

(Nicht) Jedem dünkt sein Kupfer Gold

**– vom klinisch heterogenen Bild und erschwerter Diagnosestellung
des Morbus Wilson –**



von

A. Alexandra Gildemeister
Charité – Universitätsmedizin Berlin

und

Katharina Vogt
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

1. Einleitung – Die Woche beginnt

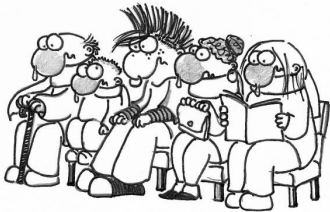
Montagvormittag – strahlend blauer Himmel und Sine Tempore ärgert sich insgeheim, dass sie ausgerechnet zum Frühlingsbeginn ihre obligate 30-tägige Praxisfamulatur absolviert. Genau wie in der vergangenen Woche erwartet sie – zu dieser feucht-kalten Jahreszeit nicht gerade verwunderlich – ein überfülltes Wartezimmer in der Arztpraxis des PD Dr. Cum Laude vorzufinden mit Patienten, die über allgemein bekannte Erkältungssymptome klagen.



2. Die etwas andere Patientenvorstellung

2.1 Herr Copper stellt sich vor

„Recht gehabt“, denkt sich Sine. Husten, Schnupfen, Heiserkeit oder eine beliebige Kombination dieses Dreigespanns betreten und verlassen das Arztzimmer gleichermaßen. Gelangweilt schaut die Famula

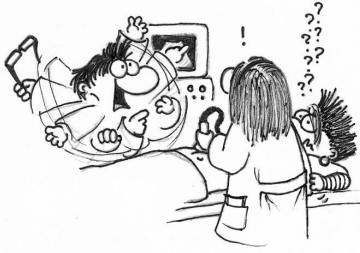


mehrmals auf die Wanduhr, jedoch ohne die erhoffte Mittagspausezeit abzulesen. Diese in Gedanken planend, registriert sie nur am Rande, dass sich der hustelnde Herr Müller gerade verabschiedet hat und ein neuer Patient hereingetreten ist. Vergessen sind Uhr und Pause – aus unerklärlichen Gründen hat Herr Copper sofort ihre ungeteilte

Aufmerksamkeit. Dieser 18-jährige Patient berichtet, keine ernsteren Beschwerden zu haben. Er trinke weder Alkohol, rauche, noch nehme er Drogen oder Medikamente – nicht einmal freiverkäufliche Schmerzmedikamente. Er sei vor zwei Jahren das letzte Mal im Urlaub gewesen. Abends hätte er lediglich Kniegelenkschmerzen, die, genau wie seine blauen Flecken am Körper, bei Mechatronikerlehrlingen keine Seltenheit seien. Ihn störe allerdings eine teils übermächtig starke Müdigkeit, die ihm sogar seinen Appetit verderbe. Auf Dr. Laudes Frage hin berichtet er, in der Vergangenheit bis auf einen leichten Schnupfen weder erkrankt gewesen zu sein noch familienanamnestisch ernsthafte Krankheiten zu kennen. Nachdem er aufmerksam zugehört und das Wichtigste notiert hat, beginnt der Arzt mit der körperlichen Untersuchung und fordert seine Studentin auf, diese zu wiederholen. Sine untersucht nun Herrn Copper ebenfalls, wobei sie ab und zu auf ihren Kitteltaschenspickzettel schielen muss. Sie ertastet eine derbe, schmerzlose Konsistenz unter der Haut im rechten Oberbauch sowie eine vergrößerte Milz.

Interessiert blickt sie auf das Resultat des zuvor abgenommenen Blutes und sieht einen Anstieg der Transaminasen sowie einen Abfall der Erythro- und Thrombozyten. Sie fragt sich, woher diese pathologischen Veränderungen kommen könnten. Bevor Sine weiter ihren Gedanken verfolgen kann, hat Dr. Laude schon sein Sonografiegerät einschaltet. Die eine Hand mit dem Schallkopf auf dem Abdomen des Patienten und die andere vor dem Bildschirm wild gestikulierend, zeigt er ihr die nun ausgemessene





vergrößerte Leber sowie Milz und weist auf das deutlich verdichtete Leberparenchym hin. Herr Copper hatte das Gespräch und die Untersuchungen, ohne weitere Fragen zu stellen, über sich ergehen lassen. Doch nun möchte er wissen, was mit ihm los ist sowie das weitere Prozedere erfahren.

