

Aus dem Medizinischen Zentrum für Nervenheilkunde  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. W. H. Oertel  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg  
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,  
Standort Marburg

**Entwicklung einer klinischen Beurteilungsskala (Rating  
Scale) zur Beurteilung der Krankheitsschwere und des  
Therapieverlaufes bei Patienten mit Morbus Wilson**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Barbara Leinweber aus Kassel

Marburg, 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:

15.04.2010

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. med. C. Möller

Korreferent: Prof. Dr. T. Bozkurt

Meinem Vater gewidmet, der mir ein großes ärztliches Vorbild war.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>8</b>
<b>1.1 Morbus Wilson, Allgemeines</b> .....	<b>8</b>
<b>1.2 Historie</b> .....	<b>8</b>
<b>1.3 Epidemiologie</b> .....	<b>12</b>
<b>1.4 Genetik</b> .....	<b>13</b>
<b>1.5 Pathophysiologie</b> .....	<b>14</b>
<b>1.6 Klinische Symptomatik</b> .....	<b>20</b>
1.6.1 Augensymptomatik .....	21
1.6.2 Hepatische Symptome .....	23
1.6.3 Neurologische Symptome.....	24
1.6.4 Psychiatrische Symptome .....	25
1.6.5 Sonstige Symptome .....	27
<b>1.7 Diagnostik</b> .....	<b>27</b>
1.7.1 Laboruntersuchungen.....	28
1.7.1.1 Coeruloplasmin .....	28
1.7.1.2 Serum-Kupfer .....	29
1.7.1.3 24-Stunden-Urin-Kupferausscheidung .....	30
1.7.2 Leberbiopsie.....	30
1.7.3 Radiokupfertest.....	31
1.7.4 Magnetresonanztomographie.....	31
1.7.5 Genetische Testung.....	33
<b>1.8 Diagnosestellung</b> .....	<b>33</b>
<b>1.9 Therapie</b> .....	<b>35</b>
1.9.1 Medikamentöse Therapie.....	36
1.9.1.1 Chelatbildner.....	36
1.9.1.2 Zinksalze (Zinkacetat, Zinksulfat).....	39
1.9.1.3 Tetrathiomolybdat (Ammoniumtetrathiomolybdat) .....	40
1.9.2 Kupferarme Diät .....	41
1.9.3 Lebertransplantation .....	41
<b>1.10 Klinischer Verlauf</b> .....	<b>42</b>
<b>2. Zielsetzung</b> .....	<b>44</b>
<b>3. Methodik</b> .....	<b>46</b>
<b>3.1 Studienplan</b> .....	<b>46</b>
<b>3.2 Ein- und Ausschlußkriterien</b> .....	<b>47</b>
<b>3.3 Aufklärung</b> .....	<b>47</b>
<b>3.4 Verwendete klinische Skalen</b> .....	<b>48</b>

3.4.1 Neurologische Beurteilungsskalen .....	48
3.4.2 Psychiatrische Beurteilungsskalen .....	50
<b>3.5 Entwicklung der Rating Scale .....</b>	<b>51</b>
<b>3.6 Erhebung der UWDRS .....</b>	<b>53</b>
<b>3.7 Statistische Auswertung .....</b>	<b>53</b>
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>54</b>
4.1 Auswertung der Patientengruppe .....	54
4.2 Auswertung der UWDRS .....	61
4.3 Reliabilität .....	65
4.4 Faktorenanalyse und Validität .....	67
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>69</b>
5.1 Kritische Bewertung der Methodik.....	69
5.2 Kritische Bewertung der Ergebnisse.....	71
5.3 Ausblick auf weitere Studien .....	74
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>76</b>
<b>7. Literatur .....</b>	<b>79</b>
<b>8. Anhang .....</b>	<b>93</b>
8.1 Unified Wilson's Disease Rating Scale (deutsch).....	93
8.2 Tabelle 20. Item Analyse der UWDRS.....	124
<b>9. Verzeichnis der akademischen Lehrer .....</b>	<b>127</b>
<b>10. Danksagung .....</b>	<b>128</b>

## A) Tabellen

<b>Tabelle 1.</b> Kupfer enthaltende Enzyme.....	<b>15</b>
<b>Tabelle 2.</b> Mögliche Symptome des Morbus Wilson.....	<b>20</b>
<b>Tabelle 3.</b> Laborparameter, Normwerte und pathologische Werte bei M. Wilson .....	<b>28</b>
<b>Tabelle 4.</b> Score-System zur Diagnosestellung eines M. Wilson .....	<b>34</b>
<b>Tabelle 5.</b> D-Penicillamin-Nebenwirkungen .....	<b>38</b>

<b>Tabelle 6.</b> Klinisch-neurologische Schweregradeinteilung.....	<b>43</b>
<b>Tabelle 7.</b> Altersverteilung und Dauer der Erkrankung [Jahre].....	<b>55</b>
<b>Tabelle 8.</b> Altersverteilung und Dauer der Erkrankung [Jahre] nach Geschlecht.....	<b>55</b>
<b>Tabelle 9.</b> Alter bei Erstmanifestation bzw. Diagnose, Zeitdauer von Manifestation bis Diagnose [Jahre] .....	<b>55</b>
<b>Tabelle 10.</b> Alter bei Erstmanifestation/ Diagnose und Zeitdauer Manifestation bis Diagnose [Jahre] in Abhängigkeit vom Manifestationstyp.....	<b>56</b>
<b>Tabelle 11.</b> Diagnostik .....	<b>58</b>
<b>Tabelle 12.</b> Art der Erstmanifestation.....	<b>59</b>
<b>Tabelle 13.</b> Aktuelle Behandlung.....	<b>59</b>
<b>Tabelle 14.</b> Erwerbsfähigkeit .....	<b>60</b>
<b>Tabelle 15.</b> Untersuchungsort .....	<b>60</b>
<b>Tabelle 16.</b> Klinische Scores in Abhängigkeit von der Art der Erstmanifestation .....	<b>61</b>
<b>Tabelle 17.</b> Klinische Scores in Abhängigkeit von dem Untersuchungsort.....	<b>62</b>
<b>Tabelle 18.</b> Verwendete Items zur Einteilung der neurologischen Subtypen.....	<b>64</b>
<b>Tabelle 19.</b> Änderung der internen Konsistenz nach Streichung einzelner Items der psychiatrischen Subskala.....	<b>66</b>
<b>Tabelle 20.</b> Item Analyse der UWDRS.....	<b>124</b>

## **B) Abbildungen**

<b>Abbildung 1.</b> Gesunde Personen: Aufnahme und Ausscheidung von Kupfer sind ausgewogen.....	<b>15</b>
<b>Abbildung 2a.</b> Kupfer-Stoffwechsel in der Leber .....	<b>18</b>
<b>Abbildung 2b.</b> Kupfer-Stoffwechsel in der Leber bei geringer bzw. hoher Kupferkonzentration .....	<b>18</b>
<b>Abbildung 3.</b> ATP7B-Proteinstruktur.....	<b>19</b>
<b>Abbildung 4.</b> Kayser-Fleischer-Ringe.....	<b>22</b>
<b>Abbildung 5.</b> Sonnenblumen-Katarakt.....	<b>23</b>
<b>Abbildung 6.</b> cMRT eines Patienten mit M. Wilson .....	<b>32</b>
<b>Abbildung 7.</b> Verteilung der neurologischen Subtypen innerhalb der 107 Morbus Wilson-Patienten.....	<b>65</b>

<b>Abbildung 8.</b> Interrater Korrelationen der Gesamtskala und Subskalen.....	<b>67</b>
<b>Abbildung 9.</b> Korrelationen des Gesamt- bzw. der einzelnen Subscores und der Erwerbsfähigkeit.....	<b>68</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Morbus Wilson, Allgemeines

Der Morbus Wilson (hepatolentikuläre Degeneration) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung mit positiver Kupferbilanz in Folge von Defekten eines Kupfer-Transport-Moleküls, die zu Schäden in Leber (Cirrhose), Basalganglien (Dystonie, Tremor, akinetisch-rigides Syndrom) und Kleinhirn (Ataxie) führen, welche durch rechtzeitige Behandlung verhindert werden können. Die Krankheit manifestiert sich in der Regel nicht vor dem 5. und selten nach dem 32. Lebensjahr. Der Altersgipfel der Erstmanifestation liegt in der zweiten und dritten Lebensdekade. Die Prävalenz in Deutschland und auch weltweit liegt bei etwa 1:30.000. Für Heterozygote errechnet sich daraus eine Häufigkeit von etwa 1:87 (Schmidt H.-J., 2003).

## 1.2 Historie

Im Jahre 1902 beschrieb Kayser, Assistenzarzt der Freiburger Universitäts-Augenklinik, einen Fall mit angeborener grünlicher Verfärbung der Cornea: *„Schon bei äußerer Betrachtung bei gewöhnlicher Tagesbeleuchtung fiel an beiden gänzlich reizlosen Augen auf, dass die Hornhaut, welche in ihren zentralen Partien klar und durchsichtig ist, in der Peripherie eine ringförmige, in Form und Ausdehnung dem Gerontoxon ähnelnde Trübung zeigt. Die Hornhaut erscheint hier undurchsichtig und von dunkel grünbrauner Farbe.“* [...] *„Betrachtet man nun die Augen unter Lupenvergrößerung“* [...] *„ist in der oben beschriebenen peripheren Ringzone in der Tiefe ganz nahe an der Hinterwand eine massenhafte Anhäufung feiner gelber Flecken.“* [...] *„Der Patient gibt auf Befragen an, dass seinen Eltern schon früh aufgefallen sei, dass seine Augen „anders“ als bei anderen Leuten und als bei seinen Geschwistern seien. Der Patient glaubt, dass es ihm angeboren sei. Bei dem Versuch einer Deutung dieses Befundes kommen wir wohl über Vermutungen nicht hinaus und müssen, da wie gesagt eine mikroskopisch*



*anatomische Untersuchung nicht möglich ist, auf eine sichere Erklärung verzichten“ (Kayser, 1902).*

1912 erfolgte durch Fleischer eine Veröffentlichung *über eine der „Pseudosklerose“ nahestehende bisher unbekannte Krankheit (gekennzeichnet durch Tremor, psychische Störungen, bräunliche Pigmentierung bestimmter Gewebe, insbesondere auch der Hornhautperipherie, Lebercirrhose):*

*„Das in den drei beschriebenen Fällen beobachtete Krankheitsbild ist ein sehr eigenartiges: Gemeinsam ist allen ein hochgradiger Tremor, der sich auf den ganzen Körper erstreckt, ein starkes schüttelndes Wackeln in Rumpf und in den Extremitäten, sich verstärkend bei Bewegungen oder bei gemüthlicher Erregung der Patienten, schliesslich so stark, dass die Patienten nur mühsam allein gehen, nicht allein essen können, da sie den Löffel nicht zum Munde bringen. Dieser Tremor scheint sich in geringeren Graden ziemlich rasch bei den Patienten entwickelt zu haben, angeblich im ersten Fall nach einem Alkoholexzess, im zweiten nach heftigen Aufregungen, im dritten ohne unbekannte Ursache. In zweien der Fälle ist ausser diesem Tremor eine psychische Erkrankung beobachtet worden, die in einem Fall zu zeitweiser, im anderen zu dauernder Internierung geführt hat: in beiden Fällen von ähnlichem Charakter; es bestand erhöhte Reizbarkeit, Neigung zu Renommisterei, im anderen Wechsel zwischen depressiven und hypomanischen Zuständen, allmählich in beiden Fällen Abnahme der intellektuellen Fähigkeiten, in einem Fall bis zu stuporösem Verhalten. Ausser diesen vom Nervensystem ausgehenden Erscheinungen fand sich dann eine zunächst ganz rätselhafte bräunlich-grünliche Verfärbung der Hornhautperipherie, die wie die weitere Beobachtung und anatomische Untersuchung in Fall 1 gezeigt hat, Teilerscheinung einer auf bestimmte Bindegewebsarten beschränkten Pigmentierung des ganzen Körpers ist, bestehend aus in der Ablagerung eines feinkörnigen bräunlich schwarzen Pigments in dem befallenen Gewebe, im Auge in der Descemetischen Membran und in der Glasmembran der Chorioidea. Ausser dieser Pigmentierung hat dann die Sektion der beiden seziierten Fälle eine Lebercirrhose, die in einem Fall auch klinisch erkennbar war, sowie eine geringe Milzvergrößerung, ferner chronische Nephritis, ergeben, während als Substrat für die nervösen*

*Symptome ausser zirkumskripter Leptomeningitis keinerlei anatomische Veränderungen sich finden lassen.“ [...] „Ein zufälliges Zusammentreffen der verschiedenen Symptome war schon nach Beobachtung dieser drei Fälle sehr unwahrscheinlich, durch die Beobachtung eines vierten sehr ähnlichen Falles von Salus auszuschliessen. Die Ätiologie war in sämtlichen Fällen nicht zu eruieren, die ganze Erkrankung unter die bisher bekannten Krankheitsbilder nicht einzureihen.“ [...] „Da die chemische Untersuchung des Pigmentes ein zweifelsfreies Resultat nicht gehabt hat, so ist durch dieselbe für die Aufklärung des ganzen Krankheitsbildes nicht viel gewonnen worden.“ [...] „Das Wesen der ganzen Erkrankung ist noch ganz im Dunkeln gehüllt und auch über die Beziehungen der einzelnen Erscheinungen zueinander lassen sich vorläufig kaum Vermutungen anstellen“ (Fleischer, 1912).*

Von Gallus und Westphal wird zeitgleich zur o.g. Veröffentlichung ein weiterer Fall eines 19jährigen Mädchens mit grünlicher Hornhautverfärbung, einem der Pseudosklerose ähnlichen Tremor und hypertrophischer Lebercirrhose beschrieben; desweiteren von Völsch ein Fall von Pseudosklerose mit Lebercirrhose und Milztumor (Völsch, 1911).

Alfred Rumpel, früherer Assistent des pathologischen Instituts Tübingen, berichtete 1913 in seiner Arbeit: *Über das Wesen und die Bedeutung der Leberveränderungen und der Pigmentierungen bei den damit verbundenen Fällen von Pseudosklerose, zugleich ein Beitrag zur Lehre von der Pseudosklerose (Westphal-Strümpell)* u.a. von Ergebnissen der Obduktion sowie der mikroskopischen und mikrochemischen Untersuchung eines im Jahr 1909 gestorbenen Patienten. Er kommt zu den Ergebnissen, dass sich *„unter der Gesamtheit der Fälle von Pseudosklerose (Westphal-Strümpell) eine Gruppe unterscheiden lässt, deren wesentliches Merkmal eine eigentümliche Leberveränderung darstellt. In einem Teil dieser Fälle findet sich ausserdem eine Argyrose mehr oder weniger zahlreicher Organe und Diabetes. Der Leberveränderung liegt eine fötale Entwicklungsstörung zugrunde.“* [...] *„Die funktionelle Insuffizienz der Leber führt zu Störungen der Funktionen der verschiedenen Organe des Körpers, des Stoffwechsels, zu Au-*

*tointoxikationen und ist die eigentliche und erste Ursache der pseudosklerotischen körperlichen und psychisch-neurologischen Symptome.“ [...]*

*„Als Ursache der Entwicklungsstörung der Leber hat wahrscheinlich kongenitale Lues zu gelten. Es besteht Grund zu der Vermutung, dass auch den Pseudosklerosefällen ohne die erwähnten Leberveränderungen Stoffwechselstörungen bzw. Autointoxikationen, eventuell sogar hepatogenen Ursprungs, zugrunde liegen“ (Rumpel, 1913).*

Im März 1912 erschien in *Brain* die 213 Seiten umfassende Originalarbeit von Samuel A.K. Wilson mit dem Titel: *Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver*. Er beschreibt vier Fälle, welche er selbst diagnostiziert hatte und acht aus früheren Berichten. Bereits zu diesem Zeitpunkt berichtete er trotz der kleinen Patientenzahl über die häufigsten typischen Merkmale der Erkrankung. Den bereits 1902 durch Kayser beschriebenen und später nach ihm benannten Kayser-Fleischer Kornealring sah er noch 1922 nicht mit der Erkrankung assoziiert (Wilson, 1912).

Bramwell berichtete 1916 über eine Familie deren vier Kinder im Alter von 9-14 Jahren an einer akuten Leberzirrhose verstarben und diskutierte einen möglichen Zusammenhang mit *Wilson's progressive degeneration of the lenticular nucleus* (Bramwell, 1916).

Hall postulierte 1921 einen autosomal rezessiven Vererbungsmodus der Erkrankung (Hall, 1921). Vogt berichtete 1929, gefolgt von Haurowitz 1930, über einen übermäßigen Kupfergehalt des Hirns und der Leber bei verstorbenen Patienten (Vogt, 1929; Haurowitz, 1930). In Cumings Publikation *The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepatolenticular degeneration* von 1948 wurde vorgebracht, dass Patienten von einer Behandlung mit BAL (Dimercaptopropanol, Dimercaprol) profitieren könnten (Cumings, 1948).

1952 konnten Bearn und Kunkel sowie Scheinberg und Gitlin bei Patienten mit Morbus Wilson durch enzymatische bzw. immunologische Methoden einen erniedrigten Spiegel des Serum-Kupfer-Transportproteins Coeruloplasmin nachweisen (Bearn und Kunkel, 1952; Scheinberg und Gitlin, 1952).

1956 wurde durch Walshe der Chelator Penicillamin als Therapiealternative zu den schmerzhaften intramuskulären BAL-Injektionen vorgeschlagen (Walshe, 1956). Schouwink zeigte 1961, dass Zinksulfate die enterale Resorption von alimentärem Kupfer reduzieren (Schouwink, 1961) und wurden später durch Hoo- genraad bzw. Brewer als Therapeutikum bei Wilson-Patienten eingesetzt (Hoo- genraad et al., 1979; Brewer et al., 1981). 1969 berichtete Walshe über Triethylen Tetramin 2HCL (Trientine) als wirksamen Chelator als Alternative zu dem nebenwirkungsreicheren Penicillamin. 1982 publizierten Starzl und Kollegen über Lebertransplantation bei Wilson-Patienten mit akutem Leberversagen (Starzl et al., 1982). 1984 berichtete Walshe über die Fähigkeit von Tetrathiomolybdat, hepatisches Kupfer zu mobilisieren mit dem Ergebnis einer Verbesserung des histologischen Leberbefundes (Walshe, 1984).

Der späteste und möglicherweise bedeutendste Durchbruch kam 1993 mit der Identifikation des Genlocus auf Chromosom 13q14 und des Genproduktes einer ATPase 7B als Kupfertransportprotein (Bull et al., 1993; Tanzi et al., 1993; Yamaguchi et al., 1993).

### **1.3 Epidemiologie**

Die weltweite Prävalenz manifest Erkrankter wird mit etwa 1:30.000 angegeben bei einer Inzidenz von 15-30 pro 1 Million (Maier-Dobersberger, 1999). In manchen ethnischen Gruppen, z.B. bei osteuropäischen Juden, in Süditalien und Sizilien sowie auf einigen kleineren Inseln Japans wird eine höhere Prävalenz beschrieben (Bachmann et al., 1988). Die Anzahl der Patienten mit M. Wilson in den USA wird auf ca. 6000 geschätzt (Brewer, 2005). Entsprechend einer Genfrequenz zwischen 0,3 und 0,7% wird die Häufigkeit der heterozygoten Merkmalsträger auf 1:90 bis 1:180 geschätzt (Gollan et al., 1998).

## 1.4 Genetik

Der Erkrankung liegt ein autosomal rezessiver Vererbungsmodus zugrunde. Das Wilson-Gen (Synonym: ATP7B) konnte 1993 auf Chromosom 13q14 lokalisiert und kloniert werden (Bull et al., 1993). Das Gen ist etwa 7,5 Kilobasen lang und besteht aus 21 Exons. Wegen seiner Homologie zu dem kurz zuvor identifizierten Gen der Menke-Erkrankung (ATP7A) mit 56% Übereinstimmung der Aminosäuresequenz des Transkriptionsproduktes wurde es als ATP7B bezeichnet. Es kodiert 1411 Aminosäuren einer kupfertransportierenden ATPase vom P-Typ, welche besonders in Leber und Niere, in geringerem Ausmaß auch in Gehirn, Lunge, Plazenta, Skelettmuskulatur und Pankreas gebildet wird (Tanzi et al., 1993; Cox, 1996). Mittlerweile wurden mehr als 250 verschiedene Mutationen des Wilson-Genes, meist Punktmutationen, identifiziert. Einige Mutationen (frameshift/nonsense) führen zu einer erheblichen Veränderung mit mehr oder weniger starkem Verlust der Proteinfunktion, andere (missense Mutation) zu geringerer Schädigung. Diese genetische Heterogenität wird als mögliche Ursache der unterschiedlichen Phänotypen des M. Wilson angesehen. Der häufigste Defekt in Europa mit 30-60% ist die His1069Gln Punktmutation (Cox, 1996; Ferenci, 1999; Caca et al. 2001). Sie resultiert aus einer Cytosin- versus Adenosin-Transversion im Exon 14 (13q14.3) und führt zu einem Auswechseln von Histidin gegen Glutamin an der Aminosäureposition 1069. Die übrigen Mutationen sind über weitere der 21 Exons verteilt.

Mutationsanalysen zur Diagnosestellung sind aufgrund der Vielzahl der Gendefekte mit jeweils nur geringer Häufigkeit erschwert. Außerdem ist ein Großteil der Patienten compound heterozygot, d.h. Träger zweier unterschiedlicher Mutationen. Eine genetische Diagnostik ist nur dann hilfreich wenn ein limitiertes Spektrum von ATP7B Mutationen in angemessener Frequenz in der entsprechenden Bevölkerung vorkommt. Laut Ferenci sind die häufigsten Mutationen in Nord-, Ost- und Zentraleuropa: H1069Q (Allel Frequenz 43,5%), Mutation in Exon 8 (6,8%), 3400delC (3%) und P969Q (1,6%) (Ferenci, 2004). In anderen Teilen der Welt ist die Mutationsverteilung unterschiedlich, z.B. Türkei: A1003T und

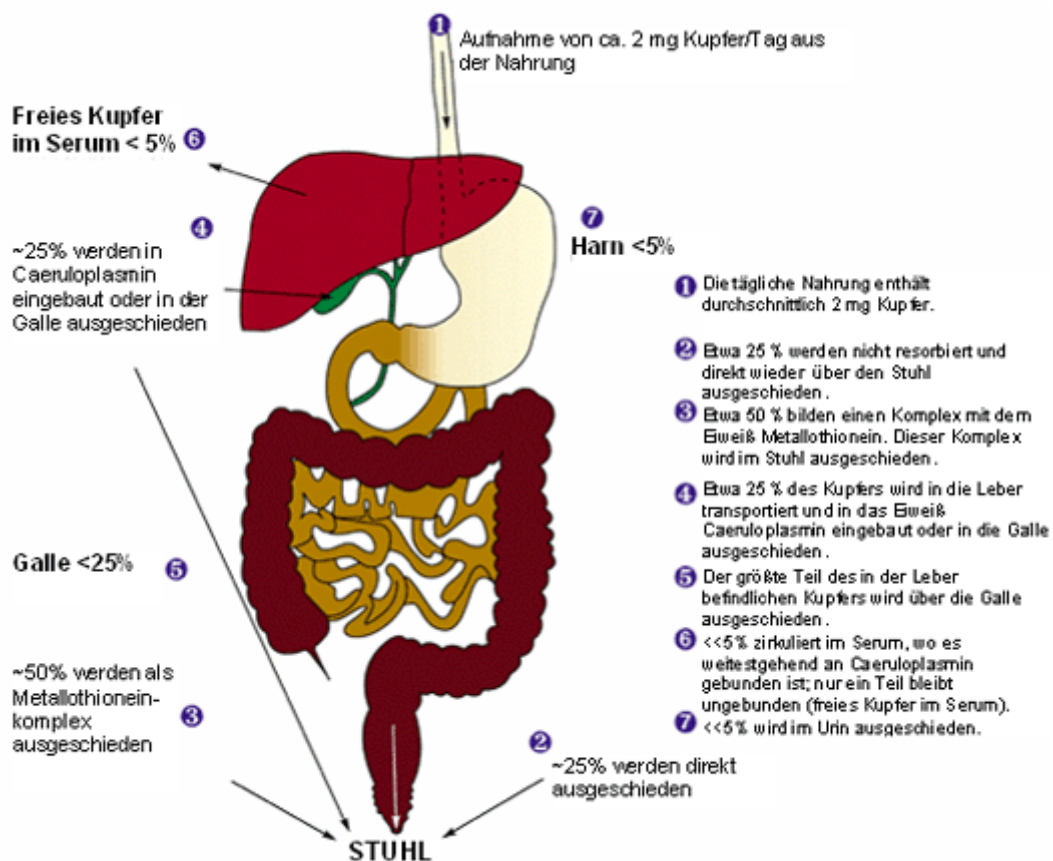
P969Q (Yurdaydin et al., 2003), Sardinien: UTR-441/-427del, 2463delC (Loudianos et al., 1999) und Fernost: R778L (Kim et al., 1998; Nanji et al., 1997).

Die in Europa häufigste ATP7B-Mutation H1069Q ist Zielpunkt unterschiedlichster Genotyp/ Phänotyp-Korrelationen. In einigen Studien war bei Patienten, die homozygot für diese Mutation waren, ein später Erkrankungsbeginn nachweisbar (Caca et al., 2001; Stapelbroek et al., 2004). Andere klinische Studien zeigten einen Zusammenhang von H1069Q Homozygotie mit einer neurologischen Manifestation der Erkrankung (Stapelbroek et al., 2004; Firneisz et al., 2002) bzw. eine Korrelation von Homozygotie mit der Ausprägung der klinischen Symptomatik (Duc et al., 1998; Ivanova-Smolenskaya et al., 1999).

In einer Studie von Gromadzka wurde der Effekt von H1069Q Mutation und anderen Nicht-H1069Q Mutationen auf die phänotypische Ausprägung bei 142 Wilson-Patienten untersucht. Es zeigte sich, dass H1069Q-Homozygotie mit einem späteren Krankheitsbeginn korrelierte. Die ausgeprägteste Kupferstoffwechselstörung und den frühesten Erkrankungsbeginn hatten Nicht-H1069Q-Patienten. Der Phänotyp der compound Heterozygoten wurde möglicherweise von der Art des Nicht-H1069Q-Allels beeinflusst (Gromadzka et al., 2006).

## **1.5 Pathophysiologie**

Der Kupfergehalt der Nahrung liegt in der Regel bei etwa 1-3 mg/Tag und übersteigt damit den Bedarf erheblich. Besonders kupferreich sind Leber und Innereien, Meeresfrüchte, Nüsse sowie Schokolade. Nach der Trinkwasserverordnung darf 1 Liter Trinkwasser bis zu 3 mg Kupfer enthalten. Ungefähr 25% des aufgenommenen Kupfers werden im oberen Dünndarm resorbiert, der Rest verlässt den Organismus direkt enteral bzw. als Komplex mit Metallothionin.



**Abbildung 1.** Gesunde Personen: Aufnahme und Ausscheidung von Kupfer sind ausgegogen (EuroWilson, Leitfaden zu M. Wilson).

Ein geringer Teil des resorbierten Kupfers ist als integraler Bestandteil von Metalloproteinen notwendig (Shim et al., 2003) und somit essentieller Bestandteil lebenswichtiger Eiweiße; der überschüssige potentiell toxische Anteil wird hepato-biliär eliminiert.

**Tabelle 1.** Kupfer enthaltende Enzyme (Shim und Harris, 2003)

Enzyme	Funktion
Cu, Zn-Superoxyd-Dismutase	Antioxidans
Cytochrom C-Oxidase	Mitochondrien: Atmungskette
Tyrosinase	Melanin-Produktion
Lysyl-Oxidase	Kreuzvernetzung von Kollagen und Elastin
Coeruloplasmin	Ferroxidase

Hephaestin	Intestinaler Eisen-Efflux
Dopamin- $\beta$ -hydroxylase	Katecholamin-Produktion
Peptidylglycine $\alpha$ -amidating Monooxygenase (PAM)	Neuropeptid-/ Peptidhormon-Processing

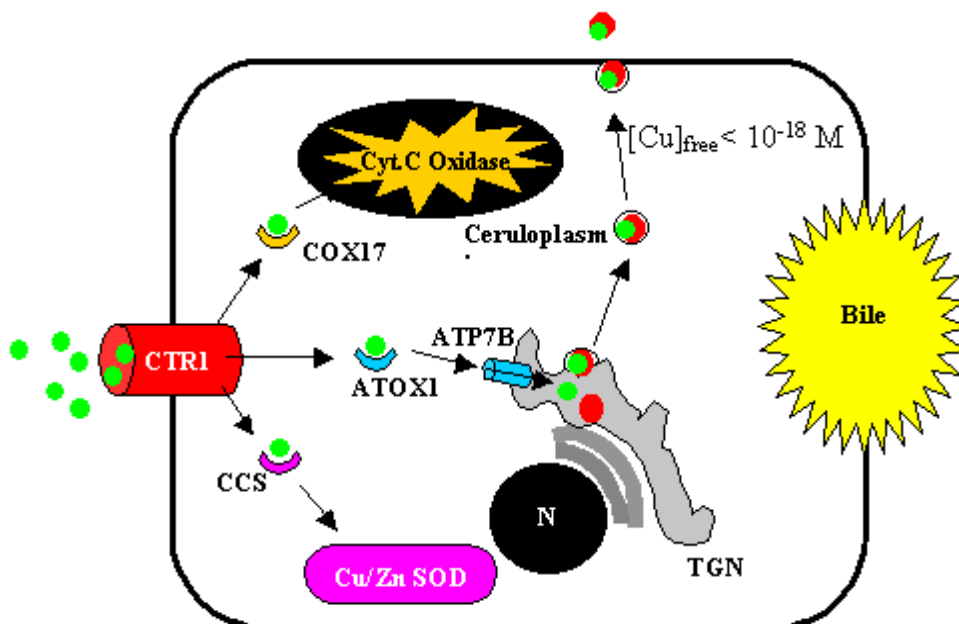
Die biologische Bedeutung von Kupfer liegt in der Eigenschaft, in zwei unterschiedlichen Oxidationszuständen vorzukommen:  $\text{Cu}^+$  (cuprous) und  $\text{Cu}^{2+}$  (cupric). Diese Eigenschaft macht Kupfer jedoch potentiell toxisch. Oxidativer Stress und Bildung freier Radikale führt zu Membranschädigung, DNS-Schädigung, Zelltod und Organschäden. Folgende toxische Wirkungen des Kupfers werden diskutiert:

- Bildung freier Radikale
- Lysosomale Toxizität
- Mitochondriale Toxizität
- Lipidperoxidation
- Inhibierung der Proteinsynthese
- Reduktion der Konzentration von Antioxidanzien

Kupfer darf daher im Organismus nicht in freier Form vorkommen und muß eng reguliert werden. Dies wird durch gerichtete Transportvorgänge und durch eine starke zelluläre Kompartimentierung unter Vermittlung diverser Transport- und Speicher-Proteine bewerkstelligt. Hierbei fungiert die hepatozelluläre ATPase 7B (Wilson disease protein) als intrazellulärer Kupfertransporter mit spiegelabhängiger Modifikation ihrer Aktivität. Sie erfüllt dabei zwei Funktionen, den Kupfer einbau in Apoceruloplasmin bei niedrigem Kupferspiegel und die biliäre Exkretion bei erhöhtem Spiegel zum Erhalt der Kupferhomöostase (Roelofsen et al., 2000). Sie gehört zur Klasse der Kationen-Transporter, die als ATPasen vom P-Typ bezeichnet werden, weil während des Transport-Zyklus eine reversible Phosphorylierung des Proteins stattfindet. Als Zwischenprodukt entsteht dabei eine energiereiche Verbindung durch die Phosphorylierung eines Aspartyl-Restes. Das enteral resorbierte Kupfer wird zunächst an Albumin, Histidin und Transcuprein gebunden und vom Portalblut zur Leber transportiert. Der membranstän-



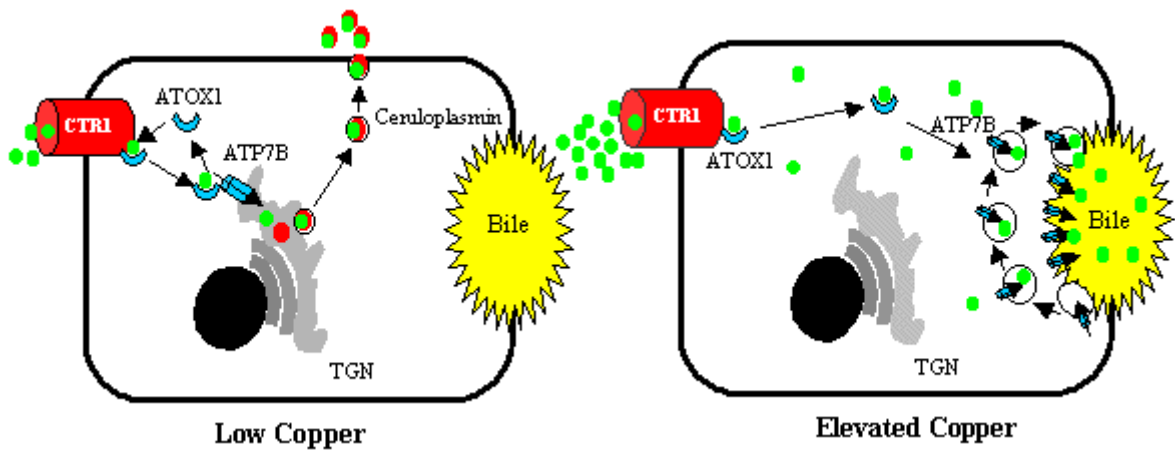
dige Kupfertransporter (CTR1) der Leberzelle sorgt für eine schnelle und effektive Aufnahme. In der Zelle liegt Kupfer in reduzierter Form als  $\text{Cu}^+$  vor. Für den Einbau in Enzyme und für die zelluläre Kompartimentierung sind drei spezifische Chaperone (Cox17, Atox1, CCS) zuständig. Darüber hinaus wird Kupfer im Zellplasma an Glutathion und Metallothionin gebunden. Die Konzentration von freiem Kupfer im Plasma wird auf weniger als  $10^{-18}$  molar geschätzt. Das Chaperon Cox17 transferiert Kupfer in die Cytochrom C-Oxydase, das Chaperon CCS sorgt für den Kupfereinbau in die Cu-Zn-Superoxyd-Dismutase und das Chaperon Atox1 transportiert Kupfer an die Membran des Trans-Golgi-Netzwerkes, das den Zellkern umschließt. An dieser Stelle nimmt das Schlüsselenzym der Kupferbalance, ATP7B seine Funktion auf. Es pumpt Kupfer in den Golgi-Apparat hinein, wo es an Apo-Coeruloplasmin gebunden wird. Bei niedriger Kupfer-Menge in der Leberzelle (und damit auch im gesamten Organismus) wird das entstandene Holo-Coeruloplasmin über Vesikel aus der Leber ausgeschleust und zur weiteren Verteilung an andere Körperzellen an das Blut abgegeben. Liegt eine hohe Kupferkonzentration in der Leberzelle vor, transportiert Atox1 Kupfer zur ATPase (ATP7B) der Mikrotubuli, über die es in die Galle-Kanäle zur biliären Exkretion gelangt.



