersicht über die mögliche Rolle von Mn bei der Entstehung der Alzheimer-Krankheit (AK), der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) und von Prionenerkrankungen. Wann immer möglich besprechen wir die mechanistischen Gemeinsamkeiten zwischen Mn-induzierter Neurotoxizität und neurodegenerativen Störungen.

© 2014 Published by Elsevier GmbH. Cet article est publié en Open Access sous licence [CC BY-NC-ND](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

DOI von Original Artikel: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2011.08.144>.

[☆] Dieser Artikel wurde in Englisch als Invited Review im Journal of Trace Elements in Medicine and Biology 25 (2011) 191–203 publiziert. Aus dem Englischen von: Cornelia Schmutzler. E-Mail-Adresse: CABSchmutzler@aol.com. Deutsche Version online verfügbar seit: 17. Dezember 2013.

* Korrespondierender Autor.

E-Mail-Adresse: michael.aschner@vanderbilt.edu (M. Aschner).

Inhalt

Essenzialität und Toxizität von Mn	92
Mn: Biologie und Homöostase in Geweben	93
Mn-Transporter im Gehirn	93
Methoden zum Nachweis von Mn in biologischen Proben	95
Überblick über die Rolle von Mn und anderer Metalle bei der Neurodegeneration.....	96
Manganexposition und Parkinson-Syndrom.....	97
Manganismus vs. Parkinson-Syndrom.....	97
Exposition gegenüber Mn und Zusammenhang mit dem Parkinson-Syndrom beim Menschen	97
α -Synuclein und Mn-bedingte Proteinaggregation.....	97
Mitochondriale Funktionsstörungen, Mn und Parkinson-Syndrom	98
Mn und die Huntington-Krankheit.....	98
Die Rolle von Umweltfaktoren bei der Huntington-Krankheit	98
Zusammenhang zwischen HTT-Funktion und Metallen.....	99
Die Rolle von Veränderungen der Homöostase und der Toxizität von Metallen bei der Neuropathologie der Huntington-Krankheit.....	99
Entdeckung einer Krankheits-Giftstoff-Interaktion bei Mn-Exposition und Huntington-Krankheit	99
Mn und Amyotrope Lateralsklerose (ALS)	99
Mn und Prionenerkrankungen.....	100
Mn und Alzheimer-Krankheit (AK)	101
Zukünftige Forschungsrichtungen.....	101
Offenlegung von Interessenkonflikten	101
Danksagungen.....	101

Essenzialität und Toxizität von Mn

Mn ist ein ubiquitäres essenzielles Spurenelement, das für normales Wachstum, Entwicklung und zelluläre Homöostase erforderlich ist [1]. Mn ist insbesondere wichtig für die Knochenbildung, den Fett- und Kohlehydratstoffwechsel, die Blutzuckerregulation und die Calciumresorption. Bei Menschen und Tieren fungiert Mn als Kofaktor einer Reihe von Enzymen, die für die Funktion von Neuronen und Gliazellen erforderlich sind, sowie von Enzymen, die bei Synthese und Metabolismus von Neurotransmittern eine Rolle spielen [2–4]. Darüber hinaus zeigen *in-vitro*-Daten, dass Mn an der Induktion der Ausbildung von Zellfortsätzen durch die Astrozyten beteiligt ist [5]. Mn liegt in verschiedenen chemischen Formen vor, darunter verschiedene Oxidationsstufen (Mn^{2+} , Mn^{3+} , Mn^{4+} , Mn^{6+} , Mn^{7+}), Salze (Sulfate und Gluconate) und Chelate (Aspartate, Fumarate, Succinate). Die vielfältigen chemischen Eigenschaften von Mn ermöglichen seine industrielle Verwendung bei der Herstellung von Glas und Keramik, in Klebmitteln, beim Schweißen, in Farben, in Antiklopfmitteln für Benzin (Methylcyclopentadienyl-Mangan-Tricarbonyl, MMT) und für viele weitere Zwecke. Mn-Mangel ist zwar selten, kann aber zu Geburtsfehlern, Fortpflanzungsstörungen, Knochenmissbildungen, Schwäche und einer erhöhten Anfälligkeit für Krampfanfälle beitragen [6,7]. Die Aufnahme von Mn erfolgt in der Hauptsache durch die Ernährung, dermale Resorption und Inhalation. Mn findet sich in der Nahrung vor allem in Vollkorn, Nüssen und Samen, Tee, Gemüse, Ananas und Bohnen. Ungeachtet seiner essenziellen Funktion bei vielerlei Stoffwechselprozessen kann sich Mn bei übermäßiger Exposition im Gehirn anreichern und dort Funktionsstörungen des Basalgangliensystems verursachen, die zu einer schweren, dem PS ähnlichen neurologischen Erkrankung führen [8].

Der Mn-Gehalt im Gehirn liegt bei etwa 1–2 g/g Trockengewicht. Bei extremer Exposition variiert die Konzentration

von Mn je nach Gehirnregion. Es ist wichtig festzuhalten, dass der höchste Mn-Spiegel beim Menschen im Globus pallidus und bei Ratten im Hypothalamus gefunden wird [9,10]. Übermäßige und langfristige Exposition gegenüber Mn im Rahmen einer Tätigkeit z.B. als Schweißer oder im Bergbau, durch Inhalation von Verbrennungsprodukten des Antiklopfmittels MMT in Treibstoff oder aufgrund hoher Mn-Konzentrationen in Grund- oder Quellwasser führt zu Akkumulation von Mn in den dopaminreichen Regionen der Basalganglien. Tatsächlich wurde durch spektroskopische Untersuchungen an Ratten gezeigt, dass sich nach Exposition die höchsten Mn-Mengen in den Mitochondrien der Basalganglien anreichern [11,12]. Dies verursacht eine klinische Störung, die als Manganismus bezeichnet wird und die durch eine Reihe extrapyramidaler Symptome gekennzeichnet ist, die denen des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) ähneln, wie z.B. Anorexie, Apathie und Muskel- und Gelenkschmerzen. Kurz nach Einsetzen dieser Symptome zeigen die Patienten außerdem Gedächtnisverlust, Zwangshandlungen, Sehstörungen, Sinnestäuschungen und Wahnvorstellungen sowie Verwirrtheit, was klinisch als „Locura manganica“ oder „Mangan-Verrücktheit“ bezeichnet wird [13]. Mn-Überladung schädigt zwei lebenswichtige Organe, das Gehirn und die Lunge, das letztere infolge von Inhalation [14,15]. Erhöhte Mn-Spiegel im Gehirn sind mit einer Beeinträchtigung der Eisenhomöostase, Exzitotoxizität, Funktionsstörungen der Mitochondrien, oxidativem Stress, Induktion von Proteinaggregation und Veränderungen bei der Homöostasebedingungen anderer divalenter Metalle verbunden, die von denselben Transportersystemen wie Mn transportiert werden. Über einen möglichen Zusammenhang zwischen erhöhten Mn-Spiegeln und störenden Effekten auf die Neurochemie von Neurotransmittern herrscht zwar Uneinigkeit, es wurde jedoch vorgeschlagen, dass Mn die Konzentration der Neurotransmitter γ -Aminobuttersäure (GABA), Dopamin und Glutamat im Gehirn ändern könnte [7,16].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/331703>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/331703>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)