



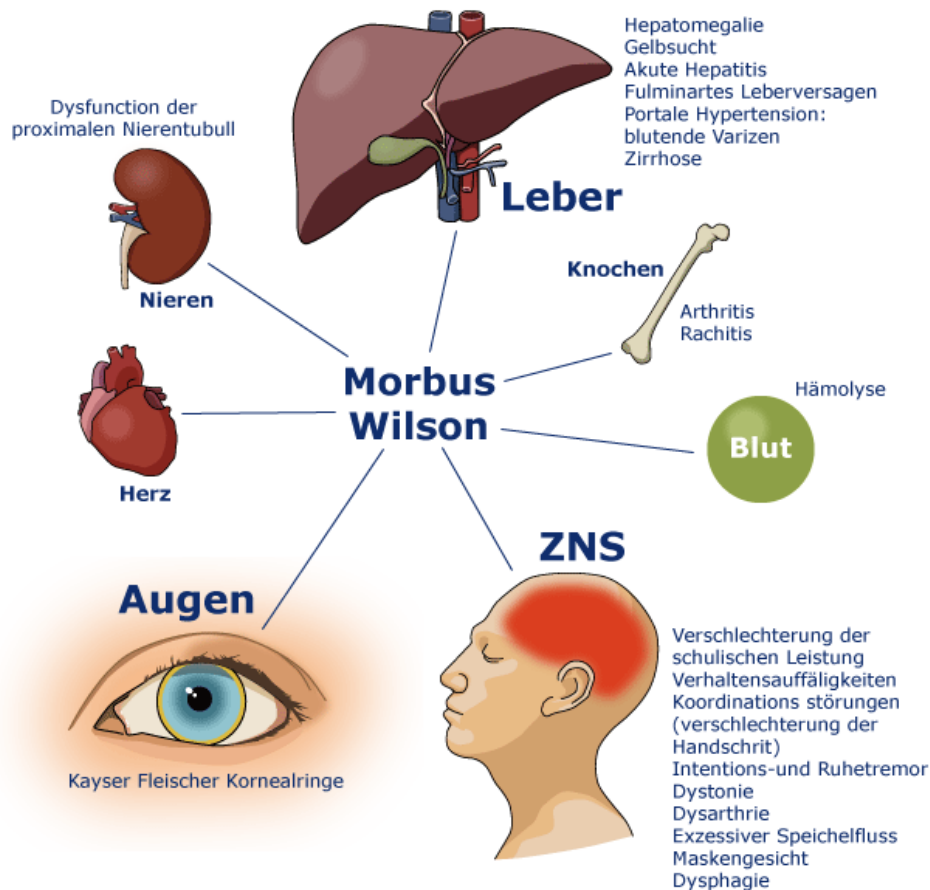
Leitfaden zu Morbus Wilson



Was ist Morbus Wilson?

Morbus Wilson ist eine vererbte Erkrankung, bei der Kupfer nicht ausreichend aus dem Körper ausgeschieden werden kann. Das überschüssige Kupfer kann sich in der Leber und/oder im Gehirn anreichern und zur Schädigung von Leber und/oder Gehirn und Nervensystem führen. Es kann auch in anderen Teilen des Körpers wie Augen oder Nieren gespeichert werden.

Die Kupferanreicherung beginnt unmittelbar nach der Geburt. Die Symptome werden in der Regel aber erst in der 2. oder 3. Lebensdekade erkennbar. Die ersten Erscheinungsbilder der Erkrankung sind bei etwa 40 % aller Patienten Lebersymptome, bei 35 % der Patienten neurologische Symptome (Gehirn) und bei den übrigen Patienten psychiatrische, endokrinologische (Drüsen), hämatologische (Blut) oder Nierensymptome.



Welche Beschwerden und Symptome verursacht Morbus Wilson?

In manchen Fällen können es lediglich sehr leichte, alltägliche Beschwerden wie Müdigkeit, Appetitverlust, Bauchschmerzen, Erbrechen, Gewichtsverlust, Nasenbluten oder Anämie sein. Diese Symptome können im Verlauf von Monaten oder auch Jahren immer wieder auftreten und verschwinden oder auch längere Zeit andauern. Manche Patienten haben auch Nierenprobleme, z.B. eine Dysfunktion der Nierentubuli, die im allgemeinen keine Beschwerden verursacht, oder Gelenkprobleme, die jedoch sehr selten sind. In anderen Fällen können die Symptome akut sein, vor allem, wenn die Leber mitbeteiligt ist..

Die Lebererkrankung kann im Wesentlichen in 3 Formen auftreten :

- Akute Lebererkrankung :
Ausgelöst durch Kupferüberladung. In diesem Fall ist der Patient wahrscheinlich schwer krank und hat Gelbsucht. Wenn die Behandlung nicht rasch zu einer Besserung führt, ist unter Umständen eine Lebertransplantation erforderlich.
- Akute Hepatitis :
Diese Leberentzündung verursacht die gleichen Beschwerden wie eine akute Lebererkrankung.
- Chronische Lebererkrankung :
Durch die Kupferablagerung kommt es allmählich zu einer Vernarbung der Leber, die letztlich auch zu einem schweren Leberschaden führen kann.

