



H63D Syndrome Research Consortium

INFORMATIONEN FÜR DEN KLINISCHEN ALLTAG

Korrespondenz an team@h63d.org

Eine offizielle Information für Mediziner, Betroffene und Angehörige

Das Oshtoran Syndrome und das H63D Syndrom-Spektrum

Dieses Paper wurde durch Dr. Georg Schuster und Team (Jewish University, JUC) peer-reviewed.

Das sogenannte **Oshtoran-Syndrom** – in der internationalen Wissenschaftsgemeinde auch als "H63D-Syndrom Typ-3" geführt – ist eine seltene, aber klinisch und molekular gut dokumentierte Erkrankung, die zum Formenkreis der sogenannten H63D-Syndrome zählt. Diese Gruppe basiert auf der homozygoten Mutation des Gens HFE (H63D/H63D), **allerdings in keiner Weise** im Kontext einer Hämochromatose, sondern auf einem **davon komplett unabhängigen Krankheitsmechanismus**.

Die Pathophysiologie des Oshtoran-Syndroms beruht auf drei Säulen:

1. Einer homozygoten H63D-Mutation, die zu einer **nicht-reagiblen Hypotransferrinämie** führt, wodurch hohe Transferrinsättigungswerte bei gleichzeitig relativ oder stark erniedrigtem Ferritin entstehen, prägen das klinische Bild entscheidend mit. Das überschüssige, nicht an Transferrin gebundene Eisen (NTBI) **ist hoch toxisch und setzt sich in den Körperzellen fest**, vor allem in jeglichem Parenchymgewebe, speziell in der Leber, den Gonaden, im Herz sowie im Gehirn; hier vor allem in der Substantia nigra sowie in den Basalganglien. Es kann mit keiner heute bekannten Therapie (Stand 2025) aus dem Körper entfernt werden, da die Patienten dann an Ferritinmangel sterben, bevor auch nur eine kleine nennenswerte Menge NTBI entfernt wurde.
2. Einer mitochondrialen Fehlregulation, meist x-chromosomal vererbt (daher nur Männer betroffen), die zu ATP-Mangel und Funktionsstörungen in praktisch allen Zelltypen führen kann.
3. Einer sogenannten Second-Hit-Konstellation – meist ein starker Infekt, Trauma, organischer Stress oder hormoneller Übergang – die das Syndrom klinisch manifest werden lässt.

Das Oshtoran-Syndrom ist unheilbar, verläuft immer progredient und betrifft potenziell alle Organsysteme. Das Grundproblem ist eine schleichende, aber anhaltende **Entgleisung der körperlichen Homöostase**. Die vegetative Regulation, die Organ- und Drüsensteuerung, die hormonelle Achsenintegration sowie die Regulation des innaten Teil des Immunsystems geraten zunehmend aus dem Gleichgewicht, **mit letztendlich katastrophalen Folgen**.

Welche Symptome wann auftreten, ist individuell verschieden. Die Symptome reichen von neurologischen und endokrinologischen Auffälligkeiten bis hin zu Herzrhythmusstörungen,

Hautveränderungen, motorischen Ausfällen und kognitiven Einbrüchen. Das Spektrum ist breit, aber es folgt einer klinischen Logik, die im Kontext des Syndroms nachvollziehbar wird.

Außerhalb spezialisierter Kreise ist das Oshtoran-Syndrom wenig bekannt. Das H63D-Syndrom-Konsortium – ein unabhängiger, nicht-kommerzieller und demokratischer Verbund von mittlerweile über 300 Forscherinnen und Forschern weltweit – hat sich dafür entschieden, die Betroffenen nicht dem US-zentrierten System, teils problematischen Wissenschaftssystem auszuliefern. **Es wird eine offene, EU-geförderte Art der Wissenschaft gepflegt.**

Auf Englisch: "From the bed side to the bed side".

Gemeint ist damit ein medizinischer Wissenstransfer direkt von Arzt zu Arzt, komplett frei von wirtschaftlichen und sonstigen Interessen.

