



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2009

Klinische Präsentation und Behandlung von Patienten mit Morbus Wilson in der Schweiz

Ramseier, S

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-24240>

Dissertation

Published Version

Originally published at:

Ramseier, S. Klinische Präsentation und Behandlung von Patienten mit Morbus Wilson in der Schweiz. 2009, University of Zurich, Faculty of Medicine.

UniversitätsSpital Zürich
Neurologische Klinik und Poliklinik
Direktor: Prof. Dr. med. M. Weller

Arbeit unter der Leitung von PD Dr. med. H. H. Jung

**Klinische Präsentation und Behandlung von Patienten
mit Morbus Wilson in der Schweiz**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Simon Peter Ramseier
von Trub BE

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. M. Weller
Zürich 2009

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Zusammenfassung	4
1 Hintergrund: Allgemeines über den Morbus Wilson	5
1.1 Geschichte des Morbus Wilson	5
1.2 Kupfer: Aufnahme und Speicherung	5
1.3 Molekulare und pathophysiologische Grundlagen	6
1.4 Klinische Präsentation	6
1.4.1 Hepatische Präsentation	7
1.4.2 Neurologische Präsentation	7
1.4.3 Psychiatrische Präsentation	8
1.5 Diagnostik	8
1.5.1 Unzuverlässig: Caeruloplasmin und Serum-Kupfer	8
1.5.2 Spezifisch und sensitiv: Kupfermenge im 24-h-Urin	9
1.5.3 Spezifisch, aber nicht sensitiv: Kayser-Fleischer-Kornealring	9
1.5.4 Goldstandard, aber nicht immer notwendig: Leberbiopsie	10
1.5.5 Cerebrale Bildgebung	10
1.5.6 Zukunft: Genetik	11
1.5.7 Empfohlene Screening-Strategie	11
1.5.8 Wichtig: Familienscreening	12
1.6 Therapie	12
1.6.1 Basis: medikamentöse Therapie	12
1.6.2 Umstritten: Diät	14
1.6.3 „Heilung“: Lebertransplantation	14
1.7 Verlauf und Prognose	14
1.7.1 Verlaufskontrollen	15
2 Fragestellung	15
3 Methoden	16
4 Resultate	16
4.1 Kasuistiken	16
4.1.1 Fall A: Männlich, 38-jährig	16
4.1.2 Fall B: Weiblich, 30-jährig	17
4.1.3 Fall C: Männlich, 46-jährig	17
4.1.4 Fall D: Weiblich, 39-jährig	17
4.1.5 Fall E: Weiblich, 43-jährig	18
4.1.6 Fall F: Weiblich, 50-jährig	18
4.1.7 Fall G: Weiblich, 41-jährig	18
4.1.8 Fall H: Männlich, 30-jährig	18
4.1.9 Fall I: Weiblich, 50-jährig	19

4.2 Zusammenfassung wichtiger Punkte	19
5 Diskussion	22
Bibliographie	24
Anhang A: Fragebogen	27
Danksagung	30
Curriculum vitae	31

Zusammenfassung

Hintergrund: Der Morbus Wilson ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Störung des Kupferstoffwechsels durch Mutationen im ATP7B-Gen. Die Krankheit kann mit hepatischen, neurologischen oder psychiatrischen Symptomen manifest werden. Der Morbus Wilson verläuft unbehandelt letal, bei frühzeitiger Diagnosestellung und korrekter Therapie kann eine Mehrheit der Patienten jedoch eine normale Lebenserwartung bei guter bis akzeptabler Lebensqualität erreichen.

Methoden: Anhand eines Patientenfragebogens wurden Daten zu Symptomen, Diagnose, Behandlung und Verlauf des Morbus Wilson bei Patienten in der Deutschschweiz erhoben. Anhand dieser exemplarischen Patienten wurde ein Überblick über den Stand der Behandlung der Krankheit in der Schweiz gewonnen. Die Daten zu Symptomen und Diagnosestellung wurden mit Angaben aus der Literatur, die Behandlung mit den aktuellen Behandlungsempfehlungen verglichen.

Resultate: Die Daten von 9 Patienten konnten erhoben werden. Im Vergleich zu grösseren Serien von Patienten mit Morbus Wilson in der Literatur sind bei den untersuchten Patienten die Symptomkonstellation und das Manifestationsalter im Wesentlichen vergleichbar. Ein Patient hatte eine rein hepatische Präsentation, drei Patienten hatten hepatische und neurologische Symptome, drei Patienten nur neurologische und zwei Patienten neurologische und psychiatrische Symptome. Die Behandlung entsprach bei einer Mehrheit der Patienten (7/9) nicht den aktuellen Behandlungsempfehlungen. Nur 2 der 9 untersuchten Patienten standen unter einer Zink-Monotherapie, die als Langzeitbehandlung bei allen Patienten empfohlen wird. Die meisten Patienten (6/9) standen unter einer wegen der erhöhten Gefahr von neurologischen Nebenwirkungen nicht mehr empfohlenen Langzeitbehandlung mit D-Penicillamin.

Diskussion: Diese Untersuchung eines repräsentativen Kollektives von Deutschschweizer Patienten mit Morbus Wilson zeigt, dass die Therapie in der Regel nicht den aktuellen therapeutischen Empfehlungen entsprach. Diese Abweichung ist wahrscheinlich durch mehrere Faktoren bedingt. Eine Behandlung mit D-Penicillamin wird nach wie vor in vielen Lehrbüchern als Therapie erster Wahl vermerkt. Zudem ist D-Penicillamin das einzige in der Schweiz registrierte und kommerziell vertriebene Medikament, während die empfohlenen Medikamente mit vermehrtem Aufwand aus dem Ausland bezogen oder von einer Apotheke hergestellt werden müssen.

1 Hintergrund

1.1 Geschichte des Morbus Wilson

Der Morbus Wilson ist nach dem britischen Neurologen S. A. Kinnier Wilson benannt, der das Krankheitsbild einer mit Leberzirrhose assoziierten familiären Bewegungsstörung 1912 als „progressive lentikuläre Degeneration“ beschrieb [1]. In der Folge wurde erkannt, dass die Degeneration von Leber und Basalganglien durch übermässige Kupfereinlagerung bedingt war und die Krankheit autosomal-rezessiv vererbt wird. Frühe Therapieversuche mit British Anti-Lewisite (BAL) wurden aufgrund von Compliance-Problemen bei den häufigen intramuskulären Injektionen nie für längere Zeit durchgeführt. 1956 erkannte der britische Gastroenterologe John Walshe die kupferchelierende Wirkung von D-Penicillamin, einem im Urin vorkommenden Abbaustoff von Penicillin [2]. Damit war Morbus Wilson einer der ersten vererbten metabolischen Defekte, für den eine wirksame Therapie zur Verfügung stand. 1968 begannen Sternlieb und Scheinberg in den USA mit der Therapie von präsymptomatischen Patienten, welche bei der Geschwisterabklärung identifiziert wurden [3]. 1982 führte Walshe mit dem Chelator Trientine eine Therapiealternative ein [4]. Seit ungefähr 1978 wurde an verschiedenen Zentren Zink als Monotherapie oder in Kombination mit einem Chelator eingesetzt [5, 6]. 1993 wurde das für den Morbus Wilson verantwortliche Gen, ATP7B, entdeckt [7-9]. Seit 1996 steht mit Tetrathiomolybdän ein weiterer wirksamer Chelatbildner zur Therapie des Morbus Wilson zur Verfügung [10,11]. 1971 wurde der erste Bericht einer erfolgreichen orthotopen Lebertransplantation bei terminalem Leberversagen durch Morbus Wilson publiziert [12]. Seither wird diese Behandlungsoption bei fulminant verlaufender hepatischer Form in zahlreichen Zentren genutzt.

1.2 Kupfer: Aufnahme und Speicherung

Kupfer ist ein Spurenelement, das in vielen Nahrungsmitteln vorkommt. Kupferreiche Nahrungsmittel sind zum Beispiel Leber und Meeresfrüchte. Im Körper ist Kupfer ein essentieller Bestandteil einer Reihe von Enzymen. Der tägliche Bedarf von etwa 1.5 bis 3.0 mg wird normalerweise durch die Nahrung problemlos gedeckt. Die Gesamtmenge von Kupfer im menschlichen Körper beträgt zwischen 80 und 150 mg, wobei die höchsten Kupfer-Konzentrationen in Leber, Hirn und Niere und die grösste absolute Menge in Muskeln und Knochen zu finden ist. 50-80 % des Nahrungskupfers wird im Duodenum und zu einem geringeren Teil im Magen über mehrere Wege aktiv und passiv resorbiert. Gebunden an unspezifische Transportproteine wie Albumin wird das Kupfer in die Leber transportiert und über einen spezifischen Kupfertransporter aufgenommen. Intrazellulär wird das Kupfer sofort an einen von mehreren sogenannten Kupfer-Chaperonen gebunden, die das Kupfer an seinen Bestimmungsort innerhalb der Zelle transportieren. Freies Kupfer kommt im Normalfall intrazellulär nicht vor.

Caeruloplasmin ist ein Akut-Phase-Protein, dessen funktionelle Einheit Kupfer enthält. Die Funktion ist nicht vollständig geklärt, es scheint jedoch eine Rolle im Eisenstoffwechsel zu spielen. Es ist kein Kupfer-Transportprotein, das enthaltene Kupfer kann nicht abgegeben werden. 95 % des Serum-

kupfers liegen in der Form von Caeruloplasmin vor, nur die restlichen 5 % sind als freies Kupfer an verschiedene Transportproteine gebunden [13].