Neurologische Symptome sind z.B:

- Eine Verschlechterung der schulischen Leistung oder der Handschrift
- Leichter Tremor
- Dystonie: Darunter versteht man Krämpfe oder ein Steifwerden der Muskel. Dies beginnt oft mit Muskelkrämpfen in Armen oder Beinen. Wenn die Erkrankung fortschreitet, kann dies dazu führen, dass Teile des Körpers vorübergehend oder andauernd in eine abnormale Stellung gebracht werden
- Ataxie: Verlust der Fähigkeit, Muskelbewegungen aufeinander abzustimmen (z.B. normal zu gehen).
- Steifheit der Muskulatur
- Dysarthrie: Dies ist der medizinische Ausdruck für Sprachstörungen. Die Dysarthrie kann bei Morbus Wilson viele Formen annehmen, z.B. verwaschene Sprache, leise Sprache, erschwerte Aussprache bestimmter Wörter (mehrere Versuche), und kann fortschreiten bis zu einem vollständigen Verlust der Sprache (Anarthrie).

Ungefähr 1/3 aller Patienten kommen anfangs mit psychiatrischen Erscheinungen zum Arzt, wie z.B. Stimmungsschwankungen, Depression und Persönlichkeitsstörungen.



Kupferstoffwechsel?

Kupfer ist in den meisten Nahrungsmitteln enthalten und notwendig für ein normales Wachstum und eine normale Entwicklung. Die Abbildungen I-IV zeigen den Weg, wie Kupfer in einem gesunden Körper verstoffwechselt wird und wie dieser Prozess im Unterschied dazu bei Patienten mit Morbus Wilson (mit und ohne Behandlung) abläuft.

Abbildung I : Gesunde Personen: Aufnahme und Ausscheidung von Kupfer sind ausgewogen

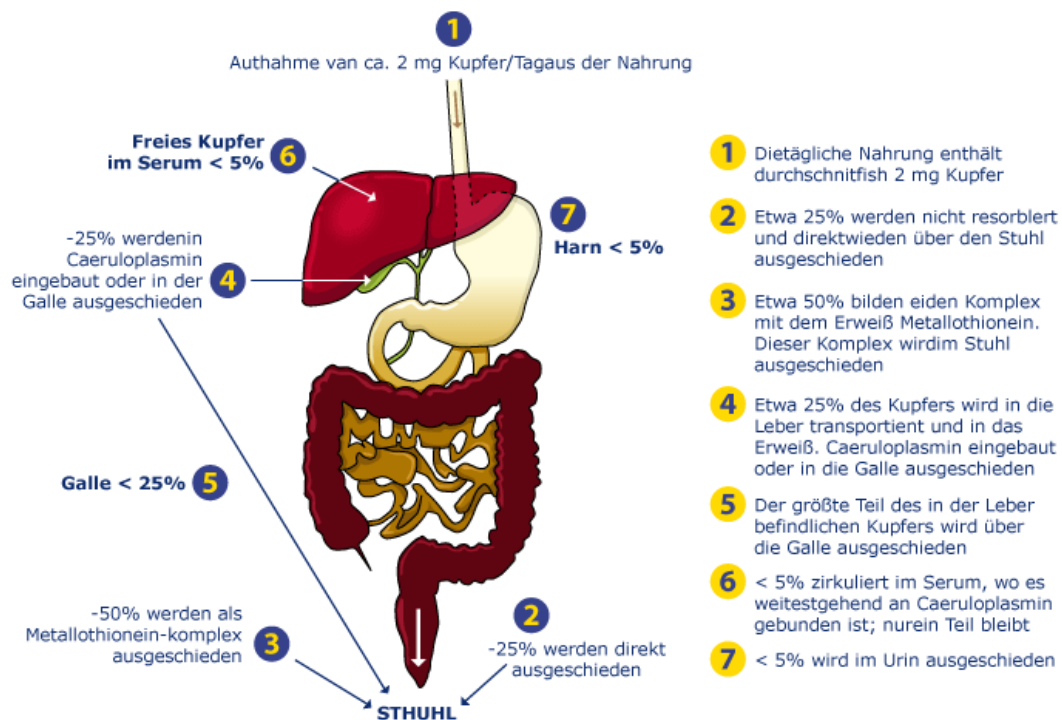




Abbildung II : Patienten mit Morbus Wilson vor der Behandlung: verminderte Kupferausscheidung und Kupferretention