„Herr Copper“, antwortet Dr. Laude, „wir haben in Ihrem Blut erhöhte Leberwerte und erniedrigte rote Blutkörperchen sowie Blutplättchen festgestellt. Noch wissen wir nicht genau, was die Ursache dafür ist, ebenso wie wir den Grund ihrer vergrößerten Leber und Milz sowie ihrer blauen Flecke noch nicht kennen. Nebenbei erwähnten Sie Gelenkschmerzen, Müdigkeit und Appetitverlust. Das sind sehr unspezifische Symptome und diese können bei vielen Krankheiten vorkommen. Zunächst werden wir bei Ihnen nach Hepatitisernregern suchen. Dazu zählen unter anderem die Hepatitisviren A – E sowie seltenerer Erreger wie Cytomegalie-, Adeno-, Coxsackie-, Herpes-simplex und Ebstein-Barr-Viren. Aber auch Toxoplasma gondii, Brucellen und Leptospiren, also Parasiten und Bakterien, müssen wir in Betracht ziehen.(1) Eine medikamentös- und alkoholtoxische Leberschädigung schließe ich bei Ihnen aus, da Sie dergleichen nicht zu sich nehmen. Sollten wir keine dieser Erreger bei Ihnen finden, müssen wir nach Autoantikörpern in Ihrem Blut suchen. Diese helfen uns, bei Ihnen Erkrankungen wie die primäre biliäre Zirrhose, die primär sklerosierende Cholangitis oder die Autoimmunhepatitis I und II nachzuweisen oder auszuschließen.(1) Die beiden Erstgenannten halte ich für sehr unwahrscheinlich, da ich in der Sonografie nichts Auffälliges an den Gallengängen gesehen habe. Sollten wir dann immer noch nichts Krankhaftes gefunden haben, müssen wir Sie noch nach Morbus Wilson, Hämatochromatose sowie Alpha1-



Antitrypsinmangel untersuchen.(1) Ich schlage vor, dass Sie mit meiner Famula dafür in das gegenüberliegende Krankenhaus gehen. Haben Sie keine Angst. Ich werde auch weiter Ihr Ansprechpartner bleiben und schaue später bei Ihnen noch einmal vorbei.“

Herr Copper ist einverstanden. Schnell drückt Dr. Laude Sine ein paar Blätter in die Hand und schon befinden sich beide auf Station, wo ihm Blut abgenommen werden soll. Weiterhin muss er ab dem kommenden Tag für 24 Stunden seinen Urin sammeln.



2.2 Vom Symptom über die Fehldiagnose zur Diagnose bei Frau Brayn

Während Herr Copper zu seinen Untersuchungen gegangen ist, setzt sich Sine in den Besucherraum und will gerade Dr. Laudes medizinische Informationsblätter durcharbeiten, als eine, ihr gegenüber sitzende, etwa 35-jährige Frau sie anspricht:

„Ich heiße Frau Brayn und Sie sind die Praktikantin unseres hochgeschätzten Dr. Laude. Ich habe Sie gestern in seiner Praxis gesehen. Wäre er nicht gewesen, würde ich noch heute von Pontius zu Pilatus

rennen“. Schon zum zweiten Mal an diesem Tag ist Sines medizinisches Interesse geweckt. Sie legt ihre Blätter beiseite und fragt, welche Beschwerden Frau Brayn damals beklagt habe.

„Ich arbeitete als Sekretärin und bekam viele Aufgaben übertragen, bei denen ich mit internationalen Kollegen korrespondieren musste. Überstunden gehörten zum Tagesgeschäft. Demzufolge war es auch kaum verwunderlich, dass ich abends oft sehr ermattet war. Doch es wurde schlimmer. Ich hatte keine Lust



mehr auf die Arbeit und meinen Sport. Ich fühlte mich niedergeschlagen, konnte nachts nicht mehr durchschlafen und war nicht einmal mehr fähig, die Farben der Bilder, die meine Tochter malte, zu unterscheiden. Eine Freundin meinte, ich leide an einer Depression und gab mir die Nummer eines Psychologen. Diesen konsultierte ich, fühlte mich allerdings nicht besser. Es kamen zitternde Bewegungen und Probleme beim

