

Morbus Wilson

Autoren: Dr. S. Klaffke, Dr. T. Trottenberg

Inhaltsverzeichnis

HISTORIE:	1
URSACHE:	2
SYMPTOME:	2
HÄUFIGKEIT	4
DIAGNOSESTELLUNG	4
THERAPIE	5
PROGNOSE	6
LINK-TIPPS	7

Historie:

Schon 1912 wurde von dem amerikanischen Neurologen Samuel Alexander **Kinnier-Wilson** eine neurologische Erkrankung beschrieben, die in Zusammenhang mit einer Leberzirrhose auftritt. Die deutschen Augenärzte Kayser und Fleischer beschrieben einen im Zusammenhang mit dieser Krankheit auftretenden Ring in der Hornhaut des Auges, welcher nach ihnen als Kayser-Fleischer-Kornealring benannt ist und eine Kupferablagerung in der Kornea darstellt. 1948 wurde von Cumings eine Störung des Kupferstoffwechsels als Ursache der Erkrankung identifiziert. Seit den 60er Jahren weiß man, dass es sich um eine genetische Erkrankung handelt, der Genort wurde 1993 entdeckt und wenig später das erste Tiermodell etabliert.

Ursache:

Beim M. Wilson handelt es sich um eine **autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung**. Das auslösende Gen wurde 1993 auf dem langen Arm des Chromosom 13 (13q14.3) lokalisiert. Autosomal-rezessiv bedeutet, daß man von Vater und Mutter ein defektes Gen erben muß, um zu erkranken. Es gibt also sehr viele Genträger, die nicht erkrankt sind; besonders häufig kommt die Erkrankung bei Verwandtenehen vor. Die Häufigkeit des defekten Genes in der Bevölkerung liegt bei ca. 1:100, die Erkrankungshäufigkeit jedoch bei etwa 1:30 000.

Dem Morbus Wilson liegt eine **Störung im Kupferstoffwechsel** zugrunde: Normalerweise wird mit der täglichen Nahrung ca. 25% ($\frac{1}{4}$ mg/d) mehr Kupfer aufgenommen, als der Körper für seine Stoffwechselprozesse benötigt. Bei Patienten mit einem Morbus Wilson können die im Körper anfallenden überzähligen Kupfermoleküle nicht in ausreichender Menge ausgeschieden, so dass es zu einer langsamen Anhäufung von Kupfer in verschiedenen Organen (z.B. in Gehirn, Auge und Leber) kommt. Vereinfacht könnte man die Krankheit als „Kupfervergiftung“ bezeichnen.

In der Leber kommt es dabei zu einer Funktionseinschränkung und später einem bindegewebigen Umbau („Zirrhose“). Im Gehirn resultiert aus den oxidierend wirkenden Kupferablagerungen ein Untergang von bestimmten Zellen v.a. in den Basalganglien, einem Areal, das insbesondere für die Bewegungskontrolle zuständig ist. Aber auch andere Gebiete im Gehirn können durch die vermehrten Kupfereinlagerungen geschädigt werden.

Symptome:

Es werden zwei verschiedene Verlaufsformen unterschieden:

- juveniler (=jugendlicher) Typ (sog. **Wilson Typ**)
Beginn zwischen dem 5. und 20. Lebensjahr, rasch fortschreitend, führt in der Regel unbehandelt innerhalb von 5 – 7 Jahren zum Tod
- adulter (=erwachsener) Typ (sog. **Westphal-Strümpell-Pseudosklerose**)
Beginn zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, langsamer fortschreitend

Bei etwa 60% beginnt die Erkrankung mit **Störungen der Leberfunktion**. Es kommt initial oft zu einer Vergrößerung der Leber, Anstieg der Leberwerte im Blut, zu einer

vorübergehenden Gelbsucht, Gewichtsabnahme, Blutarmut, akuten oder chronischen Leberentzündung und schließlich zu einem bindegewebigen Umbau der Leber („Leberzirrhose“). Bei ca. 30% dieser Patienten kommt es initial zu einem akuten Leberversagen.

Bei etwa 40% der Patienten beginnt die Erkrankung mit **neurologischen** Symptomen. Der Beginn der neurologischen Manifestation liegt im Mittel um das 20. Lebensjahr, damit etwa acht Jahre später als der Beginn der hepatischen (d.h. die Leber betreffenden) Symptome. Im besonderen Maße ist das an der Ausführung und Kontrolle beteiligte System im Gehirn betroffen.

Am häufigsten kommt es zu einem grobschlägigen **Zittern („Tremor“)** v.a. der Hände, das bei Bewegungen und Halten von Gegenständen am stärksten ausgeprägt ist. Oft nimmt es auch bei Annäherung der Hand an Bewegungsziele zu („Intentionstremor“). Daneben kommt es oft zu einer heiseren, verwaschenen Sprache („Dysarthrie, Dysphonie“). Im fortgeschrittenen Stadium schließlich treten auch Schluckbeschwerden („Dysphagie“) hinzu. Es kommt zu einer **Bewegungsverminderung**, die sich im Gesicht („Hypomimie“), aber auch an Armen und Beinen bemerkbar macht, so dass im Laufe der Zeit anhaltende Fehlstellungen der Muskulatur mit schmerzhaften Verkürzungen entstehen können. Das Gangbild wird zunehmend unsicher.