Im Jahr 2024 waren gut über 11.500 Fälle des Oshtoran-Syndroms im internationalen Register dokumentiert – Tendenz steigend. Dennoch ist das Syndrom weiterhin als selten klassifiziert und **die Patienten oft Jahre bis Jahrzehnte Fehldiagnosen ausgesetzt**. Besonders schädlich ist in diesem Zusammenhang die Gleichsetzung mit psychosomatischen oder funktionellen Störungen. **Die Erkrankung ist rein organisch, ohne jegliche Ausnahme - auch bei vermeintlich psychiatrischen Störungen.**

Alle wissenschaftlichen Veröffentlichungen zum Oshtoran-Syndrom und zur H63D-Familie sind als sogenannte weiße Literatur publiziert – peer-reviewed, mit DOI versehen, nachvollziehbar. Dass im Internet noch ältere Preprints kursieren, liegt unter anderem daran, dass angelsächsische Plattformen wie Authoria oder ESS sich weigern, Preprints zurückzuziehen, sobald die Arbeiten anderweitig offiziell veröffentlicht sind. Dadurch entsteht bei Suchmaschinen eine Überlagerung, **die fälschlich den Eindruck grauer Literatur erwecken kann**. Dies ist nicht der Fall.

Die offizielle Webseite des Konsortiums lautet www.H63D.org

Dort finden sie erste Informationen. Die Literatursuche sollte über Google Scholar, Zenodo, Figshare, das Harvard Dataverse und Google selbst erfolgen. **US- und UK-basierte Datenbanken führen ins Nichts**, s.o. Der innovative schwäbisch-alemannische Verleger www.swabian.org sorgt mit Rückenwind der EU- für höchstmögliche akademische Standards, in einem modernen und von der EU geförderten Wissenschaftskosmos. Veröffentlichungen dort sind peer-reviewed und nachvollziehbar referenziert.

Wichtig:

Eine einmal solide gestellte Diagnose des Oshtoran-Syndroms sollte niemals infrage gestellt werden. Der Krankheitsverlauf ist komplex, aber behandelbar. Umwege über allgemeine Kliniken ohne Fachkenntnis oder Rehasentren können den Patienten auf das Massivste schaden. Es ist riskant



„Zweitmeinungen“ aus unbeteiligten Einrichtungen einzugehen – insbesondere nicht, wenn sie aus persönlichen Netzwerken oder gar aus dem privaten Umfeld stammen.

Die Regel „Primum non nocere“ – zuallererst nicht schaden – gilt auch hier. **Eine Rückverweisung in eine allgemeine Klinik, eine unnötige Umstellung der Medikation oder das Infragestellen der Diagnose kann medizinisch katastrophale Folgen haben.** Der Patient gehört in mit dem Syndrom erfahrene Hände.

Je früher die Behandlung beginnt, desto besser sind die Langzeitprognosen. Je später das Syndrom erkannt wird, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer schweren Multisystemerkrankung mit hoch problematischer Prognose.

Für weiterführende Informationen: www.H63D.org

Riku Honda, M.Sc.