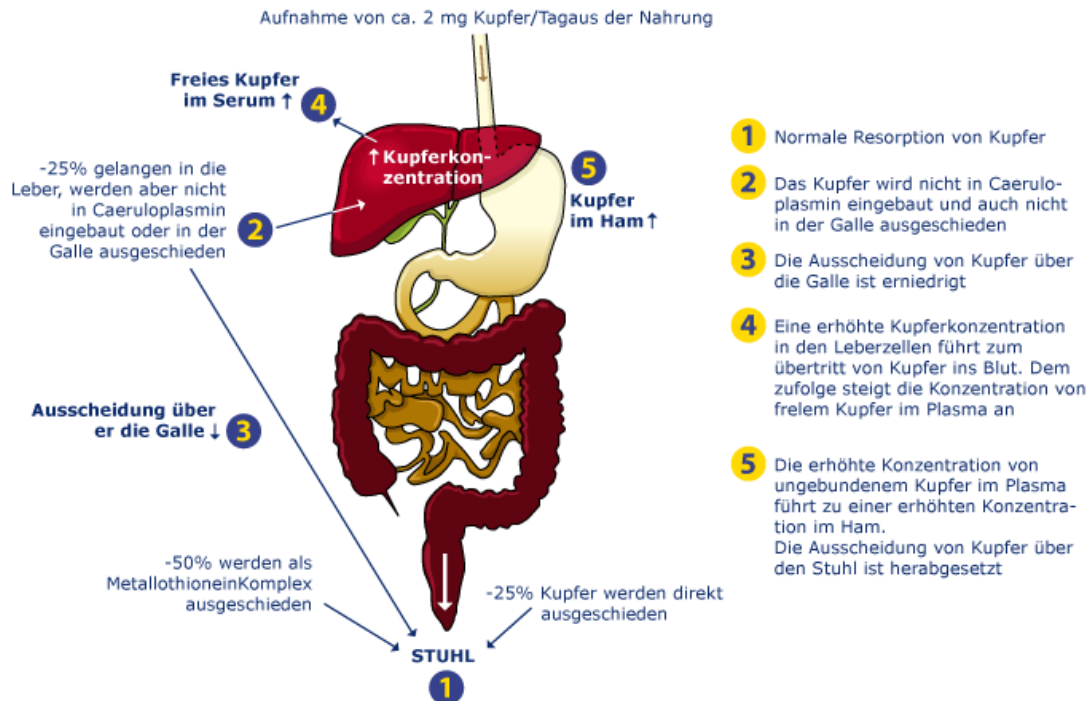


Abbildung III : Patienten mit Morbus Wilson unter einer Zinktherapie: verstärkte Ausscheidung von Kupfer über den Stuhl

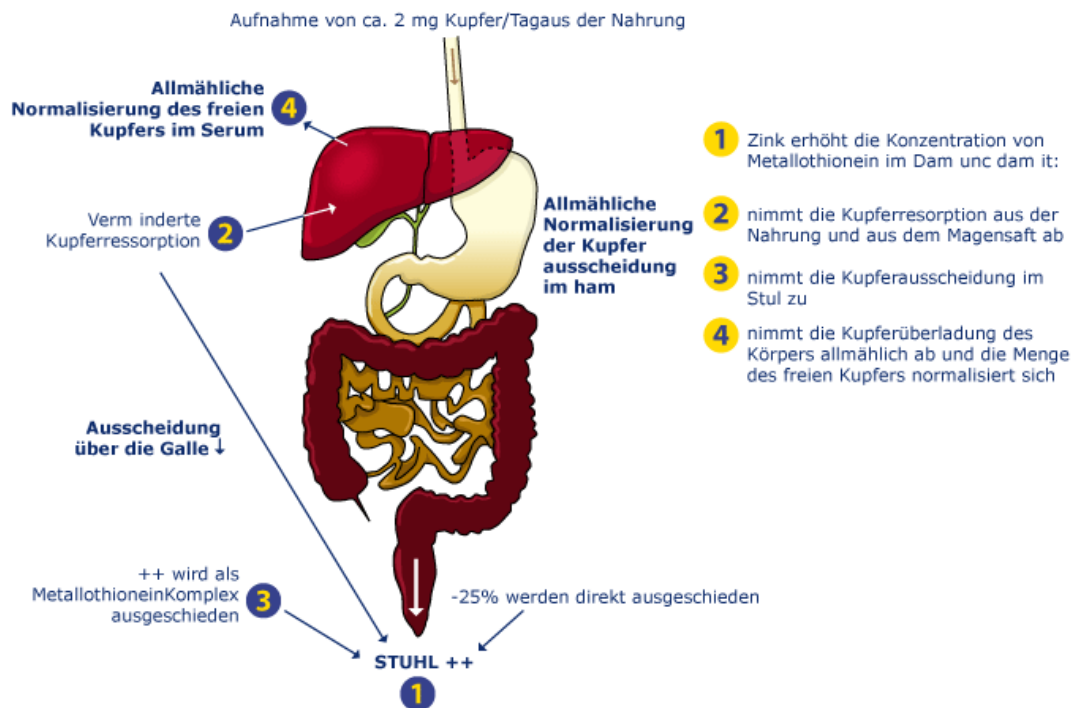
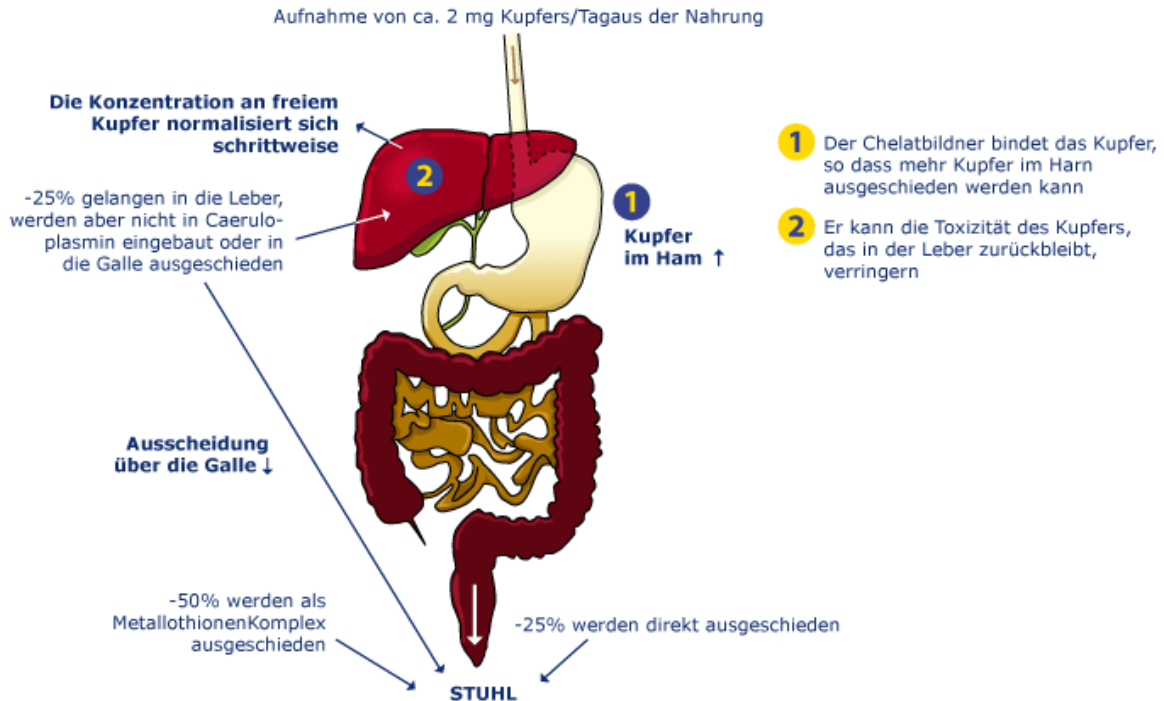