1.3 Molekulare und pathophysiologische Grundlagen

Die Prävalenz des autosomal-rezessiven Morbus Wilson beträgt etwa 1:40'000 [14-16]. Somit kann von ungefähr 1% heterozygoten Genträgern in der allgemeinen Bevölkerung ausgegangen werden. Im Jahre 1993 wurde das für den Morbus Wilson verantwortliche Gen, das sogenannte ATP7B, identifiziert. Zum heutigen Zeitpunkt sind über 300 verschiedene Mutationen bekannt [17]. In definierten Populationen sind jedoch einige Mutationen gehäuft, so beispielsweise die Mutation H1069Q, die bei 63% der Patienten in Ostdeutschland hetero- oder homozygot gefunden wird [14]. Die meisten Patienten tragen zwei unterschiedliche Mutationen („compound heterozygous“). Dominante Mutationen wurden bis anhin nicht identifiziert [17]. ATP7B wird nur in der Leber exprimiert und kodiert für ein aktives Transportprotein, das Kupfer vom Kupfer-Chaperone Atox1 übernimmt und in den Golgi-Apparat bringt. Über einen noch unbekanntem Mechanismus wird das Kupfer anschliessend in die Gallengänge ausgeschieden [7]. 97% des über den Darm aufgenommenen Kupfers wird über diesen ATP7B-abhängigen Weg ausgeschieden. Ist dieser Weg durch einen Defekt des ATP7B-Transporters blockiert, kommt es zu einer intrazellulären Akkumulation von Kupfer, zuerst in der Leber und später auch in anderen Organen, insbesondere im Hirn. Kompensatorisch zur verminderten Kupfere Ausscheidung in der Galle wird die Ausscheidung via Urin erhöht, wobei auch eine massive Erhöhung der renalen Ausscheidungsleistung den pathologischen Kupferüberschuss im Körper nicht entscheidend zu verringern vermag. Der Tod tritt meistens als Folge des toxischen Leberschadens ein. Entgegen früheren Vermutungen ist der Morbus Wilson also keine primäre Synthesestörung des Caeruloplasmins. Als Folge der gestörten Kupfer-Homöostase kann beim Morbus Wilson aber sekundär eine verminderte Synthese von Caeruloplasmin auftreten. Dieser Effekt ist jedoch ein Epiphänomen ohne pathophysiologische Bedeutung.

1.4 Klinische Präsentation

Die klinische Präsentation des Morbus Wilson ist sehr vielfältig und die Symptome sind häufig unspezifisch. Die Genotyp-Phänotyp-Korrelation ist nicht geklärt, Geschwister mit identischen Mutationen können grundlegend andere Manifestationen aufweisen. Die initiale Manifestation kann hepatisch, neurologisch, psychiatrisch oder beliebig gemischt sein. Die Kombination „unspezifische Symptome – seltene Krankheit“ birgt die Gefahr von Fehldiagnosen. Einige typische diagnostische Fallgruben sind in Tabelle 1 aufgeführt. Hilfreich bei der Beurteilung ist das Alter: Der Morbus Wilson wird in der Regel im Alter von 10 bis 40 Jahren symptomatisch, nur in Ausnahmefällen wird die Diagnose früher oder später gestellt.

Klinik	Typische Anamnese	Fehldiagnose
Chronische Hepatitis	trinkt „ab und zu“ Alkohol	äthylische Zirrhose
Hepatitis	Sero-Narbe einer viralen Hepatitis	chronisch-aktive virale Hepatitis
Tremor	zunehmendes Zittern	essentieller Tremor
Gangstörung, Mikrographie	Kraft und Sensibilität normal	Morbus Parkinson
Koordinationsstörung	langsam progredient	Multiple Sklerose
Verhaltensstörung	junger Patient, Probleme in Schule	Drogenabusus, Psychose

Table 1: Typische diagnostische Fallgruben

1.4.1 Hepatische Präsentation

Der Leberschaden kann sich als akute oder chronisch-aktive Hepatitis, als chronische Leberzirrhose oder als mildes bis fulminantes Leberversagen manifestieren [19]. Die Klinik der Hepatitis entspricht einer viralen Hepatitis, einzig die entsprechenden Serologien sind in der Regel negativ. Falls eine Sero-Narbe einer früheren viralen Hepatitis besteht, wird in der Regel die Fehldiagnose einer chronisch-aktiven viralen Hepatitis gestellt. Falls Klinik und Labor auf eine chronische Hepatitis hinweisen und der Patient angibt, auch nur geringe Mengen Alkohol zu konsumieren, besteht die Gefahr einer Fehlinterpretation als äthyltoxische Leberzirrhose. Bei schwerer Hepatitis mit starker Zerstörung von Hepatozyten kann durch die Freisetzung des Kupfers aus untergegangenen Zellen eine toxische Hämolyse entstehen.

Die Abgrenzung zu den in Tabelle 1 erwähnten, viel häufigeren Krankheiten ist oftmals schwierig. Ein wichtiger Hinweis ist das Alter. Morbus Wilson muss in die Differentialdiagnose jeder Lebererkrankung bei Patienten unter 40 Jahren einbezogen werden. Dies gilt besonders bei viral-negativer Hepatitis und bei Hepatitis mit Hämolyse.

1.4.2 Neurologische Präsentation

Die Kupferablagerungen im zentralen Nervensystem betrifft insbesondere den Globus pallidus, den Linsenkern, weshalb der Morbus Wilson auch als „hepato-lentikuläre“ Degeneration bezeichnet wurde. Diese zu den Basalganglien gehörende Hirnregion ist primär für die Bewegungs-Koordination verantwortlich, Paresen und Sensibilitätsstörungen gehören nicht zum neurologischen Spektrum des Morbus Wilson [20]. Die durch den Morbus Wilson verursachten Bewegungsstörungen sind vielfältig, und nicht alle Symptome müssen vorhanden sein. Das häufigste Symptom ist ein Tremor, der klinisch oft nicht von einem essentiellen Tremor unterschieden werden kann. Daneben können Dystonien auftreten, die oft fokal oder regional in Gesicht und Hals beginnen, aber auch generalisieren können. Ein weiteres Symptom ist eine Dysarthrie, die sich häufig früh entwickelt. Ein Morbus Wilson kann aber auch zu einem Ataxie-Syndrom führen, das auch isoliert auftreten und klinisch nicht von einer Ataxie anderer Ursache unterschieden werden kann [21]. Bei Kindern mit Morbus Wilson fällt in der Schule gelegentlich eine Veränderung der Handschrift infolge der Koordinationsstörung, Tremor und/oder Dystonie auf.

Wichtige Fehldiagnosen sind neben essentiellen Tremor der (juvenile) Morbus Parkinson und die Multiple Sklerose. Wichtig ist wiederum das Alter: Jeder Patient mit einem Tremor, einer andersweitigen Bewegungsstörung oder einer Ataxie unter 50 Jahren mit der Verdachtsdiagnose eines essentiellen Tremors, eines Morbus Parkinson sowie bei unerklärter Ataxie, andersweitigem Tremor, Dysarthrie oder Dystonie muss eine Abklärung eines Morbus Wilson erwogen werden, wobei bei Patienten unter 40 Jahren die Abklärung obligat ist.

1.4.3 Psychiatrische Präsentation

Die psychiatrische Präsentation des Morbus Wilson ist diagnostisch die grösste Herausforderung. Die Palette möglicher Symptome umfasst beinahe das gesamte Spektrum psychiatrischer Symptome. Die Zeichen sind meist subtil und nur sehr langsam progredient. Retrospektiv fällt häufig auf, dass Verhaltensstörungen bereits zwei bis drei Jahre vor Einsetzen der eigentlichen psychiatrischen Symptome auftraten [21]. Zu nennen sind insbesondere Konzentrationsstörungen, die zu Problemen in der Schule oder am Arbeitsplatz führen können. Viele Patienten sind von affektiven Störungen betroffen, wobei sowohl depressive wie auch manische oder bipolare Störungen auftreten können. Schliesslich können auch Psychosen eine Manifestation des Morbus Wilson sein. Psychiatrische Symptome finden sich zwar häufig gemeinsam mit neurologischen oder hepatischen Symptomen und Befunden, können aber auch isoliert auftreten. Patienten mit Morbus Wilson sind in der Regel jung und bisher nicht psychiatrisch aufgefallen. Bei Patienten, die diesem Profil entsprechen, muss bei neu aufgetretenen Verhaltensstörungen oder psychiatrischen Symptomen ein Morbus Wilson gesucht werden.

1.5 Diagnostik

Ein einfacher und eindeutiger Test, der einen Morbus Wilson sicher beweist beziehungsweise sicher ausschliesst, existiert nicht. Vielmehr ist die Kombination einer Anzahl von mehr oder weniger spezifischen Untersuchungen entscheidend für die Diagnose.

1.5.1 Unzuverlässig: Caeruloplasmin und Serum-Kupfer

In vielen Lehrbüchern wird die Bestimmung des Serum-Caeruloplasmins und des Serum-Kupfers als Screening für den Morbus Wilson empfohlen. Diese Bestimmungen haben einen gewissen Wert in der Wilson-Diagnostik, als Screening eignen sie sich jedoch nur bedingt. Das Caeruloplasmin ist bei 90% der Patienten mit Morbus Wilson erniedrigt [22]. Ein erniedrigter Wert ist nicht spezifisch, sondern kann auch bei einer Reihe von häufigeren Störungen wie Malnutrition, nephrotischem Syndrom, oder intestinaler Malabsorption vorkommen. Die Acaeruloplasmie ist ein seltenes, autosomal-rezessiv vererbtes Krankheitsbild, das durch Mutationen im Caeruloplasmin-Gen verursacht wird und zu Ataxie, Dystonie, Parkinsonismus und Demenz führen kann. Da es sich bei Caeruloplasmin um ein Akut-Phase-Protein handelt, kann der Wert bei Wilson-Patienten bei einer Reihe von Systemerkrankungen auch falsch normal sein. Schliesslich misst die in den meisten Labors verwendete immunologische Messmethode auch nicht-funktionelle Vorstufen, die beim Morbus Wilson normal gebildet werden. Das

Serum-Kupfer ist in der Regel vermindert, das freie, nicht in Caeruloplasmin gebundene Kupfer dagegen erhöht. Bei Progredienz der Hepatopathie wird das Serum-Kupfer jedoch normal bis deutlich erhöht [22].

Die Aussagekraft dieser Laborwerte ist deshalb begrenzt und die Diagnose einer Wilson-Krankheit kann durch falsch negative Befunde verzögert werden.