**Abbildung 2a.** Kupfer-Stoffwechsel in der Leber

(<http://www.wilsondisease.org/background.html>)

Über den Kupfer-Transporter (CTR1) wird Kupfer ( $\text{Cu}^+$  = grüne Kreise) in die Leberzelle aufgenommen und spezifisch zielgerichtet über Chaperone der Zelle weitertransportiert:  
Cox17 → Einbau in die Cytochrom C-Oxydase,  
CCS → Einbau in die Cu/Zn-Superoxyd-Dismutase,  
Atox1 → Transport zum Wilson-Protein.  
Das Wilson-Protein ist eine Membran-ständige, Kupfer-transportierende ATPase (ATP7B) des trans-Golgi-Netzwerk (TGN). Im TGN erfolgt der Einbau von Kupfer in Coeruloplasmin, das über Exozytose ins Blut ausgeschleust wird.



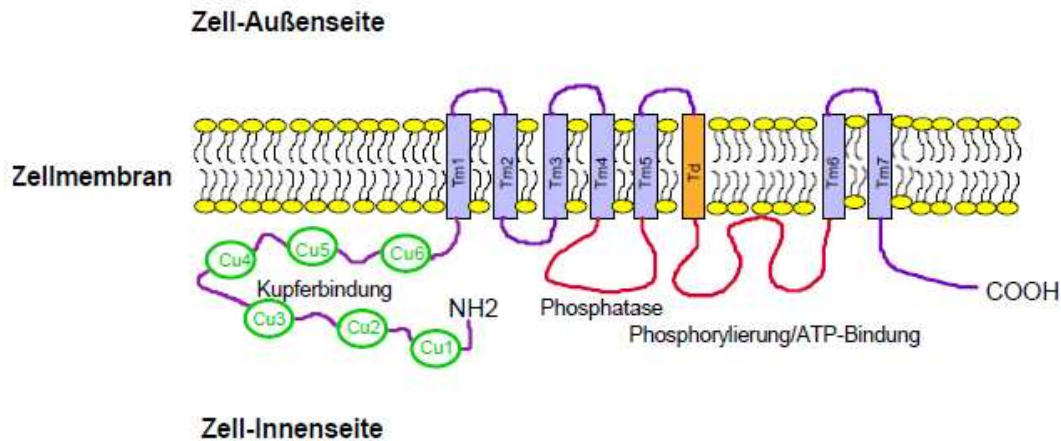
**Abbildung 2b.** Kupfer-Stoffwechsel in der Leber bei geringer bzw. hoher Kupferkonzentration (<http://www.wilsondisease.org/background.html>)

Bei geringer Kupfer-Konzentration wird Holo-Coeruloplasmin an das Blut abgegeben (linke Bildhälfte).

Bei hoher Kupfer-Konzentration wird Kupfer in nicht mehr rückresorbierbarer Form als Metallothionin-Aggregate über Vesikel in die Galle transportiert (rechte Bildhälfte). An beiden Wegen sind das Chaperon Atox1 und das Wilson-Protein (ATP7B) beteiligt.

Infolge Mutation des ATP7B-Proteins kommt es zu dessen Dysfunktion bzw. Funktionsverlust mit der krankheitsentscheidenden verminderten biliären Kupferexkretion, Kupferüberladung der Leber und Erniedrigung des Coeruloplasminspiegels im Blut. Nach einer individuell unterschiedlich langen Phase der Kompensation durch Bindung an hepatisches Metallothionin führt der erhöhte intrazelluläre Kupfergehalt über oxidativen Stress wahrscheinlich zur Induktion

der Hepatozyten-Apoptose. Konsekutiv wird vermehrt freies toxisches bzw. nur locker an Proteine gebundenes Kupfer in die Blutbahn abgegeben, welches sich in anderen Organen (Kornea, ZNS, Niere, Knochen, Herz etc.) abgelagert.



**Abbildung 3.** ATP7B-Proteinstruktur (DiDonato et al., 1997)

Am Beginn des Proteins befinden sich 6 Abschnitte Cu 1-6, die durch ihre spezielle Aminosäureabfolge in der Lage sind Kupfermoleküle zu binden. Die sog. Transmembrandomänen Tm 1-7 sorgen dafür, dass das Protein fest in der Umhüllung der Zelle eingebunden wird. Weitere Abschnitte des Proteins sind für die Verlagerung der gebundenen Kupfermoleküle von der Zell-Innenseite zur Außenseite zuständig (Phosphatase, Td, Phosphorylierung, ATP-Bindung). Nur das korrekte Zusammenspiel aller Abschnitte des Proteins sorgt für eine geregelte Kupferausscheidung. Veränderungen in den funktionellen Abschnitten des ATP7B-Proteins können den Kupfertransport beeinträchtigen oder verhindern.

Das Wilson-Protein weist eine 56%ige Homologie mit dem sogenannten *Menkes disease protein* (ATP7A) auf. Auch hierbei handelt es sich um eine Kupferpumpe, die sich lediglich in ihrer Lokalisation unterscheidet. Beim Menkes-Syndrom liegt der Block im Dünndarm, wo Kupfer zwar in die Zelle aufgenommen wird, aber nicht an das portale Blut abgegeben werden kann. Die Patienten leiden und sterben an einem Kupfermangel. Das Menkes-Syndrom tritt mit einer Inzidenz von 1:300.000 auf und wird X-chromosomal rezessiv vererbt.

## 1.6 Klinische Symptomatik

Der Morbus Wilson zeigt eine große Heterogenität bezüglich der Ausbildung und des Schweregrades verschiedener Symptome. Das Manifestationsalter wird zwischen dem 5. und 45. Lebensjahr mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 13. und 24. Lebensjahr angegeben (Löbner et al., 1990; Roberts et al., 1998).

Bei Manifestation bis zur Pubertät überwiegt die hepatische Symptomatik, nach der Pubertät die zentralnervöse Störung. Unklar ist, warum einige Patienten eine internistische, andere eine neurologische bzw. psychiatrische oder eine kombinierte Symptomatik entwickeln. Möglicherweise besteht eine Korrelation zwischen der Art der Genmutation, dem Beginn der Symptomatik und dem Krankheitsverlauf (Gromadzka et al., 2006; Caca et al., 2001).

Keines der klinischen Zeichen ist typisch und diagnoseführend. Erste Symptome sind meist uncharakteristisch und unspezifisch. Mögliche Symptome sind in Tabelle 2. aufgeführt.

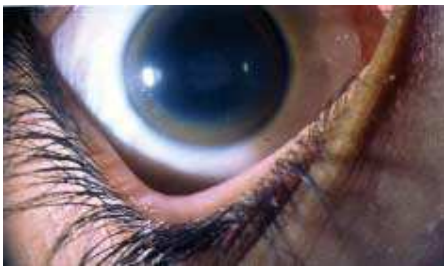
**Tabelle 2.** Mögliche Symptome des Morbus Wilson (Schmidt H.-J., 2003)

Organe	Klinische Manifestation
Leber	Steatosis hepatis, Fibrose, Zirrhose mit portaler Hypertension, chronisch-aktive Hepatitis, fulminantes Leberversagen
Nervensystem	Bradykinesie, Rigidität, Tremor, Ataxie, Dyskinesie, Dysarthrie, Hypomimie, Hypersalivation, Krampfanfälle
Psyche	Verhaltensauffälligkeiten, kognitive Schwäche, affektive Störungen, Psychose, Apathie
Auge	Kayser-Fleischer-Kornealring, Sonnenblumenkatarakt
Blut	Hämolyse, Blutungs-/Thromboseneigung, Leuko-/Thrombozytopenie
Niere	Tubulusdefekte, Nephrokalzinose, Nephrolithiasis
Herz-Kreislauf-System	Kardiomyopathie, Arrhythmie, Überleitungsstörungen, autonome Dysfunktion, schwere Hypotonien

Bewegungsapparat	Osteomalazie, Osteoporose, degenerative Gelenkerkrankungen
Verdauungssystem	Cholelithiasis, Pankreatitis, spontane bakterielle Peritonitis
Endokriniem	Amenorrhoe, Spontanaborte, Pubertas tarda, Gynäkomastie
Kutan	Blaue Lunulae, Hyperpigmentierung, Acanthosis nigricans

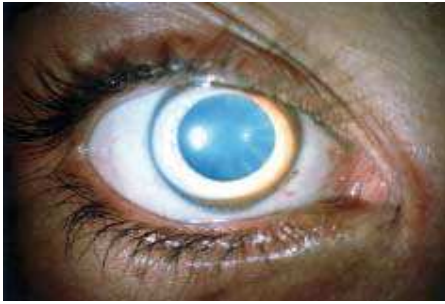
### 1.6.1 Augensymptomatik

Der *Kayser-Fleischer-Kornealring* ist durch Kupferablagerung in der Desce-met'schen Membran am Limbus der Kornea bedingt und wurde erstmals 1902 von B. Kayser beschrieben (s.o.). Er besteht aus schwefel- und kupferreichen, elektronendichten Granula und erscheint als 1 bis 3 mm breiter, grünlich-brauner, rötlich oder goldbrauner Ring. Nur selten ist er mit bloßem Auge erkennbar, meist ist eine Spaltlampen-Untersuchung durch einen erfahrenen Ophthalmologen notwendig. Für sich gesehen, besitzt er keinen Krankheitswert, das Sehvermögen ist nicht eingeschränkt. Der Kayser-Fleischer-Ring ist zwar typisch aber nicht pathognomonisch für den Morbus Wilson, da er bisweilen auch bei cholestatischen Lebererkrankungen, zum Beispiel der primären biliären Zirrhose und der primären sklerosierenden Cholangitis nachzuweisen ist (Tauber et al., 1993). Den Kayser-Fleischer-Ring findet man bei ca. 95% der Patienten mit neurologischer und bei 50-60% der Patienten mit hepatischer Manifestation (Ferenci et al., 2003). Ein Fehlen dieses ophthalmologischen Befundes schließt daher eine Wilson-Erkrankung nicht aus.



**Abbildung 4.** Kayser-Fleischer-Ringe (Schmidt H.-J., 2003)

Ein seltenes Symptom ist die *Sonnenblumen-Katarakt*, verursacht durch Kupferansammlung in der Linse. Sie wurde erstmals 1922 von Siemerling und Oloff beschrieben und tritt bei nur ca. 17% der unbehandelten Patienten auf (Wiebers et al., 1977). Sowohl der Kayser-Fleischer-Ring als auch die Kupferkatarakt bilden sich unter effektiver medikamentöser Behandlung bzw. nach Lebertransplantation allmählich zurück (Schilsky et al., 1994; Esmaeli et al., 1996). Ein Wiederauftreten dieser ophthalmologischen Befunde bei einem erfolgreich medikamentös behandelten Patienten kann Hinweis für eine fehlende Therapie-Compliance sein. Andere ophthalmologische Abnormalitäten wie Nachtblindheit (Walsh et al., 1969), Optikusneuropathie (Gow et al., 2001), Lidapraxie (Keane, 1988) und oculozyre Krisen (Lee et al., 1999) wurden bei Wilson-Patienten gesehen; unklar bleibt, ob dies seltene Symptome der Wilson-Erkrankung oder koexistierende Zufallsbefunde sind.



**Abbildung 5.** Sonnenblumen-Katarakt (Schmidt H.-J., 2003)

### **1.6.2 Hepatische Symptome**

Bei ca. 40-50% der Patienten sind Lebersymptome die ersten Erscheinungsbilder der Erkrankung (Brewer, 2001). Es wird ein mittleres Krankheitsalter von 11,4 Jahren angegeben (Walshe, 1976). Die hepatischen Manifestationen lassen sich in akute und chronische Verlaufsformen unterteilen. Typischerweise zeigt sich bei Kindern (frühestens ab dem 5. Lebensjahr bis in die Pubertät hinein) zunächst eine Lebersymptomatik mit Ikterus, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, abdominalen Beschwerden, Gewichtsverlust, Hämatomen, Hepato-/ Splenomegalie, Flüssigkeitsretention und Aszites, häufig mit einer verzögerten Pubertät und Amenorrhoe begleitet. Das akute oder subakute Leberversagen tritt eher bei jüngeren weiblichen Patienten auf und entsteht zumeist aus völliger Gesundheit (Schilsky et al., 1994). Oft ist es innerhalb kurzer Zeit letal. Begleitet wird das Leberversagen häufig von einer Coombs-negativen hämolytischen Anämie, einer Koagulopathie und einer Niereninsuffizienz. Dieser Zustand lässt sich nur schwer mit konservativen Methoden behandeln. Therapeutisch bleibt meistens nur die Lebertransplantation. Bei ungefähr einem Viertel der Patienten besteht zum Zeitpunkt der Erstmanifestation eine akute Hepatitis. Sie ist nicht unterscheidbar von anderen Formen akuter Lebererkrankungen (viral oder toxisch), tritt meist bei älteren Patienten auf und kann spontan in einen inaktiven Zustand übergehen. Sowohl die akute als auch die chronische Hepatitis können mit einem Ikterus, Abgeschlagenheit und einer Transaminasenerhöhung einhergehen. Die übliche Leberpathologie aus Biopsiematerial ermöglicht keine spezifische Diagnose. Wird

zu diesem Zeitpunkt nichts unternommen, kann sich das Vollbild einer Zirrhose mit den typischen Komplikationen, z.B. portaler Hypertension, Ösophagusvarizen und Hypersplenismus, entwickeln.

### **1.6.3 Neurologische Symptome**

Von der Pubertät an und besonders im frühen Erwachsenenalter tritt als erste Manifestation (oder zusätzlich) zunehmend eine neurologische (ca. 35%) und/ oder eine psychiatrische Symptomatik hervor. Der Beginn der neurologischen Manifestation liegt im Mittel um das 20 Lebensjahr, kann sich jedoch auch erst später, zwischen dem 44. und 55. Lebensjahr, entwickeln (Oder et al., 1991). Meist treten typische Symptome der Basalganglien und des Zerebellums auf. Als häufigstes neurologisches Symptom wird der Tremor, der bei ca. 50% der Wilson-Patienten auftritt, beschrieben (Walshe, 1986). Es kann ein Ruhe-, Halte- oder Bewegungstremor vorliegen, welcher in der Regel asymmetrisch ist. Bei proximaler Betonung des Tremors der oberen Extremitäten, kann dieser als "wing-beating"-Tremor imponieren. Auch ein Kopftremor, selten ein isolierter Zungentremor ist bei M. Wilson beschrieben (Topaloglu et al., 1990). Ein weiteres häufiges Merkmal ist die Dysarthrie, welche sich bei einem Großteil der Patienten entwickelt und als extrapyramidale bzw. cerebelläre Sprechstörung unterschieden werden kann. Cerebelläre Dysfunktionen (skandierende Sprache, Koordinationsstörungen, Intentionstremor), die der Erkrankung initial den Namen "Pseudosklerose" gaben bzw. weiter als neurologischer Subtyp unterschieden werden, treten wahrscheinlich bei 25% der Betroffenen auf (Walshe et al., 1992). Dystonie, welche die Gesichts- sowie Pharynxmuskulatur, Extremitäten und Rumpf betreffen kann, ist im Vergleich zur Chorea, die nur selten nachweisbar ist, ein häufigeres Zeichen (37%) (Svetel et al., 2001); Tics und Myoclonien sind eher ungewöhnliche Merkmale. Viele Patienten leiden im Verlauf an einer Dysphagie. Ein weiteres häufiges Symptom ist die Gangstörung, die sowohl durch extrapyramidale als auch durch cerebelläre Merkmale imponieren kann. Entsprechend kann ein Wilson-Patient ein Parkinson-Gangbild, eine Gangataxie oder eine Kombination aus



beidem entwickeln. Epileptische Anfälle werden bei ca. 6% der Patienten beschrieben, insbesondere bei jüngeren Patienten (Dening et al., 1988). Kopfschmerzen werden von manchen Autoren mit einer Häufigkeit von ca. 10% angegeben (Scheinberg et al., 1984). Ein weiteres Merkmal kann eine vegetative Dysregulation sein, welche bei 26-30% der Wilson-Patienten beschrieben wird (Bhattacharya et al., 2002; Meenakshi-Sundaram et al., 2002). Andere Autoren berichteten über Schlafstörungen mit Hypersomnie (Firneisz et al., 2000) und einen gestörten REM-Schlaf (Portala et al., 2002). Weder Zeichen des oberen (Spastik, Hyperreflexie, Babinski-Zeichen) noch des unteren Motoneurons (Hyporeflexie) sind typische Symptome eines M. Wilson. Sensible Störungen sind ebenso ungewöhnlich. Bei vielen der Patienten mit neurologischer Verlaufsform ist bereits eine Leberzirrhose nachweisbar, häufig jedoch ohne entsprechende Klinik.

Es wurden drei neurologische Prägnanztypen vorgeschlagen: der sogenannte Pseudoparkinson-Typ mit Hypokinesie, Rigor und Ruhetremor, der Pseudosklerose-Typ mit Ataxie, Haltungs- und Intentionstremor und der Dyskinesie-Typ mit Dystonie und Chorea (Oder et al., 1993). Inwieweit diese Einteilung von praktischer Bedeutung ist, bleibt zu diskutieren; meist variiert die Klinik erheblich, so dass sich die einzelnen Subtypen möglicherweise überlappen.

#### **1.6.4 Psychiatrische Symptome**

Bei einem Teil der Patienten manifestiert sich die Erkrankung durch psychiatrische Symptome. Die Angabe der Häufigkeit schwankt zwischen 10 und 30% (Marsden, 1987; Hefter, 1994; Ferenci et al., 2003). Die exakte Lebenszeit-Prävalenz der psychiatrischen Störungen ist nicht bekannt, wird aber auf 30-100% geschätzt. Es gibt Angaben, dass die Hälfte der Patienten sich bereits vor Diagnosestellung einer psychiatrischen Behandlung unterzieht (Akil et al., 1991). Die Symptome korrelieren mehr mit dem Auftreten neurologischer als mit dem Vorliegen hepatischer Symptome und können im frühen Erkrankungsstadium der neurologischen Manifestation vorausgehen. Psychiatrische Symptome als Folge einer hepatischen Dysfunktion bei hepatischer Manifestationsform sind selten, syste-

matische Studien hierzu fehlen allerdings. Bei einer primär psychiatrischen Manifestation besteht die Gefahr, dass die zugrunde liegende Erkrankung oft verkannt wird und es aufgrund fehlender Therapieeinleitung zu einer Progredienz der Klinik kommt.

Ähnlich dem neurologischen Bild ist auch das psychiatrische sehr variabel. Häufig treten Persönlichkeitsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten, verbunden mit Affektlabilität, erhöhter Reizbarkeit, Aggressivität, Impulsivität, Rücksichtslosigkeit und Enthemmtheit auf (Akil et al., 1995). Persönlichkeitsveränderungen werden mit einer Lebenszeit-Prävalenz von 46-71% angegeben. Eine Verschlechterung der schulischen Leistungen bzw. der beruflichen Leistungsfähigkeit wird als Frühsymptom beschrieben (Brewer, 2001; Akil et al., 1995). Stimmungsschwankungen, insbesondere Depressionen, werden von 27% der Patienten berichtet (Oder et al., 1991). Eine Studie von Oder zeigte eine Rate von Suizidversuchen bei 16% der Patienten (Oder et al., 1991). Manische Störungen sind beschrieben, allerdings ohne Angabe einer Häufigkeit. Obwohl Demenz ein eher ungewöhnliches Symptom bei M. Wilson ist, kann sie dennoch bei Patienten mit fortgeschrittener zentraler Schädigung auftreten. Kognitive Defizite mit Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sind meist gering ausgeprägt und werden bei ca. 25% der Patienten beschrieben. Die Frage, ob hierfür eine subklinische hepatische Encephalopathie als Ursache anzusehen ist, wird kontrovers diskutiert (Akil et al., 1995). Seltene psychiatrische Manifestationen sind Psychosen, welche durch paranoide Gedanken, Wahn, Halluzinationen und Katatonie charakterisiert sind (Davis et al., 1993). Diese Symptome sprechen oft schlecht auf konventionelle Psychopharmaka an. Keine Angaben gibt es über Angststörungen und Substanzabusus. Weitere Berichte liegen über asoziales und kriminelles Verhalten bei Wilson-Patienten vor (Kaul et al., 1993). Die psychiatrische Symptomatik bessert sich häufig unter adäquater medikamentöser Therapie, allerdings mit einer Latenz von 6-18 Monaten. Bei später Diagnosestellung bzw. verzögerter Therapieeinleitung kann eine psychiatrische Residualsymptomatik verbleiben.

### 1.6.5 Sonstige Symptome

*Hämolytische Anämien* können bei 10-15% der Patienten als Erstmanifestation des M. Wilson auftreten (Yarze et al., 1992; Sternlieb, 1984). Diese können transient im Rahmen einer Hepatitis sein oder ausgeprägt bei fulminantem Leberversagen. Das gleichzeitige Auftreten einer Hämolyse und einer Lebererkrankung wird von Brewer als wichtiges diagnostisches Kriterium für eine Wilson-Erkrankung gesehen (Brewer, 2001). Ursache hierfür ist wahrscheinlich die durch freies Kupfer bedingte oxidative Membranschädigung der Erythrozyten. *Thrombozytopenien* können isoliert oder im Rahmen einer hämolytischen Anämie auftreten. Durch exzessiv erhöhten Kupfergehalt im Urin kann es zu einer renalen tubulären Dysfunktion mit Hypercalciurie und Hyperphosphaturie sowie konsekutiver *Nephrokalzinose* kommen (Hoppe et al., 1993). Als seltene *Hauterscheinung* wurde bereits von Wilson eine Hyperpigmentierung der Beine beschrieben (Wilson, 1912); weitere Merkmale können blaue Lunulae und eine Acanthosis nigricans sein. Außerdem können *Menstruationsstörungen* (Lau et al., 1990; Erkan et al., 2002), *Infertilität* und wiederholte *Aborte* auftreten. Als extrem seltene Begleiterscheinungen sind *Kardiomyopathien* und *Herzrhythmusstörungen* beschrieben (Hlubocka et al., 2002). *Muskuloskeletale Manifestationen* werden häufig nicht ausreichend erkannt bzw. nicht im Zusammenhang mit der Wilson-Erkrankung gesehen. Eine Osteoporose, gekennzeichnet durch eine radiologisch nachgewiesene verminderte Knochendichte, können bis zu 88% der Patienten entwickeln (Golding et al., 1977; Canelas et al., 1978). Eine Veränderung der Knochenstruktur kann zu häufigen, manchmal spontanen Frakturen führen. Weitere Symptome sind Osteoarthritis, insbesondere der Knie und Wirbelsäulenveränderungen (Balint et al., 2000).

### 1.7 Diagnostik

McIntyre hat 1993 treffend formuliert: *“The most important single factor in early diagnosis of WD is suspicion of the disease.”*

Bei jedem Patienten unter 50 Jahren mit unklarer neurologischer Symptomatik, insbesondere wenn Basalganglien- und Kleinhirnfunktionen betroffen sind, sollte an einen Morbus Wilson gedacht werden. Ebenso verhält es sich mit jungen Patienten, welche eine unklare Lebererkrankung entwickeln.

Die Diagnose des M. Wilson beruht auf der Kombination aus klinischer Symptomatik, Laborchemie, evtl. Leberbiopsie und genetischen Analysen.

### 1.7.1 Laboruntersuchungen

**Tabelle 3.** Laborparameter, Normwerte und pathologische Werte bei M. Wilson

Parameter	Normal	M. Wilson
Coeruloplasmin	0,2 – 0,6 g/l	< 0,2 g/l
24h-Urin-Kupfer	< 80µg/24h	> 100 µg/24h
24h-Urin-Kupfer nach D-Penicillamin-Gabe*	< 1600 µg/24h	> 1600 µg/24h
Kupfer im Serum	85 – 145 µg/dl	< 70 µg/dl
Freies Serumkupfer	< 15 µg/dl	> 25 µg/dl
Kupfer in der Leber	15 – 55 µg/g Trockengewicht	> 250 µg/g Trockengewicht

(\* D-Penicillaminbelastungstest: 500 mg D-Penicillamin unmittelbar vor und 12h nach Beginn einer 24-stündigen Urinsammlung)

#### 1.7.1.1 Coeruloplasmin

Dieses 132 kd-Protein zählt zu den Akute Phase Proteinen und wird hauptsächlich in der Leber synthetisiert. Coeruloplasmin ist das eigentliche Kupfertransportprotein und bindet bei Gesunden 90% des im Blut zirkulierenden Kupfers. Es ist in der Lage, 6 Kupferatome pro Molekül zu binden (Holocoeruloplasmin). Coeruloplasmin fungiert zudem als Ferroxidase und als Oxidase für Substrate wie *p*-Phenylamin-diamin und *o*-Dianisidin. Serum-Coeruloplasmin-Konzentrationen können bei akuten Entzündungen, bei Hyperoestrogenämie (Schwangerschaft),

bei Oestrogensubstitution und Einnahme von oralen Kontrazeptiva erhöht sein. Die Coeruloplasmin-Spiegel sind physiologischerweise in der Säuglingszeit bis zum 6. Lebensmonat niedrig und erreichen in der frühen Kindheit Werte von 300-500 mg/l. Coeruloplasmin ist typischerweise bei Morbus Wilson erniedrigt (< 20 mg/dl). Niedrige Spiegel findet man allerdings auch bei Patienten mit renalem oder enteralem Proteinverlust, im Endstadium von Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie sowie bei intensivpflichtigen Patienten mit nicht ausreichender parenteraler Ernährung. Die X-chromosomal vererbte *Menke-Erkrankung* (ATP7A-Mutation) und die seltene *Aceruloplasminämie* (Mutation des Coeruloplasmin-Genes auf Chromosom 3) zeichnen sich ebenfalls durch einen Mangel bzw. völligen Verlust von Coeruloplasmin aus.

Ein normaler bzw. subnormaler Serumspiegel schließt eine Wilson-Erkrankung nicht aus. Ca. 20% der heterozygoten Genträger haben eine verminderte Coeruloplasmin-Konzentration (Scheinberg et al., 1984).

### **1.7.1.2 Serum-Kupfer**

Das *Gesamt-Serum-Kupfer*, d.h. das vorwiegend an Coeruloplasmin gebundene (ca. 90%), ist bei M. Wilson entsprechend dem reduzierten Coeruloplasmin erniedrigt und nur von geringer diagnostischer Aussagekraft. Bei Patienten mit schwerer Leberschädigung kann das Serum-Kupfer im Normalbereich liegen, bei akutem fulminantem Leberversagen aufgrund der plötzlichen Freigabe des gespeicherten Gewebeskupfers, sogar erhöht sein. Ein normaler bzw. erhöhter Serum-Kupfergehalt spricht bei niedrigem Coeruloplasmin für eine erhöhte Konzentration des freien, nicht an Coeruloplasmin gebundenen Kupfers.

Die Bestimmung der Konzentration des *freien, potentiell toxisch wirkenden Serum-Kupfers* (nonceruloplasmin bound-copper) ist bei M. Wilson von hoher diagnostischer Bedeutung. Bei betroffenen, unbehandelten Patienten liegt sie meist über 25 µg/dl (normal < 15 µg/dl). Der Wert wird nach folgender Formel aus Serumkupfer und Coeruloplasmin errechnet:

Gesamt-Kupfer im Serum in $\mu\text{g/dl}$ – 3 x Serum-Coeruloplasmin in $\text{mg/dl}$
---

Freies Serumkupfer kann bei akutem Leberversagen unterschiedlicher Ätiologie, bei chronischer Cholestase und bei Kupferintoxikationen erhöht sein. Konzentrationen von unter  $5 \mu\text{g/dl}$  in Kombination mit einer sehr niedrigen 24h-Urin-Kupferexkretion findet man bei Patienten mit langer medikamentöser Behandlung als Hinweis für eine "Entkupferung".

### **1.7.1.3 24-Stunden-Urin-Kupferausscheidung**

Der Urin-Kupfergehalt im 24 h-Sammelurin ist sowohl als diagnostisches Kriterium als auch zur Therapiekontrolle relevant. Er spiegelt den Gehalt des im Organismus zirkulierenden, nicht an Coeruloplasmin gebundenen Kupfers wider. Von diagnostischer Aussagekraft bei M. Wilson sind Werte  $> 100 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ . Ein korrektes Sammeln ist erforderlich und eine Kupfer-Kontamination zu vermeiden. Ein erhöhter Urin-Kupfergehalt findet sich auch bei anderen Lebererkrankungen; Patienten mit chronischer Cholestase und Autoimmunhepatitis können Werte von 100 bis  $200 \mu\text{g}/24 \text{ h}$  erreichen. Heterozygote können im Grenzbereich liegen.

Der *D-Penicillaminbelastungstest* kann ein hilfreicher diagnostischer Zusatztest sein. Es werden unabhängig vom Körpergewicht 500 mg D-Penicillamin unmittelbar vor und 12 h nach Beginn einer 24stündigen Urinsammlung verabreicht. Bei Kindern gilt eine renale Kupferausscheidung von mehr als  $1600 \mu\text{g}/24 \text{ h}$  als pathologisch, bei Erwachsenen deutet der mehr als 20fache Anstieg der Kupferausscheidung gegenüber dem Ausgangswert (basales Urinkupfer) auf eine Kupferstoffwechselstörung hin (Roberts et al., 1998; Herrmann et al., 1999). Dieser Test ist jedoch nicht standardisiert und vom Krankheitsstadium abhängig.

### **1.7.2 Leberbiopsie**

Die Bestimmung des Kupfergehaltes im Leberbiopsat ( $> 250 \mu\text{g/g}$  Trockengewicht) ist der sensitivste Test zur Diagnosestellung eines M. Wilson. Normale

Konzentrationen überschreiten selten 50 µg/g Trockengewicht. Bei langjährigen obstruktiven Lebererkrankungen (primär biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Cholangitis, extrahepatische biliäre Obstruktion), Autoimmunhepatitis und idiopathischer Kupferintoxikation können ebenfalls Werte > 250 µg/g Trockengewicht erreicht werden. Obgleich die Leberbiopsie mit Bestimmung des Kupfergehaltes der Goldstandard der Wilson-Diagnostik ist, sollte sie aufgrund der Invasivität und möglicher Komplikationen nicht routinemäßig eingesetzt werden. Durchgeführt werden sollte sie, wenn durch andere Methoden die Diagnose nicht mit letzter Sicherheit gestellt werden kann.