Stenografieren sowie beim Gehen hinzu. Ich dachte, dass ich verrückt würde und ging erneut zum Arzt. Jetzt sollte ich an einem Morbus Parkinson leiden. Innerhalb kurzer Zeit zwei so schwerwiegende Diagnosen zu bekommen, erschien mir komisch. Ich wollte eine zweite ärztliche Meinung und fand schließlich Dr. Laude. Er wurde hellhörig, als er erfuhr, dass ich fünf Jahre zuvor quittegelb am Körper war und Medikamente gegen meine Hepatitis bekam. Außerdem dokumentierte er meine Sprach- und Schreibschwierigkeiten, beschrieb meinen Gang als – wie sagte er doch gleich? Ach ja: ataktisch und diagnostizierte mittels seiner Spaltlampe einen so genannten Kayser-Fleischer-Ring in meinen Augen, der diese Farbsehschwierigkeiten verursachte. Daraufhin ordnete er viele Untersuchungen an. So wurde bei mir die angeborene Stoffwechselerkrankung Wilson-Krankheit diagnostiziert, auch wenn in meinem Urin ein normaler Kupferwert ermittelt wurde. Später wurde ich von Dr. Laude aufgeklärt, dass das bei 10% der Patienten durchaus vorkommen kann.(2) Ich war ihm so dankbar. Endlich, aber zu spät, wurde diese Erkrankung bei mir festgestellt. Immerhin muss ich nicht im Rollstuhl sitzen und kann dank der Behindertenförderung sowie der Therapie zumindest noch ein paar Stunden arbeiten“. Sine ist erstaunt – nicht nur über diese Erkrankung, sondern auch über ihr eigenes Unwissen.

Nun fragt Sine, aus welchem Grund Frau Brayn hier sei. „Wissen Sie“, antwortet diese, „bei dieser Erkrankung ist ein frühzeitiges Screening von Verwandten ersten Grades nach möglicher Vererbung absolut notwendig, da ein unbehandelter Morbus Wilson einen chronisch progredienten Verlauf hat und die Überlebenschance Monate bis wenige Jahre beträgt.(3) Eine frühe, richtige Diagnose mit entsprechender Therapie sowie einer 1 ½ bis jährlichen Kontrolle dagegen sichert eine normale Lebenserwartung und -qualität.(4) Bei meiner Tochter fand man ebenso eine homozygote Mutation der H1069Q-Region auf Chromosom 13. Das ist mit 40% die häufigste Abnormität in den nördlichen europäischen Breiten, aber mittlerweile sind über 250 Mutationen bekannt, die allerdings keine Genotyp-Phänotyp-Korrelation aufweisen.(4) Meine Tochter wurde anschließend sofort medikamentös behandelt, um einen Symptomaus-

bruch zu verhindern. Nun bedarf es wegen ihrer geplanten Schwangerschaft einer Umstellung, denn während der Stillzeit und Schwangerschaft sollte die Therapie nicht unterbrochen werden“.(5) Sine hätte gerne noch mehr erfragt, aber in diesem Moment ruft ein Mann nach Frau Brayn. Sie verabschiedet sich und ist schon aus dem Zimmer verschwunden.

2.3 Das Skript

Gedankenverloren schaut Sine kurz zu der Tür, aus der Frau Brayn gerade getreten ist und erinnert sich sogleich, dass Dr. Laude ihr Material mitgeben hatte. Dieses lesend, stellt sie erstaunt fest, dass darin die hepatolentikulären Degeneration, auch Morbus Wilson genannt, thematisiert wird:

Typischerweise erkranken Menschen zwischen dem 5. und 45. Lebensjahr mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 13. und 24. Lebensjahr mit hepatischen, neurologischen oder psychiatrischen Symptomen an dieser autosomal-rezessiv vererbten Stoffwechselerkrankung.(4) Kaum eine Krankengeschichte dieser Patienten gleicht sich, daher haben nachweisbar viele spezialisierte Ärzte Probleme diese 1 von 30 000 Menschen betreffende Erkrankung zu diagnostizieren, bei der man ein asymptomatisches und symptomatisches Stadium unterscheidet. Letzteres differenziert man zudem in eine nicht-neurologische (asymptomatische und hepatische) sowie neurologische Form.(6)