1.5.2 Spezifisch und sensitiv: Kupfermenge im 24-h-Urin

Die Kupferausscheidung im 24-h-Urin ist die beste Screeninguntersuchung. Dabei muss unbedingt ein kupferfreier Sammelbehälter verwendet werden. Bei allen symptomatischen Patienten ist die Ausscheidung $>1.6 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$ ($>100 \mu\text{g}/24 \text{ h}$) bei einem Normwert zwischen 0.3 und $0.8 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$. Ein falsch erhöhtes Urin-Kupfer kann bei Patienten mit einer chronischen Hepatopathie mit cholestatischer Komponente auftreten. Präsymptomatische Wilson-Patienten (typischerweise bei einer Geschwisterabklärung) wie auch gesunde heterozygote Genträger haben Werte zwischen 0.8 und $1.6 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$, was zusätzliche Untersuchungen erfordert. Einige Zentren untersuchen zusätzlich die Kupferausscheidung nach einmaliger Gabe von D-Penicillamin. Beim Morbus Wilson wird dadurch Kupfer aus der Leber mobilisiert und die Ausscheidung steigt massiv an [23]. Die meisten Zentren haben diese Methode aufgrund der geringen Zusatzinformation und prinzipiellen Überlegungen gegen den Einsatz von D-Penicillamin jedoch verlassen.

1.5.3 Spezifisch, aber nicht sensitiv: Kayser-Fleischer-Kornealring

Die durch Kupferablagerungen entstehenden grünbraunen Kayser-Fleischer-Kornealring (Abbildung 1) können durch den Ophthalmologen mit der Spaltlampe sicher nachgewiesen oder ausgeschlossen werden [24, 25]. Ein Kornealring ist bei über 99 Prozent der Wilson-Patienten mit neurologischen und psychiatrischen Symptomen vorhanden, fehlt jedoch nicht selten bei isolierter Leberbeteiligung und bei jüngeren Patienten. Selten findet sich als weitere Augenmanifestation eine „Sonnenblumenkatarakt“, die durch Kupfereinlagerungen in der Linse entsteht [26].

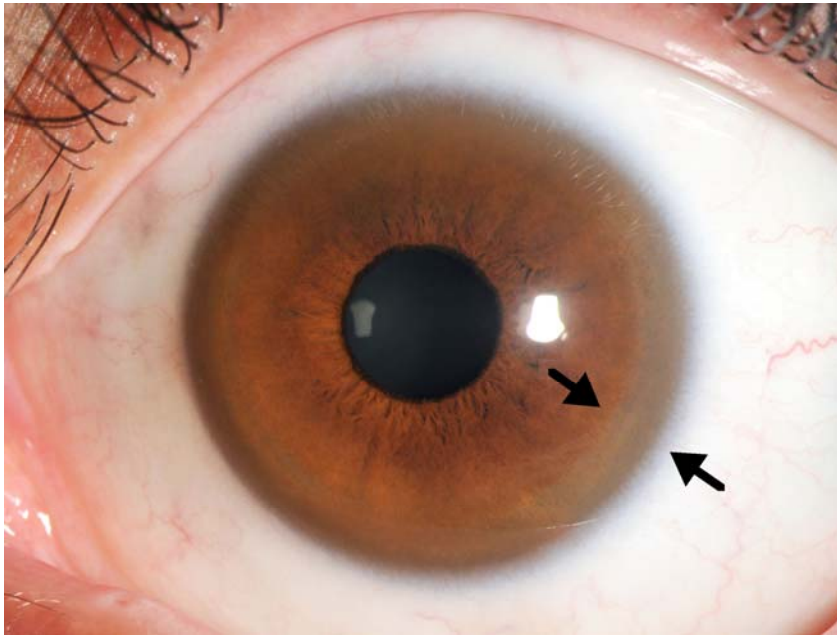


Abbildung 1: Kayser-Fleischer-Kornealring (Pfeile)

1.5.4 Goldstandard, aber nicht immer notwendig: Leberbiopsie

Der Kupfergehalt in der Leber ist bei allen Patienten, auch präsymptomatischen, erhöht. Die Leberbiopsie gilt deshalb als Goldstandard der Diagnostik, sie ist jedoch nicht immer notwendig. Die Verarbeitung und Beurteilung der Probe ist äusserst aufwendig und muss in einem Labor durchgeführt werden, das regelmässig Kupfer-Bestimmungen macht.

1.5.5 Cerebrale Bildgebung

Ein cerebrales MRI wird bei neurologischen oder psychiatrischen Symptomen in der Regel zur Abklärung häufigerer Ursachen durchgeführt. Beim Morbus Wilson sind nicht immer Veränderungen vorhanden. Häufig werden jedoch auf den T2- und FLAIR-gewichteten Bildern Hyperintensitäten im Mesencephalon, den Basalganglien und im Thalamus beschrieben (Abbildung 2). Dabei handelt es sich wahrscheinlich um durch Ödem oder Gliose bedingte Veränderungen, die durch eine erfolgreiche Behandlung verschwinden können. Als Folge der Akzentuierung der normalen Hypointensität des Nucleus ruber und der Substantia nigra durch die umliegenden Hyperintensitäten kann ein Bild entstehen, das an das Gesicht eines Panda-Bären erinnert; dieses Zeichen wird als charakteristisch für den Morbus Wilson angesehen („face of the giant panda sign“) [27, 28].

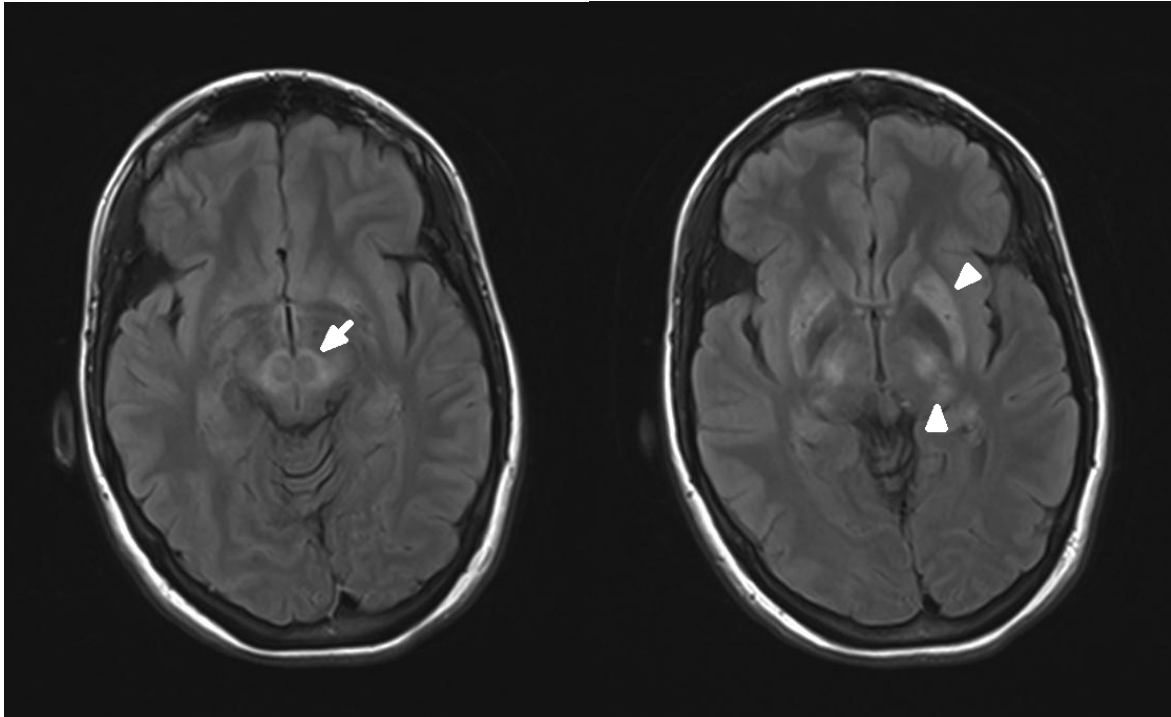


Abbildung 2: Schädel-MRI: Hyperintensitäten in den Basalganglien bei einer Patientin mit Morbus Wilson. Axiale Schnitte, FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery). „Face of the giant panda“ (Pfeil), Hyperintensitäten in Striatum und Thalamus (Pfeilspitzen)

1.5.6 Zukunft: Genetik

Aufgrund der grossen Anzahl Mutationen, die einen Morbus Wilson verursachen können, steht kein einfacher molekulargenetischer Screening-Test zur Verfügung. Die Sequenzanalyse des ATP7B-Gens kann in einem spezialisierten Labor prinzipiell mit Standardmethoden in der aus peripherem Blut extrahierten DNS durchgeführt werden. Wenn keine der häufigen Mutationen vorliegt, muss eine Analyse der gesamten kodierenden Sequenz mit einem entsprechend hohen zeitlichen und finanziellen Aufwand erfolgen. In der Regel wird heute deshalb eine genetische Untersuchung nur zu wissenschaftlichen Zwecken durchgeführt. In der Schweiz wird die Untersuchung in der Abteilung für Humangenetik der Klinik für Kinderheilkunde am Inselspital Bern angeboten. Der Einsatz von im Ausland kommerziell angebotenen genetischen Screening-Tests in der Schweiz ist problematisch, da die relative Häufigkeit der vorhandenen Mutationen in jeder Population unterschiedlich ist.