Als früheste Veränderung in der Routinehistologie findet man eine leichte Leberverfettung; mit Progredienz der Erkrankung zeigt sich eine Fibrose bzw. später eine Zirrhose. Eine Leberzirrhose ist bei einem Großteil der Patienten nach 20 Jahren Erkrankung nachweisbar. Über die seltene Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms wurde berichtet (Cheng et al., 1992).

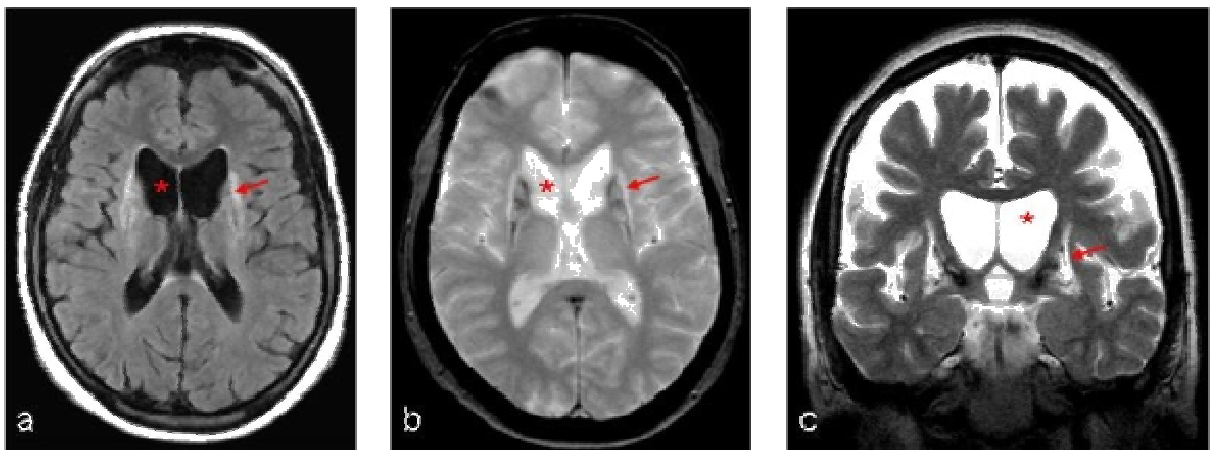
### **1.7.3 Radiokupfertest**

Der intravenöse Radiokupfertest (<sup>64</sup>Cu-Kinetik) ermöglicht ab einem Alter von 4-6 Jahren die Diagnosestellung auch bei unklaren Laborparametern (Roberts et al., 1998; Sternlieb et al., 1979). Ebenfalls ist eine Differenzierung zwischen homozygoten und heterozygoten Merkmalsträgern möglich. Bei der Wilson-Erkrankung findet man eine signifikante Reduktion der Kupferinkorporation in Coeruloplasmin. Die Untersuchung ist jedoch an die Verfügbarkeit radioaktiven Kupfers und die erforderliche Laborausstattung gebunden.

### **1.7.4 Magnetresonanztomographie**

Von der bildgebenden Diagnostik ist keine eindeutige Diagnosesicherung zu erwarten, dennoch lassen einige typische Befunde im kranialen MRT an einen Morbus Wilson denken. Diese bestehen in Atrophien des Putamens, des Nucleus cau-

datus und des Globus pallidus sowie in subkortikalen Marklagerläsionen bei neurologisch symptomatischen Wilson-Patienten (Oder et al., 1993; Oertel et al., 1999). Charakteristisch ist eine generalisierte Atrophie mit Ventrikeldilatation (Prayer et al., 1990; van Wassenar-van Hall et al., 1996). In T<sub>2</sub>-gewichteten MRT-Aufnahmen werden symmetrische hypo- und hyperintense Herde im Striatum, Thalamus, Hirnstamm (dorsale Ponsanteile), Zerebellum und selten auch in der weißen Substanz beschrieben (Oertel et al., 1999; Schlaug et al., 1996). Weiterhin finden sich Hypointensitäten im Pallidum, Nucleus ruber und in der Substantia nigra. Die Regionen der Hyperintensitäten werden durch Gliose verursacht, während die Hypointensitäten durch Cu<sup>2+</sup>-Ablagerungen bedingt sind. Abnormalitäten wie "face of the giant panda" (Mittelhirnatrophie mit Signalanhebung im Tegmentum) und das "bright castrum"-Zeichen werden als charakteristisch für Morbus Wilson beschrieben. Nur in Einzelfällen werden pathologische MRT-Befunde bei neurologisch unauffälligen Patienten beobachtet.



**Abbildung 6.** cMRT eines Patienten mit M. Wilson

a. FLAIR, b. T<sub>2</sub>\*, c. T<sub>2</sub>: erweiterte Frontalhörner der Seitenventrikel (Sterne), Atrophie des Striatum bds., pathologische Hyper- und Hypointensitäten in Putamen und Pallidum bds. (Pfeile). (Hufschmidt/ Lücking: Neurologie compact © 2006 Georg Thieme Verlag KG)



### **1.7.5 Genetische Testung**

Eine genetische Diagnose sollte aufgrund der Symptomvariabilität grundsätzlich angestrebt werden, insbesondere jedoch bei asymptomatischen Patienten und Geschwistern. Geschwister eines Wilson-Patienten haben ein 25%iges Risiko ebenfalls zu erkranken, bei Kindern eines Betroffenen liegt das Risiko bei ca. 1:200.

Vollständige molekulargenetische Tests sind aufgrund der Vielzahl der vorkommenden Mutationen gegenwärtig nicht praktikabel. Eine sinnvolle direkte Mutationsanalyse erfolgt nur bei Mutationen, die in ausreichender Häufigkeit, wie z.B. die H1069Q-Mutation in Europa, vorkommen. Da die meisten Patienten compound heterozygot sind, d.h. zwei unterschiedliche Mutationen auf beiden Allelen besitzen, zieht dies eine bislang aufwendige Sequenzierung der 21 Exons nach sich. Sinnvoll erscheinen Stammbaumanalysen mittels Haplotypanalysen. Diese Analysen erfordern die Identifikation des Patienten innerhalb der Familie durch klinische und biochemische Testungen. Nachdem die Mutation bzw. der Haplotyp, basierend auf dem Muster der Di- und Trinucleotid-Repeats um das ATP7B-Gen, festgelegt ist, kann diese spezifische DNA-Region bei Angehörigen 1. Grades untersucht werden, um zu bestimmen, ob es sich um einen Gesunden, heterozygoten oder homozygoten Genträger handelt.

### **1.8 Diagnosestellung**

Die klinische Verdachtsdiagnose eines Morbus Wilson kann somit bei entsprechendem klinischen Bild, Nachweis einer positiven Kupferbilanz und Kupferablagerung im Gewebe (Leber, Kayser-Fleischer-Cornealring) sowie eventuellem Mutationsnachweis im ATP7B-Gen gestellt werden.

Ferenci hat 2003 ein vorläufiges Scoresystem zur Diagnosestellung einer Wilson-Erkrankung veröffentlicht. Es basiert auf einer Kombination von klinischen Symptomen und Laborchemie.

**Tabelle 4:** Score-System zur Diagnosestellung eines M. Wilson (Ferenci et al., 2003)

		<i>Score</i>
<b>Symptoms</b>		
<b><i>KF-rings (slit lamp examination)</i></b> <span style="float: right;"><input type="checkbox"/></span>		
Present	2	
Absent	0	
<b><i>Neuropsychiatric symptoms suggestive of WD (or typical brain MRI)</i></b> <span style="float: right;"><input type="checkbox"/></span>		
Present	2	
Absent	0	
<b><i>Coombs negative haemolytic anaemia (+ high serum copper)</i></b> <span style="float: right;"><input type="checkbox"/></span>		
Present	1	
Absent	0	
<b><i>Laboratory tests</i></b> <span style="float: right;"><input type="checkbox"/></span>		
<i>Urinary copper (in the absence of acute hepatitis)</i>		
Normal	0	
1-2x ULN*	1	
> 2x ULN	2	
Normal, but > 5x ULN one day after challenge with 2 x 0,5 g D-penicillamine	2	
<b><i>Liver copper quantitative</i></b> <span style="float: right;"><input type="checkbox"/></span>		
Normal	-1	
Up to 5x ULN	1	
> 5x ULN	2	
<b><i>Rhodanine pos. hepatocytes (only if quantitative Cu measurement is not available)</i></b>		
Absent	0	
Present	1	
<b><i>Serum Ceruloplasmin (nephelometric assay, normal: &gt;20 mg/dl)</i></b> <span style="float: right;"><input type="checkbox"/></span>		
Normal	0	

10-20	1
< 10	2

**Mutations analysis** □

Disease causing mutations on both chromosomes	4
Disease causing mutations on one chromosome	1
No disease causing mutations detected	0

**Total score (not available: scores 0)** □

**Assessment of the WD-diagnosis score**

- 4 or more: diagnosis of Wilson disease highly likely
- 2-3: diagnosis of Wilson disease probable, do more investigations
- 0-1: diagnosis of Wilson disease unlikely

---

\*ULN: upper limit of normal

## 1.9 Therapie

Infolge einer fehlenden kausalen Therapie ist es das Ziel der medikamentösen Behandlung, das überschüssige Kupfer aus dem Körper zu entfernen und eine normale Kupferhomöostase zu erreichen und zu bewahren. Auf metabolischer Ebene bedeutet dies, den Stoffwechsel einerseits durch erhöhte renale Elimination und andererseits durch verminderte enterale Resorption zunächst in eine negative Kupferbilanz zu führen (Initialtherapie) und später auszugleichen (Erhaltungstherapie). Chelatbildner ermöglichen die Mobilisierung der Kupferdepots durch Bildung eines nierengängigen Kupferchelatkompleses, während Zink die Induktion der Metallothioninsynthese in den Enterozyten stimuliert und somit die enterale Resorption reduziert. Ein wichtiger Monitoringparameter ist die Bestimmung der Ausscheidung von Kupfer im 24-h-Sammelurin. Zunächst wird nach einer zweitägigen Medikamentenpause die basale Kupferausscheidung ermittelt, gefolgt von einer Messung unter Medikation. Die therapeutischen Zielwerte richten sich nach dem jeweiligen Wirkstoff. Im Verlauf einer erfolgreichen Therapie sinken die

Urinkupferwerte entsprechend einer Auswaschkurve, basale Urinkupferwerte von  $< 80 \mu\text{g/d}$  sind anzustreben. Die Therapie sollte unmittelbar nach Diagnose unabhängig von der Manifestationsform eingeleitet und dauerhaft fortgeführt werden. Sowohl manifest Erkrankte als auch präsymptomatische Patienten werden behandelt. Für die Initialtherapie symptomatischer Patienten ist der einschleichende Beginn mit Chelatbildnern Mittel der Wahl; nach meist mehreren Jahren der Entkupferung kann die Therapie mit dosisreduzierten Chelatbildnern fortgeführt werden bzw. auf Zinksalze als Erhaltungstherapie umgestellt werden. Asymptomatische bzw. präklinische Patienten können von Beginn an mit einer Zinkmedikation behandelt werden. Bei rechtzeitiger und lebenslanger Therapie ist die Lebenserwartung nicht verkürzt (Stremmel et al., 1991). Unbehandelt verläuft die Erkrankung progredient und endet nach einigen Jahren mit dekompenzierter Leberzirrhose und schwerer neurologischer Behinderung tödlich.

## **1.9.1 Medikamentöse Therapie**

### **1.9.1.1 Chelatbildner**

- **British Anti-Lewisite (BAL)**

2,3-Dimercaptopropanolol, ein in Großbritannien während des Zweiten Weltkrieges durch Peters entdeckter Chelatbildner gegen Vergiftungen mit dem Arsenhaltigen Kampfstoff Lewisite (Peters et al., 1945), wurde erstmals durch Cumings 1948 als wirksame Substanz bei der Behandlung von hepatolenticulärer Degeneration beschrieben (Cumings, 1948). Aufgrund der häufigen Nebenwirkungen wie schmerzhaftes intramuskuläre Injektionen und die hohe Inzidenz von toxischen Reaktionen wurde BAL nach Einführung von Penicillamin nicht mehr verwendet (Cumings, 1951; Brown und Porter, 1951).

- **D-Penicillamin (D- $\beta$ , $\beta$ -Dimethylcystein, DPA)**

(Metalcaptase<sup>®</sup> 150/300 mg; Trolovol<sup>®</sup> 300 mg)

D-Penicillamin wurde erstmals 1955 durch Walshe als geeigneter per oraler Chelator bei der Behandlung des Morbus Wilson propagiert (Walshe, 1956).

DPA erhöht die renale Kupferausscheidung durch Bildung eines wasserlöslichen Komplexes und induziert Metallothionin in der Leber (Scheinberg et al., 1987). Penicillamin wird rasch durch Pinozytose an der Enterozytenmembran in Form einer Doppel-Peak-Kurve resorbiert. Die Bioverfügbarkeit wird auf 40-70% geschätzt. Bei Aufnahme mit der Nahrung vermindert sich die Resorption um ca. 50%. Cirkulierendes Penicillamin ist zu 80% an Plasmaproteine gebunden, ein kleiner Anteil liegt als freie Form bzw. als inaktive Cysteinbindung vor. DPA wird zu über 80% renal ausgeschieden. Die Exkretions-Halbwertszeit liegt mit interindividuellen Schwankungen zwischen 1,7 und 7 h. Der Therapiebeginn erfolgt einschleichend mit einer geringen Dosis von 150 mg pro Tag. Bei guter Verträglichkeit kann die Dosis alle 3 Tage um 150 mg erhöht werden. Die orale Einnahme sollte eine 3/4-1 h vor oder 2 h nach den Mahlzeiten erfolgen. Die tägliche Erhaltungsdosis wird individuell angepasst und liegt zwischen 600 und 1500 mg (maximal 2400 mg) pro Tag, verteilt auf zwei bis drei Einzeldosen. Ihre Höhe orientiert sich an der renalen Kupferausscheidung, die unter fortgeführter DPA-Therapie mehr als 500 µg/24 h betragen sollte. Aufgrund seines Anti-Peroxidase-Effektes sollte zusätzlich 25 mg Vitamin B<sub>6</sub> pro Tag substituiert werden. DPA gilt als Mittel der ersten Wahl für die Initialtherapie symptomatischer Patienten. Aufgrund des Nebenwirkungsrisikos favorisieren einige Autoren andere Chelatbildner (Trien, Tetrathiomolybdat) (Brewer, 2001). Bei Verträglichkeit ist eine Dauertherapie mit DPA möglich, alternativ kann nach mehrjähriger Entkupferung eine Umstellung auf Zinkpräparate erfolgen. Der Einsatz von Penicillamin ist mit relativ häufigen Unverträglichkeitsreaktionen verbunden. In ca. 15% der Fälle treten in den ersten 1-3 Wochen frühe Nebenwirkungen auf, die eine Dosisreduktion bzw. eine vorübergehende Steroidtherapie (20 mg/d Prednison) nach sich ziehen sollten. Bei ca. 20% der Patienten kommt es zu späten, mitunter Jahre nach erfolgreich eingeleiteter Therapie auftretenden Nebenwirkungen, welche meist ein Umsetzen der Therapie auf Trien oder Zink verlangen. Bei einer zu schnellen Eindo-

sierung wird bei 10-50% der Patienten eine Verschlechterung der neurologischen Symptomatik beschrieben (Walshe et al., 1993; Brewer et al., 1987).

**Tabelle 5.** D-Penicillamin-Nebenwirkungen

Frühe Nebenwirkungen (15%)	Späte Nebenwirkungen (20%)
Fieber	Knochenmarksdepression
Erythem	Arthropathie
Lymphadenopathie	Lupus erythematodes
Neutropenie/ Thrombozytopenie	Nephrotisches Syndrom
Proteinurie	Goodpasture Syndrom
Neurologische Verschlechterung	Myasthenie
	Elastosis perforans serpiginosa
	Immunkomplexnephritis
	Pemphigus
	Polymyositis
	IgA-Depression
	Retinitis
	Lebertoxizität
	Lebersiderose
	Stomatitis aphthosa

Mit einer Besserung neurologischer Symptome ist frühestens ½ Jahr nach Abfall des Kupfers unter den toxischen Schwellenwert zu rechnen. Bei dauerhafter Therapie tritt eine weitere allmähliche Befundbesserung innerhalb 1-2 Jahren ein (Brewer et al., 1992). Tremor und cerebelläre Defizite bessern sich rascher als Dystonie, während Risus Sardonius und Dysarthrie sich am wenigsten zurückbilden. Sowohl der Kayser-Fleischer-Kornealring als auch die Sonnenblumen-Katarakt bilden sich meist vollständig zurück (Sussman et al., 1969). Psychiatrische Symptome bessern sich ebenfalls unter Medikation, allerdings nicht so vollständig und konsequent wie neurologische Merkmale (Akil et al., 1995). Auch

CCT- bzw. cMRT-Abnormalitäten zeigen eine Rückbildung unter Penicillamin-Therapie (Williams et al., 1981; Thuomas et al., 1993; Roh et al., 1994).

- **Trientine (Triethylentetramin-Dihydrochlorid)**

(Trientine<sup>®</sup> 300 mg; Cuprid<sup>®</sup> 250 mg)

Trien wurde 1969 durch Walshe als Alternative zu Penicillamin eingeführt und wirkt durch zwei Mechanismen; zum einen als Chelatbildner, zum anderen hemmt es über Metallothionininduktion die intestinale Kupferresorption (Walshe 1982). Trotz etwas schwächerer chelatbildender Wirkung ist der therapeutische Effekt mit dem von DPA vergleichbar. Man beginnt mit einer geringen Dosierung von zunächst 300 mg pro Tag und erhöht schrittweise auf 1200-2400 mg pro Tag. Diese Erhaltungsdosis wird in 2-3 Einzeldosen vor den Mahlzeiten als Dauertherapie verabreicht. Zur Kontrolle der Wirksamkeit sollte die induzierte renale Kupferausscheidung über 200 µg/24 h betragen und gegebenenfalls durch Dosissteigerung erreicht werden.

Seltene Nebenwirkungen wie Hypersensitivitätsreaktionen und eine Eisenmangelanämie können auftreten. Eine Zunahme der neurologischen Symptomatik nach Beginn der Therapie mit Trientin ist beschrieben, allerdings seltener als unter Penicillamin (~ 20%). Trien eignet sich zur Therapie in allen Stadien der Erkrankung und ist eine Alternative bei Penicillamin-Unverträglichkeit.

### **1.9.1.2 Zinksalze (Zinkacetat, Zinksulfat)**

(Zinkomed<sup>®</sup> 220 mg, Galzin<sup>®</sup> 150 mg, Wilzin<sup>®</sup> 25/50 mg)

Zink wirkt über eine Induktion von Metallothionin (Cystein-reiches Protein) in der Darmmukosa und verhindert so vorrangig die intestinale Kupferresorption (90%ige Blockierung der Kupferaufnahme). Zusätzlich wird freies d.h. toxisches Kupfer in der Leber durch dort induziertes hepatisches Metallothionin vermehrt gebunden. Nachteilig ist der langsame Wirkungseintritt (2 Wochen bis zur maxi-

malen Metallothionin-Induktion) und die nur moderate negative Kupferbilanz, so dass subtoxische Kupferspiegel nach erst 3-4 Monaten erreicht werden.

Die Tagesdosis beträgt 150 mg elementares Zink und wird auf drei Einzeldosen verteilt jeweils 1 h vor den Mahlzeiten eingenommen. Die Therapiekontrolle erfolgt über die renale Kupferausscheidung ( $< 80 \mu\text{g}/24 \text{ h}$  Sammelurin) und Bestimmung des Zinkplasmaspiegels (1500-3000  $\mu\text{g/l}$ ). Zink darf aufgrund möglicher Komplexbildung nicht mit Chelatbildnern zusammen verabreicht werden. Als Nebenwirkungen sind meist kurz anhaltende gastrointestinale Unverträglichkeiten, Dyspepsie ( $> 10\%$ ), Amylase-/Lipaseerhöhung (20-30%, ohne Nachweis einer Pankreatitis) und eine Erhöhung des Serumcholesterins (10%, KHK-Risiko nicht erhöht) zu nennen. Eine Verschlechterung der neurologischen Symptomatik unter initialer Zinktherapie ist eher ungewöhnlich (Czlonkowska et al., 1996; Brewer et al., 1987). Zinkacetat scheint eine bessere Verträglichkeit als Gluconat bzw. Sulfat zu haben. Zink ist zur Erhaltungstherapie bei entkupferten Patienten und zur Initialtherapie bei präsymptomatischen Patienten indiziert.

### **1.9.1.3 Tetrathiomolybdat (Ammoniumtetrathiomolybdat)**

Ammoniumtetrathiomolybdat wurde erstmals 1984 von Walshe als weiterer Wirkstoff zur Initialtherapie bei neurologischen Patienten empfohlen. Derzeit bleibt es experimentellen Studien vorbehalten und ist in Deutschland bislang nicht zugelassen. Erste Studien zeigten eine rasche Reduktion des freien Serumkupfers innerhalb der ersten 8 Behandlungswochen bei nur sehr seltener initialer Verschlechterung der neurologischen Symptome (Brewer et al., 1996; Brewer, 2001). Tetrathiomolybdat wirkt durch zwei unterschiedliche Mechanismen und unterscheidet sich hierdurch von anderen verfügbaren Medikamenten (Brewer et al., 1994; Brewer, 2001). Einerseits verhindert es die enterale Resorption von Kupfer, allerdings auf anderem Wege als Zink. Es bildet innerhalb des Darmlumens mit Kupfer und Albumin einen Komplex, welcher nicht durch die Mukosazellen resorbiert werden kann und mit dem Stuhl ausgeschieden wird. Im Gegensatz zu



Zink wird eine relativ rasche negative Kupferbilanz erreicht, da der Wirkmechanismus nicht über eine Metallothionin-Induktion läuft (s.o.). Wird Tetrathiomolybdat außerhalb der Mahlzeiten verabreicht, wird es andererseits enteral resorbiert und bildet ebenfalls mit freiem Kupfer und Albumin im Blut einen Komplex, so das Kupfer unverfügbar für die intrazelluläre Aufnahme ist. Nach Brewer wird eine orale Gabe von 6 x 20 mg pro Tag (3 Gaben zu den Mahlzeiten und 3 Gaben zwischen den Mahlzeiten) über 8 Wochen empfohlen. Anschließend kann eine Erhaltungstherapie mit z.B. Zink oder Trien fortgeführt werden (Brewer, 2001). Bei allgemein guter Verträglichkeit sind reversible Knochenmarksdepressionen mit Anämie und Leukopenie beschrieben; desweiteren ist ein leichter Anstieg der Transaminasen möglich (Brewer, 2001). Da bei Ratten eine Epiphysenschädigung nachgewiesen wurde, ist der Wirkstoff bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert (Walshe et al., 1993).

### **1.9.2 Kupferarme Diät**

Die Einhaltung einer kupferarmen Diät kann die medikamentöse Therapie unterstützen, genügt aber alleine nicht zur Kompensation der gestörten Kupferbilanz (Brewer et al., 1993). Auf kupferreiche Nahrungsmittel wie Innereien, Meeresfrüchte, Pilze, Nüsse, Kakao und Rosinen sollte allerdings verzichtet werden.

### **1.9.3 Lebertransplantation**

Im Falle eines fulminanten Leberversagens oder einer dekompenzierten Leberzirrhose mit portaler Hypertension (Ösophagusvarizen, Aszites, Splenomegalie) ist eine Lebertransplantation indiziert. Die hepatozytäre ATP7B-Gen-Expression ist im Wesentlichen für das Krankheitsbild des Morbus Wilson verantwortlich. Eine Lebertransplantation stellt somit eine kurative Therapiemöglichkeit dar. Eine anschließende medikamentöse Behandlung des Kupferstoffwechsels ist hiernach nicht mehr notwendig. Die Ein-Jahres-Überlebensrate wird zwischen 79% und

87% angegeben (Eghtesad et al., 1999). Weniger definiert ist die Indikation zur Lebertransplantation bei Patienten mit ausgeprägter neurologischer Symptomatik. Bei einigen Patienten, die wegen dekompensierter Leberzirrhose transplantiert wurden, besserte sich die vorbestehende neurologische bzw. psychiatrische Symptomatik (Eghtesad et al., 1999; Schumacher et al., 1997). Nach Einzelfallberichten können auch Patienten mit primär therapieresistenten neurologischen Symptomen von einer Transplantation profitieren (Bax et al., 1998; Lui et al., 1998; Stracciari et al., 2000; Wu et al., 2000). Derzeit ist jedoch eine Lebertransplantation nicht als primäre Behandlungsoption bei Patienten mit neurologischer Manifestationsform zu empfehlen, wenn die eigentliche Lebererkrankung durch Medikation stabilisiert werden kann.

## **1.10 Klinischer Verlauf**

Der Morbus Wilson erfordert eine frühzeitige und lebenslange medikamentöse Therapie mit engmaschigen klinischen Verlaufskontrollen und Therapiemonitoring hinsichtlich Effektivität, Compliance und Verträglichkeit (1. Jahr nach Diagnosestellung: 3-monatliche, 2. Jahr: 6-monatliche, ab 3. Jahr: jährliche Kontrollen). Hermann entwickelte ein Verfahren zur Therapiekontrolle, das auf einem standardisierten Scoresystem zur Beurteilung des klinisch neurologischen Schweregrades basiert (Hermann et al., 2000). Nach diesem System werden Ruhe- und Haltetremor, Störungen der Feinmotorik, Dysdiadochokinese, Ataxie, Brady- und Hypokinese, Tonuserhöhung, Gangstörung und Dysarthrophonie bewertet und auf einer Skala von 0-5 eingestuft. Grad 0 beschreibt die asymptomatischen Patienten. Bei Grad 1 lässt sich klinisch lediglich eine Dysarthrophonie feststellen. Grad 2 umfasst eine leichte, Grad 3 mäßige, Grad 4 schwere und Grad 5 sehr schwere Ausprägung einer extrapyramidalen Symptomatik.

**Tabelle 6.** Klinisch-neurologische Schweregradeinteilung (Hermann et al., 2000)

Neurologische Symptomatik		Schweregrad
Keine		0
Dysarthrophonie		1
Ruhetremor		
Haltetremor	Leicht	2
Dysdiadochokinese	Mäßig	3
Gangstörung	Schwer	4
Bradykinese	Sehr schwer	5
Hypokinese		
Tonuserhöhung		

Unbehandelt führt die Erkrankung zu einer zunehmenden Leberschädigung, schwerer neurologischer Behinderung und letztendlich zum Tod. Ein plötzlicher Tod kann durch eine akute Coombs negative Hämolyse, ein fulminantes Leberversagen oder blutende Oesophagusvarizen eintreten (Schilsky et al., 1991). Einige Patienten versterben durch sekundäre Komplikationen verbunden mit Immobilisation, wiederkehrenden pulmonalen und Harnwegsinfekten. Die Lebenserwartung von unbehandelten Patienten wird auf ca. 5 Jahre geschätzt (Hoogenraad, 1997). Unbehandelte chronische Verläufe mit vorwiegend neurologischer Symptomatik über 10-40 Jahre sind beschrieben. Das Spektrum der klinischen Symptome der Erkrankung ist vielgestaltig (s.o.), der Krankheitsverlauf oft nicht vorhersehbar. Die verschiedenen klinischen Erscheinungsbilder sowie das unterschiedliche Erkrankungsalter werden nicht alleine durch die Art der Genmutation erklärt (Thomas et al., 1995). Wahrscheinlich spielen andere modifizierende Faktoren (Apolipoprotein E, Umweltfaktoren) bei der Expression der Erkrankung eine Rolle (Schiefermeier et al., 2000).

Czlonkowska untersuchte die Todesursache bei 20 von 164 Wilson-Patienten in den Jahren 1992-2003. Die relative Überlebens-Rate betrug 0.939 (CI<sub>95%</sub> 0.885-0.990) und war damit statistisch signifikant geringer als in der übrigen polnischen Bevölkerung (- 6.1%). 10 der 20 Patienten starben aufgrund fortgeschrittenem Krankheitsstadium bereits bei Diagnosestellung; 1 Patient nach einer Lebertransplantation, ein weiterer an einem hepatozellulären Karzinom, einem Verkehrsun-

fall und einer exazerbierten Leberzirrhose. 6 Patienten verstarben trotz initial nur geringen Krankheitssymptomen und frühzeitiger Therapieeinleitung. Die Todesursachen waren hier Infektionen in Verbindung mit Leberversagen, Anämie, Leukopenie, Dysphagie und Kachexie. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Mortalitätsrate bezogen auf die initiale Pharmakotherapie Penicillamin versus Zinksulfat (Czlonkowska et al., 2005).

## **2. Zielsetzung**

Zur Beurteilung der Krankheitsschwere, des Therapieverlaufes und der Erfassung von eventuellen Phänotyp/Genotyp-Korrelationen fehlte bisher ein geeignetes Messinstrument. Kontrollierte Therapiestudien wurden neben der geringen Prävalenz der Erkrankung auch dadurch behindert, dass bisher keine objektive Erfassung etwaiger Therapieeffekte möglich war. Klinische Messskalen werden im Rahmen anderer neurologischer bzw. psychiatrischer Erkrankungen zur objektiven Erfassung und einheitlichen Bewertung der vorliegenden Funktionsstörungen seit langem verwendet. Sie können u.a. zur Erfassung der Erkrankung, Verlaufsbeobachtung, Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung und möglicher Nebenwirkungen dienen. Bereits existierende Skalen wie die UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), ICARS (International Cooperative Ataxia Rating Scale) oder BFM scale (Burke-Fahn-Marsden Dystonia Scale) konzentrieren sich auf einzelne Syndrome wie Parkinsonismus, Ataxie und Dystonie, sind jedoch nicht geeignet, die multiplen motorischen Symptome bei Morbus Wilson aufzudecken. Ebenso sind die bisher im Bereich der Psychiatrie verwendeten Skalen nicht zur Erfassung der unterschiedlichen psychiatrischen Symptomatik bestimmt. Nach unserem Wissen wurde bisher keine entsprechend geeignete klinische Beurteilungsskala, welche das gesamte klinische Spektrum bei Patienten mit Morbus Wilson erfasst, entwickelt.

2003 wurde ein vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördertes Netzwerk für erbliche Bewegungsstörungen (German Network of Hereditary Movement disorders – GeNeMove; [www.genemove.de](http://www.genemove.de)) in Deutschland gebildet. Die im Rahmen dieser Förderung vorgesehenen Ziele von GeNeMove beinhalteten u.a. die Koordination der klinischen und wissenschaftlichen Forschung auf dem Gebiet der seltenen erblichen Bewegungsstörungen in Deutschland, die Kooperation der einzelnen deutschen Fachzentren, den Entwurf standardisierter Krankheitsdokumentationen und von Diagnostik- sowie Therapieleitlinien, des Weiteren die Durchführung genetischer Studien sowie eine verstärkte Öffentlichkeitsarbeit, welche die Aufmerksamkeit der Bevölkerung auf die seltenen erblichen Bewegungsstörungen lenken soll.

Durch Kooperation mehrerer deutscher Zentren sollte eine möglichst große Anzahl von Patienten erfasst werden, um zu wissenschaftlich fundierten Ergebnissen bei der Erforschung seltener erblicher Bewegungsstörungen zu gelangen. Das Netzwerk umfaßt ca. 20 deutsche Kliniken, die in die Betreuung von Patienten mit erblichen neurologischen Bewegungsstörungen involviert sind. Das Netzwerksekretariat von GeNeMove war in Göttingen angesiedelt. Innerhalb von sogenannten Teilprojekten sollten 6 verschiedene Krankheitsbilder bearbeitet werden (verantwortlicher Projektleiter):

- Friedreich-Ataxie (Prof. Dr. J. Schulz, Universität Göttingen)
- Spinocerebelläre Ataxie Typ III (Prof. Dr. T. Klockgether, Universität Bonn)
- Hereditäre spastische Paraplegie (Prof. Dr. L. Schöls, Universität Tübingen)
- Erbliche Dystonie (Prof. Dr. T. Gasser, Universität Tübingen)
- Morbus Huntington (Prof. Dr. O. Rieß, Universität Tübingen)
- Morbus Wilson (Prof. Dr. W.H. Oertel, Universität Marburg).

Ziele dieses Teilprojektes waren die Entwicklung und Validierung einer Rating Scale sowie die Schaffung eines Patienten-Registers mit Serum- und DNA-Bank

für Patienten mit Morbus Wilson, um langfristig hierdurch das Verständnis für die Krankheitsentstehung und den klinischen Verlauf zu vertiefen, Tests zur Diagnosesicherung zu optimieren und ggf. weitere Therapien zur effektiven Behandlung zu entwickeln.

### **3. Methodik**

#### **3.1. Studienplan**

Ziel dieses multizentrischen Projektes war somit die Entwicklung einer klinischen Bewertungsskala für Patienten mit Morbus Wilson zur Beurteilung des klinischen Verlaufes der unterschiedlichen Manifestationsformen und Erfassung etwaiger Therapieeffekte unter Nutzung des o.g. Netzwerkes.