Tokio

Vorsitzender des International H63D Syndrom Consortium

Vize-Vorsitzender des Forschungs-Teams Adams

Prof. Dr. Carolina Diamandis

Athen

Leitende wissenschaftliche Beraterin



AUSWAHL AN QUELLEN

1. Castiella A, Urreta I, Zapata E, de Juan MD, Emparanza JI; Burnia Group. H63/H63D genotype and the H63D allele are associated in patients with hyperferritinemia to the development of metabolic syndrome. *Eur J Intern Med.* 2020 Feb;72:106-107. doi: 10.1016/j.ejim.2019.11.021. Epub 2019 Nov 30. PMID: 31796245.
2. Castiella A, Urreta I, Zapata E, de Juan MD, Emparanza JI; Burnia Group. H63/H63D genotype and the H63D allele are associated in patients with hyperferritinemia to the development of metabolic syndrome. *Eur J Intern Med.* 2020 Feb;72:106-107. doi: 10.1016/j.ejim.2019.11.021. Epub 2019 Nov 30. PMID: 31796245.
3. Barut G, Balci H, Bozdayi M, Hatemi I, Ozcelik D, Senturk H. Screening for iron overload in the Turkish population. *Dig Dis.* 2003;21(3):279-85. doi: 10.1159/000073985. PMID: 14571105.
4. Diamandis, Carolina, et al. "Oshtoran Syndrome (H63D Syndrome Type-3)." *Authorea Preprints* (2023).
5. Feldman, Jo, et al. "Oshtoran Syndrome aka Spider-Man's Disease or PANS-H63D-Instability-Syndrome: A rare illness amplified by pop culture and scientific perseverance." *Zenodo openAir: Vol* (2023).
6. Diamandis, Carolina, et al. "H63D syndrome (Oslo Syndrome) is clinically the iron sibling of Wilson's disease." *Authorea Preprints* (2022).
7. Pageot C, Bezin J, Smith A, Arnaud M, Salvo F, Haramburu F, Bégaud B, Pariente A; French Network of Pharmacovigilance Centres. Impact of Medicine Withdrawal on Reporting of Adverse Events Involving Therapeutic Alternatives: A Study from the French Spontaneous Reporting Database. *Drug Saf.* 2017 Nov;40(11):1099-1107. doi: 10.1007/s40264-017-0561-y. PMID: 28664354.
8. Papadopoulos, Anastasios, et al. "Prevalence of Narcolepsy in Patients with H63D syndrome." *Available at SSRN 3847055* (2021)
9. Andreeff M, Mono G, Kohn R, Kuhn E. Herzbeteiligung bei Hämochromatose [Heart involvement in hemochromatosis]. *Verh Dtsch Ges Inn Med.* 1971;77:436-8. German. PMID: 4265150.
10. Hauser SC. Hemochromatosis and the heart. *Heart Dis Stroke.* 1993 Nov-Dec;2(6):487-91. PMID: 8137055.
11. Unpublished data
12. Ker J. Hemochromatosis and the heart. Heavier than iron? *Int J Card.* 2014 Jan 1;170(3):e70-1. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.024. Epub 2013 Nov 21. PMID: 24331117
13. Bhandary S, Aguan K. Pyruvate dehydrogenase complex deficiency and its relationship with epilepsy frequency--An overview. *Epilepsy Res.* 2015 Oct;116:40-52. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2015.07.002. Epub 2015 Jul 8. PMID: 26354166
14. Oliveira AR, Valente R, Ramos J, Ventura L. Persistent hyperlactacidaemia: about a clinical case. *BMJ Case Rep.* 2013 May 22;2013:bcr2013009485. doi: 10.1136/bcr-2013-009485. PMID: 23704442; PMCID: PMC3670015
15. Mittal R, Debs LH, Patel AP, Nguyen D, Patel K, O'Connor G, Grati M, Mittal J, Yan D, Eshraghi AA, Deo SK, Daunert S, Liu XZ. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis. *J Cell Physiol.* 2017 Sep;232(9):2359-2372. doi: 10.1002/jcp.25518. Epub 2017 Apr 10. PMID: 27512962; PMCID: PMC5772764
16. Cramb KML, Beccano-Kelly D, Cragg SJ, Wade-Martins R. Impaired dopamine release in Parkinson's disease. *Brain.* 2023 Aug 1;146(8):3117-3132. doi: 10.1093/brain/awad064. PMID: 36864664; PMCID: PMC10393405
17. Russell, D. C. "Metabolic aspects of cardiac arrhythmias." *Current Opinion in Cardiology* 2.1 (1987): 63-69
18. European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation Committee for Science Guidelines; EACPR; Corrà U, Piepoli MF, Carré F, Heuschmann P, Hoffmann U, Verschuren M, Halcox J; Document Reviewers; Giannuzzi P, Saner H, Wood D, Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur Heart J.* 2010 Aug;31(16):1967-74. doi: 10.1093/eurheartj/ehq236. Epub 2010 Jul 19. PMID: 20643803. Del Hoyo JD, Nos P, Faubel R, Bastida G, Muñoz D, Valero-Pérez E, Garrido-Marín A, Bella P, Peña B, Savini C, Aguas M. Adaptation of TECCU App Based on Patients' Perceptions for the Telemonitoring of Inflammatory Bowel Disease: A Qualitative Study Using Focus Groups. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Mar 13;17(6):1871. doi: 10.3390/ijerph17061871. PMID: 32183103; PMCID: PMC7143635.
19. Echarri A, Vera I, Ollero V, Arajol C, Riestra S, Robledo P, Calvo M, Gallego F, Ceballos D, Castro B, Aguas M, García-López S, Marín-Jiménez I, Chaparro M, Mesonero P, Guerra I, Guardiola J, Nos P, Muñoz J. The Harvey-Bradshaw Index Adapted to a Mobile Application Compared with In-Clinic Assessment: The MediCrohn Study. *Telemed J E Health.* 2020 Jan;26(1):80-88. doi: 10.1089/tmj.2018.0264. Epub 2019 Mar 8. PMID: 30848700; PMCID: PMC6948001.
20. Holmen H, Singstad T, Ribu L, Jensen AL, Weldingh NM, Torbjørnsen A. Adapting a Patient-Reported Outcome Measure to Digital Outpatient Specialist Health Care Services for Type 1 Diabetes: User Involvement Study. *JMIR Hum Factors.* 2022 Nov 15;9(4):e38678. doi: 10.2196/38678. PMID: 36378513; PMCID: PMC9709667.