1.5.7 Empfohlene Screening-Strategie

Eine validierte diagnostische Strategie existiert nicht. Der folgende Vorschlag basiert auf den Empfehlungen einer Expertengruppe [29]. Primär müssen alternative Krankheiten gesucht (Hepatitis-Serologie usw.) und allgemeine Untersuchungen zur Leberfunktion veranlasst werden. Bei erhärtetem Verdacht auf einen Morbus Wilson sollte dann in einem ersten Schritt die Kupfer-Ausscheidung im 24-h-Urin bestimmt und bei Vorliegen von neurologischen oder psychiatrischen Symptomen eine Spaltlampenuntersuchung veranlasst werden. Bei passender Klinik und pathologischen Befunden ist

die Diagnose eines Morbus Wilson gesichert. Wenn beide Untersuchungen negativ sind, ist ein Morbus Wilson äusserst unwahrscheinlich. Bei nicht konklusivem Resultat sind weitere Untersuchungen wie beispielsweise eine Leberbiopsie notwendig. Obwohl eine genetische Untersuchung weniger invasiv und finanziell etwa gleich aufwendig wie eine Leberbiopsie ist, sollte mit einer diagnostischen Fragestellung eine molekulargenetische Untersuchung nur dann primär durchgeführt werden, wenn der Schweregrad der Symptome die unter Umständen lange Wartezeit bis zum Erhalt der Resultate zulässt. [30]

1.5.8 Wichtig: Familienscreening

Nach der Diagnosestellung eines Morbus Wilson muss der Familie des Patienten eine Untersuchung im Hinblick auf ein mögliches Trägertum angeboten werden. Neben der klinischen Untersuchung sollen die Parameter der Leberfunktion sowie die Kupfer-Ausscheidung im 24-h-Urin bestimmt und eventuell eine Spaltlampenuntersuchung veranlasst werden. Wenn ein Morbus Wilson innerhalb einer Familie gesichert ist, können die Angehörigen nach erfolgter genetischer Beratung mittels der molekularbiologischen Methode der Haplotypbestimmung sehr zuverlässig untersucht werden. Dabei kann auch ohne Kenntnis einer spezifischen Mutation durch eine Kopplungsanalyse mittels Bestimmung einiger Haplotypen-Marker beim Patienten und beiden Eltern der genetische Status der restlichen Familie abgeleitet werden.

1.6 Therapie

Die Therapie eines Morbus Wilson ist zwingend und muss auch bei im präsymptomatischen Zustand entdeckten Geschwistern sofort begonnen und lebenslang weitergeführt werden. Zurzeit stehen vier Medikamente zur Verfügung (Tabelle 2). In der Schweiz ist allerdings nur eines davon, D-Penicillamin (Mercaptyl®), auf dem Markt. Die anderen Produkte können aber bei Bedarf über eine internationale Apotheke bezogen (Trientine) oder hergestellt (Zink-Salze) werden. Die Vergütung durch die Krankenkasse erfolgt im Rahmen einer „Orphan Indication“. Tetrathiomolybdän ist bisher nicht zugelassen und nicht kommerziell erhältlich. Mangels kontrollierter Studien stützen sich die Empfehlungen grösstenteils auf Expertenmeinungen.

Medikament	Wirkmechanismus	Dosierung
D-Penicillamin	Chelatbildner	900-1800 mg/d
Trientine	Chelatbildner	900-1200 mg/d
Tetrathiomolybdän	Chelatbildner	120 mg/d
Zink	Verminderung Kupferresorption, Erhöhung hepatische Speicherkapazität	75-150 mg/d

Tabelle 2: Medikamente zur Behandlung des Morbus Wilson

1.6.1 Basis: medikamentöse Therapie

Prinzipiell kann der Morbus Wilson über zwei medikamentöse Wirkmechanismen angegangen werden: Chelatbildner binden Kupfer und ermöglichen so dessen Ausscheidung im Urin. Es gibt Hinweise, dass das Kupfer auch mittels eines noch unbekanntes Mechanismus in eine weniger toxische Form gebracht wird. Zink vermindert die intestinale Aufnahme von Kupfer aus der Nahrung und erhöht gleichzeitig die Speicherkapazität für Kupfer in der Leber.

Es wird empfohlen, die Therapie mit einem Chelatbildner zu beginnen, um während 6 bis 24 Monaten die Kupferspeicher auszuschwemmen. Anschliessend kann auf eine Zink-Erhaltungstherapie gewechselt werden, die die intestinale Kupferresorption vermindert und die Speicherkapazität für Kupfer erhöht. Bei im präsymptomatischen Stadium diagnostizierten Individuen und während der Schwangerschaft sollte nur mit Zink behandelt werden (Tabelle 3).

Situation	Therapie
symptomatischer Patient	Chelatbildner 6-24 Monate, dann Zink
präsymptomatischer Patient	Zink
Schwangerschaft	Zink in reduzierter Dosis

Tabelle 3: Therapie in speziellen Situationen

D-Penicillamin war der erste eingesetzte Chelatbildner. Wegen der relativ häufigen Nebenwirkungen wird heute eher von seiner Verwendung abgeraten [2]. Bei neurologischen Symptomen wird je nach Quelle in 3 - 50% der Fälle eine irreversible Verschlechterung beobachtet. Die Ursache dieser Verschlechterung ist unbekannt, diskutiert wird eine Nervenschädigung durch vermehrten oxidativen Stress bei Freisetzung grösserer Kupfermengen. Nichtsdestotrotz ist *D-Penicillamin* weltweit nach wie vor das am meisten verwendete Medikament, da Erfahrung und Verfügbarkeit gross sind. Die Therapie muss langsam einschleichend und unter initial wöchentlicher, später zweiwöchentlicher bis monatlicher Kontrolle der Klinik, des Urins (Proteinurie), der Hämatologie und der Leber- und Nierenparameter durchgeführt werden. Zur Verhinderung von zentralnervösen Mangelerscheinungen durch den leichten Vitamin-B₆-Antagonismus des Medikaments wird eine prophylaktische Gabe von Pyridoxin (20-40 mg/Tag) empfohlen.

Der neuere Chelatbildner *Trientine* weist eine mit *D-Penicillamin* vergleichbare Wirksamkeit bei wesentlich geringerer Nebenwirkungsrate auf [4]. In vielen Ländern ist *Trientine* deshalb Medikament der ersten Wahl. In der Schweiz ist es nicht auf dem Markt, kann jedoch aus Grossbritannien importiert werden (*Trientine dihydrochloride capsules 300 mg*, Anstead International/Univar).

Tetrathiomolybdän ist der neuste und potenteste Chelatbildner. Gleichzeitig hat er das günstigste Nebenwirkungsprofil. In der einzigen kontrollierten, randomisierten, doppelblinden Behandlungsstudie, die beim Morbus Wilson durchgeführt wurde, zeigte sich, dass *Tetrathiomolybdän* gegenüber *Trientine* in der Erstbehandlung überlegen ist [30]. Der Wirkstoff ist aber noch nicht kommerziell erhältlich.

Zink, verabreicht in der am besten magenverträglichen Form des *Zink-Acetats* oder des einfacher herzustellenden *Zink-Sulfats* wird zur Erhaltungstherapie bei symptomatischen Patienten sowie zur Initialtherapie bei präsymptomatischen Individuen oder während der Schwangerschaft verwendet [32]. Die notwendige Minimal-Dosis ist 75 mg Zink pro Tag, verteilt auf mindestens zwei Dosen, empfohlen wird 3 Mal 50 mg, eingenommen jeweils eine Stunde vor dem Essen. Entscheidend ist das Gewicht des Zinks, nicht dasjenige des gesamten Salzes. Zink gilt auch während der Schwangerschaft als sicher. Obschon keine teratogenen Effekte bekannt sind, wird eine Reduktion der Dosis auf 3 x 25 mg empfohlen. Zink-Acetat ist ausgesprochen nebenwirkungsarm, einzig gastrointestinale Beschwerden werden in 10 % der Fälle berichtet. Diese können meist durch Verschieben des Dosiszeitpunktes behoben werden. In der Europäischen Union ist Zink-Sulfat unter dem Namen Wilzin® kommerziell erhältlich.

1.6.2 Umstritten: Diät

Die früher empfohlene kupferarme Diät wird heute von den meisten Experten als nicht notwendig betrachtet. Einzig stark kupferhaltige Lebensmittel wie zum Beispiel Innereien und Meeresfrüchte sollten während der ersten 6 Monate nach Therapiebeginn gemieden werden. Sinnvoll scheinen der Verzicht auf Kochen in Kupfergefäßen und Verwendung von Trinkwasser aus Kupferleitungen. [30] Manchmal wird Vitamin E in der Überlegung verordnet, dass dieses toxische Kupferradikale entgiften könne. Zur Wirkung von Vitamin E auf freies Kupfer im Körper existieren jedoch keine Studien [33].

1.6.3 „Heilung“: Lebertransplantation

Bei fulminantem Leberversagen ist gelegentlich die Lebertransplantation die einzig mögliche Behandlung. Nach der Transplantation ist der Morbus Wilson behoben, da das ATP7B-Gen nur in der Leber exprimiert wird. Da damit eine weitgehende Entkupferung des Körpers erfolgt, bessern sich auch neurologische Symptome [34]. In einzelnen Fällen wurden deshalb Lebertransplantationen bei schwerer neurologischer Symptomatik, aber weitgehend intakter Leberfunktion durchgeführt. Die Wirksamkeit bezüglich neurologischer Besserung war jedoch nicht einheitlich [35], eine kontrollierte Studie gegen die konservative Behandlung existiert nicht. Die Lebertransplantation ist zudem mit einer hohem Morbidität und Mortalität verbunden [36]. Die Durchführung einer Lebertransplantation aus rein neurologischer Indikation ist deshalb nicht empfohlen.

1.7 Verlauf und Prognose

Die Prognose des behandelten Morbus Wilson ist gut. Innerhalb der ersten 6 bis 12 Monate nach Therapiebeginn tritt in der Regel rasch eine deutliche, oft dramatische Besserung ein. Symptome, die zwei Jahre nach Therapiebeginn noch persistieren, remittieren in der Regel nicht mehr [37]. Die Lebenserwartung von behandelten Wilson-Patienten ist mit der Normalbevölkerung vergleichbar [38]. Schwere Komplikationen bis hin zum Tod sind heutzutage meist durch Compliance-Probleme bedingt. Dabei können Motivationsprobleme bei asymptomatischen Patienten vorliegen oder die Compliance kann auch durch krankheitsbedingte psychiatrische Störungen vermindert sein.