Für die Beurteilungsskala sollten aus bereits etablierten Skalen anderer neurologischer bzw. psychiatrischer Erkrankungen passende Items entnommen und teilweise modifiziert werden. Zudem sollten Items für die internistischen Symptome der Erkrankung neu konzipiert werden (siehe Punkt 3.5 - Entwicklung der Rating Scale).

Die Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS) sollte bei einem Maximum an zu rekrutierenden Wilson-Patienten angewendet werden. Aufgrund der relativ geringen Prävalenz der Erkrankung sollte dies im Rahmen von Spezialambulanzen und auf Veranstaltungen der Selbsthilfegruppen erfolgen. Zur Erhebung der Items der UWDRS war eine Befragung des Patienten einschließlich einer psychiatrischen Exploration sowie eine körperliche Untersuchung durch einen Neurologen geplant. Die klinischen Daten sollten als Teil des Patientenregisters erfasst werden (gesondertes Projekt: Schaffung eines europäischen Registers und einer DNA- und Serum-Bank für Patienten mit Morbus Wilson). Aus verschiedenen Zentren Deutschlands sollten Wilson-Patienten für die Aufnahme in das Patientenregister rekrutiert und anschließend in pseudonymisierter Form in Marburg in einer Web-basierten Datenbank erfasst werden. Hierbei sollte der neuro-

logische Teil der UWDRS Bestandteil des erhobenen Datensatzes sein. Bei einer Subgruppe der Patienten war zur Bestimmung der Interrater-Reliabilität die klinische Beurteilung parallel durch 2 unabhängige Untersucher geplant.

### **3.2 Ein- und Ausschlußkriterien**

#### a) Einschlusskriterien:

Zur Aufnahme in die Studie mußten die Patienten folgende Kriterien erfüllen:

- Patienten mit klinisch eindeutigem Morbus Wilson
- Unterschriebene schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie (bei minderjährigen Patienten zusätzliche Einverständniserklärung durch mindestens ein Elternteil bzw. durch den Sorgeberechtigten)

#### b) Ausschlusskriterien:

- Alter unter 12 Jahre

### **3.3 Aufklärung**

Die Patienten wurden ausführlich über den Sinn und die Risiken der Teilnahme von einem an der Studie beteiligten Arzt aufgeklärt. Es wurde dabei sichergestellt, dass der Inhalt des Informationsblattes vollständig gelesen und verstanden wurde. Der Arzt unterzeichnete die Einverständniserklärung nach Unterzeichnung durch den Patienten. Das Original der unterzeichneten Einwilligung verblieb beim Untersucher. Der Patient erhielt neben dem Informationsblatt eine Kopie der Einwilligung.

Patienten in einem Alter von 12-17 Jahren erhielten eine gesonderte Patienteninformation in vereinfachter Sprache. In diesen Fällen gaben sowohl der minderjährige Patient als auch mindestens ein Elternteil ihr Einverständnis zu der Studie ab. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Phi-

lipps-Universität Marburg in Übereinstimmung mit den Deklarationen von Helsinki befürwortet.

## **3.4 Verwendete klinische Skalen**

### **3.4.1 Neurologische Beurteilungsskalen**

Die *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* wurde 1987 als umfassende Beurteilungsskala zur Überprüfung der Krankheitsprogression und der Medikamentenwirksamkeit bei Patienten mit Morbus Parkinson eingeführt. Die Skala wird in der klinischen Forschung und im Rahmen von Medikamentenstudien als meist genutzte Parkinson's disease-Rating Scale verwendet. Sie beinhaltet einen Selbstbeurteilungsteil zur Erfassung der derzeitigen Leistungsfähigkeit (Part II, activities of daily living (ADL)) und einen klinischen Teil zur Erhebung der motorischen Einschränkungen durch den Arzt (Part III, motor examination). Zusätzlich werden die mentalen Funktionen (Part I, Mentation, Behavior and Mood), das Auftreten von Dyskinesien, klinischen Fluktuationen und anderen Komplikationen während der Therapie (Part IV, complications of therapy) erfragt. Der Gesamtscore beträgt 199 Punkte (Fahn et al., 1987; Martinez-Martin et al., 1994; van Hilten et al., 1994).

Der *Barthel-Index* wird zur Graduierung der Selbstständigkeit nach einem Schlaganfall angewendet. Es werden 10 Leistungen erfragt und jeweils mit einem Score von 0, 5 oder 10 versehen (10 = selbstständig, 5 = mit Unterstützung, 0 = nicht möglich). Ein Gesamtscore von 100 steht für Selbstständigkeit, ein Score von 60-95 für Selbstständigkeit mit minimaler Hilfe und ein Score < 60 für Abhängigkeit (Mahoney et al., 1965).

Die *Burke-Fahn-Marsden Dystonia Scale* bewertet das Symptom Dystonie in neun verschiedenen Körperarealen (Augen, Mund, Sprache, Schlund, Nacken,



Rumpf, rechter und linker Arm/Bein). Es wird die Schwere der Ausprägung und die auslösende Situation (Ruhe/Aktion), in der das Symptom auftritt, beurteilt. Die einzelnen Items werden mit dem Faktor 0,5-1,0 gewichtet. Der Gesamtscore errechnet sich aus dem Produkt *provoking*, *severity* und *weighting* Faktor und beträgt maximal 120 Punkte (Comella et al., 2003).

Die *Clinical Rating Scale for Tremor* wurde 1988 zur Beurteilung der Ausprägung unterschiedlicher Tremorarten unabhängig von ihrer Ätiologie entwickelt. Die Skala besteht aus drei Teilen mit Beurteilung der Tremoramplitude an neun verschiedenen Körperteilen (Teil A) sowie Beurteilung der Handschrift und vorgelegter Zeichenaufgaben (Teil B); des Weiteren werden die funktionellen Einschränkungen durch den Patienten eingeschätzt (Teil C). Der maximale Score beträgt 144 Punkte (Fahn et al., 1988).

Die *Ataxia Rating Scale* diente 1989 zur klinischen Beurteilung von Patienten mit idiopathischer cerebellärer Ataxie mit spätem Beginn. Sie beinhaltet 7 Items, wobei jedes Item auf einer 6-stufigen Skala (0-5) zu bewerten ist. Es werden Stand-, Gang-, Extremitätenataxie, Dysdiadochokinese, Intentionstremor und Dysarthrie bewertet (Klockgether et al., 1990).

Die *Unified Huntington's Disease Rating Scale* wurde 1996 durch die Huntington Study Group zur Beurteilung der klinischen Merkmale der Huntington-Erkrankung eingeführt. Sie beinhaltet vier Domänen, bestehend aus motorischen Funktionen, Kognition, Verhalten und funktionellen Fähigkeiten. Der motorische Teil erfragt okulomotorische Funktionen, Dysarthrie, Chorea, Dystonie, Gang und Haltungsstabilität. Der maximale motorische Score beträgt 124 (Huntington Study Group, 1996).

### 3.4.2 Psychiatrische Beurteilungsskalen

Die *Bech Rafaelsen Rating Scale for Mania* dient zur Erfassung des Schweregrades eines manischen Zustandes bei bipolar affektiven und schizoaffektiven Störungen. Sie wurde aus den älteren Manieskalen von Murphy und Beigel (1974) und Petterson (1973) entwickelt. Die Skala besteht aus 11 Items, wobei jedes Item auf einer 5-stufigen Skala (0 - 4) zu bewerten ist. Der maximale Score beträgt 44 Punkte. Die Skala ist für Quer- und Verlaufsmessungen geeignet (Rossis et al., 2001).

Die *Bech Rafaelsen Rating Scale for Melancholia* dient zur Erfassung des Schweregrades depressiver Symptome. Sie wurde auf der Basis der Hamilton-Depressions-Skala (HAMD) entwickelt. Sie besteht aus 11 Items, wobei jedes Item auf einer 5-stufigen Skala (0 - 4) zu bewerten ist. Der maximale Score beträgt 44 Punkte. Da sich die BRMES und BRMAS in ihrem Aufbau entsprechen, ergänzen sich beide gut bei der langfristigen Verlaufsbeurteilung von bipolaren Störungen. Jedem der 11 BRMES Items ist ein korrespondierendes Item der BRMAS zugeordnet (Smolka et al., 1999; Licht et al., 2005; Rossi et al., 2001).

Die *Comprehensive Psychopathological Rating Scale* wurde in englischer Fassung 1978 publiziert. Eine endgültige deutsche Fassung folgte 1982. Sie umfasst ein umfangreiches psychopathologisches Spektrum und ist besonders geeignet zur Erfassung der psychopathologischen Symptomatik bei depressiven und schizophrenen Zustandbildern. Die Skala setzt sich aus 65 Items zusammen, von welchen 40 auf Selbstbeurteilung und 25 auf Fremdbeurteilung basieren. Zwei zusätzliche Items fragen nach dem globalen Krankheitseindruck und der Reliabilität der Einstufung. Für alle Items ist eine Einstufung von 0 bis 6 möglich. Der maximale Score beträgt 390 Punkte (Kuny et al., 1982; Asberg et al., 1978; van der Laan et al., 2005).

### 3.5 Entwicklung der Rating Scale

Die Entwicklung der Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS) erfolgte in Zusammenarbeit mit EuroWilson ([www.eurowilson.com](http://www.eurowilson.com)). Hierbei handelt es sich um eine europäische Arbeitsgemeinschaft aus Vertretern verschiedener medizinischer Fachgebiete.

Bei dem Entwurf der Skala wurde eine semiquantitative Form gewählt. Es sollte das gesamte klinische Spektrum der Erkrankung erfasst werden, trotzdem sollte die Skala praktikabel und einfach im Untersuchungsgang sein. Die erfassten Symptome sollten reproduzierbar und einfach zu quantifizieren sein. Rating Missverständnisse sollten möglichst gering gehalten werden.

Aus bereits etablierten Skalen zur Erfassung neurologischer bzw. psychiatrischer Erkrankungen wurden nach klinischer Erfahrung und nach Literatur passende Elemente entnommen und teilweise modifiziert. Bevor ein Item eingeschlossen wurde, wurde überdacht, ob dieses relevant für die Erkrankung ist und in der Lage ist, eine Symptomänderung z.B. während einer Behandlung oder während des Krankheitsverlaufes sensitiv zu erfassen. Für den neurologischen Teil der Skala verwendeten wir die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (Items 1-8, 10-12, 14-17, 20, 25-26), den Barthel Index (Items 1, 7-9), die Burke-Fahn-Marsden Dystonia Scale (BFM scale) (Items 11, 22-23, 25-26), die Clinical Rating Scale for Tremor (Items 13, 18A, 21), die International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) (Items 19, 25-26) und die Unified Huntington Disease Rating Scale (UHDRS) (Item 27). Item 18 B ("Flügel schlagen") als Ausdruck eines Coma hepaticum wurde als einziges neurologisches Item neu konzipiert.

Für den psychiatrischen Teil wurden die Bech Rafaelsen Mania und Melancholia Scales (BRMAS/BRMES) (Items 37, 42, 47-53) sowie die Comprehensive Psychopathological Rating Scale (CPRS) (Items 38-41, 43-46, 54-55) genutzt.

Mit Ausnahme von Item 34 ("hepatische Enzephalopathie") wurden die internistischen Items (28-33, 35-36) neu konzipiert und beinhalten zusätzlich ein Item, welches sich auf muskuloskeletale Symptome bezieht (Item 29). Auf die Abfrage von Laborparametern, Sonographiebefunden etc. wurde bewusst verzichtet, da

eine rein klinische Beurteilungsskala erstellt werden sollte, basierend auf klinischer Vorgeschichte und körperlichem Untersuchungsbefund.

Die Skala wurde in eine neurologische (27 Items mit max. 208 Punkten), internistische (9 Items mit max. 36 Punkten) und psychiatrische Subskala (19 Items mit max. 76 Punkten) untergliedert und besteht aus insgesamt 55 Items mit einer maximalen Punktzahl von 320 Punkten. Der Gesamtscore errechnet sich aus der Summe der einzelnen Itemscores. Eine Untergliederung in drei Subskalen erfolgte mit dem Ziel, separate Maße der verschiedenen Manifestationsarten zu erhalten. Jedem Item wurde eine 5-stufige Skala mit unterschiedlicher Symptomausprägung zugeordnet (0 = Symptom nicht vorhanden bzw. Normalbefund, 4 = schwerste Symptomausprägung). Die Ausprägung des jeweiligen Symptoms wurde durch die Intensität, die Frequenz oder die Dauer des Symptoms bestimmt. Die Skala beinhaltet 26 Items zur Selbstbeurteilung durch den Patienten und 29 Items zur Fremdbeurteilung durch den Arzt. Um die Durchführung der UWDRS-Erhebung zu vereinfachen, wurde eine Gliederung nach Untersuchungsablauf vorgenommen. Um die Interrater-Abweichungen gering zu halten, wurden hervorstechende Überschriften und genaue Testbeschreibungen der Items gegeben. Als zeitlicher Bezugsrahmen für die Bewertung der anamnestisch erfragten Items sind der Tag der Exploration sowie die vorhergehenden 2 - 4 Wochen heranzuziehen. Die psychiatrischen Items werden im Rahmen einer entsprechenden Exploration individueller Dauer beurteilt. Die Beurteilungs-Skala ist für Ärzte mit neurologischer und psychiatrischer Erfahrung gedacht. Vor der ersten Anwendung sollte sich der Rater mit dem Gebrauch der Skala vertraut machen.

Nach mehrmaligen Veränderungen im Rahmen eines GeNeMove-AG-Treffens 7/2004 in Marburg, Treffens mit EuroWilson in Paris 9/2004, in Warschau 11/2004 und Probedurchläufen mit Patienten-Untersuchungen in Wilson-Spezialambulanzen sowie bei nationalen Wilson-Regionaltreffen wurde im März 2005 die endgültige Version der UWDRS fertiggestellt.

Die neurologische Subskala in englischer Fassung ist gleichzeitig Bestandteil des o.g. europäischen Patienten-Registers. Eine kleine Studie basierend auf Videoauf-

nahmen zur Bestimmung der Interrater-Reliabilität der neurologischen Subskala wurde bereits 2007 publiziert und zeigte, dass die Skala reliabel ist (Czlonkowska et al., 2007).

### **3.6 Erhebung der UWDRS**

Die Erhebung der UWDRS erfolgte an 107 medikamentös behandelten Patienten mit Morbus Wilson, welche an sechs neurologischen Zentren in Deutschland (Neurologische Kliniken Marburg, Düsseldorf, Dresden, Leipzig, Erlangen, Hannover) über einen Zeitraum von 2 Jahren rekrutiert wurden. Die verschiedenen Zentren schlossen zwischen 1-53 Patienten ein. Als Einschlusskriterium für die Studie mussten die diagnostischen Kriterien eines Morbus Wilson, wie von Ferenci et al., 2003 (siehe Tabelle 4) vorgeschlagen, erfüllt sein und das 12. Lebensjahr erreicht sein. Die Patienten wurden im Rahmen von Spezialambulanzen (n = 55) bzw. Selbsthilfegruppen-Treffen (n = 52) untersucht. Alle Untersucher hatten ausreichende Erfahrung bei der Untersuchung von Wilson-Patienten bzw. dem Umgang mit Rating Scales. Außer den demographischen Daten wurden anhand einer *case report form* die Art der Erstmanifestation, die Zeit von Beginn der Erkrankung bis Diagnosestellung, die derzeitige Medikation und die Erwerbsfähigkeit erfragt. Zur Bestimmung der Interrater-Reliabilität wurde die UWDRS an einer Subgruppe von 32 Patienten parallel von zwei unabhängigen Untersuchern (Leinweber Barbara, PD Dr. Möller Carsten) erfasst. Den Untersuchern war es nicht erlaubt, ihre Meinungen während der Erhebung auszutauschen. Abhängig von der Schwere der Erkrankung des einzelnen Patienten dauerte die Erhebung der UWDRS ca. 30-40 Minuten.

### **3.7 Statistische Auswertung**

Zur deskriptiven Datenanalyse erfolgte eine Berechnung der Mittelwerte, der Standardabweichungen und des Wertebereichs der Gesamtskala und der Subska-

len sowie der einzelnen Item-Prävalenzen, d.h. der Prozentzahlen der Items, die sich im Score von Null unterschieden. Die interne Konsistenz der Gesamt- und Subskalen wurde durch Cronbach's alpha angegeben. Weiterhin wurden Item-Skalen Korrelationen erstellt und Interrater-Reliabilitäten durch den Intraclass Correlation Coefficient (ICC) bewertet. Die Interrater-Übereinstimmungen der Gesamtscores und der jeweiligen Subscores aller 32 M. Wilson-Patienten wurden graphisch dargestellt. Um Kriterien der Gültigkeit zu überprüfen, wurde eine Faktor-Analyse mit Varimax-Rotation durchgeführt zwecks Beurteilung der Konstruktvalidität. Zusätzlich wurden Korrelationen zwischen den Gesamt-/ Subscores und drei unterschiedlichen Erwerbsfähigkeitsgruppen durch Spearman's Korrelations-Koeffizienten  $\rho$  bestimmt. Der Zusammenhang zwischen Erwerbsfähigkeit und der einzelnen Scores wurde durch Boxplots dargestellt. Eine errechnete Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  von unter 0,05 wurde als signifikante Abweichung von der Normalverteilung angenommen. Die statistische Analyse wurde über die Programmsysteme SPSS (Version 12.0), R (Version 2.4.1) und StatXact (Version 6.2.0) durchgeführt.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Auswertung der Patientengruppe**

Die Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS) wurde an 107 Patienten mit Morbus Wilson erhoben, 61 Frauen (57,0%) und 46 Männern (43,0%) mit einem Durchschnittsalter von  $37,6 \pm 11,88$  Jahren. Die Variationsbreite erstreckte sich von 14 bis 71 Jahren. Die Dauer der Erkrankung betrug bei den weiblichen  $16,9 \pm 10,79$  Jahre und bei den männlichen Patienten  $18,7 \pm 13,55$  Jahre. In der Gesamtpopulation bestand die Erkrankung seit  $17,7 \pm 11,97$  Jahren mit einer Range von 1 bis 52 Jahren.

**Tabelle 7.** Altersverteilung und Dauer der Erkrankung [Jahre]

	Maximum	Median	Minimum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter bei Erhebung [Jahre]	71.00	38.00	14.00	37.61	11.88
Krankheitsdauer [Jahre]	52.00	14.50	1.00	17.68	11.97

**Tabelle 8.** Altersverteilung und Dauer der Erkrankung [Jahre] nach Geschlecht

			Maximum	Median	Minimum	Mittelwert	Standardabweichung
Geschlecht	weiblich	Alter bei Erhebung [Jahre]	58.00	40.00	14.00	37.25	11.17
		Krankheitsdauer [Jahre]	41.00	14.00	2.00	16.92	10.79
	männlich	Alter bei Erhebung [Jahre]	71.00	37.00	16.00	38.09	12.87
		Krankheitsdauer [Jahre]	52.00	15.00	1.00	18.74	13.55

Das mittlere Alter bei Erstmanifestation betrug  $20,9 \pm 9,03$  Jahre (Range 2-46 Jahre), das Alter bei Diagnosestellung  $24,1 \pm 10,55$  Jahre (Range 4-54). Die mittlere Latenz zwischen Manifestation und Diagnosestellung lag bei  $3,3 \pm 6,34$  Jahren (Range 0-41 Jahre).

**Tabelle 9.** Alter bei Erstmanifestation bzw. Diagnose, Zeitdauer von Manifestation bis Diagnose [Jahre]

	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum	25. Perzentil	75. Perzentil
Alter bei Erstmanifestation	20.90	9.03	19.00	2.00	46.00	15.25	27.00
Alter bei Diagnose	24.10	10.55	22.00	4.00	54.00	17.00	32.00
Differenz Manifestation-Diagnose [Jahre]	3.33	6.34	1.00	.00	41.00	.00	3.75

Dauer der Erkrankung [Jahre]	17.68	11.97	14.50	1.00	52.00	8.00	26.00
------------------------------	-------	-------	-------	------	-------	------	-------

Bezogen auf die Art der Erstmanifestation zeigte sich das jüngste Manifestationsalter bei den hepatischen Verläufen mit einem Alter von 16,0 Jahren und einer Range von 2,0 bis 46,0 Jahren. Bei den neurologischen Subtypen betrug es 23,1 Jahre mit einer Range von 8,0 bis 44,0 Jahren. Der psychiatrische Subtyp manifestierte sich im Mittel mit 24,0 Jahren und einer Range von 15,0 bis 33,0 Jahren. Die neurologisch/ psychiatrische Verlaufsform wurde mit 34,0 Jahren manifest bei einer Range von 23,0 bis 46,0 Jahren.

Der Zeitraum zwischen klinischer Manifestation und Diagnosestellung lag abhängig von dem jeweiligen Manifestationstyp bei folgenden Jahren: neurologischer Subtyp  $3,1 \pm 4,98$  Jahre, hepatischer Subtyp  $3,9 \pm 8,26$  Jahre, psychiatrischer Subtyp  $2,5 \pm 2,12$  Jahre und neurologisch/ psychiatrischer Subtyp  $3,0 \pm 1,73$  Jahre. Bei einem Patienten mit neurologischer Erstmanifestation wurde die Erkrankung demnach 19 Jahre nach Symptombeginn diagnostiziert, bei einem weiteren mit hepatischer Manifestation 41 Jahre später (siehe Tabelle 10). Dagegen wurde bei anderen Patienten mit neurologischer bzw. hepatischer Manifestation der Morbus Wilson etwa zeitgleich mit den ersten Symptomen nachgewiesen.

**Tabelle 10.** Alter bei Erstmanifestation/ Diagnose und Zeitdauer Manifestation bis Diagnose [Jahre] in Abhängigkeit vom Manifestationstyp

			Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Art der Erstmanifestation	neurologisch	Alter bei Erstmanifestation	23.14	7.46	21.00	8.00	44.00
		Alter bei Diagnose	26.48	8.01	25.00	15.00	47.00



		Differenz Manifestation-Diagnose [Jahre]	3.05	4.98	1.00	.00	19.00
		Dauer der Erkrankung [Jahre]	18.23	11.68	16.00	1.00	52.00
	hepatisch	Alter bei Erstmanifestation	16.03	8.06	16.50	2.00	46.00
		Alter bei Diagnose	19.94	10.95	17.50	4.00	47.00
		Differenz Manifestation-Diagnose [Jahre]	3.91	8.26	1.00	.00	41.00
		Dauer der Erkrankung [Jahre]	17.91	13.04	14.00	2.00	50.00
	psychiatrisch	Alter bei Erstmanifestation	24.00	12.73	24.00	15.00	33.00
		Alter bei Diagnose	26.50	10.61	26.50	19.00	34.00
		Differenz Manifestation-Diagnose [Jahre]	2.50	2.12	2.50	1.00	4.00
		Dauer der Erkrankung [Jahre]	20.50	13.44	20.50	11.00	30.00
	asymptomatisch	Alter bei Erstmanifestation	.	.	.	.	.
		Alter bei Diagnose	22.80	12.16	21.00	4.00	54.00
		Differenz Manifestation-Diagnose [Jahre]	.	.	.	.	.

		Dauer der Erkrankung [Jahre]					
	neurologisch- psychiatrisch	Alter bei Erstmanifestation	34.00	11.53	33.00	23.00	46.00
		Alter bei Diagnose	37.00	13.11	35.00	25.00	51.00
		Differenz Manifestation-Diagnose [Jahre]	3.00	1.73	2.00	2.00	5.00
		Dauer der Erkrankung [Jahre]	11.00	1.73	10.00	10.00	13.00

Bei allen Patienten war die Diagnose bereits vor Rekrutierung laborchemisch, genetisch bzw. durch Leberbiopsie gesichert. Bei 45,3 % der weiblichen und bei 28,6 % der männlichen Patienten wurde eine genetische Testung durchgeführt; 15,1 % der weiblichen und 33,3 % der männlichen Patienten konnten hierüber keine Angabe machen. 76,3 % der weiblichen und 84,1 % der männlichen Patienten hatten im Vorfeld eine Leberbiopsie erhalten. 98,3 % der weiblichen und 100 % der männlichen Patienten gaben an, dass bei ihnen eine entsprechende Laborchemie durchgeführt wurde.

**Tabelle 11.** Diagnostik

	Geschlecht											
	weiblich						männlich					
	Genetik		Leberbiopsie		Laborchemie		Genetik		Leberbiopsie		Laborchemie	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
ja	24	45.3%	45	76.3%	58	98.3%	12	28.6%	37	84.1%	46	100.0%
nein	21	39.6%	14	23.7%	1	1.7%	16	38.1%	7	15.9%		
unbekannt	8	15.1%					14	33.3%				

Die Erkrankung hatte sich bei den Patienten neurologisch (n=44; 41,1%), hepatisch (n=34; 31,8%), neurologisch/psychiatrisch (n=3; 2,8%) oder ausschließlich psychiatrisch (n=2; 1,9%) erstmanifestiert. 22 (20,6%) asymptotische Patienten waren durch einen Kayser-Fleischer-Cornealring, eine Erhöhung der Leberenzyme oder Familien-Screening aufgefallen. Bei 2 Patienten lagen uns keine Daten über die Art der Erstmanifestation vor.

**Tabelle 12.** Art der Erstmanifestation

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	neurologisch	44	41.1	41.9	41.9
	hepatisch	34	31.8	32.4	74.3
	psychiatrisch	2	1.9	1.9	76.2
	andere	2	1.9	1.9	78.1
	asymptomatisch	20	18.7	19.0	97.1
	neurologisch-psychiatrisch	3	2.8	2.9	100.0
	Gesamt	105	98.1	100.0	
Fehlend	System	2	1.9		
Gesamt		107	100.0		

Alle Patienten waren medikamentös mit D-Penicillamin (n=38), D-Penicillamin und Zink (n=13), Trientine (n=25), Trientine und Zink (n=6) oder Zink (n=19) behandelt. 3 Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung lebertransplantiert. Bei 3 Patienten hatten wir keine Angaben über die Art der Medikation.

**Tabelle 13.** Aktuelle Behandlung

	Anzahl	%
Penicillamin	38	35,5
Penicillamin + Zink	13	12,1
Trientine	25	23,4
Trientine und Zink	6	5,6

Zink	19	17,8
Lebertransplantation	3	2,8
Fehlend	3	2,8
Gesamt	107	100

68 der Patienten waren bei Studienbeginn uneingeschränkt erwerbsfähig, 8 eingeschränkt und 31 erwerbsunfähig.

**Tabelle 14.** Erwerbsfähigkeit

	Geschlecht			
	weiblich		männlich	
	Erwerbsfähigkeit		Erwerbsfähigkeit	
	Anzahl	%	Anzahl	%
uneingeschränkt	33	54.1%	35	76.1%
eingeschränkt	5	8.2%	3	6.5%
erwerbsunfähig	23	37.7%	8	17.4%

55 der Patienten wurden im Rahmen von Spezialambulanzen und 52 bei Selbsthilfegruppen-Treffen untersucht. Die demographischen und klinischen Daten unterschieden sich nicht signifikant.

**Tabelle 15.** Untersuchungsort

			Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Untersuchungsort	Spezialambulanz	Alter bei Erstmanifestation	22.21	9.40	20.50	6.00	46.00
		Alter bei Diagnose	24.32	10.11	21.00	4.00	47.00
		Differenz Manifestation-Diagnose [Jahre]	2.93	7.20	1.00	.00	41.00
		Dauer der Erkrankung [Jahre]	18.52	11.31	17.00	1.00	52.00
	Selbsthilfegruppe	Alter bei Erstmanifestation	19.60	8.55	18.50	2.00	46.00
		Alter bei Diagnose	23.88	11.06	22.00	4.00	54.00

		Differenz Manifestation-Diagnose [Jahre]	3.74	5.40	1.50	.00	24.00
		Dauer der Erkrankung [Jahre]	16.83	12.67	12.00	2.00	50.00

## 4.2 Auswertung der UWDRS

Für die gesamte Studienpopulation wurden folgende mittlere klinische Scores gefunden (Standardabweichung und Range in Klammern): UWDRS Gesamtscore 15,9 (16,8; 0-73), neurologischer Subscore 9,3 (13,8; 0-61), internistischer Subscore 2,9 (3,0; 0-14) und psychiatrischer Subscore 3,7 (4,4; 0-22).

Abhängig von der Art der Erstmanifestation sahen wir zum Zeitpunkt der Untersuchung folgende Gesamtscores: neurologische Manifestation 17,8 (18,40; 0-73), hepatische 10,1 (10,13; 0-36), psychiatrische 21,5 (4,95; 18-25), neurologisch/psychiatrische 27,0 (21,70; 2-41) und klinisch asymptomatische Patienten (d.h. Patienten mit Kayser-Fleischer-Ring, Erhöhung der Leberenzyme oder durch Familien-Screening diagnostiziert) 15,9 (16,38; 0-66).

**Tabelle 16.** Klinische Scores in Abhängigkeit von der Art der Erstmanifestation

			Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Art der Erstmanifestation	neurologisch	Punktwert neurologische Subskala	11.43	14.78	6.00	.00	59.00
		Punktwert internistische Subskala	2.70	3.11	2.00	.00	14.00
		Punktwert psychiatrische Subskala	3.66	4.67	2.50	.00	22.00
		Gesamtpunktwert	17.80	18.40	12.00	.00	73.00
	hepatisch	Punktwert neurologische Subskala	4.71	7.49	2.00	.00	35.00
		Punktwert internistische Subskala	2.53	3.36	1.00	.00	14.00
		Punktwert psychiatrische Subskala	2.88	4.23	1.00	.00	16.00

		skala					
		Gesamtpunktwert	10.12	10.13	7.00	.00	36.00
	psychiatrisch	Punktwert neurologische Subskala	8.00	.00	8.00	8.00	8.00
		Punktwert internistische Subskala	5.50	2.12	5.50	4.00	7.00
		Punktwert psychiatrische Subskala	8.00	7.07	8.00	3.00	13.00
		Gesamtpunktwert	21.50	4.95	21.50	18.00	25.00
	asymptomatisch	Punktwert neurologische Subskala	8.40	14.66	2.50	.00	61.00
		Punktwert internistische Subskala	3.05	1.88	3.00	.00	6.00
		Punktwert psychiatrische Subskala	4.45	4.55	4.00	.00	15.00
		Gesamtpunktwert	15.90	16.38	12.50	.00	66.00
	neurologisch-psychiatrisch	Punktwert neurologische Subskala	19.67	17.90	24.00	.00	35.00
		Punktwert internistische Subskala	3.00	2.65	2.00	1.00	6.00
		Punktwert psychiatrische Subskala	4.33	4.04	5.00	.00	8.00
		Gesamtpunktwert	27.00	21.70	38.00	2.00	41.00

Der mittlere Gesamtscore der Patienten, welche im Rahmen von Spezialambulanzen untersucht wurden, betrug 16,6 (17,58; Range 0-73), der der Patienten, die wir auf Selbsthilfegruppentreffen sahen 15,1 (15,95; Range 0-66).

**Tabelle 17.** Klinische Scores in Abhängigkeit von dem Untersuchungsort

			Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Untersuchungsort	Spezialambulanz	Punktwert neurologische Subskala	11.07	14.83	5.00	.00	61.00
		Punktwert internistische Subskala	2.69	2.87	2.00	.00	14.00
		Punktwert psy-	2.80	3.06	2.00	.00	13.00

		chirurgische Subskala					
		Gesamtpunktwert	16.56	17.58	9.00	.00	73.00
	Selbsthilfegruppe	Punktwert neurologische Subskala	7.42	12.60	2.00	.00	61.00
		Punktwert internistische Subskala	3.04	3.19	2.50	.00	14.00
		Punktwert psychiatrische Subskala	4.65	5.40	2.50	.00	22.00
		Gesamtpunktwert	15.12	15.95	11.50	.00	66.00

Die Prävalenz der einzelnen Items wird in Tabelle 20 gezeigt (siehe Anhang). Die vorherrschenden Items (Prävalenz > 20%), definiert durch einen Score  $\geq 1$  waren folgende aus der neurologischen Subskala: Item 3 ("Speichelfluß"; 31,8%), Item 4 ("Schlucken"; 25,2%), Item 10 ("Sprache"; 31,8%), Item 15 ("Fingertippen"; rechts 23,4%, links 29,0%), Item 16 ("Rasch wechselnde Bewegungen der Hände"; rechts 21,5%, links 24,3%), Item 17 ("Handschrift"; 37,4%), Item 18A ("Haltetremor der Arme"; rechts 34,6%, links 32,7%), Item 20 ("Beweglichkeit der Beine"; links 24,3%) und Item 26B ("Gangataxie"; 20,6%). Aus der internistischen Subskala zeigten sich folgende Items mit der höchsten Prävalenz: Item 28 ("Allgemeinsymptome"; 40,2%), Item 29 ("Osteoporose und/ oder Gelenkbeteiligung"; 44,9%) und Item 33 ("Sonstige Blutungen oder Hämatome"; 42,1%). In der psychiatrischen Subskala imponierten Item 38 ("vegetative Symptome"; 24,3%), Item 39 ("vermindertes sexuelles Interesse"; 20,6%), Item 40 ("Gedächtnisschwäche"; 35,5%), Item 41 ("Konzentrationsstörungen"; 35,5%) und Item 43 ("Feindseligkeit"; 29,0%).