21. Iliopoulos, Ilias, Christin Huff, and Eric M. Graham. "Endocrine function in critical heart disease." *Critical Heart Disease in Infants and Children*. Elsevier, 2019. 186-191.
22. Frye et al. Pyruvate Dehydrogenase Deficiency (PDCD). Medscape. Abgerufen am 10.07.2023
23. Jakovleva, Irina, Nathan, Simon, Takakashi, Sachiko, Honda, Riku, & Diamandis, Carolina. (2023). Die mitochondriale NTBI-Glykolyse-Zytopathie (NG-Zytopathie). In Zenodo openAire: Vol. July 2023 <https://doi.org/10.5281/zenodo.8161327>
24. Honda, R., Asgari, A., Simon, N., & Diamandis, C. (2023). Amitradicain - Managing Oshtoran Syndrome (Case Study II). In Zenodo ePub: Bde. 08/23 (17.6). Zenodo ePub. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10003560>
25. Atanackovic D, Dalgaard-Mikkelsen S: Procaine and autonomic innervation. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1950 May;74(1):55-6. doi: 10.3181/00379727-74-17807. PMID: 15430388
26. Honda, R., Asgari, A., & Nathan, S. (2023). Amitradil - A safer alternative to Amitradicain for managing of Oshtoran Syndrome in patients with heart issues and all types of diabetes. In Zenodo ePub: Bde. 10/23. Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10003956>
27. Cooper, I: Procaine injection of the globus pallidus in Parkinsonism. *Psychiatr Q*. 1954 Jan;28(1):22-3. doi: 10.1007/BF01567035. PMID: 1315568
28. Johansen J, Yang J, Kleinhaus AL. Actions of procaine on specific nociceptive cells in leech central nervous system. *J Neurosci*. 1984 May;4(5):1253-61. doi: 10.1523/JNEUROSCI.04-05-01253.1984. PMID: 6726331; PMCID: PMC6564940
29. Koerts J, Leenders KL, Brouwer WH. Cognitive dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients: controlled and automatic behavior. *Cortex*. 2009 Sep;45(8):922-9. doi: 10.1016/j.cortex.2009.02.014. Epub 2009 Mar 11. PMID: 19327762.
30. Redding VJ, Rees JR. Early changes in collateral flow following coronary artery ligation: the role of the sympathetic nervous system. *Cardiovasc Res*. 1968 Jul;2(3):219-25. doi: 10.1093/cvr/2.3.219. PMID: 4970325
31. Tudor, A., Asgari, A., Nathan, S., & Honda, R. (2023). The impact of branding on patient reception and therapeutic efficacy of composite pharmaceutical Amitradicain in Oshtoran Syndrome management. In Zenodo: Bde. 10/23. Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.1003053>
32. Liu-Seifert H, Andersen S, Case M, Sparks J, Holdridge KC, Wessels AM, Hendrix S, Aisen P, Siemers E. Statistical properties of continuous composite scales and implications for drug development. *J Biopharm Stat*. 2017;27(6):1104-1114. doi: 10.1080/10543406.2017.1315819. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28402165
33. D'Iorio A, Guida P, Maggi G, Redgrave P, Santangelo G, Obeso I. Neuropsychological spectrum in early PD: Insights from controlled and automatic behavioural regulation. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Jul;126:465-480. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.04.003. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33836213