Abbildung IV : Patienten mit Morbus Wilson während einer Behandlung mit Chelatbildnern: Die Ausscheidung von Kupfer im Harn ist erhöht



Wie habe ich selbst oder wie hat mein Kind diese Krankheit erworben?

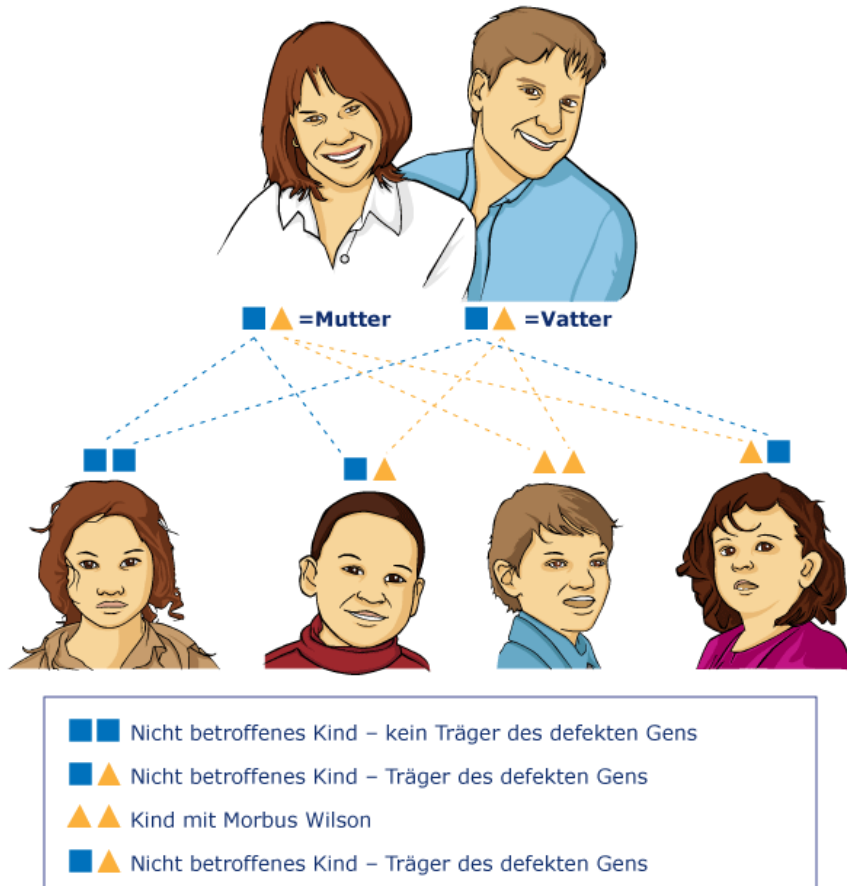
Morbus Wilson ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die somit nicht durch irgendeinen Vorfall während der Schwangerschaft und auch nicht durch eine Infektion oder eine ansteckende Krankheit verursacht worden ist. Genetisch bedingte Erkrankungen sind erblich. Hier wird beschrieben, auf welche Weise sich diese Krankheit bei Ihnen oder bei Ihrem Kind entwickelt hat. Der Mensch besitzt über 30.000 Gene von denen schätzungsweise etwa 7 einen Defekt aufweisen. Wenn Sie oder Ihr Partner/Ihre Partnerin zufällig denselben Gendefekt haben (in diesem Fall ein Defekt, der zu Morbus Wilson führen kann), besteht bei jeder Schwangerschaft ein Risiko von 1:4, dass Ihr Baby mit Morbus Wilson zur Welt kommt. Wenn das Gen sowohl von der Mutter als auch vom Vater vererbt wird, wie es bei Morbus Wilson der Fall ist, bezeichnet man die Erkrankung als autosomal-rezessiv. Das Risiko, an Morbus Wilson zu erkranken, ist für Mädchen wie Jungen gleich hoch. Die Erkrankungsrate von Morbus Wilson liegt bei 1:30.000 bis 50.000 Geburten und ist damit verhältnismäßig niedrig..