Gelegentlich treten auch meist im späteren Krankheitsverlauf psychiatrische Auffälligkeiten hinzu: Psychosen, dementielle Entwicklung mit Lern-, Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen sowie Depressionen.

Ein besonderes klinisches Kennzeichen der Wilson-Krankheit ist der sog. **Kayser-Fleischer-Kornealring**, den etwa 90% der Patienten mit neurologischen Symptomen aufweisen. Es handelt sich dabei um ringförmige grünelblichbraune Kupferablagerungen im Auge an der Grenze von Hornhaut („Cornea“) zu Lederhaut („Sklera“). Mit bloßem Auge ist er oft nicht zu sehen, deshalb sollte bei der Verdachtsdiagnose stets auch eine augenärztliche Spaltlampenuntersuchung durchgeführt werden. Hierbei kann auch eine gelegentlich zu beobachtende Katarakt (Linsentrübung) festgestellt werden.

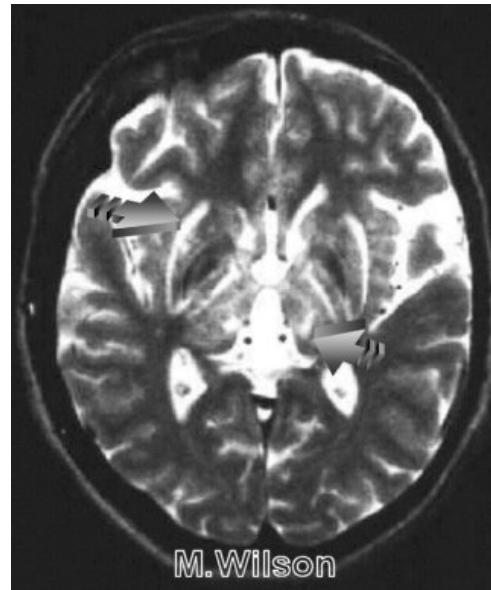
Bei einigen Patienten stehe auch Störungen der Nierenfunktion im Vordergrund (z.B. Fanconi-Syndrom) oder Erkrankungen des Knochens (z.B. Osteoporose) und der Gelenke (z.B. Arthritis) folgen.

Häufigkeit

Besonders häufig kommt die Wilson-Erkrankung bei osteuropäischen Juden, in Süditalien, auf Sizilien und einigen kleineren Inseln Japans vor. Sie ist generell aber weltweit verbreitet. Ca. eine von 100 Personen ist Genträger/in ohne selbst zu erkranken, etwas eine von 30 000 Personen erkrankt.

Diagnosestellung

Bei jedem Patienten **unter 50** Jahren mit einer unklaren Bewegungsstörung muss an einen Morbus Wilson gedacht werden. Es gibt keine Untersuchung (mit Ausnahme der Leberbiopsie), die allein einen Morbus Wilson ausschließen könnte. Daher sollten mehrere Untersuchungen kombiniert werden. Ein relativ aussagekräftiger und einfach durchzuführender Test ist hierbei die Messung der Ausscheidung von **Kupfer im Urin**, der über 24 Stunden in einem besonderen Behältnis gesammelt werden muss und am besten vor und nach einer Vorbehandlung mit D-Penicillamin (welches die Kupferausscheidung steigert) bestimmt werden sollte. Ebenso einfach ist die Bestimmung von **Coeruloplasmin** (Kupferträgerprotein) im Blut(serum), welches in der Regel bei Wilson-Patienten erniedrigt, jedoch bei ca. 10% normal ist; die allgemeinen Leberwerte (Transaminasen) sind häufig geringfügig erhöht. Eine relativ spezifische Untersuchung ist die **Spaltlampenuntersuchung der Augen** zum Nachweis eines Kayser-Fleischer-Kornealringes, der allerdings meist erst im Stadium der neurologischen Symptomatik auftritt. Die aussagekräftigste Untersuchung ist die **Leberbiopsie**, bei der ein kleines Stück Lebergewebe entnommen und histologisch untersucht wird. Hier findet man eine erhöhte Kupferablagerung in den Zellen. Diese Untersuchung ist trotz eines geringen potenziellen Risikos für eine Schädigung durch den invasiven Eingriff unverzichtbar bei begründetem Verdacht, insbesondere bei Kindern. Differentialdiagnostisch relativ wenig hilfreich ist die **Kernspin-Tomographie**, die häufig nur in späteren Stadien eine Volumenabnahme im Striatum (best. Gebiet in den sog. Basalganglien) und eine Signalhyperintensität der Basalganglien, des Thalamus und des Hirnstamms im T2-Bild zeigt; sie sollte aber zum Ausschluß anderer Ursachen der Symptomatik durchgeführt werden.