Nebenwirkungen der Medikamente sind nicht selten, insbesondere bei einer Penicillamin-Therapie. Auftreten können allergische Exantheme, eine Hypogeusie oder eine Proteinurie. Einschränkender sind die mögliche Entwicklung einer Myasthenia gravis, von Neuropathien oder eines Lupus-ähnlichen Syndroms [39]. Mit den neueren Chelatbildnern und der Möglichkeit des Ausweichens auf andere Medikamente konnte die Nebenwirkungsrate aber deutlich gesenkt werden.

1.7.1 Verlaufskontrollen

Zur Beurteilung des Verlaufs und der Compliance sowie zur Früherkennung allfälliger Komplikationen und unerwünschter Medikamentenwirkungen müssen alle Wilson-Patienten regelmässig kontrolliert werden. Neben der Zwischenanamnese und der klinischen Untersuchung gehören zu einer solchen Verlaufskontrolle auch Blutuntersuchungen (insbesondere Hämatologie, Leber- und Nierenparameter), ein Urinstatus und Untersuchungen des 24-h-Urins (Kupfer- und - zur Compliancekontrolle bei Zink-Therapie - Zinkausscheidung) [30].

Die Kupferausscheidung nimmt in der Regel zu Beginn der Therapie um ein Vielfaches zu und nach Monaten bis Jahren wieder ab. Bei einigen Patienten persistiert lebenslang eine stark erhöhte Ausscheidung, was klinisch keine Relevanz hat. Leberbiopsien zur reinen Verlaufskontrolle ohne klinischen Verdacht auf eine neu aufgetretene Hepatopathie sind nicht indiziert, da sie erfahrungsgemäss keine Ergebnisse liefern, die das Vorgehen verändern. Zudem ist der hepatische Kupfergehalt in der Regel trotz klinisch guten Therapieerfolgs erstaunlich wenig reduziert [37].

2 Fragestellung

Seit der Beschreibung der Krankheit durch den Engländer Samuel Alexander Kinnier Wilson 1912 und der Einführung der ersten wirksamen Behandlung mit D-Penicillamin durch John Walshe 1956 haben die Grundlagenforschung des Kupferstoffwechsels und die Kenntnis über die Diagnose und Behandlung des Morbus Wilson grosse Fortschritte verzeichnen können. Die Fortschritte des molekularbiologischen Verständnisses des Kupfertransports haben zur Entwicklung mehrerer Behandlungsoptionen geführt, von denen zwei (Trientine, Tetrathiomolybdän) trotz der Seltenheit der Krankheit in einer kontrollierten, randomisierten, doppelblinden Studie miteinander verglichen wurden [30].

Die praktische Erfahrung lässt vermuten, dass viele Patienten nicht von den Erkenntnissen der Wilson-Forschung der letzten zwanzig Jahre profitieren können. Neben Wissenslücken der behandelnden Ärzte könnten hier politische und gesellschaftliche Umstände eine Rolle spielen. Aufgrund der Seltenheit der Krankheit sind die Einführung und der Vertrieb eines Medikamentes kommerziell nicht interessant. Für die Schweiz wäre zudem eine Registrierung bei der Swissmedic notwendig, was angesichts des potentiellen Marktes von nur wenigen Dutzend Patienten für Pharmafirmen nicht interessant ist. Aus diesem Grund ist in der Schweiz einzig D-Penicillamin, das ursprünglich für eine andere Indikation registriert wurde (chronische Polyarthritits), offiziell registriert und vertrieben. Andererseits existiert in der Schweiz kein Zentrum, das eine grössere Kohorte von

Wilson-Patienten betreut, wie dies in einigen anderen Ländern (Deutschland, Grossbritannien, USA) der Fall ist. Entsprechend haben Schweizer Hausärzte und Spezialisten auch keine Anlaufstelle, mit der sie Probleme in der Diagnostik und Therapie diskutieren können. Viele Patienten werden deshalb aufgrund veralteter Angaben aus Lehrbüchern behandelt.

Ziel dieser Studie ist, einen Überblick über den Stand der Behandlung von Patienten mit Morbus Wilson in der Schweiz zu gewinnen, indem exemplarische Patienten zur Diagnostik, die bei ihnen betrieben wurde, zur Therapie und zum Verlauf befragt werden.

3 Methoden

Ein Fragebogen (Anhang A) wurde zwischen Februar 2004 und Juni 2006 an Patienten mit Morbus Wilson zugesandt oder persönlich übergeben, die sich über eine Deutschschweizer Website über die Krankheit meldeten oder an Treffen einer Deutschschweizer Selbsthilfegruppe teilnahmen. Der Fragebogen enthielt 14 Fragen: 2 zur Demographie, 7 zu Initialsymptomen und Diagnosestellung, 2 zur Behandlung und 3 zum Verlauf.

Aufgrund der eingegangenen Fragebogen wurden die einzelnen Verläufe analysiert, um eine kasuistische Übersicht über die Präsentation, die Behandlung und den Verlauf der Wilson-Patienten in der Schweiz zu gewinnen. Anschliessend wurden die folgenden Punkte zusammengefasst:

1. Prädominante klinische Präsentation (hepatisch, neurologisch, psychiatrisch, gemischt)
2. Manifestationsalter in Abhängigkeit vom Phänotyp
3. Verzögerung zur Diagnosestellung in Abhängigkeit vom Phänotyp
4. Aktuelle Pharmakotherapie
5. Häufigkeit und Grund von Therapiewechseln
6. Verlauf

4 Resultate

10 Fragebogen wurden verschickt bzw. abgegeben. 8 wurden retourniert (Rücklaufquote 80%). Ein weiterer Fragebogen wurde mit Einverständnis der betroffenen Patientin aufgrund der Angaben in der Krankengeschichte vom Untersucher ausgefüllt. Ausgewertet wurden somit 9 Fragebogen.

4.1 Kasuistiken

4.1.1 Fall A: Männlich, 38-jährig

Erste Symptome im Alter von 28 Jahren: Zittern, Schwierigkeiten mit der Sprache, Kopfschmerzen. Erste Arztkonsultation nach 3 - 12 Monaten, nach weiteren 3-12 Monaten Diagnosestellung in einem Kantonsspital aufgrund von Blutuntersuchungen, Kupferbestimmung im 24-h-Urin nach Einnahme von D-Penicillamin und einer Leber-Biopsie. Zum Diagnosezeitpunkt litt der Patient an Zittern, Schwierig-

keiten mit der Sprache, Koordinationsstörungen und Kopfschmerzen. In der klinischen Untersuchung fanden sich zudem Kayser-Fleischer-Ringe. Initial Behandlung mit Primidon, das anamnestisch schlecht ertragen wurde. Nach einem Jahr Beginn mit D-Penicillamin 1200 mg/Tag und Vitamin B₆. Im Verlauf Besserung der Symptome mit persistierendem Tremor bei starker körperlicher oder psychischer Belastung.

4.1.2 Fall B: Weiblich, 30-jährig

Erste Symptome im Alter von 22 Jahren: allgemeine Müdigkeit und Schwäche sowie Probleme mit der Feinmotorik, insbesondere beim Schreiben. Erste Arztkonsultation nach 1-3 Monaten, Diagnosestellung knapp zwei Jahre nach dem initialen Arztkontakt in einer Neurologischen Klinik, basierend auf Blutuntersuchungen, Ultraschall der Leber, Kupfermessung im 24-h-Urin vor und nach Einnahme von D-Penicillamin, ophthalmologischer Untersuchung und MRI Schädel. Zum Diagnosezeitpunkt litt die Patientin an allgemeiner Müdigkeit und Schwäche, Zittern, steifen und unbeweglichen Händen, welche zu einer unleserlichen Schrift und Unfähigkeit, die Schuhe zu binden, geführt hatten, Schwierigkeiten mit dem Sprechen und zeitweise an Kopfschmerzen. Die weiteren Untersuchungen zeigten Kayser-Fleischer-Ringe und eine Osteopenie. Initial Behandlung mit D-Penicillamin, wegen Zunahme der neurologischen Symptome nach 5 Monaten Wechsel auf Trientine. Im Verlauf fast vollständige Regredienz der Symptome, aktuell persistierende allgemeine Müdigkeit, minimaler Tremor bei Aufregung, Osteopenie und Amenorrhoe. Wechsel der Langzeitbehandlung auf Zinkgluconat 180 mg/Tag.

4.1.3 Fall C: Männlich, 46-jährig

Erste Symptome im Alter von 17 Jahren: Übelkeit, Gynäkomastie, Müdigkeit, Zittern, Schwierigkeiten beim Sprechen und Gehen und Konzentrationsstörungen. Erste Arztkonsultation mehr als ein Jahr nach Symptombeginn, Diagnose mehr als ein Jahr später gestellt in einem Kantonsspital aufgrund von Blutuntersuchungen, Leberultraschall, 24-h-Urinsammlung vor und nach Einnahme von D-Penicillamin, ophthalmologischer Untersuchung, Leber-Biopsie und genetischer Abklärung. Zum Diagnosezeitpunkt litt der Patient an Müdigkeit, Zittern, Schwierigkeiten mit der Sprache und dem Gehen, unkoordinierten Bewegungen und einem auffälligen Verhalten. Behandlung mit verschiedenen Medikamenten, wegen Wirkungslosigkeit nach 25 Jahren Wechsel auf D-Penicillamin 1200 mg/Tag. Seit Diagnosestellung Verschlechterung des Gesundheitszustandes, aktuell persistierende Übelkeit, Gynäkomastie, Müdigkeit, Zittern, Schwierigkeiten mit der Sprache, dem Gehen, dem Schreiben, der Konzentration und Verhaltensauffälligkeiten.

4.1.4 Fall D: Weiblich, 39-jährig

Erste Symptome im Alter von 7 Jahren: Übelkeit, Konzentrationsstörung und Kopfschmerzen. Erste Arztkonsultation 3-12 Monate nach Symptombeginn, Diagnose erst 5 Jahre später in einem Kantonsspital aufgrund von Blutuntersuchungen, Leberultraschall, 24-h-Urinsammlung vor und nach Einnahme von D-Penicillamin, ophthalmologischen Untersuchungen und Leberbiopsie gestellt. Zum

Diagnosezeitpunkt litt die Patientin neben den Initialsymptomen an Ikterus, acholischem Stuhl und Glucosurie. Die Behandlung mit D-Penicillamin 1200 mg/Tag und Zinkgluconat 90 mg/Tag führte zur vollständigen Beschwerdefreiheit.