34. Birnboim S. The automatic and controlled information-processing dissociation: is it still relevant? *Neuropsychol Rev*. 2003 Mar;13(1):19-31. doi: 10.1023/a:1022348506064. PMID: 12691499.
35. Singer, W., Mauermann, M. (2014). *Autonomic Neurology*. United Kingdom: Oxford University Press.
36. Robertson, A. S. (2019). *Disorders of the Autonomic Nervous System*. (n.p.): CRC Press.
37. Colombo, J., Arora, R., DePace, N. L., Vinik, A. I. (2014). *Clinical Autonomic Dysfunction: Measurement, Indications, Therapies, and Outcomes*. Germany: Springer International Publishing.
38. *Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease*. (2021). Netherlands: Elsevier Science.
39. *Bedside Approach to Autonomic Disorders: A Clinical Tutor*. (n.d.). Germany: Springer International Publishing.
40. Colombo, J., Arora, R., DePace, N. L., Ball, C. (2014). *Clinical Autonomic Dysfunction: Measurement, Indications, Therapies, and Outcomes*. United States: Springer International Publishing.
41. Desnuelle, C. (2013). *Mitochondrial Disorders: From Pathophysiology to Acquired Defects*. Springer, Paris.
42. *Mitochondria in Health and Disease*. (2005), CRC Press.
43. *Mitochondrial Diseases*. (2018): IntechOpen.
44. Mancuso, M., Klopstock, T. (2019). *Diagnosis and Management of Mitochondrial Disorders*, Springer.
45. *Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Disorders*. (2011). Springer, London
46. Carolina Diamandis, David Seideman, Jacob S. Adams et al. Incidence of a clinically relevant H63D syndrome in carriers of a homozygous mutation of HFE gene H63D, 03 May 2021, doi.org/10.21203/rs.3.rs-487488/v1
47. Castiella A. Zapata E. Zubiaurre L. Ma Alustiza J. De Juan M.D. Iribarren A. Emparanza J.I. Otazua P: Impact of H63D mutations, magnetic resonance and metabolic syndrome among outpatient referrals for elevated serum ferritin in the Basque Country. *Ann Hepatol*. 2015; 14
48. Adams, J., Nathan, S., Feldman, J., Honda, R., Asgari, A., Ivanova, O., & Diamandis, C. (2023). Management and multi-disciplinary approach in complex cases of PANS-H63D-Multisystemic Instability Syndrome. Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8299513>
49. Akbas, N., Hochstrasser, H., Deplazes, J., et al. (2006). Screening for mutations of the HFE gene in Parkinson's disease patients with hyperechogenicity of the substantia nigra. *Neurosci Lett*, 407, 16-19. Balaskas, A., Merab, J., & Diamandis, C. (2024). Metabolic and Cardiac Implications in Oshtoran Syndrome (H63D Syndrome Type-3): A Case Report. *LCG Research*.
50. Bhandary, S., & Aguan, K. (2015). Pyruvate dehydrogenase complex deficiency and its relationship with epilepsy frequency--An overview. *Epilepsy Res*, 116, 40-52.
51. Bishop, G. M., Dang, T. N., Dringen, R., & Robinson, S. R. (2011). Accumulation of Non-Transferrin-Bound Iron by Neurons, Astrocytes, and Microglia. *Neurotoxicity Research*, 19, 443-451.