Wie wird die Krankheit vererbt?

Abbildung V veranschaulicht die Vererbung der Krankheit..

Abbildung V



In dem hier gezeigten Beispiel tragen Mutter und Vater denselben genetischen Defekt (orangefarbenes Dreieck). Jedesmal, wenn die Mutter schwanger wird, besteht eine Wahrscheinlichkeit von 1 zu 4, dass das Kind diesen genetischen Defekt von beiden Eltern erbt und mit Morbus Wilson zur Welt kommt.

Diagnostische Untersuchungen für Morbus Wilson

Die Diagnose Morbus Wilson lässt sich anhand relativ einfacher Tests stellen, mit denen sowohl symptomatische Patienten als auch Personen, die keinerlei Anzeichen für diese Krankheit zeigen, also „präsymptomatisch“ sind, diagnostiziert werden können.

Die bei Morbus Wilson vorkommende Kupferanreicherung im Auge kann einen goldbraunen Ring um die Iris, den sogenannten Kayser-Fleischer-Kornealring, erzeugen, der als diagnostisches Indiz für das Vorliegen dieser Erkrankung gilt. Dieser Ring ist jedoch nur mit einem Spezialinstrument, einer sogenannten Spaltlampe, sichtbar und tritt selten vor dem 10. Lebensjahr auf.



Nachstehend sind Laboruntersuchungen aufgeführt, die als Standarduntersuchungen zur Diagnose von Morbus Wilson durchgeführt werden :

- Kupfergehalt des Urins: Der Kupfergehalt ist hoch. Die Bestimmung erfolgt im 24-Stunden-Sammelurin.
- Bestimmung von Caeruloplasmin: Caeruloplasmin ist ein kupferbindendes Protein im Blutplasma. Die Konzentration ist in der Regel niedrig.
- Messung der Kupferkonzentration in einer Leberbiopsie: Die Kupferkonzentration ist hoch.
- MRT des Gehirns: Die kernspintomographische Untersuchung kann Anomalien zeigen.
- In Fällen, in denen die Diagnosestellung schwierig ist, können (aufwändigere) Isotopenuntersuchungen mit Kupfer durchgeführt werden.

Parameter	Normal	Morbus Wilson
Caeruloplasmin im Plasma	>200 mg/l	<200 mg/l
Cu-Menge im Urin	<0.6 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$	>1.6 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$
Cu in der Leber	< 250 $\mu\text{g/g dry wt}$	> 250 $\mu\text{g/g Trockengew}$
Kayser-Fleischer-Kornealringe	Absent	Bei Beteiligung des Gehirns/Nervensystems vorhanden, können bei jüngeren Kindern aber fehlen
MRT des Gehirns	Normal	Kann Anomalien zeigen

Worin besteht die Behandlung?

Mit einer geeigneten medikamentösen Behandlung kann das Fortschreiten der Erkrankung in der Regel gestoppt werden und sogar die Symptome können sich bessern. Das Ziel der Behandlung besteht zunächst darin, die Kupferansammlungen im Körper zu beseitigen und dann zu verhindern, dass sich neue bilden. Die Behandlung muss ein Leben lang fortgesetzt werden.

Die Behandlung soll an das klinische Stadium der Krankheit angepasst werden (präsymptomatisches Stadium, Zustand der Leber, Zustand des Gehirns und des Nervensystems, Erhaltungstherapie und Schwangerschaft). Die Patienten sollten mit ihrem Arzt besprechen, welches Medikament am besten für sie geeignet ist.