4.1.5 Fall E: Weiblich, 43-jährig

Erste Symptome im Alter von 33 Jahren: Allgemeine Müdigkeit, Zittern, Schwierigkeiten mit der Sprache. Erste Arztkonsultation 3-12 Monate nach Symptombeginn, Diagnose mehr als ein Jahr nach der Erstkonsultation in einem Kantonsspital, nachdem stationäre Behandlungen in einer psychiatrischen Klinik zu keiner Besserung der initial diagnostizierten Depression geführt hatten. Zum Diagnosezeitpunkt litt die Patientin an Müdigkeit, Zittern, Schwierigkeiten mit der Sprache und dem Gehen, Depression, Verhaltensauffälligkeiten, klinisch nachgewiesen wurden Kayser-Fleischer-Ringe. Behandlung initial mit D-Penicillamin, wegen Nebenwirkungen nach einigen Monaten Wechsel auf Zinksulfat 600 mg/Tag. Die Patientin ist heute beschwerdefrei.

4.1.6 Fall F: Weiblich, 50-jährig

Erste Symptome im Alter von 11 Jahren: transienter Ikterus, allgemeine Müdigkeit, Zittern, unleserliche Schrift, schwere Dysarthrie, Schwierigkeiten beim Gehen, unkoordinierte Bewegungen und Konzentrationsstörungen. Erste Arztkonsultation innert eines Monats, die Diagnose wurde nach 3-12 Monaten in einem Kantonsspital gestellt aufgrund einer 24-h-Urinsammlung, ophthalmologischer Untersuchung und Leberbiopsie. Dabei zeigten sich Kayser-Fleischer-Ringe und eine Leberzirrhose. Behandlung mit D-Penicillamin 2100 mg/Tag, Vitamin B₆ 600 mg/Woche, Tiaprid 40 mg/Tag. Die Patientin berichtet über einen mässigen Gesundheitszustand, klagt über Müdigkeit, Zittern, Schwierigkeiten mit der Sprache, beim Gehen, unkoordinierte Bewegungen, Konzentrationsstörungen, Depression, zunehmende Kopfschmerzen, Kupferablagerungen in Herz, Hirn und Gelenken. Seit dem 40. Lebensjahr treten wiederholte Ausnahmezustände mit Bewusstseinsveränderung auf.

4.1.7 Fall G: Weiblich, 41-jährig

Erste Symptome im Alter von 13 Jahren: Müdigkeit, Schwierigkeiten mit der Sprache und dem Gehen, unkoordinierte Bewegungen, Konzentrationsstörungen und mentale Retardation. Diagnosestellung 3-12 Monate nach Symptombeginn an einer Universitätskinderklinik aufgrund von Blutuntersuchungen, ophthalmologischer Untersuchung und Leberbiopsie. Neben den Initialsymptomen bestanden Kayser-Fleischer-Ringe und eine Leberzirrhose. Einleitung einer Behandlung mit D-Penicillamin und Vitamin B₆. Initial gute Besserung mit nur noch geringer Dysarthrie und gelegentlichem Tremor. Im Verlauf Reduktion der D-Penicillamin-Dosis, darunter sekundäre Verschlechterung mit zunehmender Dysarthrie und Bewegungsstörung. Aus diesem Grund im Alter von 40 Jahren Beginn der Umstellung auf Zinkacetat, dennoch Auftreten einer akuten Psychose, welche eine psychiatrische Hospitalisation notwendig macht. Aktuelle Medikation: D-Penicillamin 300 mg/Tag, Zinkacetat 150 mg/Tag, Vitamin B₆ 75 mg jeden 2. Tag.

4.1.8 Fall H: Männlich, 30-jährig

Erste Symptome im Alter von 9 Jahren: Bauchschmerzen, Übelkeit und allgemeine Müdigkeit. Erste Arztkonsultation innert eines Monats, Diagnose nach 3-12 Monaten an einer Universitätskinderklinik aufgrund von Blutuntersuchungen, Ultraschall der Leber, 24-h-Urinsammlung vor und nach Einnahme von D-Penicillamin und ophthalmologischer Untersuchung. Neben den Initialsymptomen wird eine Anämie festgestellt. Behandlung mit D-Penicillamin 1200 mg/Tag und Vitamin B₆ 150 mg/Tag, darunter subjektive Beschwerdefreiheit.

4.1.9 Fall I: Weiblich, 50-jährig

Erste Symptome im Alter von 17 Jahren: Schwierigkeiten beim Gehen, unkoordinierte Bewegungen, allgemeine Müdigkeit und Kopfschmerzen. Erste Arztkonsultation nach 3-12 Monaten. Untersuchungen bei mehreren Ärzten, bis schliesslich 5 Jahre nach der ersten Arztkonsultation aufgrund von Blutuntersuchungen, 24-h-Urinsammlung vor und nach Einnahme von D-Penicillamin, ophthalmologischer und genetischer Untersuchung die Diagnose an einem Zentrumsspital gestellt wurde. Bis zu diesem Zeitpunkt waren zusätzlich zu den Initialsymptomen noch Bauchschmerzen, Übelkeit, Zittern, Schwierigkeiten mit der Sprache, Herzrhythmusstörungen aufgetreten sowie eine Anämie, Thrombo- und Leukopenie, Leberzirrhose und Kayser-Fleischer-Cornealringe festgestellt worden. Eine Behandlung mit D-Penicillamin wurde eingeleitet, nach 24 Jahren erfolgte wegen Nebenwirkungen eine Umstellung auf Trientine 1000 mg/Tag. Subjektiv ist im Verlauf der mittlerweile 28 Jahre dauernden Behandlung eine Besserung aufgetreten, es bestehen aber weiterhin Schwierigkeiten beim Gehen, unkoordinierte Bewegungen, Bauchschmerzen, eine allgemeine Müdigkeit sowie Herzrhythmusstörungen.

4.2 Zusammenfassung wichtiger Punkte

Bei 3 Patienten (A, B, I) war die initiale Präsentation rein neurologisch, bei einem (H) rein hepatisch. 3 Patienten (C, D, F) hatten einen gemischten hepatischen und neurologischen Phänotyp, 2 Patienten (E, G) mit neurologischen und psychiatrischen Phänotyp. Kein Patient hatte einen rein psychiatrischen Phänotyp.

Die Beziehung zwischen Manifestationsalter und Phänotyp ist in Tabelle 4 dargestellt. Aufgrund der kleinen Patientenzahl ist eine statistische Auswertung nicht sinnvoll. Patienten mit rein hepatischen oder hepatischen und neurologischen Symptomen waren tendenziell jünger als Patienten mit rein neurologischen Symptomen. Das Alter der Patienten mit psychiatrischen Symptomen zeigt keinen eindeutigen Trend.

hepatisch	H						
hepatisch-neurologisch	D	F	C				
neurologisch			I	B	A		
neurologisch-psychiatrisch	G					E	
Manifestationsalter	6-10	11-15	16-20	21-25	26-30	>30	Jahre

Tabelle 4: Phänotyp in Abhängigkeit vom Manifestationsalter; die Buchstaben entsprechen den Bezeichnungen der einzelnen Patienten

Die meisten Patienten konsultierten erst mit einer Latenz von mehreren Monaten (median 3-12 Monate) nach Auftreten der ersten Symptome einen Arzt. Nur zwei Patienten, beide mit hepatischer Präsentation, suchten schon innerhalb des ersten Monats einen Arzt auf (Tabelle 5).

hepatisch	H				
hepatisch-neurologisch	F				C, D
neurologisch	B		A, I		
neurologisch-psychiatrisch					E
Arztkonsultation nach	<1	1-3	3-12	>12	Monaten

Tabelle 5: Latenz zur ersten Arztkonsultation in Abhängigkeit vom Phänotyp

Nach der ersten Arztkonsultation wurde die Diagnose eines Morbus Wilson bei 6 von 9 Patienten innerhalb eines Jahres gestellt, aber bei keinem Patienten innert weniger als 3 Monaten. Bei drei Patienten verzögerte sich die Diagnosestellung jedoch um mehr als ein Jahr, bei einer gar um 5 Jahre. Eine Abhängigkeit der Verzögerung bis zur Diagnosestellung vom Phänotyp zeigt sich nicht (Tabelle 6), ebenso besteht kein Zusammenhang zwischen der Latenz und der aktuellen Einschätzung des Gesundheitszustands als subjektivem Outcome-Parameter (Tabelle 7).

hepatisch	H				
hepatisch-neurologisch	D, F		C		
neurologisch	A		B, I		
neurologisch-psychiatrisch	E				
Diagnose nach	<1	1-3	3-12	>12	Monaten

Tabelle 6: Latenz von der ersten Arztkonsultation zur Diagnosestellung in Abhängigkeit vom Phänotyp

„gut“			A, E, H	B, I	
„es könnte besser sein“			D, F, G	C	
„schlecht“					
Diagnose nach	<1	1-3	3-12	>12	Monaten

Tabelle 7: Einschätzung des aktuellen Gesundheitszustands in Abhängigkeit von der Latenz von der ersten Arztkonsultation zur Diagnosestellung

Die aktuelle Pharmakotherapie ist in Tabelle 8 dargestellt. Die meisten Patienten befolgen eine D-Penicillamin-Monotherapie oder eine Kombinationstherapie mit D-Penicillamin und Zink. Meist wird zur Prophylaxe von unerwünschten Wirkungen bei Langzeitbehandlung mit D-Penicillamin gleichzeitig Vitamin B₆ eingenommen. Nur zwei Patienten sind auf eine Monotherapie mit Zink eingestellt.