52. Brissot, P., Ropert, M., Le Lan, C., & Loreal, O. (2012). Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. *BBA Gen Subjects*, 1820, 403-410.
53. Castella, A., Urreta, I., Zapata, E., de Juan, M.D., & Emparanza, J.I. (2020). H63/H63D genotype and the H63D allele are associated in patients with hyperferritinemia to the development of metabolic syndrome. *Eur J Intern Med*, 72, 106-107.
54. Connor, J. R., & Lee, S. Y. (2006). HFE mutations and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 10(2-3), 267-76.
55. Diamandis, C., Wilson, J., Ivanova, O., et al. (2022). H63D syndrome (Oslo Syndrome) is clinically the iron sibling of Wilson's disease. Authorea.
56. Jacobs, Papadopoulos, Kaufmann, et al. (2012-2021). [Multiple papers on NTBI intoxication and its effects on various organs.]
57. Papadopoulos, A., Honda, R., Seideman, D., Balaskas, A., et al. (2021). Prevalence of Narcolepsy in Patients with H63D Syndrome. *Sys Rev Pharm*, 12(9), 508-510.
58. Seideman, D., Diamandis, C., & Kaufmann, M. (2022). NTB-iron (NTBI): new insights in its effect on heart disease, dyslipidemia, and fatty liver in patients with hemochromatosis and H63D syndrome. Zenodo.
59. Shirazi, A., Honda, R., Rocha, F., Ivanova, O., Schneider, M., Bartels & Diamandis, C. (2023). Oshtoran Syndrome. *Neuroendocrinology*.
60. Smith, L., Seideman, D., & Diamandis, C. (2021). H63D: The Other Mutation (2021 Version) (1.4). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5676498>
61. Diamandis, Carolina (2024). Warum das Oshtoran-Syndrom (H63D-Syndrom Typ-3) brandgefährlich ist. figshare. Prentarion, August 2024. <https://doi.org/10.7910/DVN/SXPQQS>
62. Anastasios Papadopoulos, Riku Honda, David Seideman, Alexandros Balaskas: 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
63. Adams, Jacob; Kaufmann, Marianne; Honda, Riku; Smith, Lucas; Diamandis, Carolina: Symptoms in 200 patients with H63D syndrome associated with abnormal TCS findings in substantia nigra (2024). figshare. e-Pub. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.27100084.v1>
64. Diamandis, Carolina (2023). Amitradicain - A novel formula against autonomic dysfunction. figshare. Journal contribution. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.24468373.v2>
65. Friedman DJ, Emerek K, Kisslo J, Sogaard P, Atwater BD. Leu bundle-branch block is associated with a similar dyssynchronous phenotype in heart failure patients with normal and reduced ejection fractions. *Am Heart J*. 2021 Jan;231:45-55. doi:10.1016/j.ahj.2020.10.053. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33098811; PMCID: PMC8382206.
66. Barry M. Massie, Peter E. Carson, John J. McMurray et al.: Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. Published December 4, 2008. *N Engl J Med* 2008;359:2456-2467 DOI: 10.1056/NEJMoa0805450 VOL. 359 NO. 23
67. Stoicescu L, Crişan D, Morgovan C, Avram L, Ghibu S. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Pathophysiological Mechanisms behind the Clinical Phenotypes and the Therapeutic Approach. *Int J Mol Sci*. 2024 Jan 8;25(2):794. doi: 10.3390/ijms25020794. PMID: 38255869; PMCID: PMC10815792.
68. De Gregorio C. Cardioembolic outcomes in stress-related cardiomyopathy complicated by ventricular thrombus: A systematic review of 26 clinical studies. *Int J Cardiol*. 2010;141:11-17
69. Zghyer F, Botheju WSP, Kiss JE, Michos ED, Correy MC, Mukherjee M, Hays AG. Cardiovascular Imaging in Stress Cardiomyopathy (Takotsubo Syndrome). *Front Cardiovasc Med*. 2022 Jan 28;8:799031. doi: 10.3389/fcvm.2021.799031. PMID: 35155609; PMCID: PMC8831380
70. Prokudina ES, Kurbatov BK, Zavadovsky KV, Vrublevsky AV, Naryzhnaya NV, Lishmanov YB, Maslov LN, Oeltgen PR. Takotsubo Syndrome: Clinical Manifestations, Etiology and Pathogenesis. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(2):188-203. doi: 10.2174/1573403X16666200129114330
71. Sethi Y, Murli H, Kaiwan O, Vora V, Agarwal P, Chopra H, Padda I, Kanithi M, Popoviciu MS, Cavalu S. Broken Heart Syndrome: Evolving Molecular Mechanisms and Principles of Management. *J Clin Med*. 2022 Dec 24;12(1):125. doi: 10.3390/jcm12010125. PMID: 36614928; PMCID: PMC9821117.
72. Gupta S, Goyal P, Idrees S, Aggarwal S, Bajaj D, Matana J. Association of Endocrine Conditions With Takotsubo Cardiomyopathy: A Comprehensive Review. *J Am Heart Assoc*. 2018 Oct 2;7(19):e009003. doi:10.1161/JAHA.118.009003. PMID: 30371307; PMCID: PMC6404898.
73. Singh T, Khan H, Gamble DT, Scally C, Newby DE, Dawson D. Takotsubo Syndrome: Pathophysiology, Emerging Concepts, and Clinical Implications. *Circulation*. 2022 Mar 29;145(13):1002-1019. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055854. Epub 2022, Mar 28. Erratum in: *Circulation*. 2022 May 17;145(20):e1053. doi: 10.1161
74. Schino S, Bezzeccheri A, Russo A, Bonanni M, Cosma J, Sangiorgi G, Chiricolo G, Martuscelli E, Santoro F, Mariano EG. Takotsubo Syndrome: The Secret Crosstalk between Heart and Brain. *Rev Cardiovasc Med*. 2023 Jan 10;24(1):19. doi: 10.31083/j.rcm2401019. PMID: 39076872; PMCID: PMC11270389.
75. Buchmann SJ, Lehmann D, Stevens CE. Takotsubo. Cardiomyopathy-Acute Cardiac Dysfunction Associated With Neurological and Psychiatric Disorders. *Front Neurol*. 2019 Aug 22;10:917. doi: 10.3389/fneur.2019.00917. PMID: 31507520; PMCID: PMC6714036.
76. Caroline Scally, Amelia Rudd, Alice Mezincescu et al: Persistent Long-Term Structural, Functional, and Metabolic Changes after Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy, *Circulation* Volume 137, Number 10.