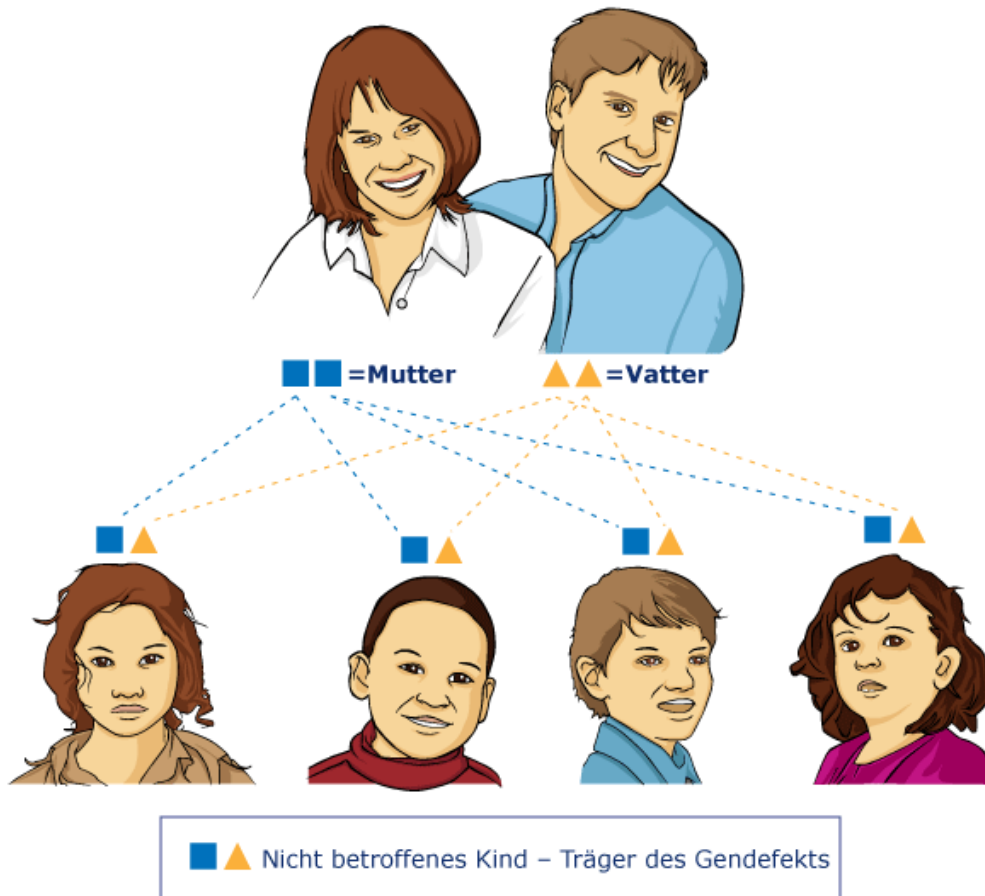
Einnahmetreue (Compliance) bei der Behandlung

Der Ausdruck "gute Compliance" bezeichnet die Tatsache, dass eine verordnete Behandlung respektiert wird. Bei einer medikamentösen Behandlung bedeutet das die Einnahme der richtigen Dosis und die Regelmäßigkeit der Einnahme, aber es bedeutet auch die Einhaltung anderer ärztlicher Verordnungen, wie z.B. einer Diät, oder die Einhaltung von Arztterminen. Als "schlechte Compliance" bezeichnet man die Missachtung ärztlicher Verordnungen, z.B. wenn das verordnete Medikament nicht so regelmäßig eingenommen wird, wie es sollte. Die Behandlung von Morbus Wilson muss ein Leben lang fortgesetzt werden. Die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen der Behandlung werden bei regelmäßigen Kontrolluntersuchungen im Krankenhaus überprüft, die auch Blut- und Harnuntersuchungen einschließen. Wenn die Behandlung richtig und kontinuierlich eingenommen wird (gute Compliance), ist sie sehr wirksam. Wird die Einnahme der Behandlung jedoch immer wieder versäumt oder wird die Behandlung für einige Zeit unterbrochen (schlechte Compliance), kann ein bleibender Leber- und/oder Hirnschaden auftreten, bevor überhaupt Probleme festgestellt werden.