Patient	Therapie
A	D-Penicillamin 1200 mg/Tag, Vitamin B ₆ 600 mg/Woche
B	Zinkgluconat 180 mg/Tag
C	D-Penicillamin 1200 mg/Tag
D	D-Penicillamin 1200 mg/Tag, Zinkgluconat 90 mg/Tag
E	Zinksulfat 600 mg/Tag
F	D-Penicillamin 2100 mg/Tag, Vitamin B ₆ 600 mg/Woche
G	D-Penicillamin 300 mg/Tag, Zinkacetat 150 mg/Tag, Vitamin B ₆ 225 mg/Woche
H	D-Penicillamin 1200 mg/Tag, Vitamin B ₆ 1050 mg/Woche
I	Trientine 1000 mg/Tag

Tabelle 8: Aktuelle Pharmakotherapie

Bei sechs Patienten wurde die Pharmakotherapie im Verlauf der Erkrankung umgestellt. Bei zwei Patienten erfolgte eine Initialbehandlung mit D-Penicillamin mit anschliessender Umstellung auf eine Langzeitbehandlung mit einem Zinkpräparat. Bei zwei Patienten wurde eine Behandlung mit einem bei Morbus Wilson unwirksamen Medikament auf D-Penicillamin umgestellt. Eine Patientin entwickelte nach Reduktion der D-Penicillamin-Dosis erneut Symptome und wurde deshalb mit Zink neu eingestellt. Bei einer Patientin wurde die Initialbehandlung mit D-Penicillamin wegen Nebenwirkungen auf Trientine gewechselt.

Bei zwei Patienten trat eine Verschlechterung der Symptome im Verlauf auf. Bei einer davon (Fall G) war die Ursache eine Unterdosierung der Medikation, beim zweiten Patienten (Fall C) ist die Ursache des ungenügenden Ansprechens unklar. Bei keinem Patienten trat eine anhaltende Verschlechterung unmittelbar im Anschluss an den Beginn beziehungsweise ausgelöst durch die Behandlung mit D-Penicillamin auf. Drei Patienten sind beschwerdefrei, bei zwei weiteren bestehen leichte Symptome nur bei Müdigkeit oder psychischer Belastung, eine weitere Patientin berichtet über anhaltende, aber gebesserte Beschwerden. Eine Patientin (Fall F) berichtet über einen mässig zufriedenstellenden Gesundheitszustand, wobei wahrscheinlich nicht alle Beschwerden auf den Morbus Wilson zurückgeführt werden können.

5 Diskussion

Ziel dieser Studie war, durch Befragung von exemplarischen Patienten einen Überblick über den Stand der Behandlung von Patienten mit Morbus Wilson in der Schweiz zu gewinnen. 9 Patienten konnten erfasst werden. Aufgrund der geringen Fallzahl war die Durchführung statistischer Berechnungen nicht sinnvoll. Tendenziell zeigte sich in der untersuchten Population kein wesentlicher Unterschied gegenüber den Angaben in der Literatur bezüglich Manifestationstyp, Manifestationsalter und Verzögerung der Diagnostik. Die initiale Manifestation bei den untersuchten Patienten war rein hepatisch, gemischt hepatisch-neurologisch oder rein neurologisch bzw. psychiatrisch, wobei hepatische Manifestationen tendenziell in einem früheren Lebensalter manifest wurden als neurologische Symptome. Aufgrund des meist schleichenden Symptombeginns erfolgte die erste Arztkonsultation oft mit einer längeren Verzögerung, bis zur Diagnosestellung vergingen bei allen befragten Patienten mehrere Monate. Dieses Phänomen ist bekannt und wahrscheinlich auf die geringe Prävalenz der Wilson-Krankheit sowie die initial unspezifischen Symptome zurückzuführen. Bei den befragten Patienten zeigten sich keine Faktoren, die eine frühe Diagnosestellung begünstigen oder den Zeitpunkt der Diagnose verzögern können. Patienten mit verhältnismässig rasch gestellter Diagnose unterschieden sich weder in Art noch in Ausprägung der Symptome von Patienten mit verzögerter Diagnose.

Die meisten der untersuchten Patienten werden nicht gemäss den aktuellen Empfehlungen behandelt. Diese sehen eine initiale Behandlung mit einem Chelatbildner während einigen Monaten gefolgt von einem Wechsel auf Zink lebenslang vor. Als Chelatbildner soll Trientine aufgrund des deutlich günstigeren Nebenwirkungsprofils gegenüber D-Penicillamin bevorzugt werden. Diese Empfehlungen stützen sich nur teilweise auf kontrollierte Studien. Die Wirksamkeit der einzelnen Medikamente konnte dokumentiert werden; der gestaffelte Einsatz von Medikamenten wird aus prinzipiellen Überlegungen (Einsatz des kaum mit Nebenwirkungen verbundenen Zinks anstelle des Chelatbildners, welcher potentiell schwerwiegende Nebenwirkungen haben kann) von Experten einheitlich empfohlen, jedoch nie kontrolliert studiert. Nur 2 der 9 untersuchten Patienten stehen unter einer Langzeitbehandlung mit einer Zink-Monotherapie und nur eine Patientin ist mit Trientine behandelt. Die anderen 6 Patienten sind mit D-Penicillamin behandelt. Von den 5 Patienten, die ihren aktuellen Gesundheitszustand als „gut“ bezeichneten, waren 3 mit einer Zink-Monotherapie oder mit Trientine behandelt, während alle 4 Patienten, die ihren Gesundheitszustand als „es könnte besser sein“ bezeichneten, mit D-Penicillamin behandelt waren. Da die Ursache des nicht-optimalen Gesundheitszustandes nicht erfragt wurde, bleibt offen, ob die Behandlung eine Teil-Ursache sein könnte.

Die Abweichung von den anerkannten Therapieempfehlungen hat wahrscheinlich mehrere Gründe. Die Behandlung mit D-Penicillamin ist nach wie vor in vielen Lehrbüchern als Standardtherapie vermerkt. Da in der Schweiz kein Zentrum mit einer grösseren Erfahrung in der Behandlung von Morbus Wilson existiert, werden die meisten Patienten von Ärzten behandelt, die nur geringe Erfahrung mit dem Krankheitsbild und einen unvollständigen Überblick über die aktuelle Literatur

haben. D-Penicillamin ist zudem das einzige Medikament, das in der Schweiz auf dem Markt verfügbar und zur Behandlung des Morbus Wilson zugelassen ist. Zink-Präparate müssen von der Apotheke hergestellt oder über die internationale Apotheke aus einem Land der Europäischen Union bezogen werden. Trientine muss ebenfalls aus dem Ausland bezogen werden. Tetrathiomolybdän ist bisher in keinem Land zugelassen und wird nicht kommerziell vertrieben. Es ist deshalb möglich, dass neben der mangelnden Information über die aktuellen Therapiestrategien auch der vermehrte Aufwand, ein in der Schweiz nicht zugelassenes Medikament zu verschreiben, zur Abweichung von den anerkannten Therapieempfehlungen beiträgt.

Die Studie hat einige Limitationen. Die Patientenzahl ist, bedingt durch die geringe Prävalenz der Krankheit, gering. Die untersuchte Population ist deshalb möglicherweise nicht repräsentativ für die Gesamtpopulation der in der Schweiz an Morbus Wilson erkrankten Patienten. Zudem basieren die Daten auf Selbstdeklaration der Patienten. Dies kann zu mehreren Fehlern führen. Einerseits besteht möglicherweise ein Selektions-Bias, da Kinder, schwer behinderte und an der Krankheit verstorbene Patienten nicht an der Umfrage teilnehmen konnten. Andererseits können klinische und therapeutische Angaben, insbesondere bezüglich des meist viele Jahre zurückliegenden Krankheitsbeginns, nicht mehr korrekt erfasst beziehungsweise wiedergegeben werden. Da sich unsere Daten im Wesentlichen mit den Angaben aus der Literatur decken, sind die entsprechenden Verfälschungen aber wahrscheinlich gering.

Als Konsequenz aus dieser Studie ergibt sich die Notwendigkeit, die Diagnose und Behandlung von Patienten mit Morbus Wilson in der Schweiz gemäss den international anerkannten Empfehlungen durchzuführen. Mögliche Ansatzpunkte sind einerseits die bessere Information der behandelnden Ärzte, andererseits das Erreichen einer leichteren Verfügbarkeit der empfohlenen Medikamente in der Schweiz.

Bibliographie

1. Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912; 34: 295ff
2. Walshe JM. Penicillamine: a new oral therapy for Wilson's disease. *Am J Med* 1956; 21: 487-495
3. Sternlieb I, Scheinberg IH. Prevention of Wilson's disease in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 1968; 278: 352-359
4. Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *Lancet* 1982; 1: 643-647
5. Hoogenraad TU, Van den Hammer CJA, Koevoet R, De Ruyter Korver EGWM. Oral zinc in Wilson's disease. *Lancet* 1978; 2: 1262-1263
6. Brewer GJ, Hill GM, Prasad AS, Cossack ZT, Rabbani P. Oral zinc therapy for Wilson's disease. *Ann Intern Med* 1983; 99: 314-320
7. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nature Genet* 1993; 5: 327-337
8. Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, Pellequer JL, Wasco W, Ross B, et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase similar to the Menkes gene. *Nature Genet* 1993; 5: 44-50
9. Yamaguchi Y, Heiny ME, Gitlin JD. Isolation and characterization of a human liver cDNA as a candidate gene for Wilson disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 197: 271-277
10. Brewer GJ, Dick RD, Yuzbasiyan-Gurkan V, Tankanow R, Young AB, Kluin KJ. Initial therapy of Wilson's disease patients with tetrathiomolybdate. *Arch Neurol* 1991; 48: 42-47
11. Brewer GJ, Johnson V, Dick RD, Kluin KJ, Fink JK, Brunberg JA. Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolybdate II. Initial therapy in 33 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. *Arch Neurol* 1996; 53: 1017-1025
12. DuBois RS, Rodgerson DO, Martineau G, Shroter G, Giles G, Lilly J, et al. Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease. *Lancet* 1971; 297: 505-508
13. Cox DW. Disorders of copper transport. *Br Med Bull* 1999; 55: 544-555
14. Caca K, Weizenegger M, Kress S, Mössner J, Berr F. Rapid detection of Morbus Wilson by DNA strip technology. *Z Gastroenterol* 2001; 39: 244
15. Brewer GJ, Yuzbasijan-Gurkan V. Wilson disease. *Medicine* 1992; 71: 139-164