Eine Mutation einer intrazellulären ATPase7B führt dazu, dass alimentär zugeführtes und resorbiertes Kupfer nicht mehr über sein Hauptausscheidungsorgan Galle eliminiert und an Coeruloplasmin gebunden werden kann.(5) Es steigt kompensatorisch die renale Ausscheidung, doch nicht ausreichend genug, um eine toxische Akkumulation zu verhindern. Vor allem bei Kindern zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr tritt folglich eine Lebersymptomatik auf, denn es sammelt sich zunächst in der Leber an.(5) Das Spektrum einer Schädigung dieses Gewebes ist vielfältig und reicht von milder Transaminasenerhöhung über diskreten Ikterus bis hin zu Leberzirrhose, die teilweise nicht bemerkt werden. Kommt es zu einer raschen Freisetzung von Kupfer infolge Hepatozytenuntergangs, kann diese Erkrankung auch in einem akuten Leberversagen enden. Da dies in 90% tödlich endet, rettet nur noch eine Lebertransplantation das Leben des Patienten.(3)

Im weiteren Verlauf kann sich freies Kupfer auch in anderen Organen ansammeln. Im Auge ist es als grünlich-brauner Ring in der Cornea bei 90% der Patienten nachweisbar.(7) Diese sogenannten Kayser-Fleischer-Ringe sind nahezu pathognomonisch für Morbus Wilson und treten bei Patienten mit neurologischer Symptomatik häufiger auf als bei Erkrankten mit einer Lebersymptomatik.(5) Ihr Fehlen schließt jedoch diese Diagnose nicht aus. Sie sind unter einer suffizienten Therapie reversibel und daher gut als Monitoringmessgröße verwendbar.(8) Spätestens beim cerebralen Befall v.a. der Stammganglien und des Cerebellums mit entsprechender neurologischer Symptomatik, die bei 34% der Erstmanifestation mit Störungen der Motorik, Tremor, Koordinationsprobleme oder Schluckbeschwerden einhergehen, begeben sich

die Patienten ärztliche Behandlung.(4) Diese treten in der Regel postpubertär bzw. im frühen Erwachsenenalter auf. Als episodische Frühmanifestationen entwickeln Patienten sehr oft psychiatrische Veränderungen. Diese beinhalten Verhaltensänderungen, Depression, Konzentrationsstörungen, kognitive Störungen, Schizophrenie, Halluzinationen oder Wahn. Bei Jugendlichen wird dies oft als einen angeblichen Drogenkonsum fehlinterpretiert und nicht weiter untersucht.

Damit nicht genug. Die Heterogenität und das Schwerebild dieser Krankheit kennt keine Grenzen und kann auch andere Organe befallen. Exemplarisch seien hier Herz, Magen-Darm-Trakt, Haut, Endokrinium und muskuloskelettales System genannt. Die Veränderungen reichen dabei von EKG-Veränderungen, Aborten über degenerativen Wirbelsäulenveränderungen hin zum Fanconi-Syndrom und sind so vielfältig, dass eine genaue Auflistung in diesem Rahmen leider nicht möglich ist.(5)

2.4 Ergebnis der Untersuchung bei Herrn Copper

Sine legt die Blätter beiseite. „Na toll“, denkt sie, „Wie soll ich mir denn das alles merken?“.

In diesem Moment erscheint Dr. Laude, sieht Sines verzweifertes Gesicht und erklärt:

„Wichtig ist, dass man bei Patienten unter 50 Jahren bei Lebererkrankungen wie virusnegativer Hepatitis, Leberversagen oder viruspositiver Hepatitis mit Zirrhose an diese Erkrankung denkt.(7) Ebenso bei neuen Verhaltensänderungen und extrapyramidalen Symptomatiken – sei es parkinsonähnlicher Tremor oder unerklärliche Ataxie – sollte auf diese Erkrankung gescreent werden, besonders dann, wenn sensorische Symptome fehlen.(4) So, nun zurück zu Herrn Copper. Ich habe hier die Ergebnisse seiner Untersuchung:

	Herr Copper	Referenzwert (4)
Coeruloplasmin (Serum)	15 mg/dl	>20 mg/dl
Kupfer (Serum)	30 µg/dl	50-100 µg/dl