Schwangerschaft

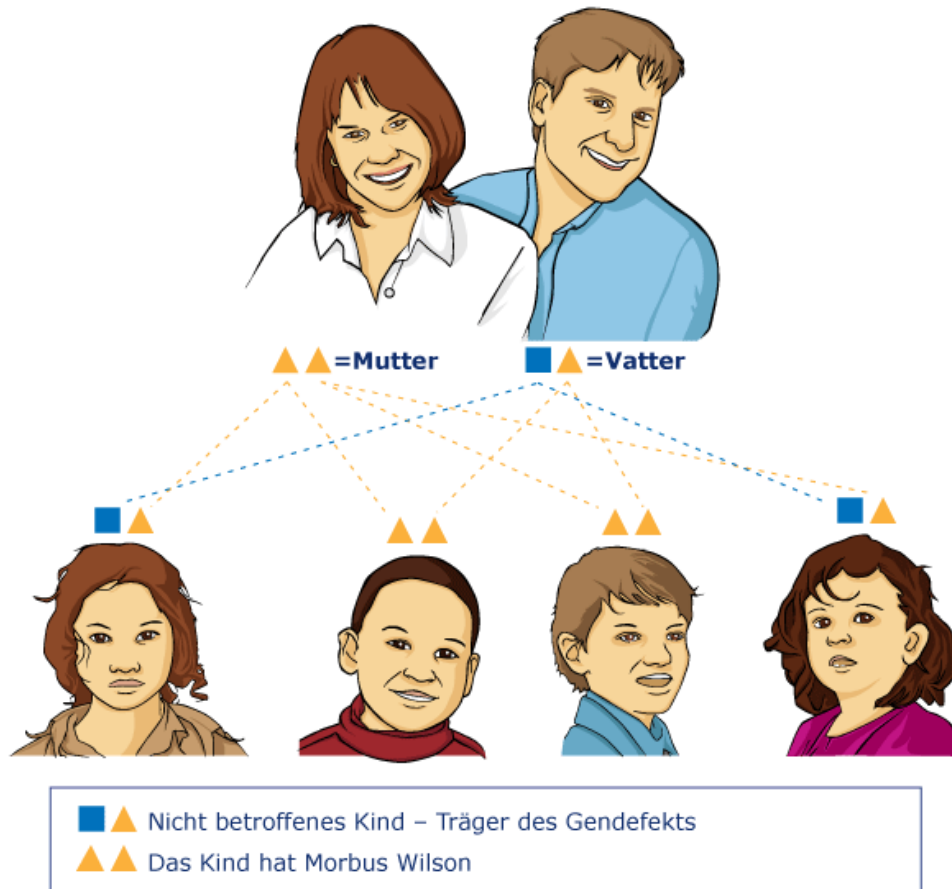
Die Behandlung muss auch während der gesamten Schwangerschaft fortgesetzt werden, weil das Absetzen der Behandlung mit dem Risiko eines fulminanten Leberversagens verbunden wäre. Viele erfolgreiche Schwangerschaften wurden bei Frauen verzeichnet, die mit Penicillamin und Trientin behandelt worden sind. Aus theoretischen Überlegungen wird Zink als sicherere Therapiemöglichkeit während der Schwangerschaft, da eine Beeinflussung der Bindegewebssynthese (Kollagen) des Fötus möglich ist. Kinder von Müttern mit Morbus Wilson weisen keine besonderen Probleme auf. Wenn man davon ausgeht, dass die Eltern nicht blutsverwandt sind, liegt das Risiko für die Geburt eines Kindes mit Morbus Wilson bei ungefähr 1:200. Allerdings sind alle Babys obligat heterozygot (d.h. sie sind Träger des Gendefekts, vergl. Abbildung VI-VII). Das Stillen ist nicht kontraindiziert.

Abbildung VI



In diesem Beispiel hat der Vater Morbus Wilson (2 orangefarbene Dreiecke). Jedes Baby ist deshalb obligat heterozygot, das heißt, das Kind wird die Krankheit zwar nicht haben, aber es ist Träger des Gendefekts (ein orangefarbenes Dreieck und ein blaues Viereck). Das ist nur ein Beispiel. Das Ergebnis wäre das selbe, wenn die Mutter Morbus Wilson hätte und der Vater nicht.

Abbildung VII



In diesem Beispiel hat die Mutter Morbus Wilson (2 orangefarbene Dreiecke) und der Vater ist von der Krankheit nicht betroffen, ist aber Träger des Gendefekts. In diesem Fall besteht eine Wahrscheinlichkeit von 50%, dass das Kind die Krankheit erbt.

Ist eine Erkennung der Erkrankung vor der Geburt möglich?

Jedes Mal, wenn ein Mann und eine Frau, die den genetischen Defekt übertragen können, entscheiden, miteinander ein Kind zu haben, besteht eine Wahrscheinlichkeit von 1:4, dass das Kind den genetischen Defekt erbt und mit Morbus Wilson geboren wird (siehe Abschnitt über "wie hat mein Kind diese Erkrankung erworben"). Eine pränatale Diagnostik ist für jene Familien möglich, die ein erhöhtes Risiko haben, ein Kind mit Morbus Wilson zu bekommen, d.h. für jene, die bereits ein Kind mit Morbus Wilson hatten. Natürlich ist es sehr wichtig, diese Frage mit einem darauf spezialisierten Arzt zu besprechen, da dieser im Stande ist, sie entsprechend ihrer persönlichen Situation genau zu beraten.