16. Scheinberg IH, Sternlieb I. Wilson's disease. In: Smith LH Jr., Ed. Major Problems in Internal Medicine. Philadelphia: W. B. Saunders Company, Vol 23, 1984
17. Kenney S, Cox DW. Wilson Disease Mutation Database. <http://www.medicalgenetics.med.ualberta.ca/wilson/index.php> (accessed 26 Mar 2008)
18. Schilsky ML. Wilson disease: Genetic basis of copper toxicity and natural history. *Seminars in Liver Disease* 1996; 16: 83-95
19. Brewer GJ, Askari FK. Wilson's disease: clinical management and therapy. *J Hepatol* 2005; 42(suppl): S13-S21
20. Fink JK, Hedera P, Brewer GJ. Hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *Neurologist* 1999; 5: 171-185
21. Brewer GJ. Recognition, Diagnosis, and Management of Wilson's Disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 223(1): 39-46
22. Maier-Dobersberger T. Morbus Wilson. Diagnosestellung mit konventionellen und molekularbiologischen Methoden. *Dtsch Med Wschr* 1999; 124: 493-496
23. Martin da Costa C, Baldwin D, Portmann B, Lolin Y, Mowat AP, Mieli-Vergani G. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. *Hepatology* 1992; 5: 6097
24. Kayser B. Über einen Fall von angeborener grünlicher Verfärbung der Kornea. *Klin Mbl Augenheilk* 1902; 40: 22-25
25. Fleischer B. Zwei weitere Fälle von grünlicher Verfärbung der Kornea. *Klin Mbl Augenheilk* 1903; 41: 489-491
26. Wiebers DO, Hollenhorst RW, Goldstein NP. The ophthalmologic manifestations of Wilson's disease. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 409-416
27. Hitoshi S, Iwata M, Yoshikawa K. Mid-brain pathology of Wilson's disease: MRI analysis of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 624-626
28. Roh JK, Lee TG, Wie BA, Lee SB, Park SH, Chang KH. Initial and follow-up brain MRI findings and correlation with the clinical course in Wilson's disease. *Neurology* 1994; 44: 1064-1068
29. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, Schilsky M, Cox D, Berr F. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003; 23(3): 139-142

30. Hermann W, Boltshauser E, Kühn H, Willeit J. Morbus Wilson. In: Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, eds. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2008: 144-152
31. Brewer GJ, Askari F, Lorinez MT, Carlson M, Schilsky M, Kluin KJ, Hedera P, Moretti P, Fink JK, Tankanow R, Dick RB, Sitterly J. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate. IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 521-527
32. Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, Brunberg JA, Kluin KJ, Fink JK. Treatment of Wilson's disease with zinc, XV: long-term follow-up studies. *J Lab Clin Med* 1998; 132: 264-278
33. Roberts EA, Cox DW. Wilson disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1998; 12: 237-256
34. Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome. *Hepatology* 1994; 19: 583-587
35. Hermann W, Eggers B, Wagner A. The indication for liver transplant to improve neurological symptoms in a patient with Wilson's disease. *J Neurol* 2002b; 249: 1733-1744
36. Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K et al. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet* 2006; 367: 225-232
37. Brewer GJ. Wilson's Disease for the Patient and Family: A Patient's Guide to Wilson's Disease and Frequently Asked Questions about Copper. Philadelphia: Xlibris Corporation, Apr 2002
38. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson disease – a cohort study. *Gut* 2007; 56: 115-120
39. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, Ausgabe 2008

Anhang A: Fragebogen

Bitte beantworten Sie die Fragen so genau wie möglich. Wenn Sie unsicher sind oder keine Antwort passt, können Sie auch zusätzliche Bemerkungen anbringen.

1. Ihr Jahrgang: _____
2. Ihr Geschlecht: männlich weiblich
3. Wann traten, im Nachhinein gesehen, die ersten Symptome auf?
 genau...
 ungefähr... Monat: _____ Jahr: _____
4. Welches waren die **ersten** Symptome der Krankheit? Kreuzen Sie alle an, die sie hatten.
 Bauchschmerzen
 Übelkeit
 gelbe Hautfarbe (Gelbsucht)
 Wasserbauch (Aszites)
 vergrößerte Brust bei Männern
 Blutungsneigung
 Blutung aus Speiseröhre/Magen
 Müdigkeit/Schwäche
 Zittern
 Schwierigkeiten mit der Sprache
 Schwierigkeiten beim Gehen
 unkoordinierte Bewegungen
 Konzentrationsstörung
 Wahnvorstellung
 Depression
 auffälliges Verhalten
 Kopfschmerzen
 Herzrhythmusstörungen

 andere, nämlich: _____

 keine Symptome
 ich weiss es nicht mehr
5. Ungefähr wieviel Zeit nach Beginn der Symptome gingen Sie deswegen erstmals zu einem Arzt?
 weniger als 1 Woche zwischen 1 Woche und 1 Monat
 zwischen 1 und 3 Monaten zwischen 3 und 12 Monaten
 später als ein Jahr weiss nicht mehr
6. Wieviel Zeit verging zwischen dem allerersten Arztbesuch und der Diagnose Morbus Wilson?
 weniger als 1 Woche zwischen 1 Woche und 1 Monat
 zwischen 1 und 3 Monaten zwischen 3 und 12 Monaten
 mehr als ein Jahr weiss nicht mehr

7. Wer stellte die Diagnose?
- Hausarzt Spezialarzt mit Praxis
- in einem kleinen (Regional-)Spital in einem grossen (Universitäts-/Kantons-)Spital
8. Welche Untersuchungen wurden durchgeführt? Kreuzen Sie alle an, die durchgeführt wurden:
- Blutuntersuchung
- Ultraschall der Leber
- 24-Stunden-Urinsammlung
- 24-Stunden-Urinsammlung nach Einnahme von Mercaptyl
- Untersuchung beim Augenarzt
- Leber-Biopsie
- genetische Untersuchungen
9. Welche Symptome hatten Sie, als die Krankheit diagnostiziert wurde?
Kreuzen Sie alle an, die sie hatten.
- Bauchschmerzen
- Übelkeit
- gelbe Hautfarbe (Gelbsucht)
- Wasserbauch (Aszites)
- vergrösserte Brust bei Männern
- Blutungsneigung
- Blutung aus Speiseröhre/Magen
- Müdigkeit/Schwäche
- Zittern
- Schwierigkeiten mit der Sprache
- Schwierigkeiten beim Gehen
- unkoordinierte Bewegungen
- Konzentrationsstörung
- Wahnvorstellung
- Depression
- auffälliges Verhalten
- Kopfschmerzen
- Herzrhythmusstörungen
- Blutarmut
- Kupferablagerungen in den Augen (Kayser-Fleischer-Ringe)
- Leberzirrhose
- andere, nämlich: _____
- keine Symptome
- ich weiss es nicht mehr

10. Welche Medikamente nehmen Sie im Moment gegen den Morbus Wilson?

Medikament: _____ Dosis: _____

Medikament: _____ Dosis: _____

Medikament: _____ Dosis: _____

11. Nahmen Sie früher einmal andere Medikamente gegen den Morbus Wilson?

ja nein

Falls ja, wann wechselten Sie auf die aktuellen Medikamente? _____

Warum kam es zu einem Medikamentenwechsel?

Unverträglichkeit/Nebenwirkungen

Medikament nicht mehr erhältlich

Wechsel auf neuere, bessere Therapie

anderes: _____

Welche Medikamente nahmen Sie vorher ein? _____

12. Wie geht es Ihnen in Bezug auf die Symptome des Morbus Wilson heute verglichen mit früher? Denken Sie an die Zeit zurück, in der die Diagnose gestellt wurde.

schlechter etwa gleich gut besser

13. Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Gesundheit, bezogen auf den Morbus Wilson?

es geht mir schlecht es könnte besser sein es geht mir gut

14. Welche Symptome haben Sie heute noch? Kreuzen Sie alle an, die sie regelmässig haben.

Bauchschmerzen

Übelkeit

gelbe Hautfarbe (Gelbsucht)

Wasserbauch (Aszites)

vergrösserte Brust bei Männern

Blutungsneigung

Blutung aus Speiseröhre/Magen

Müdigkeit/Schwäche

Zittern

Schwierigkeiten mit der Sprache

Schwierigkeiten beim Gehen

unkoordinierte Bewegungen

Konzentrationsstörung

Wahnvorstellung

Depression

auffälliges Verhalten

Kopfschmerzen

Herzrhythmusstörungen

andere, nämlich: _____

keine Symptome

Danksagung

Ich bedanke mich bei

Prof. Dr. med. K. Hess für die Unterstützung und Förderung meines Interesses am Morbus Wilson.

PD Dr. med. H. H. Jung für die Motivation, mich vertieft mit dem Morbus Wilson zu beschäftigen, und für die Unterstützung bei der Arbeit;

meinen Eltern für die finanzielle und moralische Unterstützung während des Studiums;

meiner Ehefrau, die mir in guten wie in schlechten Zeiten zur Seite steht.

Curriculum vitae

Simon Peter Ramseier von Trub (BE)

- 15.6.1976 Geboren in Wetzikon (ZH)
- 1983 – 1989 Primarschule in Wald (ZH)
- 1989 – 1996 Kantonsschule Zürcher Oberland, Wetzikon (ZH); Matura Typ B
- 1993 – 1994 Page High School, Page (USA); High-school-Abschluss
- 1996 – 2002 Medizinstudium, Universität Zürich
- 10/2002 Staatsexamen an der Universität Zürich
- 2003 Assistenzarzt Innere Medizin, Zürcher Höhenklinik Wald
- 2004 – 2005 Assistenzarzt Neurorehabilitation, Rehaklinik Bellikon
- 2005 – 2008 Assistenzarzt Neurologie, Kantonsspital Aarau
- seit 2008 Assistenzarzt Neurologie, Universitätsspital Zürich