Item 12 ("Ruhetremor"; rechtes Bein), Item 14 ("Rigidität"; Nacken), Item 18B ("Flügel schlagen"), Item 27 ("Chorea"; Gesicht, Rumpf, linker Arm), Item 34 ("Hepatische Enzephalopathie") und Item 39B ("Sexuelles Interesse"; gesteigert) lagen nur jeweils bei einem Patienten vor.

Item 35 ("Ikterus"), Item 45 ("Akustische Sinnestäuschungen, kommentierende Stimmen"), Item 46 ("Optische Sinnestäuschungen") und Item 55 ("Orientierungsstörungen") kamen bei keinem Patienten unserer Studienpopulation vor.

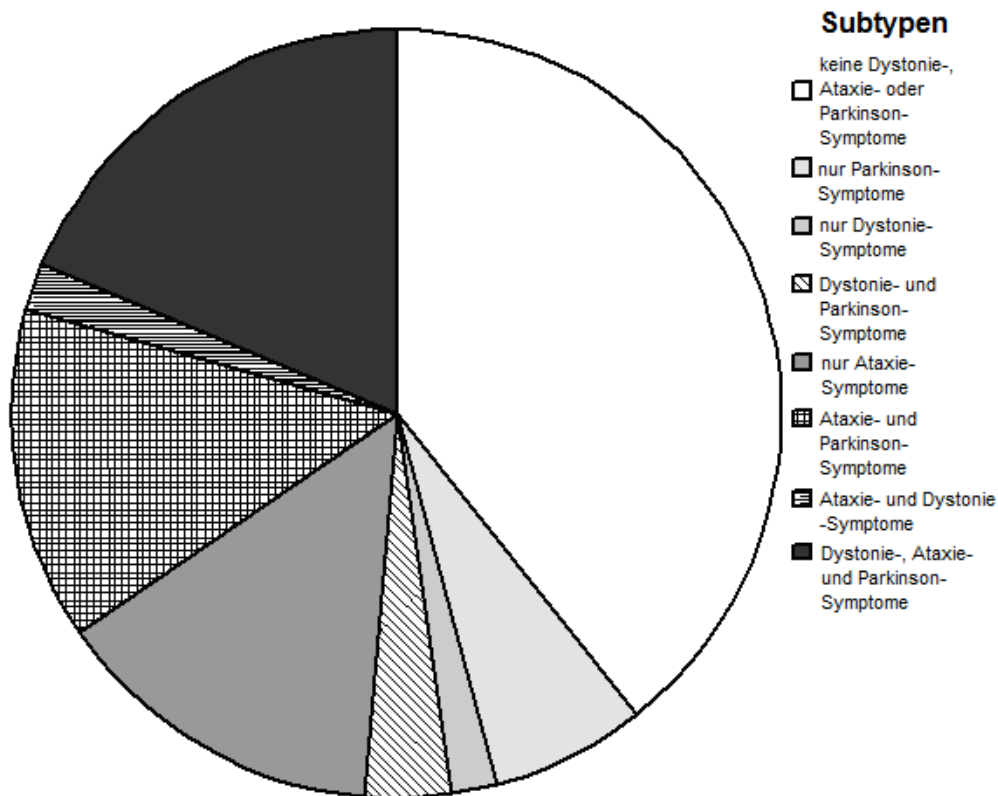
Im Hinblick auf die bereits zuvor beschriebenen drei neurologischen Prägnanztypen (Oder et al., 1993), zeigten 46 unserer Patienten (43%) den sogenannten Pseudoparkinson-Typ (definiert durch einen Score > 0 für Item 11B, 12, 14, 15, 16, 20, 25C oder 26C). 28 Patienten (26%) zeigten den Dyskinesie-Typ (definiert durch einen Score > 0 für Item 10 (extrapyramidal), 11A, 22, 23, 25A, 26A oder 27) und 52 der Patienten (49%) konnten in den Pseudosklerose-Typ eingruppiert werden (definiert durch einen Score > 0 für Item 10 (cerebellär), 18A, 21, 25B oder 26B).

**Tabelle 18.** Verwendete Items zur Einteilung der neurologischen Subtypen

Pseudoparkinson-Typ	Dyskinesie-Typ	Pseudosklerose-Typ
Gesichtsausdruck – Hypomimie (# 11B)	Sprache – extrapyramidal (# 10)	Sprache – cerebellär (# 10)
Ruhetremor (# 12)	Gesichtsausdruck - oromandibuläre Dystonie (# 11A)	Tremor der Arme - Haltetremor (# 18A)
Rigidität (# 14)	Cervikale Dystonie (# 22)	Haltetremor der Beine (# 21)
Fingertippen (# 15)	Dystonie der oberen Extremitäten (# 23)	Haltung – Standataxie (# 25B)
Rasch wechselnde Bewegungen der Hände (# 16)	Haltung – Rumpfdystonie (# 25A)	Gang – Gangataxie (# 26B)
Beweglichkeit der Beine (# 20)	Dystonie der unteren Extremitäten (# 26A)	
Haltung – Parkinsonismus (# 25C)	Chorea (# 27)	
Gang- Parkinsonismus (# 26C)		

Wie in Abbildung 7 zu sehen, zeigte sich eine deutliche Überlappung dieser drei neurologischen Subtypen, so dass sich letztendlich nur ein kleiner Teil der Patienten ausschließlich mit den original beschriebenen Phänotypen präsentierte.





**Abbildung 7.** Verteilung der neurologischen Subtypen innerhalb der 107 Morbus Wilson-Patienten

### 4.3 Reliabilität

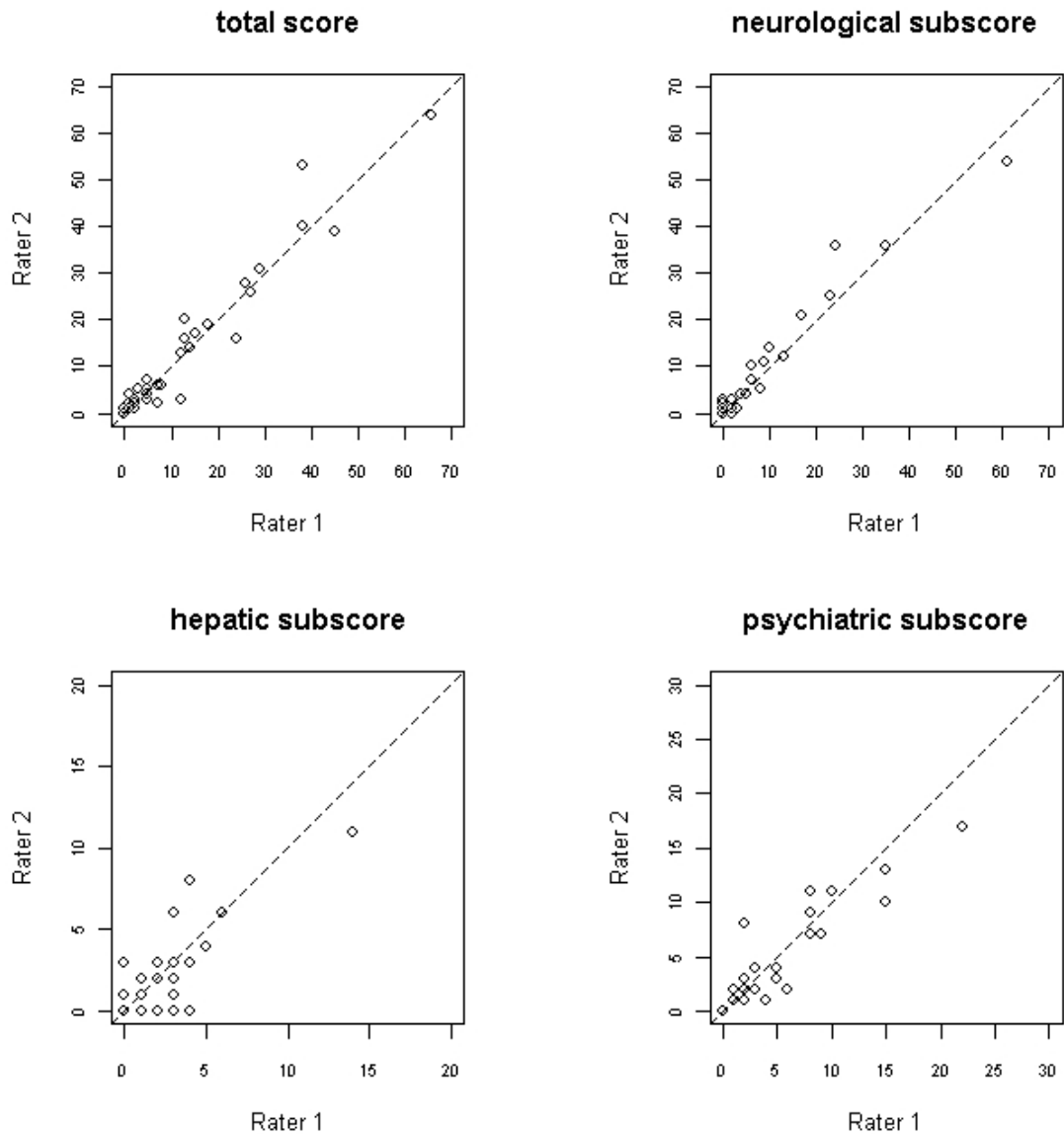
Die Gesamtskala zeigte mit einem Cronbach's alpha von 0,92 eine hohe interne Konsistenz. Die einzelnen Subskalen ergaben ein Cronbach's  $\alpha$  von 0,94 der neurologischen, 0,59 der hepatischen und 0,76 der psychiatrischen Subskala. Die relativ niedrige interne Konsistenz der hepatischen Subskala konnte auch durch Streichung einzelner Items wie z.B. Item 34 "hepatische Encephalopathie" nicht wesentlich erhöht werden (Cronbach's  $\alpha$  0,61). Die zufriedenstellende interne Konsistenz der psychiatrischen Subskala ließ sich durch Streichung von insgesamt neun Items auf ein Cronbach's  $\alpha$  von 0,81 steigern, allerdings würde hiernach

durch die verbliebenen 10 Items, welche vorwiegend depressive Symptome erfassen, eine Art nicht erwünschte "Depressionsskala" entstehen.

**Tabelle 19.** Änderung der internen Konsistenz nach Streichung einzelner Items der psychiatrischen Subskala

	Skalenmittelwert, wenn Item weggelassen	Skalenvarianz, wenn Item weggelassen	Korrigierte Item-Skala-Korrelation	Quadrierte multiple Korrelation	Cronbachs Alpha, wenn Item weggelassen
Schlaf	3.05	15.649	.393	.263	.799
Vegetative Symptome	2.94	14.921	.441	.334	.794
Sexuelles Interesse vermindert	2.83	12.858	.601	.491	.775
Gedächtnisschwäche	2.72	13.260	.600	.454	.775
Konzentrationsstörung	2.67	12.826	.597	.442	.776
Emotionale Schwingungsfähigkeit	3.03	14.141	.601	.459	.777
Feindseligkeit	2.87	14.870	.436	.253	.795
Verbale Aktivität gesteigert	2.97	15.028	.355	.323	.804
Stimmung niedergeschlagen	3.03	14.707	.506	.333	.788
Angst	3.16	16.475	.314	.242	.806

Die Item-Skalen Korrelation für jedes einzelne Item zeigte wie erwartet niedrige Werte für selten auftretende Items (siehe Tabelle 20). Die Analyse der Ergebnisse, welche wir durch parallele Untersuchung einer Subgruppe von 32 Patienten durch zwei Rater erhielten, zeigte eine exzellente Interrater-Reliabilität mit einem ICC (intraclass correlation coefficient) von 0,98 (CI<sub>95%</sub> 0,97-0,99) für die gesamte Skala. Die Interrater-Reliabilität der einzelnen Subskalen war ebenfalls hoch (neurologische Subskala 0,99 (CI<sub>95%</sub> 0,97-0,99); internistische Subskala 0,90 (CI<sub>95%</sub> 0,79-0,95); psychiatrische Subskala 0,95 (CI<sub>95%</sub> 0,90-0,98)). Die Ergebnisse der einzelnen Item-Analysen sind in Tabelle 20 gezeigt.



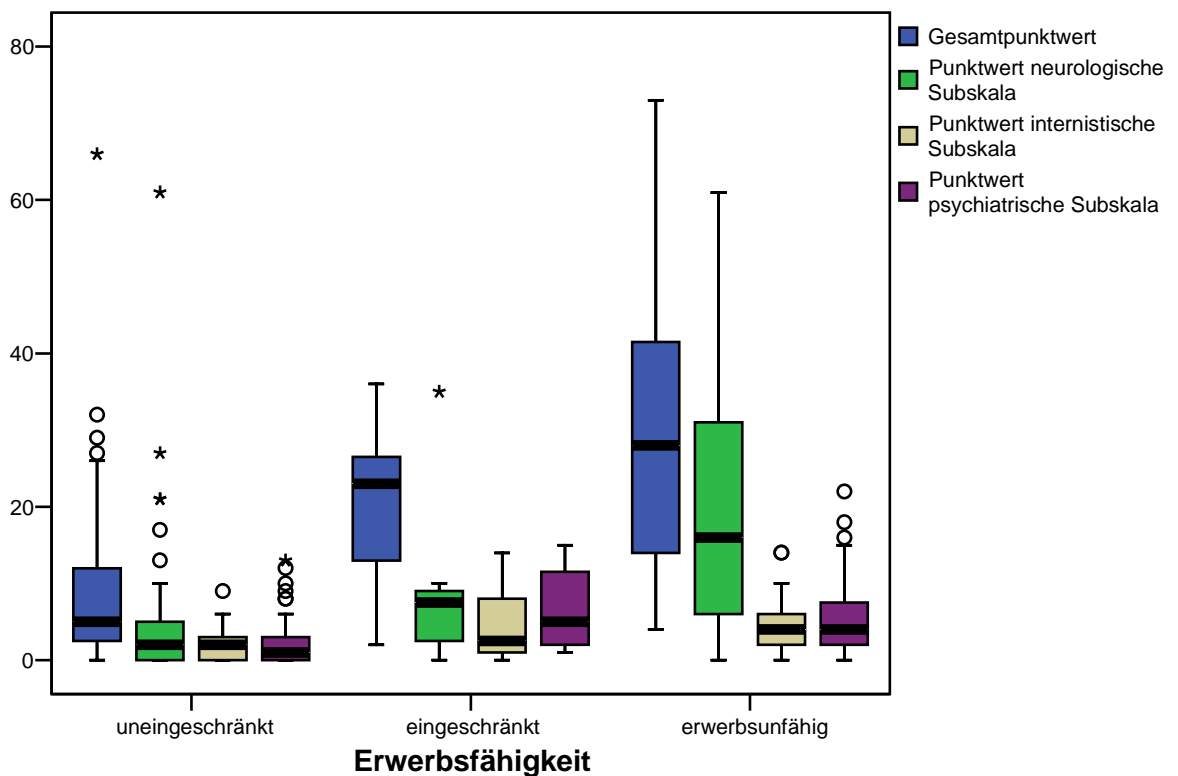
**Abbildung 8.** Interrater Korrelationen der Gesamtskala und Subskalen

#### 4.4 Faktorenanalyse und Validität

Eine explorative Faktorenanalyse mit Varimaxrotation ließ gemäß Konstruktion der Subskalen keine klare 3-Faktorenstruktur erkennen. Eine nahegelegte 6-Faktorenanalyse erklärte 50% der Varianz. Inhaltlich konnten diese sechs Faktoren am

ehesten beschrieben werden als: "Alltagsaktivität", "Parkinsonismus", "Dystonie", "Tremor", "psychovegetative Symptome" und "Chorea".

Zur Überprüfung der Validität der Skala wurde als externes Kriterium die derzeitige Erwerbsfähigkeit der Patienten herangezogen. Wie erwartet, korrelierte eine eingeschränkte Erwerbsfähigkeit bzw. eine Erwerbsunfähigkeit signifikant mit einem höheren Score der Gesamtskala ( $\rho \approx 0,60$ ,  $CI_{95\%}$  0,48-0,72,  $p < .001$ ) sowie dem neurologischen ( $\rho \approx 0,55$ ,  $CI_{95\%}$  0,40-0,69,  $p < .001$ ), internistischen ( $\rho \approx 0,39$ ,  $CI_{95\%}$  0,22-0,56,  $p < .001$ ) und psychiatrischen Subscore ( $\rho \approx 0,39$ ,  $CI_{95\%}$  0,22-0,55,  $p < .001$ ).



**Abbildung 9.** Korrelationen des Gesamt- bzw. der einzelnen Subscores und der Erwerbsfähigkeit, dargestellt als Boxplots. Die untere und obere Linie markieren den kleinsten bzw. größten auftretenden Wert, die Box repräsentiert die Werte zwischen dem 25%- und dem 75%-Perzentil. Der Median d.h. das 50%-Perzentil wird durch die mittlere Linie innerhalb der Box dargestellt (○ = Ausreißer, \* = extreme Werte).

## **5. Diskussion**

Der Morbus Wilson ist eine seltene, autosomal rezessive Störung des Kupfermetabolismus mit einer vielfältigen, nicht immer typischen Symptomatik und einem sehr heterogenen Mutationsspektrum.

Diese Studie präsentierte die Entwicklung und eine erste systematische Auswertung einer klinischen Beurteilungsskala zur semiquantitativen Messung von Symptomen, welche das gesamte klinische Spektrum der Wilson-Erkrankung beinhaltet.

### **5.1 Kritische Bewertung der Methodik**

Insbesondere im Bereich der Neurologie und Psychiatrie werden seit langem sowohl in der Forschung als auch in der Klinik sogenannte Messkalen zur objektiven Erfassung unterschiedlicher Krankheitsbilder und einheitlichen Bewertung der vorliegenden Funktionsstörungen verwendet. Es wurde bisher eine Vielzahl von Bewertungsskalen für die verschiedenen Anforderungen (Erfassung der Erkrankung, Verlaufsbeobachtung, Wirksamkeit der Behandlung, Erkennen von Nebenwirkungen etc.) entwickelt. Nach unserem Wissen existierte bislang keine speziell für den Morbus Wilson anwendbare multi-item Skala.

Die Unified Wilson's Disease Rating Scale wurde zur Beurteilung der Krankheitsschwere, des Therapieverlaufes und der Erfassung eventueller Phänotyp/Genotyp-Korrelationen entwickelt. Aus bereits etablierten und lang bewährten Skalen zur Erfassung neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen wurden nach klinischer Erfahrung und nach Literatur passende Elemente entnommen und teilweise modifiziert. Durch Untergliederung in drei verschiedene Subskalen können Aussagen über die Ausprägung von neurologischen, hepatischen und psychiatrischen Symptomen bei der sehr unterschiedlich manifestierenden und verlaufenden Erkrankung gemacht werden. Dies scheint insbesondere bei Patienten, die sich durch isolierte neurologische, psychiatrische oder hepatische Symptome präsentieren, brauchbar (Ferenci et al., 2004). Andererseits kann es im Rahmen von

Studien, welche sich auf bestimmte einzelne Phänotypen konzentrieren, hilfreich sein (Ferenci et al., 2003). Die Länge der Gesamtskala mit 55 Items und einem maximalen Score von 320 Punkten erscheint zunächst sehr umfangreich im Vergleich mit anderen bereits existierenden Skalen zur Beurteilung einzelner Syndrome. So beinhaltet beispielsweise die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) 42 Items mit einem maximalen Score von 199 Punkten (Fahn et al., 1987; Martinez-Martin et al., 1994; van Hilten et al., 1994). Die UWDRS wurde hingegen zur Beurteilung des gesamten klinischen Spektrums der Wilson-Erkrankung konzipiert. Der Morbus Wilson ist aufgrund seiner umfassenden Klinik mit keiner anderen neurologischen Erkrankung vergleichbar.

Trotz der Anzahl der Items ist die Skala unserer Meinung nach durch Gliederung nach Untersuchungsablauf und einfache Quantifizierung der erfragten bzw. durch den Arzt beurteilten Symptome praktikabel. Zur Erhebung der UWDRS werden je nach Krankheitsschwere ca. 30-40 Minuten benötigt. Die Rater sollten eine gewisse Vorerfahrung in der neurologischen und psychiatrischen Beurteilung von Patienten mit Bewegungsstörungen haben. Es wurde bereits hervorgehoben, dass die Skala ausschließlich auf Angaben der Patienten zur Selbstbeurteilung und der körperlichen Untersuchung zur Fremdbeurteilung basiert; auf laborchemische und technische Untersuchungsergebnisse (cMRT, Abdomen-Sonographie, Leberbiopsie, molekulargenetische Untersuchung) wurde bewusst verzichtet. Uns war andererseits klar, dass insbesondere das Scoresystem der hepatischen Subskala durch biologische Messergebnisse wie z.B. Laborparameter definitiv verbessert werden könnte. Ziel dieser Studie war allerdings, ein möglichst einfaches Messinstrument zur einheitlichen Bewertung der vorliegenden Funktionsstörungen, beruhend auf einer routinemäßigen klinischen Untersuchung, zu entwickeln. Dies war eine besonders schwere Aufgabe in der Umsetzung der hepatischen Subskala, um auch hier einer adäquaten Beurteilung der hepatischen Verlaufsform der Erkrankung gerecht zu werden. Es bleibt daher abzuwarten, inwieweit die hepatische Subskala bei der Verlaufsbeobachtung von Wilson-Patienten nützlich sein wird.

## 5.2 Kritische Bewertung der Ergebnisse

Die UWDRS wurde an 107 bereits zuvor diagnostizierten und medikamentös behandelten Patienten mit Morbus Wilson erhoben. Der Effekt der Behandlung zeigte sich in den durchweg relativ niedrigen Scores unserer Patienten-Population. Durch die niedrige Prävalenz einiger Items wurde die statistische Auswertung erschwert und resultierte ggl. in einer niedrigen Item-Skalen-Korrelation (siehe Tabelle 20). Außerdem wurden die statistischen Analysen möglicherweise durch die Heterogenität unserer Patientengruppe beeinflusst. Während die Reliabilität der Gesamtskala und der neurologischen Subskala hoch war, konnte die niedrigere interne Konsistenz der psychiatrischen Subskala durch Streichung einzelner Items mit niedriger Item-Skalen-Korrelation gering erhöht werden (siehe Tabelle 19). Im Gegensatz hierzu konnte die niedrige interne Konsistenz der hepatischen Subskala, bedingt durch eine Heterogenität der Skala mit Erfassung sehr unterschiedlicher Aspekte internistischer Symptome und zudem durch die relativ kurze Skalenlänge mit nur neun Items, trotz Änderung der Items nicht wesentlich verbessert werden. Aufgrund der Anamnese der Patienten und den uns vorliegenden klinischen Unterlagen war ersichtlich, dass viele Patienten mit aktuell nur geringer Symptomatik, zum Zeitpunkt der Erstmanifestation und des teilweise langen Krankheitsverlaufes bis zur Diagnosestellung gravierend betroffen waren. Dies bestätigte uns, die Skala in dem derzeitigen Umfang zu belassen. Da diese Skala u.a. im Rahmen von Medikamentenstudien zur Überprüfung der Wirksamkeit bzw. des Nebenwirkungsprofils bei *de novo* Patienten eingesetzt werden soll, wurden auch Items, welche in unserer Patientengruppe nicht vorkamen, belassen. Alle von uns ausgewählten Items sind sowohl bei behandelten als auch bei *de novo* Patienten aus eigener Erfahrung bekannt bzw. in der Literatur beschrieben. Dies bedeutet allerdings, dass die Reliabilität der UWDRS anhand unbehandelter Patienten erneut bestimmt werden sollte. Am Beispiel der psychiatrischen Subskala führte ein Entfernen der Items mit niedriger Item-Skalen-Korrelation und der hierdurch verbliebenen Items mit vorwiegender Erfassung des Schweregrades depressiver Symptome zu einer Art "Depressionsskala", was wir angesichts des

breiten psychiatrischen Spektrums als nicht sinnvoll erachteten (Ferenci et al., 2003; Ferenci et al., 2004; Portala et al., 2000).

Die weitere statistische Auswertung zeigte eine durchgehend hohe Interrater-Reliabilität der Gesamtskala und der einzelnen Subskalen. Die Ergebnisse stimmten mit unserer früheren Studie zur Beurteilung der Interrater-Reliabilität der neurologischen Subskala überein (Czlonkowska et al., 2007). Für einige Items fanden sich niedrige bzw. nicht berechenbare Interrater-Reliabilitäten. Dies zeigte erneut die Notwendigkeit einer wiederholten Anwendung der UWDRS bei *de novo* Patienten mit erhöhter Variabilität der Symptome.

Aufgrund fehlender anderer als gültig anerkannter Beurteilungskriterien konnte eine eingehende Bestimmung der Validität zum jetzigen Zeitpunkt nicht durchgeführt werden. Bei einer einfach konzipierten klinischen Bewertungsskala, insbesondere da viele Items aus bereits langjährig etablierten und sich bewährten Rating Scales entnommen wurden, ist eine zufriedenstellende Validität zu erwarten. Ein Versuch der Bestimmung der Validität wurde anhand der Erwerbsfähigkeit der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung als externes Kriterium durchgeführt. Hier zeigte sich eine signifikante Korrelation des UWDRS-Gesamtscores und der einzelnen Subscores mit der Erwerbsminderung.

Diese Studie präsentierte die Prävalenz von neurologischen, psychiatrischen und internistischen Symptomen in einer relativ großen Studiengruppe von behandelten Morbus Wilson-Patienten (Dening et al., 1989; Oder et al., 1993; Portala et al., 2000). Statistische Analysen zeigten, dass insbesondere die Symptome Parkinsonismus, Dystonie und Tremor wichtige beitragende Faktoren der UWDRS sind, was übereinstimmt mit den bereits zuvor beschriebenen neurologischen Subtypen (Oder et al., 1993). Eine deskriptive Auswertung der Prävalenz einzelner neurologischer Symptome zeigte, dass diese Syndrome (Pseudoparkinsonismus, Dyskinesie und Pseudosklerose) nur selten isoliert auftreten; es fand sich dagegen eine deutliche Überlappung der beschriebenen Subtypen. Des Weiteren war es bemerkenswert, dass ein relativ großer Anteil der behandelten Wilson-Patienten weiterhin unter bestimmten neurologischen Symptomen litt, hier insbesondere Dysarthrie, Dysphagie, Hypersalivation, Bradykinese und Haltungstremor. Diese



Beobachtung zeigte die Notwendigkeit einer optimalen medikamentösen Therapie von Patienten mit M. Wilson und führte zu der Frage, inwieweit Patienten von einer symptomatischen Therapie wie z.B. L-Dopa, Propranolol oder Botulinumtoxin profitieren. Mehr als ein Drittel unserer Patienten gab "Allgemeinsymptome", "Osteoporose und/ oder Gelenkbeteiligung", "sonstige Blutungen oder Hämatome", "Gedächtnisschwäche" oder "Konzentrationsstörungen" an. Obwohl die Patienten aufgefordert wurden, den derzeitigen Zustand mit dem Befinden vor Krankheitsbeginn zu vergleichen, sind diese hohen Prävalenzen oben genannter Symptome möglicherweise zum Teil durch andere Gründe als Morbus Wilson mitverursacht. Andererseits sind insbesondere muskuloskeletale Manifestationen wie Gelenk-/Knochenbeschwerden, vorzeitige Osteoporose und Wirbelsäulenveränderungen ein häufig unterschätztes Problem. Eine besonders hohe Häufigkeit derartiger Symptome wurde in Asien berichtet; dies führte zu dem Begriff "osteomuskulärer Typ" der Wilson-Erkrankung (Chu et al., 1993). Insbesondere in China, Japan und Indien wurden derartige Verläufe registriert (Dastur et al., 1968; Tu, 1963; Saito, 1987). Hinsichtlich der psychiatrischen Symptomatik konnten wir die in der Literatur angegebenen häufigen Beschwerden in Form von o.g. Konzentrations- und Gedächtnisstörungen bestätigen. Kognitive Einschränkungen werden bei ca. 25% der Wilson-Patienten beschrieben. Die ebenfalls relativ hohen Prävalenzen von "vegetativen Symptomen" (24,3%), "reduziertes sexuelles Interesse" (20,6%) und "Feindseligkeit" (29,0%) innerhalb unserer Patientengruppe fanden sich auch in der Studie von Portala, die 26 medikamentös behandelte Wilson-Patienten hinsichtlich Psychopathologie anhand der Comprehensive Psychopathological Rating Scale untersuchte. Die häufigsten Merkmale waren hier "autonome Störungen" (73% der Patienten), "erhöhte Muskelspannung" (73%), "Ermüdbarkeit" (62%), "reduziertes sexuelles Interesse" (62%), "inadäquater Affekt" (62%), "Konzentrationsstörungen" (62%), "Schlafstörungen" (54%), "körperliche Symptome" (54%), "Feindseligkeit" (54%), "Traurigkeit" (54%) und "Gedächtnisschwäche" (54%). Die Merkmale "verstärktes sexuelles Interesse", "gehobene Stimmung", "Halluzinationen" und "Schläfrigkeit" waren bei diesem Patientenkollektiv nicht nachweisbar. Die Items "autonome Störungen", "Zwangs-

handlungen", "Gefühl des Gesteuertseins" und "Affektlabilität" traten bei Frauen signifikant häufiger als bei Männern auf (Portala et al., 2000). Ein "gesteigertes sexuelles Interesse" gaben dagegen 0,9% unserer Patienten an, eine "gehobene Stimmung" 5,6%, keiner der Patienten litt unter "akustischen bzw. optischen Sinnestäuschungen".

Zusammenfassend zeigten unsere Daten im Hinblick auf interne Konsistenz, Interrater-Reliabilität und Validität der Unified Wilson's Disease Rating Scale, dass diese Beurteilungsskala ein geeignetes Messinstrument zur Bewertung des Krankheitsverlaufes bei Patienten mit M. Wilson darstellt. Zukünftige Studien sollten die Anwendbarkeit der UWDRS bei *de novo* Patienten und klinisch schwerer betroffenen Patienten überprüfen. Hierdurch könnte evtl. eine Score-Einstufung zur Bestimmung unterschiedlicher Schweregrade der Erkrankung ermöglicht werden. Außerdem wird es wichtig sein, zu überprüfen, inwieweit eine klinische Besserung unter Medikation ausreichend durch die UWDRS erfasst werden kann.

### **5.3 Ausblick auf weitere Studien**

Im Rahmen des Deutschen Netzwerkes für erbliche Bewegungsstörungen (**German Network of Hereditary Movement Disorders - GeNeMove**; [www.genemove.de](http://www.genemove.de)) in Zusammenarbeit mit EuroWilson ([www.eurowilson.com](http://www.eurowilson.com)) wurde bereits im Juni 2005 ein weiteres multizentrisches Projekt zur Erstellung eines europäischen Registers und einer DNA- und Serum-Bank für Patienten mit Morbus Wilson begonnen (Az: Studie 55/05). Bei EuroWilson handelt es sich um eine EU-geförderte internationale Arbeitsgemeinschaft aus Neurologen, Internisten und Pädiatern mit einer zu GeNeMove im Wesentlichen komplementären Zielsetzung (siehe Punkt 2.). Die neurologische Subskala der Unified Wilson's Disease Rating Scale ist Teil des Patientenregisters. Mit Hilfe der Datenbank sollen Genotyp/Phänotyp-Analysen durchgeführt und mögliche *disease modifying genes* identifiziert als auch die Wichtigkeit kupferrelevanter Serumparameter (S-Coeruloplasmin, Oxidationsprodukte, Hepatitis-Autoantikörper) determiniert

werden. Ferner sind Qualitätskontrollen und die Überprüfung neuer genetischer Testmethoden geplant. Das Register und die Biomaterial-Bank stellen die Grundlage für die erfolgreiche Durchführung späterer Studien dar. Durch die gezielte Registrierung von *de novo* Patienten soll die Inzidenz des M. Wilson bzw. der klinischen Subgruppen und deren geographische Verteilung bestimmt werden. Hierdurch soll evaluiert werden, ob die Durchführung einer randomisierten kontrollierten Therapiestudie möglich ist. Ebenfalls der Planung einer Medikamentenstudie dient die deskriptive Analyse der Wirksamkeit und Verträglichkeit der aktuell verwendeten Therapien. Im Hinblick auf die komplementären Studienziele und das aufgrund der geringen Prävalenz kleine Patientenkollektiv sind eine Kollaboration zwischen GeNeMove und EuroWilson und die Nutzung eines gemeinsamen Patientenregisters letztlich unabdingbar.