„Wie du sehen kannst, sind Coeruloplasmin und Kupfer des Herrn Copper im Serum vermindert. Es wurden weder Viren noch Antikörper gefunden. Ich habe die Vermutung, dass der Patient an einer hepatischen Form des Morbus Wilson erkrankt ist. Bis auf die Leberbiopsie gibt es hinsichtlich dieser Erkrankung leider keine Untersuchung, die sie ausschließen kann. Daher kombiniert man das klinische Bild mit biochemischen Analysen. Neurologisch und psychiatrisch ist uns und Herrn Copper nichts aufgefallen. Die hepatischen Symptome sind auffällig, genauso wie das erniedrigte Coeruloplasmin und Kupfer. Zwar ist bei ihm kein Kayser-Fleischer-Kornealring diagnostiziert worden, aber das wäre auch nicht unbedingt zu erwarten. Morgen wird ihm eine Leberbiopsie entnommen und auf den Kupfergehalt hin untersucht. Sollte dieser Wert größer als 250µg/g Trockengewicht und der Sammelurin einen Kupferwert über 80µg/24h aufweisen, können wir mit großer Sicherheit davon ausgehen, dass er einen Morbus Wilson hat und würden sofort behandeln. Selten ist der Befund eindeutig. Ein radioaktiver Kupfertest ist ab einem Alter von 4–6 Jahren ein zusätzlicher diagnostischer Test.(5) Patienten mit einer cornealen Kupferablagerung und typischer

neurologischer Symptomatik benötigen keine weiteren Untersuchungen, um die Diagnose zu stellen.(9) Manchmal wird auch ein T2-gewichtetes Kernspin-Tomogram angefertigt, die besonders in den späten Stadien eine Volumenabnahme im Striatum und eine Signalhyperintensität der Basalganglien, des Thalamus und des Hirnstamms zeigt. Differentialdiagnostisch ist das wenig sinnvoll, als Möglichkeit des Ausschlusses anderer Ursachen jedoch hilfreich.“(7) Dr. Laude bemerkt Sines von dem langen, aber lehrreichen, Tag müde erscheinendes Gesicht und schickt sie nach Hause.

3. Ein lehrreicher Tag endet

Ermattet kommt sie dort an, schlägt zur Entspannung die Zeitung auf und stößt auf einen Artikel, der sich mit dem zunehmenden Diebstahl des Kupfers beschäftigt. Die Nachfrage dieses vielseitig verwendbaren Energieleiters sei so groß wie noch nie. Einzeltäter oder organisierte Banden wittern das große Geld und sorgen nun dafür, dass Recyclingfirmen zu Festungen aufgerüstet werden und die Bundespolizei die „Soko Kupfer“ gründete, um den Bestand zu sichern.(10) „Seltsame Komik“, denkt Sine, „wenn diese Diebe um Morbus Wilson Bescheid wüssten, dürften Patienten wie Frau Brayn und Herr Copper künftig nur noch securitybegleitet das Haus verlassen – denn nicht jedem dünkt sein Kupfer Gold.“



4. Referenzen

- 1 Hagemann Dr. O, Laborlexikon „Fachwissen für alle“, Bundesrepublik Deutschland, 2008 (zuletzt genutzt am 31.05.2008, auf www.laborlexikon.de/Lexikon/Abbildungen/12-13-Differentialdiagnose_Hepatitis.htm).
- 2 Masuhr Karl F., Neumann Marianne. Morbus Wilson. In: Duale Reihe Neurologie. 6. Auflage. Stuttgart, Deutschland. Georg Thieme Verlag 2007;242-243.
- 3 Stremmel Prof. Dr. W, Möhler Dr. M. Gentherapie verspricht Erfolg bei Morbus Wilson. Uni Spiegel. Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Ausgabe 2/1998 (zuletzt genutzt am 30. 05. 2008, auf http://www.uniheidelberg.de/uni/presse/RuCa2_98/stremmel.htm).
- 4 Aftab Ala, Michael L. Schilsky. Wilson disease: pathophysiology, diagnosis, treatment, and screening. Clin Liver Dia 2004;8:787-805.
- 5 Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 3. überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2005 (zuletzt genutzt am 30.05.2008, auf <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/11/030-091.htm>).
- 6 Prashkant LK, Taly AB, Sinha S, Arunodaya GR, Swamy HS. Wilson’s disease: diagnostic errors and clinical implications. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:907-909.
- 7 Klaffke Dr. S, Trottenberg Dr. T. Morbus Wilson. Charité Universitätsmedizin Berlin. AG Bewegungsstörung (zuletzt genutzt am 31.05.2008, auf www.charite.de/ch/neuro/klinik/patienten/ag_bewegungstoerungen/index/info/Morbus_Wilson/Morbus_wilson.htm).
- 8 Buscher Dr. HP. MedicoConsult Berlin 2008 (zuletzt genutzt am 30.05.2008, auf http://www.medicoconsult.de/wiki/Morbus_Wilson).
- 9 Brewer J.G..Recognition, Diagnosis, and Management of Wilson’s Disease. Review Article.
- 10 Kuntz K. Harte Währung. Neon Deutschland 2008: 34.