Das linke T2-MRT-Bild zeigt ein normales Gehirn. Rechts sieht man durch Pfeile markiert die signalintensiven (weissen) Areale im Putamen (linker Pfeil) und Thalamus (rechter Pfeil).

Eine **molekulargenetische Testung** ist an größeren Zentren möglich, ebenso der sog. **Radiokupfertest**, bei dem radioaktiv markiertes Kupfer verabreicht wird, dessen Verstoffwechslung innerhalb von 48 Stunden durch wiederholte Blutproben gemessen wird. Letzterer Test wird allerdings heutzutage kaum noch durchgeführt. Mit diesen beiden Untersuchungen können auch sog. Genträger identifiziert werden. Das Problem der molekulargenetischen Diagnostik besteht in dem hohen Vorkommen von unterschiedlichen Mutationen (unterschiedlichen Veränderungen der Erbanlagen), so dass nur ein Teil der Genträger (ca. 25-90% in Abhängigkeit vom Umfang der genetischen Untersuchung) hiermit nachgewiesen werden kann. Die Kosten für die genetische Diagnostik belaufen sich auf 100-5000 Euro und werden von den Krankenkassen in der Regel nicht übernommen. Eine Ausschlussdiagnose bei negativem Gentestergebnis ist ohnehin nicht möglich und macht die anderen o.g. Untersuchungen (im Verdachtsfall bis zur Leberbiopsie) erforderlich.

Therapie

Grundsätzlich kann man eine Initialtherapie von einer langfristigen Erhaltungstherapie unterscheiden.

Als Mittel der 1. Wahl wird in Deutschland oft **D-Penicillamin** eingesetzt, welches Kupfer im Blut bindet und die Kupferausscheidung im Urin erhöht, wodurch es zu einer geringeren Ablagerung von Kupfer in den Organen kommt. Bei Therapiebeginn kommt es häufig (ca. 50%) zunächst zu einer Zunahme bzw. Verschlechterung der vorbestehenden neurologischen Symptomatik, die bei bis zu einem Viertel der Patienten zumindest teilweise nicht reversibel ist. Deshalb sollte die Dosis anfangs nur ganz langsam und vorsichtig gesteigert werden. Etwa 25% der Patienten entwickeln zu Therapiebeginn Nebenwirkungen im Sinne von einer Überempfindlichkeitsreaktion (Fieber, Hautausschlag, sehr selten Störungen der Blutbildung oder Nierenschädigung), die eine Zusatzmedikation mit Kortison oder ein Absetzen des Penicillamins erforderlich machen. Der Erfolg der Therapie sollte innerhalb des ersten Jahres einmal monatlich anhand der Kupferausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin bestimmt werden. Die Besserung der neurologischen Symptomatik kann „nachhinken“. Die Therapie ist lebenslang fortzuführen und sollte von erfahrenen Ärzten durchgeführt werden.

Bei absoluter Unverträglichkeit kann alternativ das besser verträgliche und auf ähnliche Weise wirksame **Triethylene-Tetramine-Dihydrochlorid** (Trientine, TETA) gegeben werden. Auch **Zinksalze** bewirken eine erhöhte Kupferausscheidung und können bei Intoleranz aller genannten Medikamente sowie oft ergänzend verabreicht werden, da sie meist sehr gut verträglich sind. Es ist auch das einzige Medikament, welches während einer Schwangerschaft ohne größere Bedenken eingenommen werden kann. Ein vielversprechendes neueres Medikament ist das **Ammonium-Tetrathiomolybdate**, das jedoch noch nicht routinemäßig eingesetzt wird (in Deutschland noch nicht zugelassen, einige positive Berichte aus den USA).

Bei Leberversagen, insbesondere bei akutem Versagen, ist wegen der hohen Sterblichkeit der Patienten als Mittel der letzten Wahl eine Lebertransplantation notwendig.

Prophylaktisch sollten natürlich **Nahrungsmittel mit hohem Kupfergehalt** gemieden werden (z.B. Leber, Innereien, Schellfisch, Krabben, Nüsse, Broccoli, Pilze, Schokolade). Eine vollständige Vermeidung der Kupferaufnahme durch die Nahrung ist nicht möglich.

Prognose

Bei einem sehr frühzeitigen Therapiebeginn besteht meist eine uneingeschränkte Lebenserwartung. Sind bereits neurologische Symptome aufgetreten, werden sich diese unter

Therapie nur bei etwa 20% der Patienten vollständig zurückbilden, psychiatrische Symptome bessern sich zu einem höheren Prozentsatz. Einige Leberveränderungen, wie beispielsweise eine Fibrose, sind meistens komplett reversibel.

Link-Tipps

Morbus Wilson e.V.

<http://www.morbus.wilson.de>

<http://www.morbus-wilson-nrw.de/>