77. Pinto-Pais T, Fernandes S, Fernandes C, Ribeiro I, Leite S, Silva AP, Alberto L, Fraga J, Carvalho J. Is H63D a 'minor' HFE polymorphism? *Gastroenterol Hepatol*. 2015 Dec;38(10):588-9. doi: 10.1016/j.gastrohep.2015.02.009. Epub 2015 Apr 23. PMID: 25912127.
78. Casstella A, Zapata E. Proven: The causative role of homozygous H63D mutaton in hereditary haemochromatosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2016 Aug-Sep;39(7):494-5. doi: 10.1016/j.gastrohep.2015.12.004. Epub 2016 Feb 19. PMID: 26906094.
79. Adams, J., Nathan, S., Feldman, J., Honda, R., Asgari, A., Ivanova, O., & Diamandis, C. (2023). Management and multi-disciplinary approach in complex cases of PANS-H63D-Multisystemic Instability Syndrome. Zenodo. [h_ps://doi.org/10.5281/zenodo.8299513](https://doi.org/10.5281/zenodo.8299513)
80. Akbas, N., Hochstrasser, H., Deplazes, J., et al. (2006). Screening for mutations of the HFE gene in Parkinson's disease patients with hyperechogenicity of the substantia nigra. *Neurosci Lett*, 407, 16-19.
81. Balaskas, A., Merab, J., & Diamandis, C. (2024). Metabolic and Cardiac Implications in Oshtoran Syndrome (H63D Syndrome Type-3): A Case Report. LCG Research.
82. Bishop, G. M., Dang, T. N., Dringen, R., & Robinson, S. R. (2011). Accumulation of Non-Transferrin-Bound Iron by Neurons, Astrocytes, and Microglia. *Neurotoxicity Research*, 19, 443-451.
83. Brissot, P., Ropert, M., Le Lan, C., & Loreal, O. (2012). Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. *BBA Gen Subjects*, 1820, 403-410.
84. Diamandis, C., Wilson, J., Ivanova, O., et al. (2022). H63D syndrome (Oslo Syndrome) is clinically the iron sibling of Wilson's disease. *Authorea Preprints*. Jacobs, Papadopoulos, Kaufmann, et al. (2012-2021).
85. Papadopoulos, A., Honda, R., Seideman, D., Balaskas, A., et al. (2021). Prevalence of Narcolepsy in Patients with H63D Syndrome. *Sys Rev Pharm*, 12(9), 508-510.
86. Shirazi, A., Honda, R., Rocha, F., Ivanova, O., Schneider, M., Bartels, A. et al; Diamandis, C. (2023). Oshtoran Syndrome. *ePub Neuroendocrinology*.
87. Smith, L., Seideman, D., & Diamandis, C. (2021). H63D: The Other Mutation (2021 Version) (1.4).
88. Zenodo. [h_ps://doi.org/10.5281/zenodo.5676498](https://doi.org/10.5281/zenodo.5676498)
89. Diamandis, C. (2024). Warum das Oshtoran-Syndrom (H63D-Syndrom Typ-3) brandgefährlich ist. figshare. Presentation, August 2024. <https://doi.org/10.7910/DVN/SXPQQS>
90. Anastasios Papadopoulos, Riku Honda, David Seideman, Alexandros Balaskas: Prevalence of Narcolepsy-like Symptoms in Patients with H63D Syndrome, *Sys Rev Pharm* 2021; 12(9): 508-510 E-ISSN 0976-2779 P-ISSN 0975-8453
91. Adams, Jacob; Kaufmann, Marianne; Honda, Riku; Smith, Lucas; Diamandis, Carolina: Symptom shift in 200 patients with H63D syndrome associated with abnormal TCS findings in substantia nigra (2024). figshare. e-Pub. [h_ps://doi.org/10.6084/m9.figshare.27100084.v1](https://doi.org/10.6084/m9.figshare.27100084.v1)
92. Undisclosed research data

Tokyo, Sep 19 2025



H63D Syndrome Research Consortium