Die Rekrutierung von bereits diagnostizierten und *de novo* Patienten ist seit Beginn des Projektes fortlaufend. Die erhobenen klinischen Datenblätter werden an ausgewählte *data entering clinicians* gesandt und dort in eine Web-basierte Datenbank eingegeben. Die Eingabe der in den GeNeMove-Zentren erhobenen Datensätze erfolgt in der Klinik für Neurologie der Universität Marburg, bisher wurden hier 107 Datenblätter eingegeben. Ferner werden den Patienten im Rahmen der Aufnahme in das Patientenregister 20 ml EDTA-Blut und 10 ml Serum entnommen.

Erste Korrelationsanalysen der erhobenen klinischen Daten, der nachgewiesenen Mutationen im ATP7B-Gen sowie von Mutationen im Prionprotein-Gen als mögliche *disease modifying genes* sind erfolgt, genaue Ergebnisse sind ausstehend.

Eine weitere Studie mit dem Titel: "Symptomatische Therapie von Wilson-Patienten mit neurologischen Restsymptomen" (Az: Studie 61/07) wurde im Mai 2007 in der hiesigen Klinik für Neurologie begonnen und der praktische Teil mittlerweile beendet. Hintergrund dieser Studie war die Feststellung, dass ein beträchtlicher Anteil der Patienten mit M. Wilson trotz effektiver medikamentöser Entkupferung an neurologischen Residualsymptomen leidet. Vorherrschende Symptome unserer Patientengruppe zur Erhebung der UWDRS waren in bis zu

35% Hypersalivation, Dysphagie, Dysarthrie, Bradykinese, Haltungstremor und weniger häufig Dystonie (siehe Punkt 4.2). Ziel dieser Studie war zu überprüfen, inwieweit Wilson-Patienten von einer symptomatischen Therapie mit z.B. L-Dopa, Propranolol, Primidon oder Anticholinergika profitieren. Die deskriptive Auswertung der UWDRS-Studie zeigte, dass 4,7% der Patienten mit Propranolol, 3,8% mit Primidon, 1,9% mit L-Dopa und 0% mit Anticholinergika behandelt wurden. Die Studie wurde im Rahmen von GeNeMove unter Mitarbeit der Selbsthilfegruppe Morbus Wilson e.V. durchgeführt. Die Erhebung der Daten erfolgte anhand eines Fragebogens, welcher den Patienten (n=135) zugesandt oder im Rahmen der Wilson-Ambulanzen erhoben wurde (n=75) und anschließend an unserer Klinik ausgewertet wurde. Auch hier stehen die Ergebnisse aus.

## **6. Zusammenfassung**

Der Morbus Wilson ist eine seltene autosomal rezessiv vererbte Kupferstoffwechselstörung mit vermehrter Kupfereinlagerung insbesondere in Leber und Gehirn. Das Spektrum der klinischen Symptome ist vielfältig, der Krankheitsverlauf sehr unterschiedlich. Bei Manifestation bis zur Pubertät überwiegt die hepatische Symptomatik, nach der Pubertät die zentralnervöse Störung. Die Erkrankung wird selten vor dem 6. oder nach dem 40. Lebensjahr symptomatisch. In der Normalbevölkerung ist etwa jeder neunzigste Mensch Überträger des Gendefektes, die Prävalenz manifest Erkrankter beträgt 1:30.000. Das mit der Erkrankung assoziierte Gen konnte auf Chromosom 13q14.1 lokalisiert werden und kodiert für eine  $\text{Cu}^{2+}$ -ATPase (ATP7B), welche insbesondere in Leber und Niere exprimiert wird. Derzeit sind mehr als 250 verschiedene Mutationen bekannt. Nur ca. 60% der Patienten mit M. Wilson können genetisch charakterisiert werden. Ein Teil des alimentär aufgenommenen Kupfers ist in der Leber für den Einbau in lebenswichtige Metalloproteine notwendig. Die hepatozelluläre ATPase 7B dient als intrazellulärer Kupfertransporter und regelt die Kupferhomöostase durch biliäre Exkretion. Ein Mangel bzw. eine Dysfunktion des Wilson-Proteins führt daher zu einer Kupferüberladung der Leber. Nach Überschreiten der Leberkapazität kommt

es zur zellulären Apoptose und Freisetzung von potentiell toxischem Kupfer in das Blut mit Akkumulation in anderen Organen.

Jede unklare Erhöhung der Leberwerte und jede ungeklärte neurologische Bewegungsstörung bei Patienten unter dem 40. Lebensjahr sollten dazu führen, dass ein M. Wilson ausgeschlossen wird. Ca. 90% der Patienten mit M. Wilson zeigen typische Veränderungen der Parameter des Kupferstoffwechsels, nämlich eine deutliche Erniedrigung des Serumkupfers und des Coeruloplasminspiegels bei gleichzeitig erhöhter Urinkupferausscheidung. Bei den übrigen 10% der Patienten können die genannten Laborwerte im Grenzbereich liegen, so dass zur sicheren Diagnosestellung eine Leberbiopsie als Goldstandard notwendig ist.

Eine medikamentöse Therapie sollte frühzeitig begonnen und lebenslang durchgeführt werden. Unbehandelt endet die Erkrankung tödlich.

Unklar ist, warum einige Patienten eine hepatische, andere eine neurologische bzw. psychiatrische oder kombinierte Symptomatik entwickeln. Möglicherweise besteht eine Korrelation zwischen der Art der Genmutation, dem Beginn der Symptomatik und dem Krankheitsverlauf. Zur Beurteilung der Krankheits schwere, des Therapieverlaufes und der Erfassung von eventuellen Phänotyp/Genotyp-Korrelationen fehlte bisher ein geeignetes Messinstrument.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung und Erhebung einer klinischen Beurteilungsskala anhand 107 medikamentös behandelter Patienten mit unterschiedlichen Manifestationsformen eines M. Wilson.

Aus bereits etablierten Beurteilungsskalen wurde die 55 Items umfassende semi-quantitative Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS) mit drei Subskalen zur Bewertung der Ausprägung der neurologischen, psychiatrischen und internistischen Symptomatik bei M. Wilson-Patienten erstellt.

Die statistische Auswertung ergab eine hohe interne Konsistenz der Gesamtskala mit einem Cronbach's alpha von 0,92 und der neurologischen Subskala von 0,94. Die Interrater-Reliabilität, welche wir durch parallele Untersuchung einer Subgruppe von 32 Patienten durch zwei unterschiedliche Rater erhielten, war mit einem ICC (intraclass correlation coefficient) von 0,98 (Konfidenzintervall: CI<sub>95%</sub>

0,97-0,99) für die gesamte Skala vortrefflich. Ebenso waren die Interrater-Reliabilitäten der einzelnen Subskalen hoch (neurologisch – ICC 0,99; hepatisch – ICC 0,90; psychiatrisch – ICC 0,95). Die Erwerbsfähigkeit als externes Kriterium zur Überprüfung der Validität korrelierte signifikant mit dem Gesamtscore der Skala (Spearman's  $\rho \approx 0,60$  ( $CI_{95\%}$  0,48-0,72;  $p < 0.001$ ).

Zusammenfassend erscheint die UWDRS als geeignetes Messinstrument zur Beurteilung des Schweregrades der klinisch relevanten Merkmale der Wilson-Erkrankung. Ihre Anwendbarkeit in der klinischen Forschung und im Rahmen von Medikamentenstudien muß weiter getestet werden.

## 7. Literatur

1. Akil M, Schwartz JA, Dutchak D et al. The psychiatric presentations of Wilson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991;3:377-382.
2. Akil M, Brewer GJ. Psychiatric and behavioral abnormalities in Wilson's disease. *Adv Neurol* 1995;65:171-178.
3. Asberg M, Montgomery SA, Perris C, Schalling D Sedvall G. A Comprehensive Psychopathological Rating Scale. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1978;271:5-27.
4. Balint G, Szebenyi B. Hereditary disorders mimicking and/or causing premature osteoarthritis. *Baillieres Best Pract res Clin Rheumatol* 2000;14:219-250.
5. Bax RT, Hassler A, Luck W, Hefter H, Krageloh-Mann I, Neuhaus P et al. Cerebral manifestation of Wilson's disease successfully treated with liver transplantation. *Neurology* 1998;51:863-865.
6. Bearn AG, Kunkel HG. Biochemical abnormalities in Wilson's disease. *J Clin Invest* 1952;31:616.
7. Bhattacharya K, Velickovic M, Schilsky M et al. Autonomic cardiovascular reflexes in Wilson's disease. *Clin Auton Res* 2002;12:185-189.
8. Bramwell B. Familial cirrhosis of the liver: four cases of acute fatal cirrhosis in the same family, the patients being respectively nine, ten, fourteen and fourteen years of age: suggested relationship to Wilson's progressive degeneration of the lenticular nucleus. *Edin Med J* 1916;17:90-99.
9. Brewer GJ, Prasad AS, Cossack ZT, Rabbani PI. Treatment of Wilson's disease with oral zinc. *Clin Res* 1981;29:758.
10. Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM, Hill GM. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol* 1987;44:490-493.
11. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V, Young AB. Treatment of Wilson's disease. *Semin Neurol* 1987;7:209-220.

12. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V: Wilson's disease, in Klawans HK, Goetz CG, Tanner CM (eds): Textbook of Clinical Neuropharmacology and Therapeutics. New York: Raven Press, 1992, pp 191-205.
13. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V, Dick R, Wang Y, Johnson V. Does a vegetarian diet control Wilson's disease? *J Am Coll Nutr* 1993;12:527-530.
14. Brewer GJ, Dick RD, Johnson V, et al.: Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolybdate. I. Initial therapy in 17 neurologically affected patients. *Arch Neurol* 1994;51:545-554.
15. Brewer GJ, Johnson V, Dick RD, Kluin KJ, Fink JK, Brunberg JA. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate. II. Initial therapy in 33 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. *Arch Neurol* 1996;53:1017-1025.
16. Brewer GJ. Wilson's disease: A clinician's guide to recognition, diagnosis and management. Boston Dordrecht London: Kluwer Academic Publishers; 2001.
17. 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. *Nat Genet* 1993;5:327-337.
18. Caca K, Ferenci P, Kühn HJ et al. High prevalence of the H1069Q mutation in East German patients with Wilson disease: rapid detection of mutations by limited sequencing and phenotype-genotype analysis. *J Hepatol* 2001;35:575-581.
19. Canelas HM, Carvalho N, Scaff M et al. Osteoarthropathy of hepatolenticular degeneration. *Acta Neurol Scand* 1978;57:481-487.
20. Cheng WS, Govindarajan S, Redecker AG. Hepatocellular carcinoma in a case of Wilson's disease. *Liver* 1992;12:42-45.
21. Chu N-S, Hung T-P. Geographic variations in Wilson's disease. *J Neurol Sci* 1993;117:1-7.



22. Comella CL, Leurgans S, Wu J, Stebbins GT, Chmura T, Dystonia Study Group. Rating Scales for Dystonia: A multicenter assessment. *Mov Disord* 2003;18:303-312.
23. Cox DW. Molecular advances in Wilson Disease. *Prog Liver Dis* 1996;14:245-264.
24. Cumings JN. The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepatolenticular degeneration. *Brain* 1948;71:410-415.
25. Cumings JN. The effects of BAL in hepatolenticular degeneration. *Brain* 1951;74:10-22.
26. Czlonkowska A, Gajda J, Rodo M. Effects of long-term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate. *J Neurol* 1996;243:269-273.
27. Czlonkowska A, Tarnacka B, Litwin T, Gajda J, Rodo M. Wilson's disease – cause of mortality in 164 patients during 1992-2003 observation period. *J Neurol* 2005;252:698-703.
28. Czlonkowska A, Tarnacka B, Möller JC, Leinweber B, Bandmann O, Woi-mant F, Oertel WH. Unified Wilson's Disease Rating Scale – a proposal for the neurological scoring of Wilson's disease. *Neurol Neurochirg Pol* 2007;41:1-12.
29. Dastur DK, Manghani DK, Wadia NH. Wilson's disease in India. I. Geographic, genetic and clinical aspects in 16 families. *Neurology* 1968;18:21-31.
30. Davis EJ, Borde M. Wilson's disease and catatonia. *Br J Psychiatry* 1993;162:256-259.
31. Dening TR, Berrios GE, Walshe JM. Wilson's disease and epilepsy. *Brain* 1988;111:1139-1155.
32. Dening TR, Berrios GE. Wilson's disease. Psychiatric symptoms in 195 cases. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1126-1134.

33. Denny Brown D, Porter H. The effects of BAL (2,3-dimercaptopropranolol) on hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *N Engl J Med* 1951;245:917-925.
34. DiDonato M, Sarkar B. Copper transport and its alterations in Menkes and Wilson's diseases. *Biochemica Biophysica Acta* 1997;1360:3-16.
35. Eghtesad B, Nezakatgoo N, Geraci LC, Jabbour N, Irish WD, Marsh W et al. Liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience. *Liver Transpl Surg* 1999;5:467-474.
36. Erkan T, Aktuglu C, Gulcan EM et al. Wilson disease manifested primarily as amenorrhea and accompanying thrombozytopenia. *J Adolesc Health* 2002;31:378-380.
37. Esmaeli B, Burnstine MA, Martonyi CL, Sugar A, Johnson V, Brewer GJ. Regression of Kayser-Fleischer rings during oral zinc therapy: correlation with systemic manifestations of Wilson's disease. *Cornea* 1996;15:582-588.
38. Fahn S, Elton R, members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden C, Calne D, eds. *Recent developments in Parkinson's disease*, vol. 2. New York: MacMillan Healthcare Information; 1987, pp 153-163.
39. Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical Rating Scale for Tremor. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1988, pp 225-234.
40. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT, Members of the Working Party. Hepatic encephalopathy - definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the Working Party at the 11<sup>th</sup> World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716-721.
41. Ferenci P, Caca K, Loudianos G et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003;23:1-4.

42. Ferenci P. Pathophysiology and clinical features of Wilson disease. *Met Brain Dis* 2004;19:229-239.
43. Firneisz G, Szalay F, Halasz P et al. Hypersomnia in Wilson's disease : an unusual symptom in an unusual case. *Acta Neurol Scand* 2000;101:286-288.
44. Firneisz G, Lakatos PL, Szalay F, Polli C, Glant TT, Ferenci P. Common mutations of ATP7B in Wilson disease patients from Hungary. *Am J Med Genet* 2002;108:23-28.
45. Fleischer B. Über eine der „Pseudosklerose“ nahestehende bisher unbekannte Krankheit (gekennzeichnet durch Tremor, psychische Störungen, bräunliche Pigmentierung bestimmter Gewebe, insbesondere auch der Hornhautperipherie, Lebercirrhose). *Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilkunde*; 44. Bd. S 178-201.
46. Golding DN, Walshe JM. Arthropathy of Wilson's disease: Study of clinical and radiological features in 32 patients. *Ann Rheum Dis* 1977;36:99-111.
47. Gollan JL, Gollan TJ. Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects. *Journal of Hepatology* 1998;28:28-36.
48. Gow PJ, Peacock SE, Chapman RW. Wilson's disease presenting with rapidly progressive visual loss: another neurologic manifestation of Wilson's disease? *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:699-701.
49. Gromadzka G, Schmidt HH, Genschel J et al. pH1069Q Mutation in ATP7B and biochemical parameters of copper metabolism and clinical manifestation of Wilson's disease. *Mov Disord* 2006;21:245-248.
50. Hall HC. La degenerescence Hepatolenticulaire. *Maladie de Wilson-pseudosclerose*. Paris Mason; 1921.
51. Haurowitz F. Über eine Anomalie des Kupferstoffwechsels. *Hoppe-Seyl Z* 1930;190:72-74.
52. Hefter H. Wilson's disease. Review of pathophysiology, clinical features and drug treatment. *CNS Drugs*. 1994;2:26-39.

53. Hermann W, Tietze F, Villmann T, Grahmann F, Wagner A. Klinische und feinmotorische Therapiekontrolle bei Morbus Wilson. *Nervenarzt* 2000; 71:970-974 ©Springer-Verlag 2000.
54. Hermann W, Günther P, Hahn S et al. Zerebrales MRT und evozierte Potentiale bei Morbus Wilson. *Nervenarzt* 2002;73:349-354.
55. Herrmann T, Smolarek C, Gehrke S, Schäfer M, Stremmel W. Hämochromatose und Morbus Wilson. *Internist* 1999;40:513-521.
56. Hlubocka Z, Maracek Z, Linhart A, Kejrova E, Pospisilova L, Martasek P et al. Cardiac involvement in Wilson disease. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:269-277.
57. Hoogenraad TU, Koevoet R, de Ruyter Korvet EG. Oral zinc sulphate as long-term treatment in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Eur Neurol* 1979;18:205-211.
58. Hoogenraad T. *Wilson's Disease*. London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders Company Ltd. 1997; pp14-24,72-73.
59. Hoppe B, Neuhaus T, Superti-Furga A et al. Hypercalciuria and nephrocalcinosis, a feature of Wilson's disease. *Nephron* 1993;65:460-462.
60. Huntington Study Group. Unified Huntington's Disease Rating Scale: Reliability and consistency. *Mov Disord* 1996;11:136-142.
61. Kaul A, McMahon D. Wilson's disease and offending behavior: A case report. *Med Sci Law* 1993;33:353-358.
62. Kayser B. Ueber einen Fall von angeborener grünlicher Verfärbung der Cornea. *Klin Mbl Augenheilk* 1902;40:22-25.
63. Kean JR. Lid-opening apraxia in Wilson's disease. *J Clin Neuroophthalmol* 1988;8:31-33.
64. Klockgether T, Schroth G, Diener HC, Dichgans J. Idiopathic cerebellar ataxia of late onset: natural history and MRI morphology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:297-305.

65. Kuny S, Maurer M, von Luckner N, Woggon B. Deutschsprachige Version der Comprehensive Psychopathological Rating Scale (CPRS). *Int Pharmacopsychiat* 1982;17:314-337.
66. Lau JY, Lai CL, Wu PC et al. Wilson's disease: 35 year's experience. *Q J Med* 1990;75:597-605.
67. Lee MS, Kim YD, Lyoo CH. Oculogyric crisis as an initial manifestation of Wilson's disease. *Neurology* 1999;52:1714-1715.
68. Leinweber B, Möller JC, Scherag A, Reuner U, Günther P, Lang CJG, Schmidt HHJ, Schrader C, Bandmann O, Czlonkowska A, Oertel WH, Hefter H. Evaluation of the Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS) in German patients with treated Wilson's disease. *Mov Disord* 2008;23:54-62.
69. Licht RW, Qvitzau S, Allerup P, Bech P. Validation of the Bech-Rafaelsen Melancholia Scale and the Hamilton Depression Scale in patients with major depression; is the total score a valid measure of illness severity? *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:144-149.
70. Löbner J, Bachmann H, Siegemund R, Kühn HJ, Günther K. Wilson'sche Erkrankung in der DDR: Rückblick und Ausblick – eine Bilanz. *Psychiatr Neurol Med Psychol* 1990;42:585-600.
71. Lui CC, Chen CL, Cheng YF, Lee TY. Recovery of neurological deficits in a case of Wilson's disease after liver transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:3324-3325.
72. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel index. *Md Med Journal* 1965;14:16-65.
73. Maier-Dobersberger T. Morbus Wilson. Diagnosestellung mit konventionellen und molekularbiologischen Methoden. *Dtsch med Wschr* 1999;124:493-496.
74. Marsden CD. Wilson's disease. *Q J Med* 1987 ;65 :959-966.
75. Martinez-Martin P, Gil-Nagel A, Morlan Gracia L et al. Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. *Mov Disord* 1994;9:76-83.

76. Meenakshi-Sundaram S, Taly AB, Kamath V et al. Autonomic dysfunction in Wilson's disease: A clinical and electrophysiological study. *Clin Auton Res* 2002;12:185-189.
77. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. *Mov Disord* 2003;18:738-750.
78. Müller J, Landgraf F, Trabert W. Schizophrenieähnliche Symptomatik bei der Westphal-Strümpell-Verlaufsform des Morbus Wilson. *Nervenarzt* 1998;69:264-268.
79. Murphy DL, Beigel A, Weingartner H, Bunney WE. The quantification of manic behavior. In Pichot P: Psychological measurement in Psychopharmacology. Modern problems of Pharmacopsychiatry. 1974;Vol. 7 Karger, Base 203-220.
80. Oder W, Grimm G, Kollegger H et al. Neurological and neuropsychiatric spectrum of Wilson's disease: A prospective study of 45 cases. *J Neurol* 1991;238:281-287.
81. Oder W, Prayer L, Grimm G et al. Wilson's disease: Evidence of subgroups derived from clinical findings and brain lesions. *Neurology* 1993;43:120-124.
82. Oertel WH. Morbus Wilson. In: Hopf HC, Deuschl G, Diener HC, Reichmann H (Hrsg) *Neurologie in Praxis und Klinik*. 1999; 3.Aufl. Bd II. Thieme, Stuttgart New York, pp 130-136.
83. Peters RA, Stocken LA, Thompson RHS. Britishantilewisite (BAL). *Nature (Lond)* 1945;15:656.
84. Petterson U, Fyro B, Sedral G. *Acta Psychiatr Scand*. 1973;49:248-256.
85. Portala K, Westermark K, von Knorring L, Ekselius L. Psychopathology in treated Wilson's disease determined by means of CPRS expert and self-ratings. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:104-109.

86. Portala K, Levander S, Westermark K, Ekselius L, von Knorring L. Pattern of neuropsychological deficits in patients with treated Wilson's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251:262-268.
87. Portala K, Westermark K, Ekselius L et al. Sleep in patients with treated Wilson's disease . A questionnaire study. *Nord J Psychiatry* 2002;56:291-297.
88. Prayer L, Wimberger D, Kramer J, Grimm G, Oder W, Imhof H. Cranial MRI in Wilson's disease. *Neuroradiology* 1990;32:211-214.
89. Roberts EA, Cox DW. Wilson disease. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1998;12:237-256.
90. Roberts EA, Schilsky ML. A Practise guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003;37:1475-1492.
91. Roelofsen H, Wolters H, Van Luyn MJA, Miura N, Kuipers F, Vonk RJ. Copper-induced apical trafficking of ATP7B in polarized hepatoma cells provides a mechanism for biliary copper excretion. *Gastroenterology* 2000;119:782-793.
92. Roh JK, Lee TG, Wie BA et al. Initial and follow-up brain MRI findings and correlation with the clinical course in Wilson's disease. *Neurology* 1994;44:1064-1068.
93. Rossi A, Daneluzzo E, Arduini L, Di Domenico M, Pollice R, Petruzzi C. A factor analysis of signs and symptoms of the manic episode with Bech-Rafaelsen Mania and Melancholia Scales. *J Affect Disord* 2001;64:267-270.
94. Rumpel A. Über das Wesen und die Bedeutung der Leberveränderungen und der Pigmentierungen bei den damit verbundenen Fällen von Pseudosklerose, zugleich ein Beitrag zur Lehre von der Pseudosklerose (Westphal-Strümpell). *Dtsch Z Nervenheilk* 1913;49:54-73.
95. Saito T. Presenting symptoms and natural history of Wilson's disease. *Eur J Pediatr* 1987;146:261-265.

96. Scheinberg IH, Gitlin D. Deficiency of Caeruloplasmin in patients with hepato-lenticular degeneration (Wilson's disease). *Science* 1952;116:484-485.
97. Scheinberg IH, Sternlieb I. *Wilson's disease*. Philadelphia: Saunders, 1984.
98. Scheinberg IH, Sternlieb I, Schilsky M, Stockert RJ. Penicillamine may detoxify copper in Wilson's disease. *Lancet* 1987;ii:95.
99. Schiefermeier M, Kolleger H, Madl C, Polli C, Oder W, Kuhn H, Berr F, Ferenci P. The impact of apolipoprotein E genotypes on age at onset of symptoms and phenotypic expression in Wilson's disease. *Brain* 2000; 123:585-590.
100. Schilsky ML, Scheinberg H, Sternlieb I. Prognosis of Wilsonian Chronic Active Hepatitis. *Gastroenterology* 1991;100:762-767.
101. Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome. *Hepatology* 1994;19:583-587.
102. Schlaug G, Hefter H, Engelbrecht V, Kuwert T, Arnold S, Stöcklin G, Seitz RJ. Neurological impairment and recovery in Wilson's disease evidence from PET and MRI. *J Neurol Sci* 1996;136:129-139.
103. Schmidt H.-J. Diagnostik und Therapie des Morbus Wilson. *Deutsches Ärzteblatt* 2003; Jg. 100, Heft 4: 192-197.
104. Schouwink G. *De Hepato-cerebraledegeneratie (met een onderzoek van de Zinkstofwisseling)*. Durk: GW van der Wiel & Co Arnhem;1961.
105. Schumacher G, Platz KP, Mueller AR, Neuhaus R, Steinmuller T, Bechstein WO et al. Liver transplantation: treatment of choice for hepatic and neurological manifestation of Wilson's disease. *Clin Transplant* 1997;11:217-224.
106. Shah AB, Chernov I, Zhang HT et al. Identification and analysis of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B): Population frequencies, genotype-phenotype correlation and functional analyses. *Am J Hum Genet* 1997;61:317-328.



107. Shim H and Harris ZL. Genetic Defects in Copper Metabolism. *J Nutr* 2003;133:1527-1531.
108. Siemerling E, Oloff H. Pseudosklerose (Westphal-Strümpell) mit Cornealring (Kayser-Fleischer) und doppelseitiger Scheinkatarakt, die nur bei seitlicher Beleuchtung sichtbar ist und die der nach Verletzung durch Kupfersplitter entstehenden Katarakt ähnlich ist. *KlinWochenschr* 1922;1:1087-1089.
109. Smolka M, Stieglitz RD. On the validity of the Bech-Rafaelsen Melancholia Scale (BRMS). *J Affect Disord* 1999;54:119-128.
110. Stapelbroek JM, Bollen CW, van Amstel JK et al. The H1069Q mutation in ATP7B is associated with late and neurologic presentation in Wilson disease: results of a meta-analysis. *J Hepatol* 2004;41(5):758-763.
111. Starzl TE, Iwatuski S, Van Thiel DH et al. Evolution of liver transplantation. *Hepatology* 1982;2:614-636.
112. Sternlieb I, Scheinberg IH. The role of radiocopper in the diagnosis of Wilson's disease. *Gastroenterology* 1979;77:138-142.
113. Sternlieb I. Wilson's disease: Indications for liver transplants. *Hepatology* 1984;4:15S-17S.
114. Stracciari A, Tempestini A, Borghi A, Guarino M. Effect of liver transplantation on neurological manifestations in Wilson's disease. *Arch Neurol* 2000;57:384-386.
115. Stremmel W, Meyerrose KW, Niederau C, Hefter H, Kreuzpaintner G, Strohmeyer G. Wilson Disease: Clinical Presentation, Treatment and Survival. *Ann Int Med.* 1991;115:720-726.
116. Sussman W, Scheinberg IH. Disappearance of Kayser-Fleischer-rings. Effects of penicillamine. *Arch Ophthalmol* 1969;82:738-741.
117. Svetel M, Kozic D, Stefanova E. et al. Dystonia in Wilson's disease. *Mov Disord* 2001;16:719-723.

118. Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993;5:44-50.
119. Tauber J, Steinert RF. Pseudo-Kayser-Fleischer ring of the cornea associated with non-Wilsonian liver disease. A case report and literature review. *Cornea* 1993;12:74-77.
120. Thomas GR, Forbes JR, Roberts EA, Walshe JM, Cox DW. The Wilson disease gene: spectrum of mutations and their consequences. *Nat Genet* 1995; 9:210-217.
121. Thuomas KH, Aquilonius SM, Bergstrom K et al.: Magnetic resonance imaging of the brain in Wilson's disease. *Neuroradiology* 1993;35:134-141.
122. Topaloglu H, Gucuyener K, Orkun C et al. Tremor of tongue and dysarthria as the sole manifestation of Wilson disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1990;92:295-296.
123. Tu JB. A genetic, biochemical and clinical study of Wilson's disease among Chinese in Taiwan. *Acta Paediatr Sin* 1963;4:81-84.
124. van der Laan NC, Schimmel A, Heeren TJ. The applicability and the inter-rater reliability of the Comprehensive Psychopathological Rating Scale in an elderly clinical population. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:35-40.
125. van Hilten JJ, van der Zwan AD, Zwinderman AH, Roos RAC. Rating impairment and disability in Parkinson's disease: Evaluation of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Movement Disorders* 1994;9:84-88.
126. van Wassenaar-van Hall HN, van den Heuvel AG, Algra A, Hoogenraad TU, Mali WP. Wilson disease finding at MR imaging and CT of the brain with clinical correlation. *Radiology* 1996;198:531-536.
127. Vogt A. Kupfer und Silber aufgespeichert in Auge, Leber, Milz und Nieren als Symptom der Pseudosklerose. *Klein Mbl Augenheilk* 1929;83:417-419.
128. Walsh FB, Hoyt WF. *Clinical Neuroophthalmology*, 3 rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1969, vol 2, p 1140.

129. Walshe JM. Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. *Am J Med* 1956;21:487-495.
130. Walshe JM. Wilson's disease (HLD), in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: North-Holland, 1976;27:379-414.
131. Walshe JM. Triethylene tetramine dihydrochloride; a new chelating agent for copper. In: Karch FE, editor. *Orphan drugs*. New York: Marcel Dekker Inc; 1982.
132. Walshe JM. Copper: its role in the pathogenesis of liver disease. *Semin Liver Dis* 1984;4:252-263.
133. Walshe JM, Yealland M. Wilson's disease: The problem of delayed diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:692-696.
134. Walshe JM, Yealland M. Chelation treatment of neurological Wilson's disease. *QJ Med* 1993;86:197-204.
135. Walshe JM. The story of penicillamine: a difficult birth. *Movement Disorders* 2003;18:853-859.
136. Walshe J.M. History of Wilson's Disease: 1912 to 2000. *Movement Disorders* 2006;21:142-147.
137. Wiebers DO, Hollenhorst RW, Goldstein NP. The ophthalmologic manifestations of Wilson's disease. *Mayo Clin Proc* 1977;52:409-416.
138. Williams FJB, Walshe JM. Wilson's disease. An analysis of the cranial computerized tomographic appearances found in patients and the changes in response to treatment with chelating agents. *Brain* 1981;104:735-752.
139. Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912;34:295-507.
140. Wu JC, Huang CC, Jeng LB, Chu NS. Correlation of neurological manifestations and MR images in a patient with Wilson's disease after liver transplantation. *Acta Neurol Scand* 2000;102:135-139.

141. Yamaguchi Y, Heiny ME, Gitlin JD. Isolation and characterization of a human liver cDNA as a candidate gene for Wilson's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;197:271-277.
142. Yarze JC, Martin P, Munoz SJ et al. Wilson's disease : Current status. *Am J Med* 1992;92:643-654.
143. Yurdaydin C, Demir K, Bozkaya H et al. Mutation analysis in Tuekish patients with Wilson disease. *Hepatology: Inherited Diseases of the Liver. Aliment Pharmacol Ther* 2003;568:2.

## 8. Anhang

### 8.1 Unified Wilson's Disease Rating Scale (deutsch)

<b>Neurologische Subskala</b>
-------------------------------

#### Eigen- oder Fremdanamnese (i.d.R. bezogen auf die letzten 2-4 Wochen)

Die folgenden Items werden durch Befragung des Patienten oder seiner Familie ohne Spezifizierung der zugrunde liegenden Ursache erfasst, d.h. die Einschränkungen können auf den unterschiedlichen neurologischen Symptomen wie Bradykinese, Tremor, Dystonie, Ataxie, Chorea und ihrer Kombinationen beruhen.

#### 1. Mobilität (auf gerader Oberfläche):

- 0 - Unabhängig.
- 1 - Geringfügig beeinträchtigt (braucht keine Hilfe).
- 2 - Gehfähig mit Hilfe einer Person.
- 3 - Rollstuhl-abhängig.
- 4 - Immobil.

#### 2. Stürze:

- 0 - Keine Stürze.
- 1 - Seltene Stürze.
- 2 - Gelegentliche Stürze, weniger als einmal pro Tag.
- 3 - Stürzt durchschnittlich einmal pro Tag.
- 4 - Stürzt häufiger als einmal pro Tag oder ist immobil.

#### 3. Speichelsekretion:

- 0 - Normal.
- 1 - Gering, aber eindeutig vermehrter Speichel im Mund; nachts gelegentlich Speichelaustritt.
- 2 - Mäßig vermehrte Speichelsekretion; eventuell minimaler Speichelaustritt.
- 3 - Deutlich vermehrte Speichelsekretion mit etwas Speichelaustritt.
- 4 - Ausgeprägter Speichelaustritt, muss ständig Papiertuch oder Taschentuch benutzen.