Verzeichnis der verwendeten Begriffe

Anämie	Ein Mangel an roten Blutkörperchen
Galle	Eine Flüssigkeit, die von der Leber ausgeschieden und in der Gallenblase gespeichert wird, bevor sie in den Zwölffingerdarm gelangt, wo sie die Emulgierung, Verdauung und Resorption von Fetten unterstützt
Biochemisch	Die Untersuchung von chemischen Substanzen und Lebensvorgängen die in lebenden Organismen vorkommen.
Caeruloplasmin	Ein kupferbindendes Eiweiß, das im Blut vorkommt. Es wird in der Leber gebildet und ins Blut abgegeben. Der normale Caeruloplasminspiegel liegt bei 20-35 mg/100 ml Blut. Patienten mit Morbus Wilson weisen häufig erniedrigte Caeruloplasminserumspiegel auf.
Kernspintomographie (MRT) des Gehirns	Hierbei handelt es sich um ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren zum Nachweis von Anomalien im Gehirn, bei dem der Kopf in einem Magnetfeld untersucht wird.
Leberzirrhose	Eine chronische Erkrankung der Leber, bei der gesundes Lebergewebe durch Bindegewebe ersetzt wird. Dies wird von einem Funktionsverlust der Leberzellen begleitet.
Blutsverwandschaft (Konsanguinität)	Verwandschaft aufgrund eines gemeinsamen Vorfahren
Kupfer	Kupfer ist ein Metall das als Nährstoff, für ein normales Wachstum und eine normale Entwicklung nötig ist. Eine durchschnittliche Ernährung liefert ungefähr 2 mg Kupfer pro Tag. Der Körper benötigt nur einen Teil des aufgenommenen Kupfers, der überschuss muss wieder aus dem Körper ausgeschieden werden
Chelatbildner	Chelatbildner sind wirksame Kupfer-bindende Medikamente. Sie senken die Kupferkonzentration im Körper, indem sie die Menge des über den Harn ausgeschiedenen Kupfers erhöhen. Trientin und Penicillamin sind Beispiele für Chelatbildner



DNS	Eine Nukleinsäure, die aus großen Molekülen aufgebaut ist und die Form einer Doppelhelix besitzt. Ihre Aufgabe ist u.a. die Übertragung genetischer Information.
Gene	Dies sind Abschnitte der DNS, die sich auf den Chromosomen befinden und die spezifischen Merkmale eines Menschen bestimmen, wie z.B. Körpergröße oder Haarfarbe.
Hepatomegalie	Eine abnorme Vergrößerung der Leber.
Fulminant	Blitzartig, schnell auftretend; schwer und heftig verlaufend.
Gelbsucht	Darunter versteht man die Gelbfärbung des weißen Augapfels durch das gelbe Pigment Bilirubin. Normalerweise beseitigt die Leber das Bilirubin aus dem Blut. Wenn die Leber nicht mehr richtig arbeitet, kann Bilirubin im Blut zurückbleiben.
Kayser-Fleischer-Kornealringe	Die Anreicherung von Kupfer im Auge kann zur Bildung eines goldbraunen Rings um die Iris führen. Dieser Ring ist nur mit einem Spezialinstrument, einer Spaltlampe, sichtbar und tritt selten vor dem 10. Lebensjahr auf
Leberbiopsie	Die Leberbiopsie ist eine medizinische Maßnahme, die zur Gewinnung einer kleinen Probe von Lebergewebe durchgeführt wird. Die Gewebentnahme erfolgt mithilfe einer Spezialnadel und hinterlässt keine Narbe..
Erhaltungstherapie	Eine lebenslange Therapie mit geeigneten Kupfer bindenden Medikamenten, welche die erneute Anreicherung von Kupfer und deren schädliche Wirkungen verhindert. Diese Therapiephase beginnt bei symptomatischen Patienten, nachdem die kupferbedingten Nebenwirkungen durch eine Anfangsbehandlung unter Kontrolle gebracht worden sind. Bei präsymptomatischen Patienten ist die Erhaltungstherapie gleichzeitig der Beginn der Behandlung. Während der Erhaltungstherapie ist eine Überwachung des Patienten bezüglich der Langzeit-Compliance bei der Behandlung mit kupfer-bindenden Medikamenten erforderlich.

Metallothionein

Ein metallbindendes Protein, das in den meisten Geweben vorkommt. Die Bindung von Metallothionein an Kupfer verhindert die Entfaltung der toxischen Wirkungen des Kupfers.

Präsymptomatisch

Die Erkrankung ist diagnostiziert worden, aber es haben sich noch keine Symptome eingestellt.

Zink

Zink ist eine wirksame Behandlung gegen Kupferanreicherungen. Zink stimuliert die Bildung von Metallothionein in den Darmzellen. Metallothionein bindet das mit der Nahrung aufgenommene Kupfer sowie kupferhaltiges Sekret aus dem Darmtrakt und verhindert damit die Aufnahme von Kupfer in den Körper.

Wenn Sie noch Fragen zu Ihrer Behandlung oder zu Morbus Wilson haben, wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt.



This booklet has been developed as part of the EuroWilson project.
Eurowilson is an academically governed organisation which received support from the
European Commission Framework 6 Programme.
www.eurowilson.org