#### 4. Schlucken:

- 0 - Normal.
- 1 - Seltenes Würgen/ Verschlucken.
- 2 - Gelegentliches Würgen/ Verschlucken.
- 3 - Weiche Nahrung erforderlich.
- 4 - Ernährung über Magensonde oder Gastrotomie erforderlich.

#### 5. Essen (d.h. Umgang mit Essbesteck):

- 0 - Normal.
- 1 - Geringgradig erschwert, aber keine Hilfe erforderlich.
- 2 - Mäßiggradig erschwert, kann die meisten Speisen schneiden, jedoch etwas Hilfe erforderlich.
- 3 - Speisen müssen von jemandem geschnitten werden, kann aber noch langsam essen.
- 4 - Muss gefüttert werden oder Gastrostomie erforderlich.

#### 6. An- und Ausziehen:

- 0 - Normal.
- 1 - Geringgradig erschwert, aber keine Hilfe erforderlich.
- 2 - Gelegentliche Hilfe beim Knöpfen, beim Schlüpfen in die Ärmel.
- 3 - Beträchtliche Hilfe erforderlich, kann aber manches allein schaffen.
- 4 - Hilflös.

#### 7. Baden/ Duschen:

- 0 - Normal.
- 1 - Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich.
- 2 - Gelegentliche Hilfe erforderlich.
- 3 - Ständig auf Unterstützung angewiesen.
- 4 - Hilflös.

#### 8. Körperpflege (d.h. kämmen, Zähne putzen, rasieren):

- 0 - Normal.
- 1 - Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich.
- 2 - Gelegentliche Hilfe erforderlich.
- 3 - Ständig auf Unterstützung angewiesen.
- 4 - Hilflös.

#### 9. Toilettenbenutzung:

- 0 - Normal.
- 1 - Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich.

- 2 - Gelegentliche Hilfe erforderlich.
- 3 - Ständig auf Unterstützung angewiesen.
- 4 - Hilflös.

## Körperliche Untersuchung

Mit Ausnahme der Items 10, 15, 16, 17, 19, 20 und 24 werden die folgenden Items unter Berücksichtigung der jeweils zugrunde liegenden Ursache erfasst, d.h. es werden die Ausprägung der Symptome Bradykinese, Rigor, Tremor, Dystonie, Ataxie und Chorea beurteilt.

### 10. Sprache:

- 0 - Normal.
- 1 - Leichte Dysarthrie oder leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/ oder Volumen.
- 2 - Mäßige Dysarthrie oder monotone, verwaschene Sprache. Noch verständlich
- 3 - Deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen.
- 4 - Unverständlich.

Wenn abnormal:  extrapyramidal  cerebellär  unklassifizierbar

### 11. Gesichtsausdruck:

Ist der Gesichtsausdruck normal  oder abnormal ?

=> Gehen Sie zu Item 12, wenn der Gesichtsausdruck normal ist. Fahren Sie mit Items 11A und B fort, wenn der Gesichtsausdruck abnormal ist.

#### A Oromandibuläre Dystonie (wenn Punktwert >2, überspringen von Item 11B)

- 0 - Keine Dystonie vorhanden.
- 1 - Geringfügig. Gelegentliches Grimassieren oder andere Mundbewegungen (z.B. Kiefer geöffnet oder zusammengebissen, Zungenbewegungen).
- 2 - Leicht. Bewegungen in weniger als 50% der Zeit.
- 3 - Fast ständig mäßige dystone Bewegungen oder Kontraktionen.
- 4 - Fast ständig schwere dystone Bewegungen oder Kontraktionen.

#### B Hypomimie

- 0 - Normal.
- 1 - Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales "Pokergesicht" sein.
- 2 - Leichte, aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsausdruck
- 3 - Mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet.
- 4 - Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck; Lippen stehen um 7 mm oder mehr auseinander.

**12. Ruhetremor** (mit auf den Oberschenkeln liegenden Händen) (*ROE = rechte obere Extremität, LOE = linke obere Extremität, RUE = rechte untere Extremität, LUE = linke untere Extremität*):

	ROE	LOE	RUE	LUE
0 - Nicht vorhanden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 - Leicht und selten vorhanden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 - Geringe Amplitude und ständig vorhanden. Oder mäßige Amplitude aber nur zeitweise vorhanden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 - Mäßige Amplitude und meist vorhanden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 - Große Amplitude und meist vorhanden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**13. Kopftremor** (im Sitzen oder Stehen):

0 - Nicht vorhanden.	<input type="checkbox"/>
1 - Gering ausgeprägt; kaum wahrnehmbar; kann intermittierend auftreten.	<input type="checkbox"/>
2 - Mäßig ausgeprägt; Amplitude < 2 cm; kann intermittierend auftreten.	<input type="checkbox"/>
3 - Deutlich ausgeprägt; Amplitude 2-4 cm.	<input type="checkbox"/>
4 - Stark ausgeprägt; Amplitude > 4 cm.	<input type="checkbox"/>

**14. Rigidity** (geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten. Zahnradphänomen kann ignoriert werden.) (*N = Nacken*):

	N	ROE	LOE	RUE	LUE
0 - Fehlt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 - Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 - Leicht bis mäßig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 - Ausgeprägt, voller Bewegungsumfang bleibt erhalten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 - Stark; Schwierigkeiten beim Ausführen aller Bewegungen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**15. Fingertippen** (Patient berührt in rascher Reihenfolge den Daumen mit dem Zeigefinger) (*R = rechts, L = links*):

	R	L
0 - Normal.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 - Leicht eingeschränkt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 - Mäßig eingeschränkt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 - Stark eingeschränkt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 - Kann die Aufgabe nicht durchführen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**16. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände** (Pronation-Supinations-Bewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmögl. Ampl., beide Hände gleichzeitig):

	R	L
0 - Normal.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 - Leicht eingeschränkt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



- |   |                          |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 2 - Mäßig eingeschränkt.                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Stark eingeschränkt.                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 - Kann die Aufgabe nicht durchführen. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**17. Handschrift** (Schriftprobe in Patientenakte aufheben):

- |  |                          |
|--|--------------------------|
| 0 - Normal.  | <input type="checkbox"/> |
| 1 - Geringgradige Änderung.                            | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Mäßiggradige Änderung; sämtliche Wörter leserlich. | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Stark beeinträchtigt; nur wenige Wörter leserlich. | <input type="checkbox"/> |
| 4 - Kann den Stift nicht halten.                       | <input type="checkbox"/> |

**18. Tremor der Arme** (Patient sollte die Position für mindestens 30 Sekunden innehalten):

**A Haltetremor** (bei ausgestreckten Armen und Händen und gespreizten Fingern)

- |  | R                        | L                        |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 0 - Nicht vorhanden.   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1 - Gering ausgeprägt; kaum wahrnehmbar; kann intermittierend auftreten. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Mäßig ausgeprägt; Amplitude < 2 cm; kann intermittierend auftreten.  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Deutlich ausgeprägt; Amplitude 2-4 cm.                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 - Stark ausgeprägt; Amplitude > 4 cm.                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**B Flügelschlagen** (Arme seitlich angehoben und im Ellenbogengelenk gebeugt)

- |  | R                        | L                        |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 0 - Nicht vorhanden.   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1 - Gering ausgeprägt; kaum wahrnehmbar; kann intermittierend auftreten. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Mäßig ausgeprägt; Amplitude < 2 cm; kann intermittierend auftreten.  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Deutlich ausgeprägt; Amplitude 2-4 cm.                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 - Stark ausgeprägt; Amplitude > 4 cm.                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**19. Finger-Nase-Versuch** (mit offenen und mit geschlossenen Augen):

- |   | R                        | L                        |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 0 - Normal.                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1 - Leicht eingeschränkt.               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Mäßig eingeschränkt.                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Stark eingeschränkt.                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 - Kann die Aufgabe nicht durchführen. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**20. Beweglichkeit der Beine** (Patient klopft in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll mindestens 10 cm betragen.):

- |             | R                        | L                        |
|-------------|--------------------------|--------------------------|
| 0 - Normal. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

- |   |                          |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1 - Leicht eingeschränkt.               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Mäßig eingeschränkt.                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Stark eingeschränkt.                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 - Kann die Aufgabe nicht durchführen. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**21. Haltetremor der Beine** (im Liegen, bei Hüft- und Kniebeugung):

- |  |                          |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|
|  | R                        | L                        |
| 0 - Nicht vorhanden.   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1 - Gering ausgeprägt; kaum wahrnehmbar; kann intermittierend auftreten. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Mäßig ausgeprägt; Amplitude < 2 cm; kann intermittierend auftreten.  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Deutlich ausgeprägt; Amplitude 2-4 cm.                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 - Stark ausgeprägt; Amplitude > 4 cm.                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**22. Cervikale Dystonie:**

- |  |                          |
|--|--------------------------|
| 0 - Keine Dystonie vorhanden.                        | <input type="checkbox"/> |
| 1 - Geringfügig; gelegentliches Verdrehen.           | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Offensichtlicher Torticollis, leicht ausgeprägt. | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Mäßiges Verdrehen.                               | <input type="checkbox"/> |
| 4 - Starkes Verdrehen.                               | <input type="checkbox"/> |

**23. Dystonie der oberen Extremitäten:**

- |   |                          |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|
|   | R                        | L                        |
| 0 - Keine Dystonie vorhanden.   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1 - Geringfügig. Klinisch unbedeutend.                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Leicht. Offensichtliche Dystonie, aber keine Behinderung.         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Mäßig. Fähigkeit zum Greifen mit einigen Restfunktionen erhalten. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 - Schwer. Unfähig zu greifen.                                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**24. Aufstehen aus dem Sitzen** (Patient versucht, mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geradelehnigen Holz- oder Metallstuhl aufzustehen):

- |  |                          |
|--|--------------------------|
| 0 - Normal.  | <input type="checkbox"/> |
| 1 - Langsam; kann mehr als einen Versuch benötigen.  | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Benötigt die Armlehnen zur Unterstützung.  | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Neigt zum Zurückfallen oder zum Verlieren des Gleichgewichts und muss es evtl. mehrmals versuchen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen. | <input type="checkbox"/> |
| 4 - Kann ohne Hilfe nicht aufstehen.   | <input type="checkbox"/> |

**25. Haltung:**

Ist die Haltung normal  oder abnormal ?

=> Gehen Sie zu Item 26, wenn die Haltung normal ist. Fahren Sie mit Items 25A, B und C fort, wenn die Haltung abnormal ist.

**A Rumpfdystonie** (wenn Punktwert >2, überspringen von Items 25B und C)

- 0 - Keine Dystonie.
- 1 - Geringfügig gebeugt; klinisch unbedeutend.
- 2 - Eindeutig gebeugt; jedoch keine Beeinträchtigung beim Stehen.
- 3 - Mäßig gebeugt; Beeinträchtigung beim Stehen.
- 4 - Stark gebeugt; Stehen unmöglich.

**B Standataxie**

- 0 - Nicht nachweisbar.
- 1 - Leicht (Schwankungen nur, wenn visuelles Feedback fehlt).
- 2 - Mäßig (mäßiges Schwanken; Stehen mit geschlossenen Füßen noch möglich).
- 3 - Schwer (deutliches Schwanken; Stehen mit geschlossenen Füßen nicht möglich).
- 4 - Sehr schwer (Stehen ohne Hilfe nicht möglich oder bettlägerig).

**C Parkinsonismus**

- 0 - Normal aufrecht.
- 1 - Nicht ganz aufrecht, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei einem älteren Menschen normal sein.
- 2 - Mäßig vorgebeugte Haltung; eindeutig abnorm, kann leicht zu einer Seite geneigt sein.
- 3 - Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose; kann mäßig zu einer Seite geneigt sein.
- 4 - Ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung.

**26. Gang:**

Ist der Gang normal  oder abnormal ?

=> Gehen Sie zu Item 27, wenn der Gang normal ist. Fahren Sie mit Items 26A, B und C fort, wenn der Gang abnormal ist.

**A Dystonie der unteren Extremitäten** (wenn Punktwert >2, überspringen von Items 26B und C)

- |   | R                        | L                        |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 0 - Keine Dystonie vorhanden.   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1 - Geringfügige Dystonie; jedoch keine Beeinträchtigung, klinisch unbedeutend.   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Leichte Dystonie; Gang lebhaft, ohne Hilfe möglich.                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Mäßige Dystonie; schwere Beeinträchtigung des Gehens bzw. Hilfe erforderlich. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 - Schwere Dystonie; Unfähigkeit zum Gehen mit dem betroffenen Bein.             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**B Gangataxie**

- 0 - Nicht nachweisbar.
- 1 - Leicht (Ataxie nur bei Seiltänzerengang oder Augenschluss sichtbar).
- 2 - Mäßig (Ataxie bei normalem Gang erkennbar, bei Seiltänzerengang Schwierigkeiten).
- 3 - Schwer (breitbasiger ataktischer Gang, Seiltänzerengang nicht möglich).

4 - Sehr schwer (Gang ohne Hilfsmittel nicht möglich, rollstuhlpflichtig oder bettlägerig).

**C Parkinsonismus**

- 0 - Normal.
- 1 - Geht langsam, kann einige Schritte schlurfen, jedoch keine Festination oder Propulsion.
- 2 - Gehen schwierig, benötigt aber wenig oder keine Hilfe; evtl. leichtes Trippeln, kurze Schritte oder Propulsion.
- 3 - Starke Gehstörung, benötigt Hilfe.
- 4 - Kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe.

**27. Chorea (G = Gesicht, R = Rumpf):**

	G	R	ROE	LOE	RUE	LUE
0 - Nicht vorhanden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 - Geringfügig/ intermittierend.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 - Leicht und häufig oder mäßig und intermitt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 - Mäßig und häufig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 - Deutlich und ständig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Punktwert neurologische Subskala:**

\_\_\_\_\_ von 208 Punkten

<b>Internistische Subskala</b>
--------------------------------

**Eigen- oder Fremdanamnese (i.d.R. bezogen auf die letzten 2-4 Wochen)**

**28. Allgemeinsymptome** (Leistungsminderung beruht nicht auf neurologischer oder psychiatrischer Comorbidität):

- 0 - Keine Anzeichen.
- 1 - Abgeschlagenheit, Müdigkeit ohne subjektive Leistungsminderung.
- 2 - Geringe Leistungsminderung mit gewissem Einfluss auf Alltag und/ oder Beruf.
- 3 - Mäßige Leistungsminderung mit Einschränkungen im Alltag und/ oder Beruf.
- 4 - Patient kann regelmäßiger beruflicher Tätigkeit nicht mehr nachgehen, benötigt

Hilfe im Alltag.

**29. Osteoporose und/ oder Gelenkbeteiligung** (nicht durch andere muskuloskeletale Erkrankung zu erklären):

- 0 - Keine Anzeichen.
- 1 - Gelegentliche leichte Rücken- oder Gelenkschmerzen, erfordern meist keine Schmerzmittel-Einnahme.
- 2 - Häufige mäßige Rücken- oder Gelenkschmerzen mit gelegentlicher Schmerzmittel-Einnahme.
- 3 - Frakturen bei geringem Trauma und/ oder häufige ausgeprägte Rücken- oder Gelenkschmerzen.
- 4 - Spontanfrakturen und/ oder nahezu ständige heftige Rücken- oder Gelenkschmerzen.

**30. Blutbeimengungen zum Stuhl** (entweder frisches Blut oder Teerstuhl)

- 0 - Niemals.
- 1 - Selten geringe Auflagerungen an frischem Blut oder selten Teerstuhl.
- 2 - Gelegentlich mäßige Auflagerungen an frischem Blut oder gelegentlicher Teerstuhl.
- 3 - Häufige Blutbeimengungen oder häufiger Teerstuhl.
- 4 - Fast ständige Blutbeimengungen oder nahezu ständiger Teerstuhl.

**31. Pruritus**

- 0 - Niemals.
- 1 - Selten an einzelnen Körperpartien.
- 2 - Gelegentlich an einzelnen Körperpartien oder selten generalisiert.
- 3 - Häufiger, meist generalisierter Pruritus.
- 4 - Tags wie nachts generalisierter Pruritus.

**32. Bluterbrechen**

- 0 - Niemals.
- 1 - Selten blutiger Speichel.
- 2 - Wiederholt blutiger Speichel.
- 3 - Blutiges Erbrechen.
- 4 - Wiederholt blutiges, schwallartiges Erbrechen.

**33. Sonstige Blutungen oder Hämatome** (z.B. spontanes Nasenbluten oder Hämatome bei Bagatelltraumen)

- 0 - Niemals.
- 1 - Selten (<1x/ Monat).
- 2 - Gelegentlich (<1x/ Woche).
- 3 - Häufig (2-3x/ Woche).
- 4 - Sehr häufig (>2-3x/ Woche).

## Körperliche Untersuchung

### 34. Hepatische Enzephalopathie:

- 0 - Keine Anzeichen.
- 1 - Orientierungsstörungen, Stimmungsschwankungen, Verlangsamung und Konzentrationsstörungen, die nicht durch psychiatrische Comorbidität erklärbar sind. Beginnendes Flügelschlagen.
- 2 - Zunehmende Schläfrigkeit und Apathie; muskuläre Schwäche, stärkeres Flügelschlagen.
- 3 - Patient schläft ständig, ist jedoch erweckbar; Flügelschlagen noch vorhanden.
- 4 - Patient ist komatös, durch Schmerzreize nicht erweckbar.

### 35. Ikterus:

- 0 - Kein Ikterus.
- 1 - Skleren gelblich tingiert.
- 2 - Mäßige Verfärbung der Skleren.
- 3 - Deutliche Verfärbung der Skleren und mäßige Verfärbung der Haut.
- 4 - Deutliche Verfärbung der Skleren und Haut.

### 36. Hauterscheinungen und sonstige inspektorische Auffälligkeiten

(d.h. Spider naevi, Palmar- und/ oder Plantarerythem, Lackzunge, Weißnägel):

- 0 - Keine.
- 1 - Eine oder mehrere der o.g. Hauterscheinungen.
- 2 - Zusätzlich Verlust der männlichen Sekundärbehaarung, Gynäkomastie und/ oder Hodenatrophie bzw. Menstruationsstörungen oder Vollbild der Hauterscheinungen.
- 3 - Zusätzlich venöse Kollateralen cranial des Umbilicus verlaufend und/ oder Hautatrophie.
- 4 - Zusätzlich muskeldystropher Habitus und/ oder Ascites.

**Punktwert internistische Subskala:**

\_\_\_\_\_ von 36 Punkten

## Psychiatrische Subskala

Die folgenden Items werden im Rahmen einer diesbezüglichen psychiatrischen Exploration individueller Dauer beurteilt (bei anamnestisch erhobenen Items bezogen auf die letzten 2-4 Wochen). Die Symptome sollten in Relation zu der prämorbidem Persönlichkeit des Patienten gesehen werden.

## Eigen- oder Fremdanamnese

### 37. Schlaf:

- 0 - Für Patienten übliche Schlafdauer.
- 1 - Schlafdauer um 25% reduziert.
- 2 - Schlafdauer um 50% reduziert.
- 3 - Schlafdauer um 75% reduziert.
- 4 - Kein Schlaf mehr.

**38. Vegetative Symptome** (Beschreibung von Herzklopfen, Schwindelgefühl, vermehrtem Schwitzen, kalten Händen und Füßen, Mundtrockenheit, Durchfall oder häufigem Harn-drang):

- 0 - Keine vegetativen Beschwerden.
- 1 - Unter emotionaler Belastung mehr vegetative Symptome als sonst.
- 2 - Andauernde Symptome leichter Ausprägung.
- 3 - Häufige und ausgeprägte vegetative Beschwerden, die als lästig oder sozial störend empfunden werden.
- 4 - Sehr häufige und schwer behindernde vegetative Beschwerden.

**39. Sexuelles Interesse** (Beschreibung des sexuellen Interesses und der sexuellen Aktivität, gemessen an den sexuellen Gewohnheiten in gesunden Tagen. Habituelle Impotenz, Frigidität oder fehlende Geschlechtsreife werden als 0 eingestuft.):

#### A Vermindert

- 0 - Keine Verminderung des sexuellen Interesses.
- 1 - Das sexuelle Interesse ist bei unveränderter sexueller Aktivität leicht vermindert.
- 2 - Mäßige Verminderung des sexuellen Interesses. Die gewohnten sexuellen Aktivitäten sind reduziert.
- 3 - Eindeutige Verminderung des sexuellen Interesses, sexuelle Aktivitäten fehlen ganz.
- 4 - Vollständige sexuelle Indifferenz.

#### B Gesteigert

- 0 - Keine Steigerung des sexuellen Interesses.
- 1 - Leichte Steigerung des sexuellen Interesses und der sexuellen Phantasien ohne vermehrte sexuelle Aktivität.
- 2 - Mäßige Steigerung des sexuellen Interesses, der Sexualphantasien oder der sexuellen Aktivität.
- 3 - Eindeutige Steigerung des sexuellen Interesses und der sexuellen Aktivitäten.
- 4 - Von Sexualphantasien völlig in Beschlag genommen. Ausgesprochene Steigerung der sexuellen Aktivität.

**40. Gedächtnisschwäche** (Subjektiv empfundene Störungen des Erinnerungsvermögens im Vergleich zu früher):

- 0 - Unverändertes Gedächtnis.
- 1 - Gelegentlich vermehrt unzuverlässiges Gedächtnis.
- 2 - Angaben über lästige oder sozial störende Gedächtnisausfälle.
- 3 - Erhebliche, im Alltag einschränkende Gedächtnisausfälle.
- 4 - Klagen über vollständige Unfähigkeit, sich zu erinnern.

**41. Konzentrationsstörungen** (äußert sich in der Schwierigkeit, den Kopf bei der Sache zu haben, bis hin zu totalem Unvermögen, sich zu konzentrieren. Nicht im Rahmen depressiver Episoden auftretend. Die Einstufung erfolgt nach Intensität, Häufigkeit und dem Ausmaß der dadurch bedingten Behinderung.):

- 0 - Keine Konzentrationsschwierigkeiten.
- 1 - Gelegentliche Schwierigkeiten, bei der Sache zu bleiben.
- 2 - Leichte Konzentrationsstörungen, im Alltag nicht wesentlich einschränkend.
- 3 - Deutliche Konzentrationsschwierigkeiten, die Lesen und Gespräche erschweren.
- 4 - Schwer behindernder Konzentrationsmangel.

**42. Emotionale Schwingungsfähigkeit:**

- 0 - Für den Patienten normaler Kontakt zu Dritten.
- 1 - Bedürfnis oder Fähigkeit, mit neuen oder flüchtigen Bekannten zusammen zu sein, ist vermindert.
- 2 - Der Patient sondert sich selbst bis zu einem gewissen Grad ab. Er empfindet kein Bedürfnis oder ihm fehlt die Fähigkeit, außerhalb seines Hauses einen engeren Kontakt mit Leuten zu pflegen (Arbeitskollegen, Mitpatienten, Pflegepersonal).
- 3 - Der Patient sondert sich auch von Familienmitgliedern ab. Er ist selbst gegenüber engen Freunden und gegenüber seiner Familie indifferent.
- 4 - Der Patient ist vollständig isoliert. Der Kontakt mit Mitmenschen sagt ihm überhaupt nichts. Er empfindet sich emotionell als tot.

**43. Feindseligkeit** (äußert sich in Reizbarkeit, Feindseligkeit und aggressiven Gefühlen, unabhängig davon, ob sich das im Verhalten niederschlägt. Die Unfähigkeit, Ärger und Wut zu empfinden, wird als 0 bezeichnet.):

- 0 - Keine besondere Reizbarkeit im Vgl. zu sonst.
- 1 - Empfindlich und aufbrausend, aber der Ärger verfliegt rasch.
- 2 - Reagiert auf Provokationen mit übertriebener Wut oder Feindseligkeit.
- 3 - Deutlich erniedrigte Aggressionsschwelle mit Wutausbrüchen ohne vorherige eindeutige Provokation.
- 4 - Anhaltende Wut, Zorn oder tiefer Hass. Diese Gefühle sind nur mit Mühe oder überhaupt nicht unter Kontrolle zu halten.



**44. Beziehungs- und Verfolgungsideen** (äußert sich in Argwohn, übermäßiger Befangenheit oder in der Überzeugung, daß man über ihn spricht, ihn beobachtet oder in böser Absicht verfolgt):

- 0 - Keine diesbezüglichen Störungen.
- 1 - Leicht argwöhnisch oder misstrauisch.
- 2 - Vage Gefühle, beobachtet zu werden. Gelegentliche Unterstellung arglistiger Absichten.
- 3 - Weitgehend überzeugt, daß andere über ihn reden, ihn bedrohen oder verfolgen.
- 4 - Felsenfest davon überzeugt, das Opfer einer systematischen Verfolgung zu sein; wahnhafte Missdeutung alltäglicher Vorkommnisse und Hinweise. Überzeugt, jenseits jeder Wahrscheinlichkeit, ständig erwähnt oder gemeint zu sein (z.B. im Fernsehen, in der Zeitung).

**45. Akustische Sinnestäuschungen, kommentierende Stimmen** (Erfahrungen, daß eigene Gedanken laut werden oder sich laut wiederholen, daß Stimmen über einen selbst in der dritten Person Kommentare abgeben oder diskutieren):

- 0 - Keine solchen Phänomene.
- 1 - Vage oder nicht überzeugende Angaben über akustische Sinnestäuschungen oder kommentierende Stimmen.
- 2 - Eindeutige, aber nicht behindernde laute Gedanken oder Stimmen.
- 3 - Häufiges und behinderndes Gedankenlautwerden oder Stimmenhören.
- 4 - Ständiges behinderndes Gedankenlautwerden oder Stimmenhören.

**46. Optische Sinnestäuschungen** (Missdeutung optischer Reize (Illusionen, Pseudohalluzinationen) oder visuelle Trugwahrnehmungen ohne jeden Außenreiz (Halluzinationen)):

- 0 - Keine Sinnestäuschungen außer eventuellen hypnagogen Phänomenen.
- 1 - Gelegentliche Illusionen.
- 2 - Häufige Illusionen oder gelegentliche visuelle Halluzinationen.
- 3 - Deutliche, häufige Halluzinationen.
- 4 - Anhaltende Halluzinationen.

**47. Selbstmordgedanken:**

- 0 - Keine Selbstmordgedanken.
- 1 - Der Patient findet das Leben zwar nicht lebenswert, aber er äußert nicht den Wunsch zu sterben.
- 2 - Der Patient möchte sterben, hat aber keine konkreten Selbstmordpläne.
- 3 - Es ist wahrscheinlich, daß der Patient beabsichtigt, Selbstmord zu begehen.
- 4 - Der Patient hat am Tag vor dem Interview einen Selbstmordversuch unternommen und wird auf einer Station wegen Selbstmordgefahr besonders überwacht.

## Beobachtete Psychopathologie

### 48. Ideenflucht:

- 0 - Zusammenhängende Sprache, keine Gedankenflucht.
- 1 - Lebhaftes Assoziations, Sprache bleibt jedoch zusammenhängend.
- 2 - Sporadisch Klang-Assoziationen.
- 3 - Häufiger Klang-Assoziationen.
- 4 - Schwierig bis unmöglich, den Klang-Assoziationen des Patienten zu folgen.

### 49. Selbstwertgefühl:

- 0 - Normales Selbstwertgefühl.
- 1 - Leicht gesteigertes Selbstwertgefühl, etwas prahlerisch.
- 2 - Mäßig gesteigertes Selbstwertgefühl, prahlerisch, verwendet häufig Superlative.
- 3 - Ausgeprägt prahlerisch, unrealistische Ideen.
- 4 - Unkorrigierbare Größenideen.

### 50. Stimme/ Lautstärke:

- 0 - Normale Stimme, natürliche Lautstärke.
- 1 - Spricht laut, ohne lärmig zu sein.
- 2 - Stimme von weitem zu hören, ist etwas lärmig.
- 3 - Laute, schallende Stimme, in weitem Umkreis zu hören, lärmig.
- 4 - Patient schreit, kreischt, singt oder macht wegen Heiserkeit andere Geräusche.

### 51. Verbale Aktivität:

#### A Gesteigert

- 0 - Normale verbale Aktivität.
- 1 - Etwas zu gesprächig.
- 2 - Sehr redselig, keine spontanen Pausen im Gespräch.
- 3 - Patient ist kaum zu unterbrechen.
- 4 - Unmöglich zu unterbrechen, dominiert das Gespräch völlig.

#### B Reduziert

- 0 - Normale verbale Aktivität.
- 1 - Verbale Ausdrucksfähigkeit ist leicht eingeschränkt oder Patient mag nicht sprechen.
- 2 - Deutlich passiv im Gespräch (z.B. Tendenz zu längeren Pausen).
- 3 - Infolge langer Pausen und kurzer Antworten dauert das Gespräch eindeutig länger.
- 4 - Die Befragung kann nicht zu Ende geführt werden.

## 52. Stimmung:

### A Gehoben

- 0 - Für den Patienten normale Stimmung.
- 1 - Stimmung leicht gehoben, optimistisch, aber der Situation immer noch angepasst.
- 2 - Stimmung deutlich gehoben, macht Witze, lacht.
- 3 - Eindeutige Hochstimmung, überschwänglich in Benehmen und Sprache.
- 4 - Extreme Hochstimmung, ohne jeden Bezug zur Situation.

### B Niedergeschlagen

- 0 - Für den Patienten normale Stimmung.
- 1 - Der Patient lässt schwach erkennen, daß er etwas verzagter und niedergeschlagener ist als gewöhnlich.
- 2 - Der Patient berichtet spontan (oder bereitwillig auf Befragung hin), daß er verzagter und deprimierter ist als gewöhnlich. Es sind jedoch nur vereinzelte eigentliche Symptome zu beobachten, z.B. gelegentliches Weinen.
- 3 - Nicht-verbale Zeichen von Depressivität sind klar erkennbar, z.B. häufiges Weinen, bleiche, fahle Gesichtsfarbe, Stirnfalten und unsichere Stimme.
- 4 - Die Äußerungen des Patienten über seine Verzagtheit und Hilflosigkeit oder entsprechende nicht-verbale Krankheitszeichen bestimmen das Gespräch. Der Patient lässt sich nicht ablenken.

## 53. Angst:

- 0 - Der Patient wirkt nicht ängstlich, gespannt oder unsicher.
- 1 - Der Patient wirkt etwas ängstlich, gespannt oder unsicher.
- 2 - Der Patient äußert deutlich Gefühle der Angst, der Unsicherheit, der Beunruhigung und der Spannung, die er nur mit Mühe beherrschen kann und die ihn deshalb in seiner täglichen Arbeit beeinträchtigen.
- 3 - Angst und Unsicherheit sind zeitweise sehr ausgeprägt und werden als Panik erlebt, d.h. die Angstgefühle geraten außer Kontrolle.
- 4 - Der Patient ist fast dauernd in einem panikartigen Zustand. Es ist schwierig, den Patienten von seinem Panikgefühl abzulenken. Das Gespräch ist dauernd behindert.

**54. Affektlabilität** (zeigt sich in rasch wechselnden Stimmungen (z.B. plötzlicher Hochstimmung oder Traurigkeit), die oft in heftigen Gefühlsreaktionen ausgelebt werden. Nicht zu verwechseln mit der vorherrschenden Grundstimmung):

- 0 - Keine plötzlichen Stimmungswechsel.
- 1 - Seltene, sich ankündigende, nachvollziehbare Stimmungswechsel.
- 2 - Vermehrte, rasche und unvorhergesehene Stimmungswechsel.
- 3 - Häufige plötzliche oder verstärkte Stimmungswechsel.
- 4 - Sehr rasches Wechseln zwischen total gegensätzlichen Stimmungen.

**55. Orientierungsstörungen:**

- 0 - Voll orientiert.
- 1 - Leichte zeitliche Orientierungsstörungen, z.B. hinsichtlich Wochentag und Datum.
- 2 - Deutliche zeitliche Desorientierung hinsichtlich Jahreszeit und Tageszeit, eingeschränkte örtliche Orientierung.
- 3 - Zeitliche, örtliche Desorientierung, eingeschränkte situative Orientierung.
- 4 - Desorientierung zur Zeit, Ort, Situation und Person.

**Punktwert psychiatrische Subskala:** \_\_\_\_\_ von 76 Punkten

**Gesamt-Punktwert:** \_\_\_\_\_ von 320 Punkten

## Unified Wilson's Disease Rating Scale (english)

### Neurological subscale

#### Items reported by the patient or family (usually referring to the previous 2-4 weeks)

The following items are to be assessed, by enquiry to the patient or family, without specification of the underlying cause, i.e., the impairment can be due to any neurological symptom such as bradykinesia, rigidity, tremor, dystonia, ataxia, chorea or their combinations.

#### 1. Mobility (on level surfaces):

- 0 - Independent.
- 1 - Slightly abnormal (does not need help).
- 2 - Walks with help of one person.
- 3 - Wheelchair-dependent.
- 4 - Immobile.

#### 2. Falling:

- 0 - None.
- 1 - Rare falling.
- 2 - Occasionally falls, less than once per day.
- 3 - Falls an average of once daily.
- 4 - Falls more than once daily or is not mobile.

#### 3. Salivation:

- 0 - Normal.
- 1 - Slight but definite excess of saliva in mouth; may have nighttime drooling.
- 2 - Moderately excessive saliva; may have minimal drooling.
- 3 - Marked excess of saliva with some drooling.
- 4 - Marked drooling, requires constant tissue or handkerchief.

#### 4. Swallowing:

- 0 - Normal.
- 1 - Rare choking.
- 2 - Occasional choking.
- 3 - Requires soft food.
- 4 - Requires NG tube or gastrostomy feeding.

**5. Feeding** (i.e. difficulty using a knife and fork):

- 0 - Normal.
- 1 - Slightly impaired, but no help needed.
- 2 - Can cut most foods, although moderately impaired; some help needed.
- 3 - Food must be cut by someone, but can still feed slowly.
- 4 - Needs to be fed or gastrostomy feeding.

**6. Dressing:**

- 0 - Normal.
- 1 - Somewhat impaired, but no help needed.
- 2 - Occasional assistance with buttoning, getting arms in sleeves.
- 3 - Considerable help required, but can do some things alone.
- 4 - Completely dependent on help.

**7. Taking a bath or a shower:**

- 0 - Normal.
- 1 - Somewhat slow, but no help needed.
- 2 - Occasional help needed.
- 3 - Requires assistance all the time.
- 4 - Completely dependent on help.

**8. Grooming** (i.e. brushing hair, brushing teeth, and shaving):

- 0 - Normal.
- 1 - Somewhat slow, but no help needed.
- 2 - Occasional assistance; difficulty brushing teeth.
- 3 - Requires assistance all the time.
- 4 - Completely dependent on help.

**9. Toilet use:**

- 0 - Normal.
- 1 - Somewhat slow, but no help needed.
- 2 - Occasional assistance.
- 3 - Requires assistance all the time.
- 4 - Completely dependent on help.

**Neurological examination**

Except for items 10, 15, 16, 17, 19, 20 and 24, each item refers to the severity of basically one neurological symptom such as bradykinesia, rigidity, tremor, dystonia, ataxia, or chorea.

## 10. Speech:

- 0 - Normal.
- 1 - Slight dysarthria or slight loss of expression, diction and/or volume.
- 2 - Moderate dysarthria or monotone, slurred speech. Still understandable.
- 3 - Marked impairment, difficult to understand.
- 4 - Unintelligible.

If abnormal:  extrapyramidal  cerebellar  unclassified

## 11. Facial expression:

Is facial expression: normal  or abnormal ?

=> Proceed to item 12, if facial expression is normal. Continue with items 11A and B, if facial expression is abnormal.

### A Oromandibular dystonia (if score >2, skip item 11B)

- 0 - No dystonia present.
- 1 - Slight. Occasional grimacing or other mouth movements (e.g., jaw opened or clenched; tongue movement).
- 2 - Mild. Movement present less than 50% of the time.
- 3 - Moderate dystonic movements or contractions present most of the time.
- 4 - Severe dystonic movements or contractions present most of the time.

### B Hypomimia (i.e. reduced facial expressive movements)

- 0 - Normal.
- 1 - Minimal hypomimia, could be normal „Poker Face“.
- 2 - Slight but definitely abnormal diminution of facial expression.
- 3 - Moderate hypomimia; lips parted some of the time.
- 4 - Masked or fixed facies with severe or complete loss of facial expression; lips parted ¼ inch or more.

**12. Tremor at rest** (patient should be asked to put his hands on his thighs) (*RUE = right upper extremity, LUE = left upper extremity, RLE = right lower extremity, LLE = left lower extremity*):

- |  | RUE                      | LUE                      | RLE                      | LLE                      |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 0 - Absent   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1 - Slight and infrequently present.   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Mild in amplitude and persistent. Or moderate in amplitude, but only intermittently present. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Moderate in amplitude and present most of the time.  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 - Marked in amplitude and present most of the time.  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

## 13. Head tremor (when sitting or standing):

- 0 - None.

- 1 - Slight or hardly perceptible tremor. May be intermittent.
- 2 - Moderate amplitude (< 2 cm). May be intermittent.
- 3 - Marked amplitude (2-4 cm).
- 4 - Severe amplitude (> 4 cm).

**14. Rigidity** (judged on passive movement of major joints with patient relaxed in sitting position. Cogwheeling to be ignored.) (*N = neck*):

	N	RUE	LUE	RLE	LLE
0 - Absent.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 - Slight or detectable only when activated by mirror or other movements.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 - Mild to moderate.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 - Marked, but full range of motion easily achieved.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 - Severe, range of motion achieved with difficulty.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**15. Finger taps** (patient taps thumb with index finger in rapid succession) (*R = right, L = left*):

	R	L
0 - Normal.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 - Mild impairment.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 - Moderate impairment.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 - Severe impairment.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 - Cannot perform the task.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**16. Rapid alternating movements of hands** (pronation-supination movements of hands, vertically and horizontally, with as large an amplitude as possible, both hands simultaneously):

	R	L
0 - Normal.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 - Mild impairment.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 - Moderate impairment.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 - Severe impairment.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 - Cannot perform the task.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**17. Handwriting** (to be kept in patient file):

0 - Normal.	<input type="checkbox"/>
1 - Slightly impaired.	<input type="checkbox"/>
2 - Moderately impaired; all words are legible.	<input type="checkbox"/>
3 - Severely impaired; few words are legible.	<input type="checkbox"/>
4 - Cannot hold a pen.	<input type="checkbox"/>

**18. Tremor in arms** (patient should be asked to stay in this position for at least 30 seconds)



**A Postural tremor** (arms outstretched to front, wrists mildly extended, fingers spread apart):

	R	L
0 - None.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 - Slight or hardly perceptible postural tremor. May be intermittent.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 - Moderate amplitude (< 2 cm). May be intermittent.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 - Marked amplitude (2-4 cm).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 - Severe amplitude (> 4 cm).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**B Wing-beating tremor** (arms elevated to the sides and flexed):

	R	L
0 - None.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 - Slight or hardly perceptible wing-beating tremor. May be intermittent.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 - Moderate amplitude (< 2 cm). May be intermittent.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 - Marked amplitude (2-4 cm).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 - Severe amplitude (> 4 cm).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**19. Finger-to-nose-test** (patient should be asked to do this once with the eyes open and then shut):

	R	L
0 - Normal.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 - Mild impairment.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 - Moderate impairment.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 - Severe impairment.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 - Cannot perform the task.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**20. Leg agility** (patient tap heels on the ground in rapid succession picking up entire leg. Amplitude should be at least three inches.):

	R	L
0 - Normal.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 - Mild impairment.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 - Moderate impairment.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 - Severe impairment.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 - Cannot perform the task.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**21. Postural tremor in legs** (patient lying down, legs flexed at hips and knees):

	R	L
0 - None.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 - Slight or hardly perceptible tremor. May be intermittent.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 - Moderate amplitude (< 2 cm). May be intermittent.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 - Marked amplitude (2-4 cm).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 - Severe amplitude (> 4 cm).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**22. Cervical dystonia:**

0 - No dystonia present.	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

- 1 - Slight. Occasional pulling.
- 2 - Obvious torticollis, but mild.
- 3 - Moderate pulling.
- 4 - Extreme pulling.

**23. Arm and hand dystonia:**

- |   | R                        | L                        |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 0 - No dystonia present.                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1 - Slight dystonia. Clinically insignificant.          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Mild. Obvious dystonia, but not disabling.          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Moderate. Able to grasp, with some manual function. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 - Severe. No useful grasp.                            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**24. Arising from chair** (patient attempts to rise from a straightbacked chair, with arms folded across chest):

- 0 - Normal.
- 1 - Slow; or may need more than one attempt.
- 2 - Needs arms of seat as support.
- 3 - Tends to falls back or to loose balance and may have to try several times, but can get up without help.
- 4 - Unable to arise without help.

**25. Posture:**

Is posture: normal  or abnormal ?

=> Proceed to item 26, if posture is normal. Continue with items 25A, B, and C, if posture is abnormal.

**A Trunk dystonia** (if score >2, skip items 25B and C)

- 0 - No dystonia present.
- 1 - Slight bending; clinically insignificant.
- 2 - Definite bending, but not interfering with standing.
- 3 - Moderate bending; interfering with standing.
- 4 - Extreme bending of trunk preventing standing.

**B Ataxia of stance**

- 0 - Absent.
- 1 - Slight (swaying only present without visual feedback).
- 2 - Moderate (moderate swaying; still able to stand with feet together).
- 3 - Marked (marked swaying; unable to stand with feet together).
- 4 - Severe to most severe (unable to stand without support or bedridden).

**C Parkinsonism**

- 0 - Normal erect.
- 1 - Not quite erect, slightly stooped posture; could be normal for older person.

- 2 - Moderately stooped posture, definitely abnormal; can be slightly leaning to one side.
- 3 - Severely stooped posture with kyphosis; can be moderately leaning to one side.
- 4 - Marked flexion with extreme abnormality of posture.

**26. Gait:**

Is gait: normal  or abnormal ?

=> Proceed to item 27, if gait is normal. Continue with items 26A, B, and C, if gait is abnormal.

**A Leg dystonia** (if score >2, skip items 26B and C)

- |  | R                        | L                        |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 0 - No dystonia present.   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1 - Slight dystonia, but not causing impairment; clinically insignificant. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Mild dystonia. Walks briskly and unaided.                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Moderate dystonia. Severely impairs walking or requires assistance.    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 - Severe. Unable to walk on involved leg.                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**B Ataxia**

- |   |                          |
|---|--------------------------|
| 0 - Absent.   | <input type="checkbox"/> |
| 1 - Slight (ataxia only visible, when walking on tandem or without visual feedback).        | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Moderate (ataxia visible in normal walking; difficulties when walking on tandem).       | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Marked (broad-based, staggering gait; unable to walk on tandem).                        | <input type="checkbox"/> |
| 4 - Severe to most severe (unable to walk without support, wheelchair-bound, or bedridden). | <input type="checkbox"/> |

**C Parkinsonism**

- |   |                          |
|---|--------------------------|
| 0 - Normal.   | <input type="checkbox"/> |
| 1 - Walks slowly, may shuffle with short steps, but no festination (hastening steps) or propulsion.               | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Walks with difficulty, but requires little or no assistance; may have festination, short steps, or propulsion | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Severe disturbance of gait, requiring assistance.   | <input type="checkbox"/> |
| 4 - Cannot walk at all, even with assistance.   | <input type="checkbox"/> |

**27. Chorea** (F = face; T = trunk):

- |   | F                        | T                        | RUE                      | LUE                      | RLE                      | LLE                      |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 0 - Absent.                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1 - Slight/ intermittent.                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Mild/ common or moderate/ intermittent. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Moderate/ common.                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 - Marked/ prolonged.                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Score neurological subscale:

\_\_\_\_\_ of 208 points

## Hepatic subscale

Items reported by the patient or family (usually referring to the previous 2-4 weeks)

**28. General impairment** (not caused by neurological or psychiatric comorbidity):

- 0 - No signs.
- 1 - Fatigue without subjective loss of efficiency.
- 2 - Slight loss of efficiency with minor influence on everyday or professional activities.
- 3 - Moderate loss of efficiency with some limitations in everyday or professional life.
- 4 - Patient cannot work anymore, needs assistance in everyday life.

**29. Osteoporosis and/ or joint involvement** (not caused by other musculoskeletal diseases):

- 0 - No signs.
- 1 - Sometimes mild backache or arthralgia, usually no analgetics necessary.
- 2 - Frequently moderate backache or arthralgia, sometimes administration of analgetics.
- 3 - Fractures after minor injuries and/ or frequently severe backache or arthralgia.
- 4 - Spontaneous fractures and/ or almost continuously severe backache or arthralgia.

**30. Fecal blood** (fresh blood or melena):

- 0 - Never.
- 1 - Rarely low amounts of fresh blood or rarely melena.
- 2 - Sometimes moderate amounts of fresh blood or sometimes melena.
- 3 - Frequently fresh blood or melena.
- 4 - Almost continuously fresh blood or melena.

**31. Itching:**

- 0 - Never.
- 1 - Rarely at single body parts.
- 2 - Sometimes at single body parts or rarely generalised.
- 3 - Frequent, usually generalised itching.
- 4 - Persistent generalised itching.

### 32. Hematemesis:

- 0 - Never.
- 1 - Rarely bloody saliva.
- 2 - Repeatedly bloody saliva.
- 3 - Hematemesis.
- 4 - Repeatedly intense hematemesis.

### 33. Other bleedings or hematomas (e.g. spontaneous nosebleeds or hematomas already after slight injuries):

- 0 - Never.
- 1 - Rarely (<1x/ month).
- 2 - Sometimes (<1x/ week).
- 3 - Frequently (2-3x/ week).
- 4 - Very frequently (>2-3x/ week).

### Physical examination

#### 34. Hepatic encephalopathy:

- 0 - No signs.
- 1 - Disorientation, mood swings, slowness and concentration difficulties not explained by psychiatric comorbidity. Slight to moderate „wing-beating tremor“.
- 2 - Increasing somnolence and apathy; muscular weakness, pronounced „wing-beating tremor“.
- 3 - Patient sleeps continuously, but can be awakened; „wing-beating tremor“ still present.
- 4 - Patient is comatous, unresponsive to noxious stimuli.

#### 35. Icterus:

- 0 - No icterus.
- 1 - Scleras slightly yellowish.
- 2 - Moderate colouring of scleras.
- 3 - Pronounced colouring of scleras and moderate jaundice.
- 4 - Pronounced colouring of scleras and jaundice.

#### 36. Skin and other changes (i.e. spider angiomas, palmar or plantar erythemas, glossy tongue, white nails):

- 0 - None.
- 1 - One or several of the skin changes mentioned above.
- 2 - In addition, loss of male secondary sex characteristics (body hair), gynecomastia and/ or testicular atrophy or menstruation disorders, respectively,

- or all skin changes mentioned above.
- 3 - In addition, venous collaterals cranial of the navel and/ or skin atrophy.
- 4 - In addition, muscular dystrophy and/ or ascites.

**Score hepatic subscale:** \_\_\_\_\_ of 36 points

<b>Psychiatric subscale</b>
-----------------------------

The following items are assessed during a psychiatric exploration of individual length (in case of the reported items referring to the previous 2-4 weeks). The symptoms should be evaluated in comparison with the patient's premorbid personality.

**Items reported by the patient or family**

**37. Sleep:**

- 0 - Habitual duration of sleep.
- 1 - Duration of sleep reduced by 25%.
- 2 - Duration of sleep reduced by 50%.
- 3 - Duration of sleep reduced by 75%.
- 4 - No sleep.

**38. Autonomic disturbances** (representing descriptions of palpitations, dizziness, increased sweating, cold hands and feet, dry mouth, diarrhea or frequent micturition:

- 0 - No autonomic disturbances.
- 1 - Under emotional stress more autonomic disturbances than before.
- 2 - Continuously mild autonomic disturbances.
- 3 - Frequent or intense autonomic disturbances, which are experienced as discomforting or socially inconvenient.
- 4 - Very frequent autonomic disturbances, which interrupt other activities or are incapacitating.

**39. Sexual interest** (representing descriptions of sexual interest or sexual activity; this should always be judged against the patient's usual sexual habits when well; habitual impotence, frigidity or lack of sexual maturity should be rated 0.):

**A Reduced**

- 0 - No reduction of sexual interest.
- 1 - Sexual interest is admitted to be reduced, but activity is unimpaired.
- 2 - Moderate reduction of sexual interest. The usual sexual activity is moderately reduced.
- 3 - Definite reduction of sexual interest. Ordinary sexual activities are reduced or non-existent.
- 4 - Complete sexual indifference.

**B Increased**

- 0 - No increase in sexual interest.
- 1 - Slight increase in sexual interest or phantasies not reflected in activities.
- 2 - Moderate increase in sexual interest, phantasies or activities.
- 3 - Definite increase in sexual interest or activities.
- 4 - Totally preoccupied with sexual phantasies. Very marked increase in sexual activities.

**40. Failing memory** (representing subjective disturbances of recall compared with previous ability):

- 0 - Memory as usual.
- 1 - Occasional increased lapses of memory.
- 2 - Reports of socially inconvenient or disturbing loss of memory.
- 3 - Considerable lapses of memory with impairment in routine activities.
- 4 - Complaints of complete inability to remember.

**41. Concentration difficulties** (representing difficulties in collecting one's thoughts mounting to incapacitating lack of concentration; not due to depression; rate according to intensity, frequency and degree of incapacity produced.):

- 0 - No difficulties in concentrating.
- 1 - Occasional difficulties in collecting one's thoughts.
- 2 - Slight to moderate difficulties in concentrating without impairment in everyday life.
- 3 - Difficulties in concentrating and sustaining thought, which interfere with reading or conversation.
- 4 - Incapacitating lack of concentration.

**42. Contact:**

- 0 - Normal contact.
- 1 - Need or ability to spend some time with acquaintances is reduced.
- 2 - The patient secludes himself from other people. He does not feel any need or he lacks the ability to stay in touch with people outside the family (colleagues, fellow patients, nurses).
- 3 - The patient also avoids contact with the members of his family.

He is indifferent to close friends and his family.

- 4 - The patient is completely isolated. Contact to other people does not bear any meaning. He perceives himself as emotionally dead.

**43. Hostile feelings** (representing anger, hostility and aggressive feelings regardless of whether they are acted on or not. Inability to feel angry is scored 0.):

- 0 - Not easily angered.   
1 - Easily angered. Reports hostile feelings, which are easily dissipated.   
2 - Reacts to provocation with excessive anger or hostility.   
3 - Definitely increased aggressivity with unprovoked fits of rage.   
4 - Persistent anger, rage or intense hatred, which is difficult or impossible to control.

**44. Ideas of persecution** (representing suspiciousness, exaggerated self-consciousness, the conviction of being talked about or watched or persecuted with malicious intent):

- 0 - No undue suspiciousness or self-consciousness.   
1 - Slightly suspicious and distrustful.   
2 - Vague feelings of being observed. Occasional suspicions of malice.   
3 - Pervasive feelings of being talked about, threatened or persecuted.   
4 - Unalterable conviction of being the victim of systematic persecution. Delusional misinterpretation of ordinary events or "cues". Conviction of being referred to beyond the realm of likelihood (e.g. on television or in newspapers).

**45. Auditory hallucinations, commenting voices** (representing the experience of hearing one's own thoughts spoken or repeated aloud, commenting or arguing about one in the third person):

- 0 - No such symptoms.   
1 - Vague or unconvincing reports of auditory hallucinations or commenting voices.   
2 - Definite, but not disabling hallucinated voices.   
3 - Frequent disabling hallucinated voices.   
4 - Persistent disabling hallucinated voices.

**46. Visual hallucinations** (representing a misinterpretation of a visual stimulus (illusion) or a false visual perception without any actual outside visual stimulus (hallucination)):

- 0 - No false visual experiences, except for possible hypnagogic phenomena.   
1 - Occasional illusions.   
2 - Frequent illusions or occasional visual hallucinations.   
3 - Clear, frequent hallucinations.   
4 - Persistent hallucinations.



**47. Suicidal impulses:**

- 0 - No suicidal impulses.
- 1 - The patient feels life is not worth living, but he does not wish he were dead.
- 2 - The patient wishes he were dead, but does not have any specific plans for suicide.
- 3 - It is likely that the patient plans to commit suicide.
- 4 - The patient attempted to commit suicide on the previous day and is kept under surveillance on a locked ward.

**Observed psychopathology**

**48. Flight of thoughts:**

- 0 - Cohesive speech, no flight of thoughts.
- 1 - Vivid associations, maintaining cohesive speech.
- 2 - Sporadic clang associations.
- 3 - Several clang associations.
- 4 - Difficult to impossible to follow the patient's clang associations.

**49. Self-esteem:**

- 0 - Normal self-esteem.
- 1 - Slightly increased self-esteem, slightly boasting.
- 2 - Moderately increased self-esteem, boasting.   
Frequent use of superlatives.
- 3 - Bragging, unrealistic ideas.
- 4 - Grandiose ideas which cannot be corrected.

**50. Voice/ noise level:**

- 0 - Natural volume of voice.
- 1 - Speaks loudly without being noisy.
- 2 - Voice discernible at a distance and somewhat noisy.
- 3 - Vociferous, voice discernible at a long distance, is noisy.
- 4 - Shouting, screaming, singing or using other sources of noise due to hoarseness.

**51. Verbal activity:**

**A Increased**

- 0 - Normal verbal activity.
- 1 - Somewhat talkative.
- 2 - Very talkative, no spontaneous intervals in the conversation.
- 3 - Difficult to interrupt.
- 4 - Impossible to interrupt, dominates completely the conversation.

**B Decreased**

- 0 - Normal verbal activity.
- 1 - The capability of verbal expression is slightly impaired or the patient does not want to talk.
- 2 - Clearly passive during the conversation (e.g. tendency to extended breaks).
- 3 - Due to extended breaks and short responses the exploration lasts clearly longer.
- 4 - The exploration cannot be finished.

**52. Mood:****A Elevated**

- 0 - Neutral mood.
- 1 - Slightly elevated mood, optimistic, but still adapted to situation.
- 2 - Moderately elevated mood, joking, laughing.
- 3 - Markedly elevated mood, exuberant both in manner and speech.
- 4 - Extremely elevated mood, quite irrelevant to situation.

**B Depressed**

- 0 - Neutral mood.
- 1 - The patient slightly shows that he is somewhat more despondent and downhearted than otherwise.
- 2 - The patient reports spontaneously (or readily when asked) feelings of despondency and downheartedness. There are only rare non-verbal signs, e.g. a tendency to weep.
- 3 - Non-verbal signs of depression are clearly obvious, e.g. frequent weeping, pale complexion, frowning and insecure voice.
- 4 - The patient reports virtually only feelings of despondency and helplessness in his spontaneous and non-verbal communication. The patient cannot be distracted.

**53. Anxiety:**

- 0 - The patient does not appear anxious, tense or insecure.
- 1 - The patient appears somewhat anxious, tense or insecure.
- 2 - The patient reports feelings of anxiety, insecurity, inquietude and inner tension, that can hardly be controlled and impair his efficiency at work.
- 3 - Sometimes very marked anxiety and insecurity. The patient can be panic, i.e. the feelings of anxiety get out of control.
- 4 - The patient is almost continuously panic-stricken. It is difficult to distract the patient from his feelings of panic. A conversation is hardly possible.

**54. Labile emotional responses** (representing rapidly changing moods (e.g. to sudden elation or sadness) with a tendency to display intense emotional responses; should not be confused with the preponderant mood.):

- 0 - No sudden mood changes.

- 1 - Rare and understandable rapid mood changes.
- 2 - Occasional rapid and unexpected mood changes.
- 3 - Frequent sudden or exaggerated mood changes.
- 4 - Very rapid changes between intense opposite moods.

**55. Disorientation:**

- 0 - Fully oriented.
- 1 - Some temporal disorientation as to day or date.
- 2 - Marked temporal disorientation as to season and daytime,  
some spatial disorientation.
- 3 - Temporal and spatial disorientation, some disorientation as to situation.
- 4 - Disoriented for time, place, situation and person.

**Score psychiatric subscale:** \_\_\_\_\_ of 76 points

**Total score:** \_\_\_\_\_ of 320 points

## 8.2 Tabelle 20. Item Analyse der UWDRS

Item	Anzahl		
	n=107		n=32
	Prävalenz [%]	Item-Skalen Korrelation <sup>1</sup>	ICC <sup>2</sup>
<b>Mobilität (#1)</b>	14.0	0.51	0.77
<b>Stürze (#2)</b>	10.3	0.51	0.94
<b>Speichelsekretion (#3)</b>	31.8	0.65	0.90
<b>Schlucken (#4)</b>	25.2	0.65	0.81
<b>Essen (#5)</b>	18.7	0.74	0.95
<b>An- und Ausziehen (#6)</b>	17.8	0.69	0.87
<b>Baden/ Duschen (#7)</b>	12.1	0.64	0.90
<b>Körperpflege (#8)</b>	15.9	0.70	0.80
<b>Toilettenbenutzung (#9)</b>	4.7	0.49	0.53
<b>Sprache (#10)</b>	31.8	0.63	0.95
<b>Gesichtsausdruck-oramandibuläre Dystonie (#11A)</b>	3.7	0.34	1.00
<b>Gesichtsausdruck - Hypomimie (#11B)</b>	11.2	0.36	0.95
<b>Ruhetremor (#12)</b>			
<b>Total</b>	<b>11.2</b>		
<i>rechter Arm</i>	8.4	0.37	1.00
<i>linker Arm</i>	8.4	0.37	0.92
<i>rechtes Bein</i>	0.9	0.05	n.v.
<i>linkes Bein</i>	1.9	0.08	0.00
<b>Kopftremor (#13)</b>	5.6	0.13	n.v.
<b>Rigidität (#14)</b>			
<b>Total</b>	<b>4.7</b>		
<i>Nacken</i>	0.9	0.27	1.00
<i>rechter Arm</i>	3.7	0.38	0.74
<i>linker Arm</i>	3.7	0.41	0.86
<i>rechtes Bein</i>	1.9	0.40	1.00
<i>linkes Bein</i>	1.9	0.40	1.00
<b>Fingertippen (#15)</b>			
<b>Total</b>	<b>29.9</b>		
<i>rechts</i>	23.4	0.74	0.70
<i>links</i>	29.0	0.74	0.76
<b>Rasch wechselnde Bewegungen der Hände (#16)</b>			
<b>Total</b>	<b>26.2</b>		
<i>rechts</i>	21.5	0.59	0.89
<i>links</i>	24.3	0.63	0.71
<b>Handschrift (#17)</b>	37.4	0.64	0.87

<b>Haltetremor der Arme (#18A)</b>			
<b>Total</b>	<b>37.4</b>		
<i>rechts</i>	34.6	0.36	0.68
<i>links</i>	32.7	0.41	0.77
<b>Flügelschlagen (#18B)</b>			
<b>Total</b>	<b>0.9</b>		
<i>rechts</i>	0.9	0.07	n.v.
<i>links</i>	0.9	0.07	n.v.
<b>Finger-Nase-Versuch (#19)</b>			
<b>Total</b>	<b>16.8</b>		
<i>rechts</i>	14.0	0.59	0.66
<i>links</i>	15.9	0.57	0.74
<b>Beweglichkeit der Beine (#20)</b>			
<b>Total</b>	<b>25.2</b>		
<i>rechts</i>	18.7	0.60	0.75
<i>links</i>	24.3	0.68	0.87
<b>Haltetremor der Beine (#21)</b>			
<b>Total</b>	<b>6.5</b>		
<i>rechts</i>	4.7	0.20	0.00
<i>links</i>	5.6	0.24	0.80
<b>Cervikale Dystonie (#22)</b>	7.5	0.25	0.00
<b>Dystonie der oberen Extremitäten (#23)</b>			
<b>Total</b>	<b>10.3</b>		
<i>rechts</i>	10.3	0.40	0.66
<i>links</i>	7.5	0.39	1.00
<b>Aufstehen aus dem Sitzen (#24)</b>	9.3	0.50	0.97
<b>Haltung - Rumpfdystonie (#25A)</b>	1.9	0.12	n.v.
<b>Haltung - Standataxie (#25B)</b>	6.5	0.44	1.00
<b>Haltung - Parkinsonismus (#25C)</b>	1.9	0.29	1.00
<b>Gang – Dystonie der unteren Extremitäten (#26A)</b>			
<b>Total</b>	<b>3.7</b>		
<i>rechts</i>	3.7	0.40	n.v.
<i>links</i>	3.7	0.40	n.v.
<b>Gait – Ataxie (#26B)</b>	20.6	0.53	0.85
<b>Gang - Parkinsonismus (#26C)</b>	1.9	0.29	0.74
<b>Chorea (#27)</b>			
<b>Total</b>	<b>2.8</b>		
<i>Gesicht</i>	0.9	0.12	1.00
<i>Rumpf</i>	0.9	0.14	n.v.
<i>rechter Arm</i>	1.9	0.14	1.00
<i>linker Arm</i>	0.9	0.12	1.00
<i>rechtes Bein</i>	1.9	0.17	1.00
<i>linkes Bein</i>	1.9	0.17	1.00
<b>Allgemeinsymptome (#28)</b>	40.2	0.43	0.70

<b>Osteoporose und/ oder Gelenkbeteiligung (#29)</b>	44.9	0.32	0.72
<b>Blutbeimengungen zum Stuhl (#30)</b>	6.5	0.12	0.54
<b>Pruritus (#31)</b>	19.6	0.43	0.96
<b>Bluterbrechen (#32)</b>	2.8	0.07	0.80
<b>Sonstige Blutungen oder Hämatome (#33)</b>	42.1	0.04	0.57
<b>Hepatische Enzephalopathie (#34)</b>	0.9	0.14	n.v.
<b>Ikterus (#35)</b>	0.0	n.v.	n.v.
<b>Hauterscheinungen und sonstige inspektorische Auffälligkeiten (#36)</b>	12.1	0.08	0.66
<b>Schlaf (#37)</b>	16.8	0.36	0.80
<b>Vegetative Symptome (#38)</b>	24.3	0.27	0.23
<b>Sexuelles Interesse (#39)</b>			
<b>Total</b>	<b>21.5</b>		
<i>gesteigert</i>	0.9	0.01	0.79
<i>vermindert</i>	20.6	0.21	n.v.
<b>Gedächtnisschwäche (#40)</b>	35.5	0.31	0.76
<b>Konzentrationsstörungen (#41)</b>	35.5	0.48	0.77
<b>Emotionale Schwingungsfähigkeit (#42)</b>	12.1	0.35	0.69
<b>Feindseligkeit (#43)</b>	29.0	0.21	0.74
<b>Beziehungs- und Verfolgungsideen (#44)</b>	2.8	0.04	n.v.
<b>Akustische Sinnestäuschungen, kommentierende Stimmen (#45)</b>	0.0	n.v.	n.v.
<b>Optische Sinnestäuschungen (#46)</b>	0.0	n.v.	n.v.
<b>Selbstmordgedanken (#47)</b>	3.7	0.26	0.79
<b>Ideenflucht (#48)</b>	1.9	0.06	n.v.
<b>Selbstwertgefühl (#49)</b>	1.9	0.06	n.v.
<b>Stimme/ Lautstärke (#50)</b>	8.4	0.04	0.0
<b>Verbale Aktivität (#51)</b>			
<b>Total</b>	<b>23.4</b>		
<i>gesteigert</i>	17.8	0.17	0.87
<i>reduziert</i>	5.6	-0.13	0.79
<b>Stimmung (#52)</b>			
<b>Total</b>	<b>17.7</b>		
<i>gehoben</i>	5.6	0.21	0.66
<i>niedergeschlagen</i>	12.1	0.22	0.88
<b>Angst (#53)</b>	7.5	0.04	0.68
<b>Affektlabilität (#54)</b>	5.6	0.08	1.0
<b>Orientierungsstörungen (#55)</b>	0.0	n.v.	n.v.

<sup>1</sup> Pearson's Korrelationskoeffizient zwischen Item und Gesamtskala, wenn das Item aus der Gesamtskala entfernt wurde.

<sup>2</sup> Intraklassen-Korrelationskoeffizient; "nicht verfügbare"-Werte resultieren, wenn die Konkordanz zwischen den Beurteilern 100% betrug und keine wesentliche Varianz vorlag. Werte von 0.0 zeigen eine fehlende Kovarianz zwischen den Ratern an.

## 9. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren:

In Gießen:

Dorndorf, Gallhofer, Glanz, Heckers, Jacobi, Kaps, Kemkes-Matthes, Klör, Künzel, Lasch, Muhrer, Schwemmle, Stürz, Tillmanns

In Lich:

Goubeaud, Hild

In Braunsfels:

Böhm

In Marburg:

Möller, Oertel

## **10. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Oertel für die Arbeitsmöglichkeiten an seiner Klinik danken. Herrn Prof. Dr. Möller gebührt mein besonderer Dank für die hervorragende Betreuung, die wertvollen Anregungen und die Unterstützung bei der praktischen Ausführung der Arbeit. Ein Dankeschön geht auch an Herrn Dr. Scherag aus dem Institut für Biometrie der Philipps-Universität Marburg für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung der gewonnenen Daten. Den Kollegen von GeNeMove und EuroWilson danke ich für die hervorragende Kooperation. Besonders bedanken möchte ich mich bei allen Morbus Wilson-Patienten und deren Angehörigen, die bereit waren, an der Studie teilzunehmen. Ohne sie wäre die Durchführung der Arbeit nicht möglich gewesen. Ebenso danke ich dem M. Wilson-Verein für die wunderbare Kooperation bei der Gestaltung der Selbsthilfegruppen-Treffen. Zuletzt gilt ein Dank dem BMBF für die finanzielle Unterstützung des Projektes.